



РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

В НОМЕРЕ:

Прогностическое значение глобальной продольной деформации у пациентов с ГКМП

Особенности клинического течения и ремоделирования миокарда у мужчин и женщин с идиопатической ГКМП в пожилом возрасте

Аритмогенная дисплазия правого желудочка: особенности диагностики и лечения

Генетические маркеры миокардиального фиброза: возможность прогнозирования неблагоприятных исходов у больных аортальным стенозом

Миокардит как закономерный феномен у больных с первичным некомпактным миокардом: диагностика, лечение и влияние на исходы

Сравнительное исследование информативности неинвазивных методов диагностики воспалительных заболеваний миокарда

Патология грудного отдела аорты при дисплазии соединительной ткани

Синдром ALCAPA у взрослых

Гигантоклеточный миокардит на фоне ВИЧ-инфекции: фатальный тандем

В ФОКУСЕ:

Миокардиты, клапанные и некоронарогенные заболевания

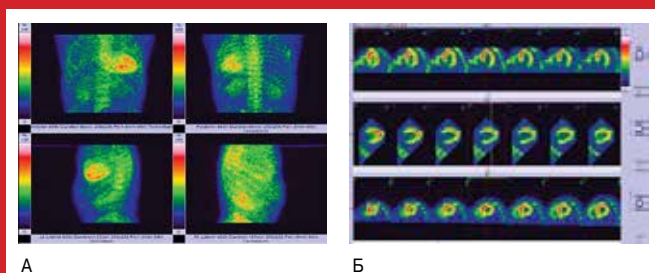
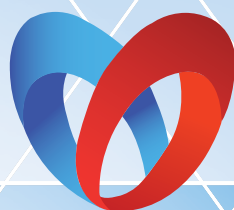


Рис. 4 (А, Б). Планарная сцинтиграфия (А) и однофотонная эмиссионная компьютерная томография сердца (Б).

Примечание: планарные сцинтиграммы грудной клетки в передней, задней и двух боковых проекциях (А). Отмечается гиперфиксация остеотропного радиофармацевтического препарата ^{99m}Tc -пирофосфата в проекции сердца. На сцинтитомограммах сердца (Б) отмечается повышенное накопление остеотропного РФП в миокарде левого и правого желудочков. См. на стр. 125.



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ 2018

25–28 СЕНТЯБРЯ 2018 ГОДА | МОСКВА

ЦЕНТР МЕЖДУНАРОДНОЙ ТОРГОВЛИ
МОСКВА, КРАСНОПРЕСНЕНСКАЯ НАБ., Д. 12

www.scardio.ru





РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

Зарегистрирован Комитетом РФ по печати
06.04.1998 г. Регистрационный № 017388

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

Журнал включен в **Перечень ведущих научных
журналов и изданий ВАК**

Журнал включен в **Scopus, WoS, EBSCO**

Российский индекс научного цитирования:
SCIENCE INDEX (2016) 3,996
импакт-фактор (2016) 0,932

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

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

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

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

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

Открытый доступ к архивам и текущим номерам

**Перепечатка статей возможна только
с письменного разрешения издательства**

**Ответственность за достоверность рекламных
публикаций несет рекламодатель**

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

Отдел распространения Гусева А. Е.
тел.: +7 (499) 324-22-34,
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Ответственный переводчик Таратухин Е. О.

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

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

© Российский кардиологический журнал

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 2 (154) 2018

издается с 1996 г.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

**ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР
НОМЕРА**

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

ШЕФ-РЕДАКТОР

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Карлен Адамян (Армения)
Стефан Анкер (Германия)
Салим Беркинбаев (Казахстан)
Владимир Габинский (США)
Рихард Чешка (Чешская республика)
Роберто Феррари (Италия)
Жан Шарль Фрушар (Франция)
Владимир Коваленко (Украина)
Равшанбек Курбанов (Узбекистан)

Адрес Редакции:

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

Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург)

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

Баранова Е. И. (Санкт-Петербург)

Морозова Е. Ю.

Таратухин Е. О.

Родионова Ю. В.

Рыжова Е. В.

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

Стивен Ленц (США)
Жильбер Массад (Франция)
Маркку Ниеминен (Финляндия)
Питер Нильсон (Швеция)
Джанфранко Парати (Италия)
Михаил Поповичи (Молдова)
Адам Торбицки (Польша)
Ярле Вааге (Норвегия)
Маркус Виигимаа (Эстония)

Издательство:

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



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Scientific peer-reviewed medical journal

Mass media registration certificate № 017388
dated 06.04.1998

Periodicity — 12 issues per year

Circulation — 7 000 copies

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

The Journal is included in Scopus, WoS, EBSCO

Russian Citation Index:
SCIENCE INDEX (2016) 3,996
Impact-factor (2016) 0,932

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

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

Submit a manuscript:
www.russjcardiol.elpub.ru

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

Open Access

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

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

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

Distribution department Guseva Anna
tel.: +7 (499) 324-22-34,
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Senior translator Taratukhin E. O.

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

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

© Russian Journal of Cardiology

RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

№ 2 (154) 2018

founded in 1996

EDITOR-IN-CHIEF

ASSOCIATE EDITORS

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

EXECUTIVE EDITOR OF THE ISSUE

SENIOR EDITOR

EXECUTIVE SECRETARY

MANAGING EDITORS

ADVISORY BOARD

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

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

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

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

Shlyakhto E. V. (St-Petersburg)

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

Baranova E. I. (St-Petersburg)

Morozova E. Yu.

Taratukhin E. O.

Rodionova Yu. V.

Ryzhova E. V.

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

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

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

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Обращение к читателям

5 Address to the readers

НОВОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

CLINICAL MEDICINE NEWS

Обзор зарубежных новостей клинической медицины

6 Clinical medicine updates: a review of international news

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

Комиссарова С. М., Захарова Е. Ю., Севрук Т. В.,
Устинова И. Б., Краско О. В.

Прогностическое значение глобальной продольной
деформации у пациентов с гипертрофической
кардиомиопатией

7 Komissarova S. M., Zakharova E. Yu., Sevruck T. V.,
Ustinova I. B., Krasko O. V.

Predictive value of the global longitudinal strain
in hypertrophic cardiomyopathy patients

Полякова А. А., Баранова Е. И., Семернин Е. Н.,
Крутиков А. Н., Мельник О. В., Пыко С. А., Давыдова В. Г.,
Костарева А. А., Гудкова А. Я.

Гендерные различия клинического течения
и ремоделирования сердца при идиопатической
гипертрофической кардиомиопатии в пожилом возрасте

13 Polyakova A. A., Baranova E. I., Semernin E. N., Krutikov A. N.,
Melnik O. V., Pyko S. A., Davydova V. G., Kostareva A. A.,
Gudkova A. Ya.

Gender differences of clinical manifestation and cardiac
remodeling in idiopathic hypertrophic cardiomyopathy in
elderly patients

Лутохина Ю. А., Благова О. В., Недоступ А. В., Шестак А. Г.,
Заклязьминская Е. В.

Клинические формы (классификация) аритмогенной
дисплазии правого желудочка: особенности диагностики
и лечения

19 Lutokhina Yu. A., Blagova O. V., Nedostup A. V., Shestak A. G.,
Zaklyazminskaya E. V.

Clinical types (classification) of the right ventricle
arrhythmogenic dysplasia: specifics of diagnostics and
management

Типтева Т. А., Чумакова О. С., Бровкин А. Н., Никитин А. Г.,
Резниченко Н. Е., Затеишчиков Д. А.

Генетические маркеры миокардиального фиброза:
возможность прогнозирования неблагоприятных исходов
у больных аортальным стенозом

32 Tipteva T. A., Chumakova O. S., Brovkin A. N., Nikitin A. G.,
Reznichenko N. E., Zateyshchikov D. A.

Genetic markers of myocardial fibrosis: opportunity
to predict adverse outcomes in aortic stenosis

Иртыга О. Б., Жидулева Е. В., Муртазалиева П. М.,
Сибэгатуллина Ю. С., Крук Л. П., Солнцев В. Н.,
Шишкова А. А., Малашичева А. Б., Моисеева О. М.

Роль системы остеопротегерина /rankl/rank в патогенезе
аортального стеноза

39 Irtyuga O. B., Zhiduleva E. V., Murtazaliev P. M.,
Sibagatullina Yu. S., Kruk L. P., Solntsev V. N.,
Shishkova A. A., Malashicheva A. B., Moiseeva O. M.

The role of osteoprotegerin system /rankl/rank
in pathogenesis of aortic stenosis

Благова О. В., Павленко Е. В., Вариончик Н. В.,
Недоступ А. В., Седов В. П., Коган Е. А., Зайденов В. А.,
Куприянова А. Г., Донников А. Е., Кадочникова В. В.,
Гагарина Н. В., Мершина Е. А., Синицын В. Е., Поляк М. Е.,
Заклязьминская Е. В.

Миокардит как закономерный феномен у больных
с первичным некомпактным миокардом: диагностика,
лечение и влияние на исходы

44 Blagova O. V., Pavlenko E. V., Varionchik N. V.,
Nedostup A. V., Sedov V. P., Kogan E. A., Zaydenov V. A.,
Kupriyanova A. G., Donnikov A. E., Kadochnikova V. V.,
Gagarina N. V., Meršina E. A., Sinitsyn V. E., Polyak M. E.,
Zaklyazminskaya E. V.

Myocarditis as a legitimate phenomenon in non-compaction
myocardium: diagnostics, management and influence
on outcomes

Титов В. А., Игнатиева Е. С., Митрофанова Л. Б.,
Рыжкова Д. В., Зверев Д. А., Лебедев Д. С.,
Моисеева О. М.

Сравнительное исследование информативности
неинвазивных методов диагностики воспалительных
заболеваний миокарда

53 Titov V. A., Ignatieva E. S., Mitrofanova L. B.,
Ryzhkova D. V., Zverev D. A., Lebedev D. S.,
Moiseeva O. M.

Comparative study of significance of non-invasive diagnostic
methods in inflammatory diseases of the heart

Заславская Е. Л., Морозов А. Н., Ионин В. А., Ма И.,
Нифонтов С. Е., Баранова Е. И., Яшин С. М., Шляхто Е. В.

Роль трансформирующего фактора роста бета-1
и галектина-3 в формировании фиброза левого
предсердия у пациентов с пароксизмальной формой
фибрилляции предсердий и метаболическим синдромом

60 Zaslavskaya E. L., Morozov A. N., Ionin V. A., Ma I.,
Nifontov S. E., Baranova E. I., Yashin S. M., Shlyakhto E. V.

The role of transforming growth factor beta-1 and galectin-3
in formation of the left atrium fibrosis in patients with
paroxysmal atrial fibrillation and metabolic syndrome

МНЕНИЕ ПО ПРОБЛЕМЕ

Благова О. В., Недоступ А. В., Заклязьминская Е. В.
Эффективность кардиовертеров-дефибрилляторов
в профилактике внезапной смерти и снижении общей
летальности у больных с синдромом дилатационной
кардиомиопатии: дифференцированный подход

Нечаева Г. И., Семенова Е. В., Семенкин А. А.,
Друк И. В., Конев В. П., Чиндарева О. И., Живилова Л. А.,
Логинова Е. Н., Ткаченко Т. В.
Патология грудного отдела аорты при дисплазии
соединительной ткани

OPINION ON A PROBLEM

67 Blagova O. V., Nedostup A. V., Zaklyazminskaya E. V.
Efficacy of cardioverter-defibrillators in prevention of sudden
death and overall mortality decrease in patients with
the syndrome of dilation cardiomyopathy: differential
approach

80 Nechaeva G. I., Semenova E. V., Semenkina A. A., Druk I. V.,
Konev V. P., Chindareva O. I., Zhivilova L. A., Loginova E. N.,
Tkachenko T. V.
Pathology of thoracic aorta in connective tissue dysplasias

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Кобалава Ж. Д., Виллевалде С. В., Багманова Н. Х.,
Батюшин М. М., Орлова Г. М.
Распространенность маркеров хронической болезни
почек у пациентов с артериальной гипертензией
в зависимости от наличия сахарного диабета: результаты
эпидемиологического исследования ХРОНОГРАФ

Баев В. М., Агафонова Т. Ю.
Положительные клинические эффекты м-холинолитика
при идиопатической артериальной гипотензии

CLINIC AND PHARMACOTHERAPY

91 Kobalava Zh. D., Villevalde S. V., Bagmanova N. Kh.,
Batyushin M. M., Orlova G. M.
The prevalence of chronic kidney disease markers in arterial
hypertension patients and relation with diabetes: results
of epidemiological study KHRONOGRAPH

102 Baev V. M., Agafonova T. Yu.
Positive clinical effects of an m-cholinolytic in idiopathic
arterial hypotension

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Васильцева О. Я., Бощенко А. А., Горлова А. А., Гладких Н. Н.,
Завадовский К. В., Винтизенко С. И., Козлов Б. Н.
Синдром ALCAPA у взрослых

Шляхто Е. В., Полякова А. А., Семернин Е. Н., Крутиков А. Н.,
Оксас А. Е., Цой У. А., Далматова А. Б., Белоусова Л. В.,
Костарева А. А., Гринева Е. Н., Гудкова А. Я.
Акромегалическая кардиомиопатия с динамической
обструкцией выносящего тракта левого желудочка

Гудкова А. Я., Полякова А. А., Амелин А. В.,
Моисеева О. М., Крутиков А. Н., Тишкова В. М.,
Грозов Р. В., Рыжкова Д. В., Макурова Т. В.,
Костарева А. А., Семернин Е. Н., Шляхто Е. В.
Не VAL30MET-транстиретиновая амилоидная
кардиомиопатия. Обзор сведений литературы
и клиническое наблюдение

Никулина С. Ю., Шестерня П. А., Кириченко А. К.,
Чернова А. А., Брусенцов Д. А., Шульман В. А.
Гигантоклеточный миокардит на фоне ВИЧ-инфекции:
фатальный тандем

CLINICAL CASES

107 Vasil'tseva O. Ya., Boshchenko A. A., Gorlova A. A.,
Gladkikh N. N., Zavadovsky K. V., Vintizenko S. I., Kozlov B. N.
The ALCAPA syndrome in adults

115 Shlyakhto E. V., Polyakova A. A., Semernin E. N.,
Krutikov A. N., Oksas A. E., Tsoy U. A., Dalmatova A. B.,
Belousova L. V., Kostareva A. A., Grineva E. N., Gudkova A. Ya.
Acromegalic cardiomyopathy with dynamic obstruction
of the left ventricle outflow tract

121 Gudkova A. Ya., Polyakova A. A., Amelin A. V.,
Moiseeva O. M., Krutikov A. N., Tishkova V. M.,
Grozov R. V., Ryzhkova D. V., Makurova T. V.,
Kostareva A. A., Semernin E. N., Shlyakhto E. V.
Non-VAL30MET-transthyretin amyloid cardiomyopathy.
Literature review and clinical case

129 Nikulina S. Yu., Shesternya P. A., Kirichenko A. K.,
Chernova A. A., Brusentsov D. A., Shulman V. A.
Giant cell myocarditis in HIV infection: a fatal tandem

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Гоголашвили Н. Г.
Аторвастатин — 20 лет в борьбе за жизнь

LITERATURE REVIEW

134 Gogolashvili N. G.
Atorvastatin — 20 years in the struggle for life

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

ПРАВИЛА ПУБЛИКАЦИИ АВТОРСКИХ МАТЕРИАЛОВ (2017):
<http://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>

Уважаемые коллеги!

Данный номер журнала посвящен некоронарогенной патологии миокарда и редким заболеваниям сердечно-сосудистой системы. Традиционно журнал открывается обзором зарубежных новостей клинической медицины.

Проблема кардиомиопатий по праву занимает центральное место в журнале, так как, считавшиеся ранее редкими, эти заболевания все чаще диагностируются и, в условиях современной высокотехнологичной персонифицированной медицины врач должен выбирать оптимальную тактику лечения пациентов с кардиомиопатиями. Передовая статья журнала посвящена оценке глобальной продольной деформации методом 2 D Strain для прогнозирования неблагоприятных событий (внезапной сердечной смерти, жизнеугрожающих аритмий), обусловленных прогрессированием хронической сердечной недостаточности, при гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП).

В другой оригинальной статье анализируются гендерные особенности ремоделирования сердца и клинического течения ГКМП у больных пожилого возраста. Авторы статьи обращают внимание клиницистов на нередкое сочетание генетически детерминированной патологии — ГКМП с приобретенными заболеваниями сердечно-сосудистой системы, в частности, с ишемической болезнью сердца у пожилых пациентов мужского пола. Вместе с тем, у женщин пожилого возраста нередко регистрируется обструктивная форма ГКМП и дилатационная фаза заболевания.

Заслуживает особого внимания публикация, посвященная классификации аритмогенной дисплазии правого желудочка. Авторы, основываясь на данных длительного проспективного наблюдения за большой когортой пациентов, обоснованно разделяют заболевание на 4 формы в зависимости от клинического течения и прогноза пациентов.

Оригинальное исследование посвящено оценке эффективности имплантации кардиовертеров-дефибрилляторов в профилактике внезапной смерти и снижения летальности у пациентов с дилатационной кардиомиопатией.

Несколько публикаций посвящено проблеме аортального стеноза — наиболее частого приобретенного порока сердца у взрослых. Представляют большой интерес оригинальные статьи, в которых обсуждается роль системы остеопогерины/RANKL/RANK в формировании кальцификации аортального клапана и прогностическое значение генетических маркеров фиброза у больных с аортальным стенозом.

Д.м.н., профессор
Баранова Елена Ивановна



Проблема диагностики и лечения миокардитов вызывает наибольшие диагностические трудности в клинической практике кардиологов. Клинцистов, безусловно, заинтересует статья, посвященная оценке информативности неинвазивных методов диагностики воспалительных заболеваний миокарда. Известно, что «золотым стандартом» диагностики миокардита является эндомикардиальная биопсия. Результаты исследования еще раз доказывают, что клинические и рутинные лабораторные тесты малоинформативны, магнитно-резонансная томография наиболее чувствительна при остром миокардите, а при хроническом течении заболевания чувствительность метода зависит от активности воспаления. В журнале приведены интересные клинические наблюдения, описывающие развитие миокардита у пациента с некомпактным миокардом левого желудочка, гигантоклеточного миокардита на фоне ВИЧ-инфекции.

Аритмологов заинтересует публикация о роли циркулирующих в крови маркеров фиброза галектина-3 и трансформирующего фактора роста-бета1 в формировании фиброза миокарда предсердий у пациентов с фибрилляцией предсердий и метаболическим синдромом.

В наблюдательной неинтервенционной программе ХРОНОГРАФ изучена распространенность маркеров хронической болезни почек (ХБП) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) с сахарным диабетом и без диабета. Авторы обращают внимание читателей на тот факт, что при АГ распространенность маркеров ХБП высока независимо от наличия сахарного диабета, однако сочетание АГ с сахарным диабетом является предиктором очень высокого риска прогрессирования ХБП.

Традиционно редакционная коллегия значительное внимание уделяет проблемам фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний. Завершает номер журнала обзор результатов клинических исследований и опыт 20-летнего применения аторвастатина в клинической практике.

ОБЗОР ЗАРУБЕЖНЫХ НОВОСТЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Крупный международный мета-анализ был посвящён показателю “дверь-баллон” при первичном чрескожном вмешательстве в связи с инфарктом миокарда с подъёмом ST (STEMI). Foo, et al. (2018) проанализировали данные 300 тыс. пациентов в 32 исследованиях. Показано, что в целом более продолжительный период “дверь-баллон” взаимосвязан с большей частотой нежелательных явлений у пациентов. Тем не менее, связь эта нелинейна, у неё существуют модификаторы догоспитального этапа. Авторы предполагают, что отсутствие явного популяционного эффекта при всё большем сокращении времени “дверь-баллон” (как в США) связано с дополнительными факторами.

(По данным: *Heart BMJ*, 2018)

Приводятся данные исследования взаимосвязи развития деменции и наличия врождённого порока сердца. Bagge, et al. (2018) наблюдали взрослых пациентов с диагностированным ВПС в период с 1963 по 2012гг. К 80 годам у 4% из 10,6 тыс. лиц с ВПС развилась деменция. Отношение рисков оказалось 1,4 для лиц с ВПС без экстракардиальных дефектов и 2,0 для лиц с тяжёлыми пороками. Был высок риск раннего (<65 лет) начала деменции: 2,6, тогда как для позднего начала отношение рисков было 1,3.

(По данным: *Circulation*, 2018)

Американские авторы, Fanaroff, et al. (2018) обращаются к вопросу антитромбоцитарной терапии после инфаркта миокарда в случае возвратной ишемии. В исследовании TRANSLATE-ACS изучены данные 12365 пациентов после ИМ и чрескожного вмешательства. У 11% в течение года были ишемические эпизоды. Фактором, ассоциированным с интенсификацией антитромбоцитарной терапии препаратами — антагонистами АДФ-рецепторов, был повторный инфаркт миокарда и тромбоз стента, однако и в этих случаях интенсификация была в 14% и 40% случаях, соответственно. Её вероятность была ниже с более старшим возрастом и более поздним повторным событием.

(По данным: *J Am Heart Assoc*, 2018)

Американские авторы, Cohen, et al. (2018) делают вывод о том, что статины предохраняют от образования камней в почках. В их исследование баз данных было включено 101 тыс. пациентов с диагностированной дислипидемией и никогда ранее не принимавших статины. Отслеживание данных продолжалось с 2009 по 2015гг. Показано, что среди пациентов без анамнеза уролитиаза, начавших приём статинов, шанс иметь уролитиаз был ниже, чем у не принимающих статины. Протективный эффект был ещё выше у лиц с анамнезом уролитиаза. Механизм такой связи пока непонятен, как указывают авторы.

(По данным: *Urology*, 2018)

В Китае проведено исследование связи загрязнения воздуха в жилых сельских районах и развития артериальной гипертензии, а также жёсткости артерий у женщин. Baumgartner, et al. (2018) включили 205 сельских жительниц в возрасте 27–86 лет. Изучали степень загрязнения воздуха твёрдыми частицами и АД. Для женщин старше 50 лет показана взаимосвязь между экспозицией твёрдых частиц и повышением АД (систолического брахиального — на 3,5 мм рт.ст., центрального — на 4,4 мм рт.ст.; диастолического центрального — на 1,3 мм рт.ст.), более высоким пульсовым давлением, а также меньшей амплификацией пульсового давления. Для скорости пульсовой волны связей не обнаружено.

(По данным: *Heart BMJ*, 2018)

Показано, что шкалы сердечно-сосудистого риска, разработанные для общей популяции, недооценивают риск у ВИЧ-инфицированных. Triant, et al. (2018) исследовали основанную на Фремингемском исследовании шкалу в когорте 1280 ВИЧ-инфицированных мужчин в течение 4,4 лет (медиана). Случилось 80 событий с пятилетней частотой 16,7 на 1000 человеколет. Выявленный риск превосходил прогнозируемый риск по всем функциям и большинству децилей прогнозируемого риска. Рекалибровка шкал не повысила точность. Авторы заключают, что в шкалы нужно включать факторы риска специфические для ВИЧ-инфицированных.

(По данным: *Circulation*, 2018)

Международная группа исследователей, Tikhonoff, et al. (2018), изучала взаимосвязь риска развития фибрилляции предсердий (ФП) с показателями мониторингирования артериального давления (АД). Было произведено мониторингирование АД в течение дня почти 4 тыс. участников, включая 24-часовое у 2,8 тыс. Наблюдение продолжалось 14 лет. Всего в анализ вошло 59 тыс. человеко-лет, а ФП развилась у 143 участников. После анализа установлено, что на каждое стандартное отклонение систолического АД выше исходного риск развития ФП растёт на 27% для 24-часового, на 22% для дневного и на 20% для ночного. Авторы заключают, что систолическое АД является значимым предиктором развития ФП в популяции.

(По данным: *Heart BMJ*, 2018)

Авторы из Бразилии изучали связь отношения АпоВ/АпоА1 и сердечно-сосудистого риска у детей. Оценивались антропометрические показатели и образ жизни, социально-экономические параметры. Была обнаружена прямая корреляция между числом сердечно-сосудистых факторов риска и отношением АпоВ/АпоА1, независимо от пола. При более высоком соотношении были выше степень избыточной массы тела, общее и центральное ожирение, нарушенный липидный профиль.

(По данным: *J Pediatr*, Rio J, 2018)

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ГЛОБАЛЬНОЙ ПРОДОЛЬНОЙ ДЕФОРМАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ

Комиссарова С. М.¹, Захарова Е. Ю.¹, Севрук Т. В.¹, Устинова И. Б.¹, Красько О. В.²

Цель. Оценить прогностическую роль снижения глобальной продольной деформации как предиктора неблагоприятных исходов в большой когорте пациентов с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП).

Материал и методы. Обследовано 262 пациента с ГКМП (162 мужчин и 100 женщин) в возрасте от 16 до 79 лет (медиана 48 лет), которым помимо традиционных эхокардиографических показателей, регистрировали 2D Strain и определяли показатель глобальной продольной деформации. Клинические конечные точки включали в себя: смертность, связанную с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и госпитализацию по поводу прогрессирования ХСН.

Результаты. За период наблюдения (медиана наблюдения 2,5 (0,2...5,1) лет у 11 из 262 (4,2%) пациентов с ГКМП были зарегистрированы неблагоприятные исходы: внезапная сердечная смерть (ВСС) развилась у 3 пациентов, ВСС с успешной реанимацией и имплантацией кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) — у 1 пациента, срабатывание ИКД по поводу устойчивой желудочковой тахикардии — у 2 пациентов, летальный исход вследствие прогрессирования ХСН до «конечной стадии» — у 5 пациентов, госпитализация в связи с прогрессированием симптомов ХСН до III ФК — у 16 пациентов. Многофакторный анализ показал, что независимыми факторами риска летального исхода и госпитализации от прогрессирования ХСН являлись следующие характеристики: снижение глобальной продольной деформации <13% (ОР 28,5; 95% ДИ 2,9-278, $p=0,004$), наличие эпизодов ФП (ОР 3,3; 95% ДИ 1,2-8,9, $p=0,02$) и наличие ФК ХСН III-IV NYHA (ОР 4,2; 95% ДИ 1,2-14,9, $p=0,028$).

Заключение. Показатель глобальной продольной деформации ассоциирован с развитием неблагоприятных событий, связанных с прогрессированием ХСН при ГКМП и может быть применен для идентификации пациентов с высоким риском развития прогрессирования ХСН с неблагоприятным исходом.

Российский кардиологический журнал 2018, 2 (154): 7–12
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-2-7-12>

Ключевые слова: гипертрофическая кардиомиопатия, глобальная продольная деформация, прогноз неблагоприятных событий.

¹Республиканский научно-практический центр Кардиология, Минск; ²ГНУ Объединенный институт проблем информатики НАН Беларуси, Минск, Беларусь.

Комиссарова С. М.* — д.м.н, доцент, в.н.с. лаборатории хронической сердечной недостаточности, Захарова Е. Ю. — м.н.с. лаборатории хронической сердечной недостаточности, Севрук Т. В. — зав. отделением функциональной диагностики, Устинова И. Б. — врач отделения функциональной диагностики, Красько О. В. — к.м.н, в.н.с. лаборатории биоинформатики.

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

ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, 2D Strain — технология двухмерной деформации, GLS — глобальная продольная деформация, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ВСС — внезапная сердечная смерть, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 05.06.2017

Рецензия получена 07.07.2017

Принята к публикации 20.10.2017

PREDICTIVE VALUE OF THE GLOBAL LONGITUDINAL STRAIN IN HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY PATIENTS

Komissarova S. M.¹, Zakharova E. Yu.¹, Sevruk T. V.¹, Ustinova I. B.¹, Krasko O. V.²

Aim. To evaluate prognostic role of the decrease of global longitudinal strain as a predictor of adverse outcomes in a large cohort of hypertrophic cardiomyopathy patients (HCM).

Material and methods. Totally, 262 HCM patients investigated (162 males, 100 females) at the age 16-79 y.o. (median 48 y.o.), who, together with routine echocardiographical parameters, underwent registration of 2D Strain and estimation of the value of global longitudinal deformity. Clinical endpoints included mortality related to chronic heart failure (CHF) and hospitalization for CHF progression.

Results. During the follow-up (median 2,5 (0,2...5,1) years) in 11 among 262 patients (4,2%) with HCM, there were adverse outcomes registered: sudden cardiac death (SCD) in 3 patients, resuscitated SCD and implanted cardioverter (ICD) — 1 patient, ICD shocks due to sustained ventricular tachycardia — in 2 patients, fatal outcome due to progression of CHF to an end stage — 5 patients, hospitalization due to CHF progression to III FC — 16 patients. Multifactorial analysis showed that independent factors for fatal outcome and hospitalization were the

following: decrease of global longitudinal strain <13% (HR 28,5; 95% CI 2,9-278, $p=0,004$), AF episodes (HR 3,3; 95% CI 1,2-8,9, $p=0,02$) and CHF of III-IV FC NYHA (HR 4,2; 95% CI 1,2-14,9, $p=0,028$).

Conclusion. The value of global longitudinal strain is associated with the development of adverse events related to progression of CHF in HCM and might be applied in identification of patients with high risk of adverse CHF progression.

Russ J Cardiol 2018, 2 (154): 7–12
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-2-7-12>

Key words: hypertrophic cardiomyopathy, global longitudinal strain, adverse events prediction.

¹Republic Scientific and Practical Center "Cardiology", Minsk; ²SSI United Institute of Informatics Problems, Minsk, Belarus.

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) является генетически детерминированным заболеванием миокарда с неуклонно прогрессирующим течением и высоким риском развития жизнеугрожающих аритмий [1]. Наиболее грозным осложнением ГКМП

является внезапная сердечная смерть (ВСС). Ежегодная смертность пациентов, страдающих ГКМП, в результате ВСС составляет 3–6% для детей и подростков и 2–4% для взрослых [2]. Совершенствование диагностики и лечения изменило естественное течение

ние ГКМП и в настоящее время неблагоприятные исходы заболевания связаны с прогрессированием хронической сердечной недостаточности (ХСН) [3]. Пациенты с выраженной систолической дисфункцией легко определяются с помощью современных визуализирующих технологий. Однако таких пациентов небольшое число в структуре неблагоприятных исходов заболевания. В настоящее время в клинической практике используются более чувствительные маркеры систолической дисфункции, такие как магнитно-резонансная томография (МРТ) с отсроченным контрастированием гадолинием [4] и определение уровней предшественника натрий-уретического пептида (Nt-proBNP) [5] для идентификации пациентов с риском осложнений и фатальных желудочковых аритмий. К числу наиболее перспективных с клинической точки зрения технологий, позволяющих оценить глобальную и региональную функцию миокарда у пациентов с ГКМП, относится технология двухмерной деформации (2D Strain или 2D Speckle tracking) [6]. Оценка глобальной продольной деформации методом 2D Strain в трех апикальных позициях легко выполнима в клинических условиях в дополнение к традиционным показателям, рекомендованным объединенными рекомендациями Американского эхокардиографического общества и Европейской ассоциации эхокардиографии по количественной оценке структуры и функции камер сердца при ГКМП [7]. В ряде исследований было показано, что уменьшение глобальной продольной деформации является ранним признаком систолической дисфункции у пациентов с ГКМП даже при наличии сохраненной ФВ ЛЖ [6]. В нескольких исследованиях проводилась оценка прогностической значимости глобальной продольной деформации в небольших выборках пациентов с ГКМП [8, 9], но эти данные неоднозначны.

Цель исследования: оценить прогностическую роль снижения глобальной продольной деформации как предиктора неблагоприятных исходов в большой когорте пациентов с ГКМП.

Материал и методы

С января 2013г по январь 2017г в РНПЦ “Кардиология” находились под наблюдением 345 пациентов с ГКМП в возрасте от 16 до 72 лет (медиана возраста 47 лет, 199 мужчин и 146 женщин). Диагноз ГКМП устанавливали на основе рекомендации ESC 2014г при наличии максимальной толщины стенки ЛЖ более 15 мм, при отсутствии других сердечно-сосудистых и системных заболеваний [10]. Пациентов не включали в исследование, если они: 1) были в возрасте младше 16 лет на момент включения в исследование; 2) имели персистирующую или перманентную формы фибрилляции предсердий (ФП); 3) были с выполненными миоэпектомией и/или протези-

рованием клапанов сердца до включения в исследование; 4) были с имплантированными ЭКС или ИКД до включения в исследование; 5) при невозможности выполнения исследования в режиме недоплерографической оценки продольной деформации миокарда 2D Strain (плохое ультразвуковое окно, деформация грудной клетки и другие причины).

Окончательная когорта состояла из 262 пациентов (162 мужчин и 100 женщин) в возрасте от 16 до 79 лет (медиана возраста 48 лет), медиана наблюдения 2,5 лет (от 2 месяцев до 5,1 года).

Всем пациентам, включенным в исследование, проводилось комплексное клиническое и инструментальное обследование. Структурные и гемодинамические параметры сердца исследовали методом ЭхоКГ на сканере экспертного класса IE-33 фирмы PHILIPS и Vivid 7 фирмы General Electric. Эхокардиографическое исследование проводилось согласно объединенным рекомендациям Американского эхокардиографического общества и Европейской ассоциации эхокардиографии по количественной оценке структуры и функции камер сердца [7]. Передне-задний линейный размер левого предсердия (ЛП) измерялся из парастеральной позиции по длинной оси ЛЖ в М-режиме под контролем В-режима или в В-режиме. Объем ЛП измерялся из апикальной четырехкамерной позиции методом Симпсон. Объем ЛП соотносился к площади поверхности тела (ППТ) и определялся как индекс объема ЛП (ОЛП/ППТ мл/м²). В качестве показателей степени выраженности гипертрофии ЛЖ измеряли толщину миокарда межжелудочковой перегородки (ТМЖП), задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ) и индекс массы миокарда ЛЖ (ИММ ЛЖ). Измеряли также конечный систолический и диастолический объемы (КДО и КСО) ЛЖ и фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). Определяли наличие обструкции выносящего тракта ЛЖ (ВТЛЖ). Состояние диастолической функции ЛЖ оценивали с помощью импульсного доплеровского исследования трансмитрального кровотока, кровотока в легочных венах и тканевого доплеровского исследования диастолического подъема основания ЛЖ. Определяли отношение (Е/Em) как отношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения (Е) к максимальной скорости диастолического подъема основания ЛЖ в раннюю диастолу в латеральном отделе митрального кольца (Em); измеряли скорость трикуспидальной регургитации. Выраженность митральной регургитации оценивалась полуколичественно методом цветного доплеровского картирования кровотока из парастеральной позиции по длинной и короткой оси, из верхушечной 4-камерной, 2-камерной позиции и позиции длинной оси ЛЖ.

Измерения продольной деформации миокарда недоплеровским методом (2D Strain) проводились

в трех апикальных позициях (апикальной четырехкамерной, апикальной двухкамерной позициях и позиции длинной оси ЛЖ) на ультразвуковой системе экспертного класса Vivid 7 Dimension (General Electric, США) согласно рекомендациям ASE [11]. Показатели глобального продольного 2D Strain были проанализированы по 17-сегментной модели (6 базальных, 6 средних и 5 апикальных сегментов). Область интереса определяли в конце диастолы (пик комплекса QRS) по эндокардиальной и эпикардиальной границам для получения усредненных результатов по всей толще миокарда. Временные интервалы определялись автоматически от зубца R на электрокардиограмме. Конечно-систолическую продольную деформацию измеряли в момент закрытия аортального клапана. По каждому из сегментов автоматически в соответствующем цвете получали значения деформации. Для получения глобальной деформации вычисляли средние значения перечисленных параметров по трем апикальным позициям (по 17 сегментам ЛЖ). Продольная деформация имеет отрицательное значение, выражается в процентах от исходной длины волокна. При описании показателя глобальной продольной деформации (GLS) рассматривали абсолютное значение.

При суточном мониторингировании ЭКГ (СМ ЭКГ) оценивали количество желудочковых экстрасистол, наличие эпизодов неустойчивой желудочковой тахикардии (НЖТ) и фибрилляции предсердий (ФП), продолжительность корригированного интервала QT (QTc) и дисперсию интервала QT (QTd).

Пациенты наблюдались через 6 и 12 месяцев под контролем ЭхоКГ-исследования, ЭКГ и СМ ЭКГ. Симптомные пациенты с ГКМП принимали бета-адреноблокаторы (88%), антагонисты кальция (2%), антагонисты рецепторов ангиотензина II (53,5%), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (23,5%), верошпирон (48,5%), варфарин (20%). Бессимптомные пациенты (8,9%) не принимали никаких препаратов. Имплантация кардиовертера-дефибрилятора (ИКД) проводилась пациентам при возникновении внезапной остановки сердца и успешной реанимации или постоянной желудочковой тахикардии, или с целью первичной профилактики ВСС у пациентов высокого риска, включая пациентов с ФВ ЛЖ <50%. Ресинхронизирующая терапия (СРТ-Д) проводилась у пациентов с систолической дисфункцией и расширением комплекса QRS >120 мс.

Конечные точки исследования. Клинические конечные точки включали в себя: 1) смертность, связанную с ХСН; 2) госпитализацию по поводу прогрессирования ХСН.

ХСН-связанная смерть определялась как смерть, связанная с декомпенсацией функции сердца и прогрессированием заболевания. Конкурирующим исходом являлась ВСС.

Статистический анализ. Количественные показатели исследования представлены медианой и размахом. Качественные показатели представлены частотами и процентами.

Для оценки влияния показателей на наступление неблагоприятных событий, ассоциированных с ХСН, использовался анализ конкурирующих рисков на базе модели Файна и Грея [12]. Однофакторный анализ проводился по модели для каждого показателя. Далее определялся уровень каждого показателя, ассоциированного с неблагоприятным исходом, на основе алгоритма максимального ранга и статистики [13]. При многофакторном анализе исследовались уровни показателей, статистически значимые в однофакторном анализе также на базе модели Файна и Грея, затем был использован метод пошагового исключения на базе ВИС критерия [14] для предотвращения переобучения модели.

Для окончательной модели рассчитано отношение рисков (ОР) как экспоненциальное преобразование соответствующих коэффициентов регрессии. Доверительные интервалы для ОР рассчитывались также как экспоненциальное преобразование соответствующих доверительных интервалов коэффициентов регрессии.

Все расчеты проводились в статистическом пакете R, версия 3.3.2 с использованием пакетов survival. Уровень статистической значимости в исследовании принимался как $p < 0,05$.

Результаты

Исходные данные пациентов, включенных в исследование на момент регистрации технологии 2D Strain, представлены в таблице 1.

Среди 262 пациентов с ГКМП у 54 (20,6%) пациентов уже при исходном обследовании выявили наличие симптомов ХСН ФК III-IV NYHA. Прогрессирование симптомов ХСН до ФК III-IV NYHA у 42 (16,0%) пациентов с ГКМП происходило при наличии сохраненной систолической функции (ФВ ЛЖ >50%) и лишь у 12 (4,6%) пациентов сопровождалось систолической дисфункцией (ФВ ЛЖ <50%). У 79 (30,1%) пациентов определили выраженную митральную регургитацию (III-IV степени).

За период наблюдения (медиана наблюдения 2,5 (0,2...5,1) лет у 11 из 262 (4,2%) пациентов с ГКМП были зарегистрированы неблагоприятные исходы: ВСС развилась у 3 пациентов, ВСС с успешной реанимацией и имплантацией ИКД — у 1 пациента, срабатывание ИКД по поводу устойчивой желудочковой тахикардии — у 2 пациентов, летальный исход вследствие прогрессирования ХСН до “конечной стадии” — у 5 пациентов, госпитализация в связи с прогрессированием симптомов ХСН до III ФК — у 16 пациентов.

С целью определения предикторов неблагоприятных исходов, связанных с ХСН-летальностью

Таблица 1

Исходные клинико-демографические и инструментальные показатели у пациентов с ГКМП

Характеристики	N=262
Возраст пациентов, включенных в исследование, медиана (размах)	48 (16...79)
Пол:	
Муж, n (%)	162 (61,8)
Жен, n (%)	100 (38,2)
ФК СН NYHA	
I, n (%)	88 (33,6)
II, n (%)	120 (45,8)
III-IV, n (%)	54 (20,6)
Наличие семейной формы, n (%)	99 (43,6)
Наличие синкопальных состояний, n (%)	44 (16,8)
Наличие эпизодов НЖТ, n (%)	74 (28,2)
Наличие ФП, n (%)	
Пароксизмальная	25 (9,5)
Постоянная	15 (5,7)
ЭхоКГ-данные	
ЛП, мм, медиана (размах)	43 (24...64)
ОЛП/ППТ, медиана (размах)	43 (21...106)
КДО, мл, медиана (размах)	108 (11...255)
КСО, мл, медиана (размах)	39 (5...121)
ФВ ЛЖ, %, медиана (размах)	64 (32...98)
ММЛЖ, г, медиана (размах)	326 (115...990)
ИММ, г/м ² , медиана (размах)	162 (67...421)
ГД ВТЛЖ, мм рт.ст. макс, медиана (размах)	22 (2...165)
Число пациентов с ГД ВТЛЖ >30 мм рт.ст.	100 (38,2)
Е/Ем, медиана (размах)	11 (1...25)
Число пациентов с митральной регургитацией III-IV, n (%)	79 (30,1)
Глобальная продольная деформация, %, медиана (GLS) (размах)	15,5 (5,4...26,1)

и госпитализацией в связи с прогрессированием ХСН, был проведен однофакторный регрессионный анализ (табл. 2). В связи с малочисленностью ВСС-связанных событий анализ риска неблагоприятных исходов, связанных с ВСС, не проводился.

Все представленные выше показатели, которые были статистически значимы в однофакторном регрессионном анализе, были включены в многофакторный анализ и определены их пороговые значения.

При многофакторном анализе независимыми факторами, связанными с прогрессированием ХСН-связанных неблагоприятных событий (летальный исход и госпитализация), являлись следующие характеристики: GLS <13% (ОР 28,5; 95% ДИ 2,9-278, $p=0,004$), наличие эпизодов ФП (ОР 3,3; 95% ДИ 1,2-8,9, $p=0,02$) и наличие ФК ХСН III-IV (ОР 4,2; 95% ДИ 1,2-14,9, $p=0,028$) (табл. 3).

На кривой кумулятивной инцидентности показана наибольшая вероятность развития неблагоприятного исхода за период наблюдения (рис. 1).

Таблица 2

Однофакторный анализ риска летального исхода от ХСН и госпитализации от прогрессирования ХСН

Факторы	ОР (95% ДИ)	p
Возраст, лет	1,04 (0,99-1,09)	0,12
Пол: муж vs жен	1,98 (0,72-5,5)	0,19
Предшествующая ФП	12,5 (5-32)	<0,001
ФК ХСН III-IV NYHA	18,3 (6,4-53)	<0,001
Наличие НЖТ	4,9 (2-12)	<0,001
ФВ ЛЖ, %	0,9 (0,86-0,94)	<0,001
ОЛП/ППТ, мл/м ²	1,06 (1,04-1,08)	<0,001
ГД ВТЛЖ, макс	0,98 (0,96-1,0)	0,072
Е/Ем	1,14 (1,03-1,27)	0,015
Выраженная МР III-IV	2,68 (1,15-6,3)	0,023
GLS, %	0,63 (0,56-0,7)	<0,001

Таблица 3

Многофакторный анализ риска летального исхода от ХСН и госпитализации от прогрессирования ХСН

Факторы	ОР (95% ДИ)	p
GLS, % <13%	28,5 (2,9-278)	0,004
Наличие ФП	3,3 (1,2-8,9)	0,02
ФК ХСН III-IV NYHA	4,2 (1,2-14,9)	0,028

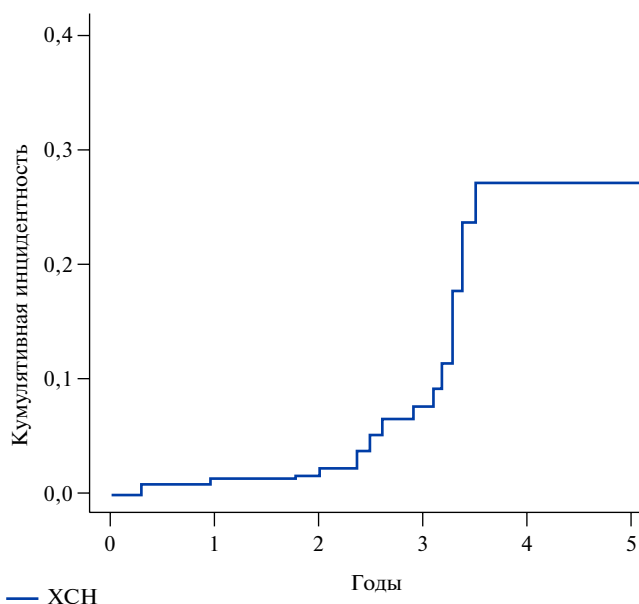


Рис. 1. Вероятность развития неблагоприятного события у пациентов ГКМП в ходе пятилетнего наблюдения.

Кумулятивная 3-летняя вероятность развития неблагоприятного события составляет 7,6 (7,5-7,7)%.

Таким образом, по итогам многофакторного анализа была идентифицирована группа пациентов с ГКМП, потенциально имеющих риск развития

неблагоприятных событий при снижении GLS <13%, наличии эпизодов ФП и ФК ХСН III-IV NYHA.

Обсуждение

В данном исследовании показано, что у пациентов с ГКМП снижение показателя глобальной продольной деформации менее 13% является дополнительным независимым предиктором неблагоприятных событий, таких как госпитализация или летальный исход от прогрессирования ХСН до ФК СН III-IV NYHA. Результаты многофакторного анализа выявили ассоциацию снижения GLS <13% (ОР 28,5; 95% ДИ 2,9-278, $p=0,004$), наличия эпизодов ФП (ОР 3,3; 95% ДИ 1,2-8,9, $p=0,02$) и ФК СН III-IV NYHA (ОР 4,2; 95% ДИ 1,2-14,9, $p=0,028$) с риском развития летального исхода или госпитализации вследствие прогрессирования ХСН (ОР 7,17; 95% ДИ 1,69-30,31, $p=0,007$). Другие ЭхоКГ-показатели, такие как дилатация ЛП, E/E_m, ФВ ЛЖ и наличие выраженной митральной регургитации при многофакторном анализе не были ассоциированы с конечными точками данного исследования. В данном исследовании не выявлено ассоциации значения показателя глобальной продольной деформации с риском ВСС, что объясняется малочисленностью ВСС-связанных событий. Ассоциация значений глобальной продольной деформации с ВСС требует дальнейшего изучения на больших когортах пациентов с ГКМП.

В последних Рекомендациях ESC 2014г [10] разработан алгоритм оценки риска ВСС, однако нет рекомендаций для оценки риска других тяжелых при ГКМП осложнений, таких как прогрессирование ХСН. Прогрессирование ХСН до III-IV ФК NYHA у большинства пациентов с ГКМП сопровождается наличием сохраненной ФВ ЛЖ (ФВ ЛЖ >50%), которая в данном случае не может служить маркером систолической дисфункции, поэтому актуален поиск новых прогностических эхокардиографических маркеров. На сегодняшний день, проведено небольшое количество исследований о прогностической ценности показателя глобальной продольной деформации у пациентов с ГКМП, при этом анализировались небольшие выборки пациентов и обсуждались различные пороговые значения этого показателя для прогнозирования исходов заболевания [8, 9]. В одном из исследований показано, что пороговое значение глобальной продольной деформации <12,9% является предиктором неблагоприятных событий, связанных с госпитализацией и летальным исходом от прогрессирования ХСН, и коррелирует с зоной фиброза миокарда по данным МРТ с отсроченным контрастированием гадолинием [9]. Однако сердечно-сосудистые события в этом исследовании были малочисленны; ВСС — у 1 пациента, у 3 пациентов — эпизоды неустойчивой желудочковой тахикардии и у 1

пациента — событие, связанное с госпитализацией по поводу прогрессирования симптомов ХСН. Сходные результаты были получены Reant P, et al. [15], в которых показано, что пороговый уровень глобальной продольной деформации менее 15% ассоциирован с неблагоприятными исходами и является более чувствительным маркером, чем пороговый уровень глобальной продольной деформации менее 16%, полученный в исследовании Hartlage GR, et al. [16]. В исследовании Debonnaire P, et al. [17] показано, что порог глобальной продольной деформации менее 14% использовался для имплантации ИКД с целью первичной профилактики ВСС у 21 из 92 пациентов высокого риска ВСС. В другом исследовании [18] снижение глобальной продольной деформации и увеличение объема фиброза по данным МРТ с отсроченным контрастированием гадолинием являются предикторами желудочковых аритмий. У пациентов с обструктивной формой ГКМП и желудочковыми аритмиями определяли снижение глобальной продольной деформации и увеличенную зону фиброза по данным электронной микроскопии интраоперационных биоптатов. Авторами сделан вывод, что снижение глобальной продольной деформации ассоциируется с большей зоной фиброза, нарушением сократимости и более выраженной гипертрофией ЛЖ [18].

Прогрессирование симптомов ХСН по-прежнему является серьезным осложнением, определяющим исход при ГКМП. Необходимо обратить внимание, что в большинстве случаев у пациентов с ГКМП с наличием симптомов выраженной ХСН, ФВЛЖ остается сохраненной, что требует поиска новых диагностических подходов в оценке систолической функции миокарда. В данном исследовании в большой когорте пациентов с ГКМП было показано, что значение показателя глобальной продольной деформации может предоставлять ценную информацию, которая позволяет предсказать развитие неблагоприятных событий у пациентов с ГКМП и идентифицировать группу пациентов высокого риска сердечно-сосудистых событий, связанных с прогрессированием ХСН.

В нашем исследовании были некоторые ограничения при наборе пациентов. Из исследования были исключены пациенты с персистирующей и перманентной формой ФП, перенесшие миоэпектомию и/или протезирование клапанов, имплантацию ЭКС, ИКД, острое нарушение мозгового кровообращения до включения в исследование. Кроме этого не включали в исследование пациентов, у которых не было возможности съема и анализа 2D Strain. Наша когорта с учетом таких критериев исключения снизилась на 24%. Пациенты с пароксизмальной формой ФП при отсутствии пароксизма ФП на момент съема 2D Strain не были исключены из исследования.

Заключение

Таким образом, показатель глобальной продольной деформации ассоциирован с развитием неблагоприятных событий, связанных с прогрессированием ХСН

при ГКМП, является надежным маркером систолической дисфункции и может быть применен для идентификации пациентов с высоким риском развития прогрессирующей ХСН с неблагоприятным исходом.

Литература

- O'Mahony C, Jichi F, Pavlou M, et al, for the Hypertrophic Cardiomyopathy Outcomes investigators. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM Risk-SCD). *Eur Heart J* 2014; 35: 2010-20.
- Elliott PM, Poloniecki J, Dickie S, et al. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: identification of high risk patients. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 2212-8.
- O'Mahony C, Lambiase PD, Quarta G, et al. The long-term survival and the risks and benefits of implantable cardioverter defibrillators in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2012; 98: 116-25.
- Moon JC, McKenna WJ, McCrohon JA, et al. Toward clinical risk assessment in hypertrophic cardiomyopathy with gadolinium cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1561-7.
- Coats CJ, Gallagher MJ, Foley M, et al. Relation between serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide and prognosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2013; 34: 2529-37.
- Serri K, Reant P, Lafitte M, et al. Global and regional myocardial function quantification by two-dimensional strain: application in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1175-81.
- Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Chamber Quantification Writing Group American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee European Associations of Echocardiography. Recommendations for chamber quantification a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and 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; 18: 1440-63.
- Mignot A, Donal E, Zaroni A, et al. Global longitudinal strain as a major predictor of cardiac events in patients with depressed left ventricular function: a multicenter study. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23: 1019-24.
- Saito M, Okayama H, Voshii T, et al. Clinical significance of global two-dimensional strain as a surrogate parameter of myocardial fibrosis and cardiac events in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2012; 13: 617-23.
- Elliott P, Anastakis A, Borger MA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. The Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2014; 35: 1093.
- Gotttdiener JS, Bednarz J, Devereux R, et al. American Society of Echocardiography. American Society of Echocardiography recommendations for use of echocardiography in clinical trials. *J Am Soc Echocardiography* 2004; 17: 1086-119.
- Fine JP, Gray RJ. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *J Am Stat Assoc* 1999; 94: 496-509.
- Lausen B, Hothorn T, Bretz F, Schumacher M. Assessment of Optimally Selected Prognostic Factors. *Biometrical Journal* 2004; 46 (3): 364-74.
- Kuk D, Varadhan R. Model selection in competing risks regression. *Statistics in Medicine* 2013; 32, 18: 3077-88.
- Reant P, Reynaud A, Pillois X, et al. Comparison of resting and exercise echocardiographic parameters as indicators of outcomes in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 2015; 28: 194-203.
- Hartlage GR, Kim JH, Strickland PT, et al. The prognostic value of standardized reference values for speckle-tracking global longitudinal strain in hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiovasc Imaging* 2015; 31: 357-65.
- Debonnaire P, Thijssen J, Leong DP, et al. Global longitudinal strain and left atrial volume index improve prediction of appropriate implantable cardioverter defibrillator therapy in hypertrophic cardiomyopathy patients. *Int J Cardiovasc Imaging* 2014; 30: 549-58.
- Almaas VM, Haugaa KH, Strom EN, et al. Noninvasive assessment of myocardial fibrosis in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2014; 100: 631-8.

ГЕНДЕРНЫЕ РАЗЛИЧИЯ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СЕРДЦА ПРИ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ

Полякова А. А.^{1,2}, Баранова Е. И.^{1,2}, Семернин Е. Н.^{1,2}, Крутиков А. Н.², Мельник О. В.², Пыко С. А.^{2,3}, Давыдова В. Г.², Костарева А. А.^{1,2}, Гудкова А. Я.^{1,2}

Цель. Изучить особенности клинического течения заболевания и ремоделирования миокарда у мужчин и женщин с идиопатической гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП) в пожилом возрасте.

Материал и методы. В исследование включен 131 пациент с идиопатической ГКМП. Пациентам проведены стандартные клинико-лабораторные и инструментальные методы диагностики.

Результаты. В группе пациентов пожилого возраста с идиопатической ГКМП женщины составили 63% (n=82), мужчины — 37% (n=49). Средний возраст женщин — 69±7 лет, мужчин — 68±7 лет. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) установлена чаще у мужчин (32%), чем у женщин (22%), однако статистически значимых отличий не получено (p=0,20). Фибрилляция предсердий чаще зарегистрирована у мужчин (49% и 29%, соответственно, p=0,03). Размер левого предсердия и конечно-диастолический размер левого желудочка у мужчин превышали аналогичные показатели у женщин (51,2±9,0 мм и 46,3±4,7 мм; 51,5±7,6 мм и 45,6±5,7 мм, соответственно, p=0,01). У мужчин симметричный вариант ремоделирования миокарда установлен чаще (42% и 25%, p=0,04). Обструктивная форма ГКМП преобладала у женщин (45% и 14%, p=0,01). У 29% женщин (n=24) и у 12% мужчин (n=6) имела место хроническая сердечная недостаточность (ХСН) III ФК, что имеет тенденцию к отличию (p=0,06). ХСН III ФК у женщин преимущественно обусловлена прогрессирующим течением ГКМП в виде развития обструкции выносящего тракта ЛЖ (n=13) и дилатационной фазы ГКМП (n=3). У подавляющего большинства мужчин пожилого возраста (у 8 из 9 пациентов) ХСН III-IV ФК является осложнением сочетания ГКМП с сопутствующей ИБС и перенесенным инфарктом миокарда. У мужчин фракция выброса значимо меньше (55,7±14,8% и 62,2±10,9%, p=0,01).

Заключение. При идиопатической ГКМП в пожилом возрасте преобладают женщины. Женщины с ГКМП характеризуются более тяжелым течением заболевания, обусловленным частым развитием обструктивных форм заболевания и дилатационной фазы ГКМП. У мужчин с идиопатической ГКМП чаще регистрируются фибрилляция предсердий, больший размер левого предсердия и конечно-диастолического размер левого желудочка, симметричный вариант ремоделирования миокарда, более низкие показатели фракции выброса левого желудочка, вероятно, связанные с сочетанием ГКМП с сопутствующей ИБС и перенесенным инфарктом миокарда.

Российский кардиологический журнал 2018, 2 (154): 13–18
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-2-13-18>

Ключевые слова: идиопатическая гипертрофическая кардиомиопатия, пожилой возраст, гендерные отличия.

¹ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург; ²ФГБУ Научный медицинский исследовательский центр Минздрава России, Санкт-Петербург; ³Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет "ЛЭТИ" им. В. И. Ульянова (Ленина), Санкт-Петербург, Россия.

Полякова А. А.* — с.н.с. НИО инфильтративных заболеваний сердца Института молекулярной биологии и генетики, м.н.с. лаборатории кардиомиопатий Института сердечно-сосудистых заболеваний, Баранова Е. И. — директор НИИ ССЗ НКИЦ, профессор кафедры факультетской терапии, Семернин Е. Н. — к.м.н., руководитель отдела НИО инфильтративных заболеваний сердца Института молекулярной биологии и генетики, Крутиков А. Н. — в.н.с. НИО инфильтративных заболеваний сердца Института молекулярной биологии и генетики, Мельник О. В. — н.с. НИЛ врожденных пороков развития Института перинатологии и педиатрии, Пыко С. А. — к.т.н., доцент, с.н.с. НИО инфильтративных заболеваний сердца Института молекулярной биологии и генетики, Давыдова В. Г. — клинический ординатор и лаборант-исследователь НИО инфильтративных заболеваний сердца Института молекулярной биологии и генетики, Костарева А. А. — к.м.н., директор Института Молекулярной биологии и генетики, Гудкова А. Я. — д.м.н., зав. лабораторией кардиомиопатий, профессор кафедры факультетской терапии, в.н.с. Института молекулярной биологии и генетики.

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

ВСС — внезапная сердечная смерть, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ЗС ЛЖ — задняя стенка левого желудочка, ИММ ЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, КДР — конечно-диастолический размер левого желудочка, ЛП — левое предсердие, МЖП — межжелудочковая перегородка, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Рукопись получена 08.02.2018
 Рецензия получена 12.02.2018
 Принята к публикации 21.02.2018

GENDER DIFFERENCES OF CLINICAL MANIFESTATION AND CARDIAC REMODELING IN IDIOPATHIC HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY IN ELDERLY PATIENTS

Polyakova A. A.^{1,2}, Baranova E. I.^{1,2}, Semernin E. N.^{1,2}, Krutikov A. N.², Melnik O. V.², Pyko S. A.^{2,3}, Davydova V. G.², Kostareva A. A.^{1,2}, Gudkova A. Ya.^{1,2}

Aim. To study gender differences of clinical course and myocardial remodeling in elderly patients with idiopathic hypertrophic cardiomyopathy (HCM).

Material and methods. The study included 131 patients with idiopathic HCM. Patients underwent standard clinical, laboratory and instrumental diagnostics.

Results. In the elderly patients with idiopathic HCM, proportion of females was 63% (n=82), males — 37% (n=49). Mean age of females 69±7 y.o., males — 68±7 y.o. Coronary artery disease (CAD) was more common in males (32%) than in females (22%), but with no significant difference (p=0,2). Atrial fibrillation was more common in males (49% vs 29%, respectively, p=0,03). Size of the left atrium and end-diastolic size of the left ventricle in males exceeded those in females (51,2±9,0 mm versus 46,3±4,7 mm, 51,5±7,6 mm versus 45,6±5,7 mm, respectively, p=0,01). In

males, symmetrical myocardial remodeling was found more often (42% vs 25%, p=0,04). Obstructive form of HCM was predominant in females (45% and 14%, p=0,01). Chronic heart failure (CHF) with NYHA class III was found in 29% in female group (n=24) and in 12% in male group (n=6), with a tendency to difference (p=0,06). In females, CHF with NYHA class III was mostly due to the left ventricle outflow tract obstruction (n=13) and dilatation phase (n=3). In males, almost all cases of CHF in NYHA class III-IV (8 of 9 patients) were a result of combination of HCM with CAD and previous myocardial infarction. In males, the ejection fraction was significantly lower (55,7±14,8% versus 62,2±10,9%, p=0,01).

Conclusion. Proportion of females was higher in elderly patients with idiopathic HCM. Females with HCM were characterized by a more severe course of the disease

due to the left ventricle outflow tract obstruction and dilatation phase. In males with idiopathic HCM there were registered more often the following: atrial fibrillation, larger left atrium and end-diastolic size of the left ventricle, symmetrical myocardial remodeling, lower ejection fraction of the left ventricle, — probably associated with a combination of HCM with CAD and previous myocardial infarction.

Russ J Cardiol 2018, 2 (154): 13–18

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-2-13-18>

Key words: idiopathic hypertrophic cardiomyopathy, elderly, gender differences.

¹Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University of the Ministry of Health, Saint-Petersburg; ²Scientific Medical Research Center of the Ministry of Health, Saint-Petersburg; ³V.I. Ulianov (Lenin) Saint-Petersburg State Electrotechnical University "LETI", Saint-Petersburg, Russia.

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) является наиболее распространенным наследственным заболеванием сердца [1] с аутосомно-доминантным типом наследования, что предполагает развитие заболевания как у мужчин, так и у женщин, являющихся носителями патогенных генетических вариантов. В ряде работ отражена более высокая распространенность заболевания у мужчин [2], в других исследованиях — у женщин [3-5].

Известно, что идиопатическая ГКМП характеризуется различным возрастом манифестации первых клинических проявлений заболевания, многообразием клинических и морфологических признаков [2, 6-8]. Эта фенотипическая гетерогенность обусловлена как генетическими причинами, такими как патогенные генетические дефекты [6-8] и полиморфные варианты генов-модификаторов, так и негенетическими потенциально модифицируемыми факторами кардиометаболического риска (ожирение, артериальная гипертензия) [8]. Известно, что демографические детерминанты — пол и возраст — вносят свой вклад в особенности течения многих заболеваний сердечно-сосудистой системы, в том числе, идиопатической ГКМП [9].

В зарубежной литературе представлены противоречивые сведения в отношении особенностей клинической картины и ремоделирования миокарда у мужчин и женщин с идиопатической ГКМП, что может быть обусловлено различным количеством включенных пациентов и этническими отличиями [2-5, 10]. В доступной нам литературе данные о сходствах и различиях в течении идиопатической ГКМП у женщин и мужчин пожилого возраста в Российской популяции отсутствуют.

Цель исследования: изучить особенности клинического течения заболевания и ремоделирования миокарда у мужчин и женщин Северо-Западного региона России с идиопатической ГКМП в пожилом возрасте.

Материал и методы

В исследование включен 131 пациент с идиопатической ГКМП пожилого возраста. Под ГКМП рассматривали все случаи гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) неясного генеза с толщиной межжелудочковой перегородки (МЖП) или задней стенки

левого желудочка (ЗС ЛЖ) ≥ 15 мм по данным эхокардиографического исследования, соответствующей критериям гипертрофической кардиомиопатии согласно клиническим рекомендациям Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению ГКМП от 2014г [1]. По классификации, принятой Европейским региональным бюро ВОЗ (Киев, 1963г), возраст от 18 до 44 лет признан молодым, от 45 до 59 лет — средним, от 60 до 74 — пожилым, от 75 до 89 — старческим, а 90 лет и более — возрастом долгожителей.

Пациенты с ГКМП и сопутствующей патологией в виде ожирения, артериальной гипертензии, имели ≥ 1 из следующих критериев: семейный анамнез ГКМП или внезапная сердечная смерть (ВСС) в молодом и среднем возрасте у родственников первой линии родства, дебют артериальной гипертензии после установления диагноза ГКМП или несоответствие между выраженной гипертрофией ЛЖ (максимальная толщина стенок более 20 мм) и недавно возникшей легкой и умеренной артериальной гипертензией, сочетание с гипертрофией правого желудочка, обструктивная или верхушечная формы, подтверждающие наличие ГКМП.

Все участники исследования подписали информированное согласие на проведение необходимых методов обследования, в том числе, генетического анализа. Работа одобрена этическим комитетом ФГБУ "НМИЦ им. В.А. Алмазова" Минздрава России.

Пациентам проведены стандартные клинико-лабораторные и инструментальные методы диагностики (определение уровня глюкозы и липидного спектра (общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП)), электрокардиография, суточное мониторирование ЭКГ, эхокардиография). Эхокардиографическое исследование с определением размеров левого предсердия, толщины межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки левого желудочка (ЗС ЛЖ), индекса массы миокарда левого желудочка (ИММ ЛЖ), конечно-диастолического и конечно-систолического размеров левого желудочка (ЛЖ), систолической и диастолической функции ЛЖ проводилось на аппарате Philips. Эхокардиографические параметры оце-

нивались в соответствии с рекомендациями Американского общества по эхокардиографии от 2015г и 2016г.

Статистическая обработка осуществлялась с помощью пакетов Microsoft Excel 2010 и SPSS 22. Данные представлены в виде: среднее значение $\pm$ стандартное отклонение. Сравнение между собой непрерывных величин с правильным распределением проводилось с помощью t-теста. Для сравнения непрерывных величин при неправильном распределении показателя (различия количественных параметров в независимых группах) использовался критерий Манна-Уитни. Сравнение дискретных (прерывных) величин проводилось с использованием критерия χ^2 с поправкой на непрерывность по Йетсу. Если число случаев в одной из сравниваемых групп было меньше 5, то использовался двусторонний критерий Фишера. Для сравнения частот использовался критерий соответствия Пирсона — χ^2 . Различия считались статистически достоверными при значениях $p < 0,05$.

Результаты

В группе пациентов пожилого возраста с идиопатической ГКМП женщины составили 63% ($n=82$), мужчины — 37% ($n=49$). Средний возраст женщин и мужчин с ГКМП не различался (69 ± 7 лет и 68 ± 7 лет, соответственно).

У большинства мужчин и женщин идиопатическая ГКМП впервые выявлена в пожилом возрасте и характеризовалась симптомным течением заболевания (61% и 71%, соответственно). У меньшего количества пациентов бессимптомная ГКМП верифицирована по данным инструментальных (эхокардиография+электрокардиография) методов диагностики в молодом и среднем возрасте, но манифестация клинических проявлений имела место в пожилом возрасте (39% и 29%, соответственно). Гендерных отличий по возрасту дебюта ГКМП не получено.

У пациентов с идиопатической ГКМП в пожилом возрасте преобладали несемейные формы заболевания. Семейные случаи ГКМП выявлены в два раза чаще у женщин, чем у мужчин пожилого возраста. Внезапная сердечная смерть у родственников первой линии родства пробандов встречалась только у женщин с ГКМП в 7% случаев. Пароксизмы неустойчивой желудочковой тахикардии превалировали у женщин с ГКМП пожилого возраста. Смертельные исходы зарегистрированы только у женщин с идиопатической ГКМП в пожилом возрасте ($n=2$) в связи с прогрессирующей хронической сердечной недостаточностью, обусловленной развитием дилатационной фазы ГКМП.

Мужчины и женщины пожилого возраста имели типичные для идиопатической ГКМП жалобы: одышка при умеренной физической нагрузке, боли за грудиной ангинозного характера, сердцебиение,

Таблица 1

Факторы кардиометаболического риска у мужчин и женщин с идиопатической ГКМП в пожилом возрасте

Параметр	Мужчины	Женщины	p
Гипертоническая болезнь, %	94	89	0,53
Дислипидемия, %	59	73	0,18
Ожирение, %	47	31	0,13
Индекс массы тела, кг/м ²	29,6 $\pm$ 4,8	28,6 $\pm$ 6,2	0,24
Сахарный диабет 2 типа, %	31	27	0,26

Таблица 2

Эхокардиографические параметры у мужчин и женщин с идиопатической ГКМП в пожилом возрасте

Параметр	Мужчины	Женщины	p
МЖП, мм	18,6 $\pm$ 3,7	20,1 $\pm$ 4,3	0,10
ЗС ЛЖ, мм	13,6 $\pm$ 3,0	13,0 $\pm$ 2,9	0,12
ИММ ЛЖ, г/м ²	183,3 $\pm$ 51,0	180,5 $\pm$ 60,7	0,54
ЛП, мм	51,2 $\pm$ 9,0	46,3 $\pm$ 4,7	0,01
КДР, мм	51,5 $\pm$ 7,6	45,6 $\pm$ 5,7	0,01
Фракция выброса, %	55,7 $\pm$ 14,8	62,2 $\pm$ 10,9	0,01
Симметричный вариант, %	42	25	0,04
Обструктивная ГКМП, %	14	45	0,01

отеки и синкопальные состояния. Отличий в характере жалоб, ассоциированных с полом, не выявлено.

Характер нарушений проводимости сердца у мужчин и у женщин с идиопатической ГКМП в пожилом возрасте был сопоставим. Фибрилляция предсердий (ФП) чаще зарегистрирована у мужчин, чем у женщин (49% и 29%, соответственно). При этом, постоянная форма ФП также чаще имела место у мужчин с ГКМП, чем у женщин (33% и 9%, соответственно). У женщин, напротив, чаще выявлялась пароксизмальная форма ФП (82% и 57%, соответственно). Встречаемость персистирующей формы ФП сопоставима у мужчин (10%) и у женщин (9%). Гендерных различий в частоте перенесенных тромбоэмболий мелких ветвей легочной артерии и острого нарушения мозгового кровообращения не обнаружено.

Проанализирована частота факторов кардиометаболического риска у пациентов с идиопатической ГКМП в пожилом возрасте (табл. 1). У мужчин и женщин она сопоставима.

Ишемическая болезнь сердца, подтвержденная данными коронароангиографии, установлена чаще у мужчин, чем у женщин, однако статистически значимых отличий не получено. Указания на инфаркт миокарда в анамнезе имели 22% мужчин и 18% женщин. Реваскуляризация миокарда проведена у мужчин в два раза чаще, чем у женщин.

Эхокардиографические параметры у мужчин и у женщин с идиопатической ГКМП в пожилом возрасте представлены в таблице 2.

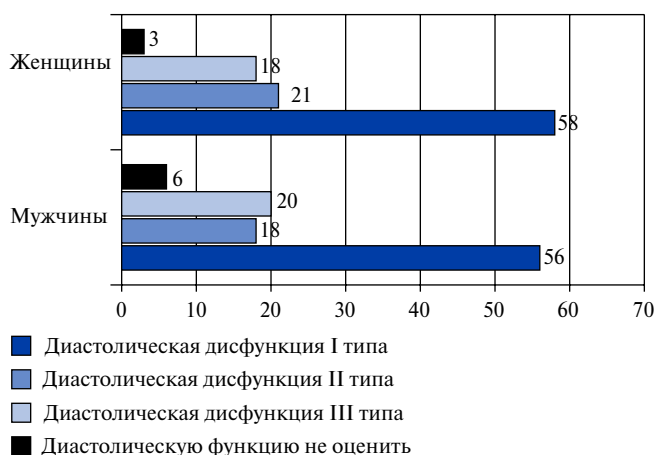


Рис. 1. Характер нарушений диастолической функции у мужчин и женщин с идиопатической ГМКП пожилого возраста.

Обструктивная форма ГМКП встречалась у женщин в три раза чаще, чем у мужчин пожилого возраста. У 6% мужчин и у 4% женщин имелась динамическая обструкция выносящего тракта левого желудочка, выявленная при проведении пробы Вальсальвы.

Размер левого предсердия (ЛП) и конечно-диастолический размер левого желудочка (КДР) у мужчин превышали аналогичные показатели у женщин ($51,2 \pm 9,0$ мм и $46,3 \pm 4,7$ мм; $51,5 \pm 7,6$ мм и $45,6 \pm 5,7$ мм, соответственно, $p=0,01$).

Достоверных отличий в величине гипертрофии миокарда у мужчин и у женщин с идиопатической ГМКП в пожилом возрасте не выявлено (табл. 2). Однако, у мужчин симметричный вариант ремоделирования миокарда установлен чаще, чем у женщин, за счет меньшей толщины МЖП, составившей у мужчин от 15 мм до 22 мм, в среднем — $18,6 \pm 3,7$ мм, а у женщин — от 16 мм до 24 мм, среднее значение — $20,1 \pm 4,3$ мм. Более низкие показатели толщины МЖП у мужчин наблюдались в группе с перенесенным инфарктом миокарда ($n=10$) — $15,7 \pm 2,9$ мм, в то время как у мужчин с ГМКП, не перенесших инфаркт миокарда ($n=39$), толщина МЖП — $19,4 \pm 3,5$ мм была сопоставима с данным показателем у женщин.

Фракция выброса левого желудочка (ФВ) у мужчин значимо меньше, чем данный показатель у женщин ($55,7 \pm 14,8\%$ и $62,2 \pm 10,9\%$, соответственно, $p=0,01$).

Таким образом, обнаруженные особенности ремоделирования миокарда у мужчин обусловлены влиянием сопутствующей патологии в виде ишемической болезни сердца и постинфарктного ремоделирования миокарда, в то время как у женщин чаще имели место обструктивные формы ГМКП.

Характер нарушений диастолической функции представлен на рисунке 1.

Гендерных отличий в тяжести диастолической дисфункции не установлено.

Наиболее часто пациенты с идиопатической ГМКП пожилого возраста имеют признаки ХСН I-II функционального класса (ФК): у мужчин в 76% случаев, у женщин — в 68%; при этом, ХСН I ФК установлена у 7% мужчин и у 4% женщин, II ФК — у 69% мужчин и у 64% женщин.

Тяжелая ХСН III-IV ФК наблюдалась у 18% мужчин и у 29% женщин. Так, у женщин с идиопатической ГМКП пожилого возраста ХСН III ФК имела место практически в два раза чаще (29% ($n=24$)), чем у мужчин (12% ($n=6$)), что имеет тенденцию к отличию ($p=0,06$). ХСН IV ФК выявлена только у мужчин ($n=3$ (6%)). У женщин ХСН III ФК преимущественно обусловлена прогрессирующим течением ГМКП в виде развития обструкции выносящего тракта ЛЖ ($n=13$) и дилатационной фазы ГМКП ($n=3$). За исключением 1 пациента, все случаи развития ХСН III ФК ($n=5$) и IV ФК ($n=3$) у мужчин с ГМКП пожилого возраста является осложнением сочетания ГМКП с сопутствующей ИБС и перенесенным инфарктом миокарда. У одного мужчины ХСН III ФК развилась как результат прогрессирующего течения ГМКП с формированием осложненного ремоделирования миокарда в виде сочетания фенотипов — гипертрофического и рестриктивного.

У мужчин с ГМКП, осложненной ХСН III-IV ФК, имела место ХСН преимущественно со сниженной ($<40\%$) (56%) или промежуточной ФВ (40-49%) (11%), в то время как у женщин с ГМКП, осложненной ХСН III ФК, преобладала ХСН с сохраненной ФВ ($\geq 50\%$) (83%).

Врачебная тактика у мужчин и у женщин с идиопатической ГМКП в пожилом возрасте заключалась в подборе оптимальной медикаментозной терапии согласно клиническим рекомендациям Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению ГМКП от 2014г [1]. Миозектомия и спиртовая абляция МЖП выполнены преимущественно у женщин — в 22% наблюдений (миозектомия — у 13 пациенток и спиртовая абляция МЖП — в 5 случаях) и только у 6% мужчин (миозектомия — в 3 случаях).

Обсуждение

Особенности клинических характеристик и ремоделирования миокарда, наличие факторов кардиометаболического риска у мужчин и у женщин с идиопатической ГМКП в пожилом возрасте редко анализируются. Полученные в работах отдельных авторов сведения противоречивы [2-5, 9, 10], что может быть обусловлено этническими особенностями, различным количеством больных, включенных в исследование, несопоставимым возрастом манифестации первых клинических проявлений ГМКП у мужчин и у женщин. Так, в работе Olivotto I, et al. (2005) показано, что средний возраст выявления ГМКП значительно ниже у мужчин, чем у женщин (38 ± 18 лет

и 47 ± 23 года, соответственно). Аналогичные результаты получены в ряде других работ [3-5, 11].

При изучении гендерных особенностей в группе пациентов пожилого возраста с идиопатической ГКМП Северо-Западного региона России выявлено преобладание женщин (1:1,7), что вероятно, связано с меньшей продолжительностью жизни мужчин. Полученные данные согласуются с результатами ряда исследований, в которых отмечено, что дебют ГКМП у женщин чаще наблюдается в возрасте старше 55 лет [3-5], в то время как у мужчин первые симптомы заболевания чаще появляются в возрасте до 55 лет [2].

Отличительной особенностью проведенной работы является то, что возраст мужчин и женщин с идиопатической ГКМП на момент обследования, а также количество больных с манифестацией клинических проявлений в пожилом возрасте среди мужчин и женщин, были сопоставимы.

Встречаемость факторов кардиометаболического риска не различалась у мужчин и у женщин с идиопатической ГКМП пожилого возраста. Ишемическая болезнь сердца и инфаркт миокарда чаще имели место у мужчин, чем у женщин. Однако, отсутствие достоверных различий в частоте выявления ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда у мужчин и у женщин с ГКМП может быть обусловлено сравнительно небольшим числом обследованных мужчин. Полученные данные согласуются с работой Lin CL, et al., в которой показано, что у пациентов мужского пола с идиопатической ГКМП чаще обнаруживают ишемическую болезнь сердца [4].

У обследованных нами женщин в пожилом возрасте установлена тенденция к более тяжелому течению заболевания. Так, ХСН III выявлена чаще у женщин, чем у мужчин. ХСН III ФК у женщин обусловлена прогрессирующим течением идиопатической ГКМП в виде развития дилатационной фазы или формирования обструкции выносящего тракта левого желудочка, потребовавшей проведения миоэктомии и спиртовой абляции МЖП чаще, чем у мужчин. У мужчин ХСН III-IV ФК ассоциирована с наличием ишемической болезни сердца и перенесенными инфарктами миокарда.

В работе Olivotto I, et al. (2005) показано, что женщины на момент верификации ГКМП также характеризовались наличием более выраженных симптомов, чем мужчины (класс NYHA $1,8 \pm 0,8$ против $1,4 \pm 0,6$), что согласуется с другими литературными данными [3-5, 11]. Однако, следует отметить, что авторы анализировали тяжесть ХСН в пределах одного функционального класса, соответствующего легкой и умеренной ХСН.

В нашем исследовании у мужчин и у женщин с идиопатической ГКМП в пожилом возрасте преобладал 1 тип диастолической дисфункции, но в 20% случаев у мужчин и у 18% женщин установлена диа-

столическая дисфункция 3 типа. Гендерных различий в тяжести нарушения диастолической функции при этом не выявлено.

У мужчин с идиопатической ГКМП в пожилом возрасте фибрилляция предсердий регистрируется чаще, чем у женщин, что также согласуется с большими размерами левого предсердия в группе обследованных мужчин. В исследованиях, анализирующих частоту выявления ФП у пациентов с ГКМП, получены противоречивые результаты. Так, в работах Zegkos T (2017г) и Guttman OP (2017г), et al., обнаружено, что женский пол является независимым фактором риска ФП [12, 13]. Вместе с тем, по данным Kubo T, et al. (2010г) установлено, что мужчины и женщины с ГКМП имели одинаковую частоту фибрилляции предсердий [5].

Частота тромбоэмболических осложнений в выполненной работе не имела статистически значимых различий в группах мужчин и женщин с идиопатической ГКМП в пожилом возрасте. Имеющиеся литературные сведения по этому вопросу также противоречивы. В работе Russell JW, et al. (1991г) описан повышенный риск развития острого нарушения мозгового кровообращения у женщин с идиопатической ГКМП [10], в то время как по данным Kubo T, et al. (2010г) риск острого нарушения мозгового кровообращения у женщин ниже, чем у мужчин [5].

В проведенном исследовании при анализе эхокардиографических параметров у женщин чаще выявлены обструктивные формы заболевания, что согласуется с литературными данными [2, 5, 11, 12].

В выполненной работе у мужчин установлена большая величина размера ЛП, КДР и более низкие показатели фракции выброса. Такие особенности ремоделирования миокарда могут быть обусловлены наличием у пациентов ишемической болезни сердца и перенесенного инфаркта миокарда. В то же время, Kubo T, et al. (2010г) при проведении эхокардиографического исследования выявили больший диаметр левого предсердия и левого желудочка у мужчин с ГКМП в отсутствии ишемической болезни сердца [5]. Симметричный вариант ремоделирования миокарда преобладал в группе мужчин пожилого возраста с идиопатической ГКМП, что обусловлено меньшей толщиной МЖП в данной группе пациентов. Последний факт, возможно, объясняется наличием постинфарктного ремоделирования миокарда в данной группе.

Имеются единичные исследования, оценивающие отличия в выживаемости мужчин и женщин. В обследованной группе пациентов смертельные исходы зарегистрированы только у женщин в связи с прогрессирующей хронической сердечной недостаточностью (n=2) вследствие развития дилатационной фазы ГКМП. Имеется публикация, в которой доказано, что женский пол независимо связан с риском

прогрессирования симптомов ХСН до III-IV ФК по NYHA или даже смерти от сердечной недостаточности или инсульта [2]. Geske JB, et al. изучили смертность при идиопатической ГКМП среди мужчин и женщин в большой когорте пациентов ($n=3673$, средний возраст — 55 ± 16 лет, мужчин — 55%). В работе показано, что женщины с ГКМП имеют более низкую выживаемость по сравнению с мужчинами, что требует проведения более интенсивной медикаментозной и немедикаментозной терапии у женщин с идиопатической ГКМП [11].

Заключение

Среди пациентов с идиопатической ГКМП в пожилом возрасте преобладают женщины, состав-

ляя 63%. Женщины с ГКМП характеризуются более тяжелым течением заболевания, обусловленным частым развитием обструктивных форм заболевания и дилатационной фазы ГКМП. У мужчин с идиопатической ГКМП чаще регистрируются постоянная форма фибрилляции предсердий, большая величина размера левого предсердия, конечно-диастолического размера левого желудочка, симметричный вариант ремоделирования миокарда, более низкие показатели фракции выброса левого желудочка, вероятно, связанные с сочетанием ГКМП с сопутствующей ИБС и перенесенным инфарктом миокарда.

Благодарности. Работа выполнена при поддержке гранта РНФ 14-15-00745П.

Литература

1. Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. *European Heart Journal* 2014; 35: 2733-79. DOI: 10.1016/j.rec.2014.10.011.
2. Olivetto I, Maron MS, Adabag AS, et al. Gender-related differences in the clinical presentation and outcome of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 480-7. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.04.043.
3. Dimitrow PP, Czarnecka D, Jaszcz KK, et al. Sex differences in age at onset of symptoms in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Risk* 1997; 4: 33-5.
4. Lin CL, Chiang CW, Shaw CK, et al. Gender differences in the presentation of adult obstructive hypertrophic cardiomyopathy with resting gradient: a study of 122 patients. *Jpn Circ J* 1999; 63: 859-64.
5. Kubo T, Kitaoka H, Okawa M, et al. Gender-specific differences in the clinical features of hypertrophic cardiomyopathy in a community-based Japanese population: results from Kochi RYOMA study. *J Cardiol* 2010; 56: 314-9. DOI: 10.1016/j.jjcc.2010.07.004.
6. Arad M, Seidman JG, Seidman CE. Phenotypic diversity in hypertrophic cardiomyopathy. *Hum Mol Genet* 2002; 11: 2499-506.
7. Olivetto I, Girolami F, Nistri S, et al. The many faces of hypertrophic cardiomyopathy: from developmental biology to clinical practice. *J Cardiovasc Transl Res* 2009; 2: 349-67. DOI: 10.1007/s12265-009-9137-2.
8. Terauchi Y, Kubo T, Baba Y, et al. Gender differences in the clinical features of hypertrophic cardiomyopathy caused by cardiac myosin-binding protein C gene mutations. *J Cardiol* 2015; 65 (5): 423-8. DOI: 10.1016/j.jjcc.2014.07.010.
9. Brugada R, Kelsey W, Lechin M, et al. Role of candidate modifier genes on the phenotypic expression of hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Investig Med* 1997; 45: 542-51.
10. Russell JW, Biller J, Hajduczek ZD, et al. Ischemic cerebrovascular complications and risk factors in idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. *Stroke* 1991; 22: 1143-7.
11. Geske JB, Ong KC, Siontis KC, et al. Women with hypertrophic cardiomyopathy have worse survival. *Eur Heart J* 2017; 38 (46): 3434-40. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx527.
12. Zegkos T, Efthimiadis GK, Parcharidou DG, et al. Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: A turning point towards increased morbidity and mortality. *Hellenic J Cardiol* 2017; 58: 331-9. DOI: 10.1016/j.hjc.2017.01.027.
13. Guttman OP, Pavlou M, O'Mahony C, et al. Predictors of atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2017; 103 (9): 672-8. DOI: 10.1136/heartjnl-2016-309672.
14. Dimitrow PP, Czarnecka D, Strojny JA, et al. Impact of gender on the left ventricular cavity size and contractility in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2001; 77: 43-8.

КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ (КЛАССИФИКАЦИЯ) АРИТМОГЕННОЙ ДИСПЛАЗИИ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА: ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Лутохина Ю. А.¹, Благова О. В.¹, Недоступ А. В.¹, Шестак А. Г.², Заклязьминская Е. В.^{2,3}

Цель. Выделить устойчивые клинические формы аритмогенной дисплазии правого желудочка (АДПЖ) с учетом различного вклада генетических и воспалительных механизмов, проанализировать особенности дифференциальной диагностики и лечения при каждом из вариантов болезни.

Материал и методы. Основную группу составили 50 пациентов с достоверным (n=26), вероятным (n=13) или возможным (n=11) диагнозом АДПЖ, средний возраст 38,1±14,6 лет, мужчины — 20 (40%), срок наблюдения 13,5 [4; 34] мес. Группу сравнения составили 58 пациентов, имеющих отдельные критерии диагноза АДПЖ, недостаточные для постановки диагноза. Всем пациентам выполнены ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, ЭхоКГ, дополнительно в основной группе — ДНК-диагностика (n=46), МРТ сердца (n=44), ЭКГ высокого разрешения (n=16), эндомикардиальная биопсия ПЖ (ЭМБ, n=2), аутопсия (n=2). В группе сравнения МРТ выполнена 32 больным, ЭМБ (n=7), аутопсия (n=1).

Результаты. На основании анализа клинических данных и характера течения заболевания выделены 4 стабильных во времени клинических формы АДПЖ, которые не склонны к взаимному переходу: латентная аритмическая (50% больных), развернутая аритмическая (20%), АДПЖ с преобладанием бивентрикулярной хронической сердечной недостаточности (ХСН, 16%) и АДПЖ в сочетании с некомпактным миокардом (НКМ) левого желудочка (14%). Развитие той или иной формы определяется как генетическими факторами, так и присоединением миокардита (в % соответственно для каждой формы). В диагностике латентной аритмической формы (частая правожелудочковая экстрасистолия, ЖЭ, и/или неустойчивая правожелудочковая тахикардия, ЖТ) основное значение имели женский пол, синкопе в анамнезе (16%), внезапная смерть в семье (12%), ЭКГ-критерии и положительные результаты ДНК-диагностики (24%), развернутой аритмической формы (устойчивая ЖТ, УЖТ) — внезапная смерть в семье (у 20%), МРТ-критерии (увеличение ПЖ со снижением его ФВ), ЭКГ-критерии и положительные результаты ДНК-диагностики (50%), АДПЖ с прогрессирующей ХСН — наличие устойчивой ЖТ (50%), синкопе (37,5%), преобладание недостаточности ПЖ с резким снижением его ФВ (25,7±15,0%), большие МРТ- и ЭКГ-критерии, снижение вольтажа QRS и положительные результаты ДНК-диагностики (38%). Сочетание АДПЖ и НКМ отличают частая ЖЭ, агрессивная ЖТ (57,1%), синкопе (42,9%) и ХСН с достоверно меньшей, чем при ДКМП, ФВ ПЖ. Летальность при I-IV формах составила соответственно 0%, 10%, 25% и 14,3%, оправданные срабатывания зарегистрированы у 8 из 13 (61,5%) больных с ИКД.

Заключение. Целесообразно использование предложенной классификации АДПЖ в клинической практике с целью определения спектра диагностиче-

ских и лечебных мероприятий и оценки прогноза заболевания у конкретного больного.

Российский кардиологический журнал 2018, 2 (154): 19–31

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-2-19-31>

Ключевые слова: аритмогенная дисплазия/кардиомиопатия правого желудочка, желудочковая экстрасистолия, желудочковая тахикардия, миокардит, эндомикардиальная биопсия, хроническая сердечная недостаточность, некомпактный миокард.

¹Факультетская терапевтическая клиника им. В.Н. Виноградова, ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва; ²ФГБНУ Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского, Москва; ³ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия.

Лутохина Ю.А. — аспирант кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета, Благова О.В.* — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета, Недоступ А.В. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета, Шестак А.Г. — н.с. лаборатории медицинской генетики, Заклязьминская Е.В. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией медицинской генетики.

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

АДПЖ — аритмогенная дисплазия правого желудочка, ВСС — внезапная сердечная смерть, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МА — мерцательная аритмия, НКМ — некомпактный миокард левого желудочка, НУЖТ — неустойчивая желудочковая тахикардия, ПЖ — правый желудочек, ЖЭ — желудочковая экстрасистолия, РЧА — радиочастотная абляция, УЖТ — устойчивая желудочковая тахикардия, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, TFC (Task Force Criteria) — критерии рабочей группы.

Рукопись получена 25.12.2017

Рецензия получена 26.12.2017

Принята к публикации 09.01.2018

CLINICAL TYPES (CLASSIFICATION) OF THE RIGHT VENTRICLE ARRHYTHMOGENIC DYSPLASIA: SPECIFICS OF DIAGNOSTICS AND MANAGEMENT

Lutokhina Yu. A.¹, Blagova O. V.¹, Nedostup A. V.¹, Shestak A. G.², Zaklyazminskaya E. V.^{2,3}

Aim. To classify established clinical types of the right ventricle arrhythmogenic dysplasia (RVAD) taken a variety of genetic and inflammatory mechanisms, and to analyze the specifics of differential diagnostics and management of the respective types.

Material and methods. Main group consisted of 50 patients with evident (n=26), probable (n=13) and possible (n=11) RVAD diagnosis, mean age 38,1±14,6 y.o., males — 20 (40%), follow up time 13,5 [4; 34] months. Comparison group consisted of 58 patients with some of the RVAD criteria insufficient for evident diagnosis. All patients underwent ECG, Holter ECG 24 hours, EchoCG; in the main group additionally — DNA-diagnostics (n=46), cardiac MRI (n=44), high definition ECG (n=16), endomyocardial biopsy of the RV (n=2), autopsy (n=2). In comparison group, MRI was done in 32 patients, biopsy to 7, and in 1 case — autopsy.

Results. Based upon the clinical data and specifics of the disease course, 4 types of established clinical RVAD were selected, that do not tend to overlap: latent

arrhythmic (50% patients), manifest arrhythmic (20%), RVAD with predominant biventricular chronic heart failure (CHF, 16%), and RVAD with non-compaction left ventricle myocardium (14%). The development of one or another type is based on genetic factors, as on comorbid myocarditis (in percent in the following, respectively). In diagnostics of the latent arrhythmic type (frequent right ventricle extrasystole, VE and/or non-sustained right ventricular tachycardia, VT) the key role played female sex, syncopes in anamnesis (16%), family history of sudden death (12%), ECG-criteria and positive results of DNA diagnostics (24%). For manifest arrhythmic type (sustained VT) — sudden death family anamnesis (in 20%), MRI-criteria (enlarged RV with lower EF), ECG-criteria and positive DNA tests (50%). For RVAD with progressing CHF — sustained VT (50%), syncopes (37,5%), predominance of RV failure with its severely reduced EF (25,7±15,0%), major MRI- and ECG-criteria, decreased QRS-voltage and positive DNA test (38%). Comorbidity of RVAD and non-compaction myocardium differ by frequent VE, aggressive VT

(57,1%), syncope (42,9%) and CHF with significantly lower than in DCM EF LV. Mortality rate in I-IV types was, respectively, 0%, 10%, 25%, 14,3%, and relevant shocks in 8 of 13 (61,5%) patients with ICD.

Conclusion. It is worthy to use the proposed RVAD classification in clinical practice to define the spectrum of diagnostic and management events and assess the individual patient prognosis.

Russ J Cardiol 2018, 2 (154): 19–31

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-2-19-31>

Аритмогенная дисплазия правого желудочка (АДПЖ) — наследственное заболевание миокарда, характеризующееся прогрессирующим фиброзно-жировым замещением правого желудочка (ПЖ), клинически манифестирующее желудочковыми нарушениями ритма, с высоким риском внезапной сердечной смерти (ВСС) [1, 2].

Распространенность АДПЖ составляет 1:2000–1:5000, в зависимости от региона [3]. У 20% умерших внезапно в возрасте до 35 лет при аутопсии обнаруживают признаки АДПЖ [4, 5]; среди причин ВСС спортсменов на долю АДПЖ приходится от 20% до 35% [6]. Вопреки представлению об АДПЖ как о редком заболевании, она является одной из самых распространенных кардиомиопатий: например, в городе с населением 1 млн. человек проживают, как минимум, 200 пациентов с АДПЖ. Важность ее своевременной диагностики, лечения и профилактики ВСС сложно переоценить.

С тех пор, как данная нозология была описана в 1977г Fontaine G, et al., прошло 40 лет. Однако, несмотря на существенный прогресс в изучении АДПЖ, до сих пор отсутствует единая общепринятая классификация АДПЖ, которая бы учитывала все клинические формы заболевания и подразумевала особый подход к ведению пациента в зависимости от варианта болезни. Немалый интерес представляют формы АДПЖ с сердечной недостаточностью, особенности которых также требуют изучения.

Цель: выделить устойчивые клинические формы (разработать клиническую классификацию) АДПЖ с учетом различного вклада генетических и воспалительных механизмов, проанализировать особенности дифференциальной диагностики и лечения при каждом из вариантов болезни.

Материал и методы

В основную группу включено 50 пациентов с диагнозом АДПЖ, установленным в соответствии с модифицированными критериями 2010г (Task Force Criteria, TFC) [7]. Достоверный диагноз поставлен 26 больным, вероятный — 13, возможный — 11. Средний возраст составил $38,1 \pm 14,6$ лет, мужчины — 20 (40%), срок наблюдения 13,5 [4; 34] мес.

В группу сравнения (n=58) вошли пациенты, имеющие лишь отдельные критерии диагноза АДПЖ,

Key words: arrhythmogenic dysplasia/cardiomyopathy of the right ventricle, ventricular extrasystoly, ventricular tachycardia, myocarditis, endomyocardial biopsy, chronic heart failure, non-compaction myocardium.

¹V.N. Vinogradov Faculty Clinics of Therapy, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health, Moscow; ²V.B. Petrovskiy Russian National Research Centre of Surgery, Moscow; ³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow, Russia.

которых недостаточно для постановки достоверного, вероятного или возможного диагноза. Средний возраст составил $44,6 \pm 13,5$ лет, мужчин 28 (48,3%), срок наблюдения 12,5 [8; 26,8] мес.

В исследование не включались пациенты с декомпенсированными врожденными пороками сердца и перегрузкой правых отделов сердца, тромбоэмболией легочной артерии, первичной легочной гипертензией, легочным сердцем.

Методы исследования. Всем пациентам обеих групп выполнены электрокардиография в 12 отведениях (ЭКГ), суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ), дополнительно в основной группе — магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с контрастным усилением (n=44), ЭКГ высокого разрешения для выявления поздних потенциалов желудочков (ППЖ, n=16), эндомиокардиальная биопсия ПЖ (ЭМБ, n=2), аутопсия (n=2). В группе сравнения МРТ выполнена 32 больным, морфологическое исследование миокарда — 10 (ЭМБ — 7, интраоперационная биопсия миокарда — 1, исследование эксплантированного сердца — 1, аутопсия — 1). Диагноз миокардита ставился по результатам комплексного клинкоморфологического обследования с обязательным определением уровня антикардиальных антител (ИФА).

ДНК-диагностика проводилась 46 больным основной группы в лаборатории медицинской генетики РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского с применением технологии Next Generation Sequencing (NGS). Поиск мутаций осуществлялся в кодирующих и прилежащих интронных последовательностях десмосомных (*PKP2*, *DSG2*, *DSP*, *DSC2*, *JUP*) и не-десмосомных генов (*TMEM43*, *TGFB3*, *PLN*, *LMNA*, *DES*, *EMD*, *SCN5A*, *LDB3*, *CTTNB3*, *CRYAB*, *FLNC*). Обнаруженные при NGS мутации подтверждались методом прямого секвенирования по Сенгеру, их эффект оценивался с применением биоинформатического анализа.

Статистический анализ. Использовалась программа IBM SPSS v.22. Дискретные данные представлены в виде абсолютного значения и процентов, непрерывные данные — в виде среднего арифметического $\pm$ среднееквадратичное отклонение в случае нормального распределения или в виде квартилей 50 [25; 75], если распределение отличается от нормаль-

Таблица 1

**Клинические характеристики пациентов
с латентной аритмической формой АДПЖ в сопоставлении с группой сравнения**

Признак	Латентная аритмическая форма	Группа сравнения (пациенты с частой ЖЭ)	p
Количество пациентов	25	24	-
Срок наблюдения, мес.	19 [6; 30]	18,5 [10; 52]	0,26
Отягощенный по ВСС семейный анамнез, %	12	0	0,13
Миокардит, %	76,0	87,5	0,25
Количество ЖЭ/сутки* (тысячи)	20,3 [12,3; 47,5]	15,8 [9,59; 22,4]	0,02
Обмороки*, %	16	4,2	0,05
НУЖТ	10	8	0,4
низкий вольтаж на ЭКГ, %	3 (12,5%)	0	0,125
КДО ПЖ (МРТ), мл	142,5±48,6	118,5±33,5	0,3
ФВ ПЖ (МРТ)*, %	45,4±10,1	59,1±3,3	<0,001
Жир при МРТ*, %	52	20,8	0,03
РЧА (общее количество/эффективна)	8/6	7/7	-
Амиодарон*, %	60	25	0,02
Мерцательная аритмия, %	4,0	12,5	0,3

Сокращения: ЖЭ — желудочковая экстрасистолия, НУЖТ — неустойчивая желудочковая тахикардия, ПЖ — правый желудочек, КДО — конечный диастолический объем, ФВ — фракция выброса, РЧА — радиочастотная абляция.

Примечание: * — параметры, по которым получены достоверные различия между группами.

ного. Сравнение пациентов по группам проводилось при помощи χ^2 или точного теста Фишера для категориальных дихотомических переменных, для остальных — при помощи Т-теста Стьюдента (при нормальном распределении и числе наблюдений свыше 25) или U-теста Манна-Уитни. Достоверными считались различия при уровне значимости $p \leq 0,05$.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом (№ протокола 11-15).

Результаты

В соответствии с особенностями клинических проявлений и течения заболевания у пациентов основной группы, нами выделено 4 клинические формы АДПЖ:

I. Латентная аритмическая форма — проявляется частой желудочковой экстрасистолией (ЖЭ) и/или пробежками неустойчивой желудочковой тахикардии (НУЖТ) в отсутствие устойчивой (УЖТ).

II. Развернутая аритмическая форма — наличие УЖТ/фибрилляции желудочков (ФЖ).

III. АДПЖ с прогрессирующей хронической сердечной недостаточностью (ХСН является ведущим клиническим проявлением).

IV. АДПЖ в сочетании с некомпактным миокардом левого желудочка (НКМ ЛЖ).

В соответствии с этим, в группу сравнения набраны 4 подгруппы: 1) больные с частой правожелудочковой экстрасистолией (более 5000/сутки) при отсутствии структурного заболевания сердца ($n=24$); 2) пациенты с устойчивой и неустойчивой правожелудочковой тахикардией при отсутствии структур-

ного заболевания сердца ($n=6$); 3) больные с дилатацией ПЖ (согласно TFC) в рамках дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) как синдрома, желудочковыми аритмиями и соотношением конечного диастолического размера (КДР) ЛЖ к переднезаднему размеру (ПЗР) ПЖ, измеренных при ЭхоКГ, не более 1,5 ($n=20$); 4) больные с характеристиками первой или третьей подгруппы в сочетании с НКМ ЛЖ ($n=8$). В дальнейшем подгруппы, выделенные в основной группе и группе сравнения, сравнивались попарно.

Остановимся подробнее на особенностях каждой из клинических форм АДПЖ в сопоставлении с соответствующей подгруппой сравнения.

1. Латентная аритмическая форма (табл. 1).

Данный вариант АДПЖ в нашей когорте больных встречался наиболее часто ($n=25$). Преобладали женщины (72%), средний возраст 35 ± 12 лет. Достоверный диагноз поставлен 8, возможный 8 и вероятный 9 пациентам. Процент достоверного диагноза в этой группе был самым низким. У большинства пациентов АДПЖ заподозрена в связи с частой ЖЭ — в среднем 20,3 тыс. В группе сравнения частота ЖЭ была достоверно ниже (15,8 тыс., $p=0,02$), реже отмечались синкопальные состояния (4,2% vs 16,0%, $p=0,05$). Семейный анамнез по ВСС отягощен у 12% пациентов с АДПЖ, чего не отмечено в группе сравнения.

Для постановки диагноза АДПЖ наиболее важными были данные, полученные при ЭКГ и МРТ. Наличие хотя бы одного малого ЭКГ- или МРТ-критерия в сочетании с частой ЖЭ позволяло говорить, как минимум, о возможном диагнозе АДПЖ. На ЭКГ у 3 пациентов выявлена эпсилон-волна в правых

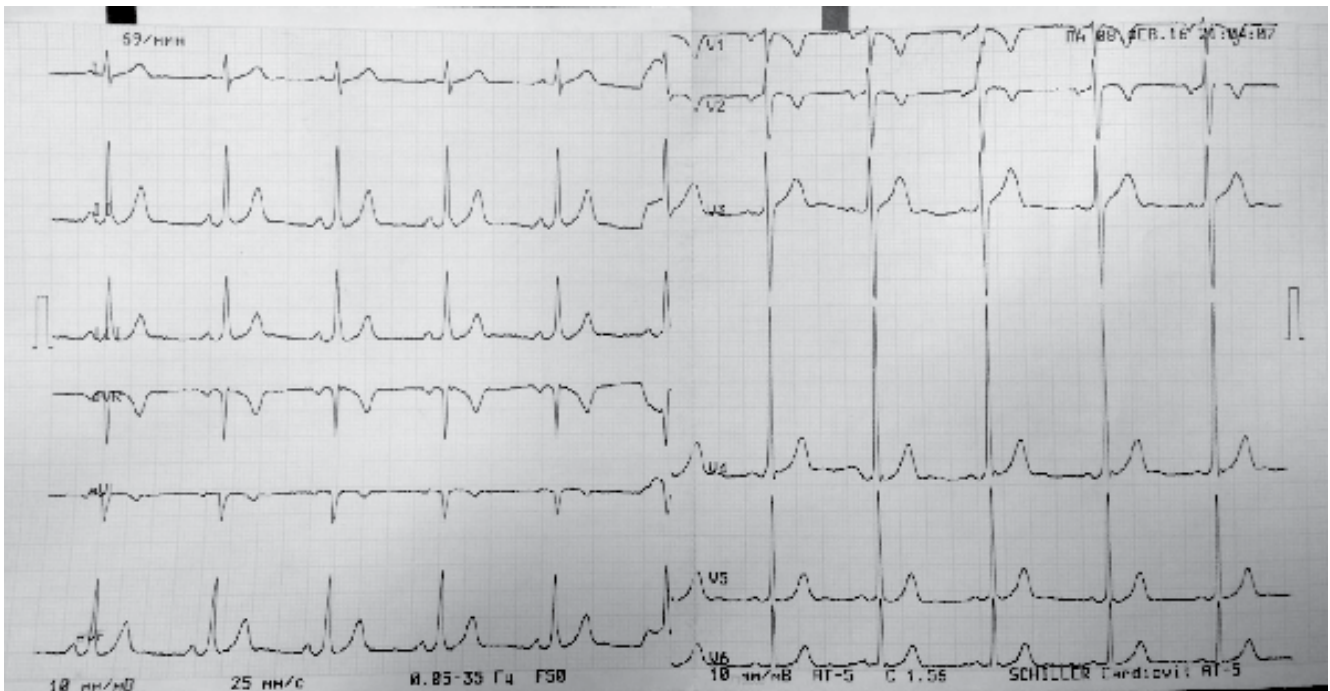


Рис. 1. ЭКГ пациента с латентной аритмической формой АДПЖ.

Примечание: скорость записи 25 мм/с. В отведении V1 — подозрение на ϵ -волну (зазубрина на восходящем колене комплекса QRS), продолжительность конечной активации QRS > 55 мс, отрицательные зубцы Т в отведениях V_1 - V_2 .

грудных отведений (еще у 4 — подозрение на эпсилон-волну в виде зазубрины на восходящем колене QRS, рис. 1). ППЖ зарегистрированы у 6 из 11 пациентов. Нарушения реполяризации отмечались у 6 больных: у 4 отрицательные зубцы Т в отведениях V_1 - V_3 , а у 2 — в отведениях V_1 - V_2 . У троих пациентов (12,5%) на ЭКГ обратил на себя внимание низкий вольтаж QRS (использовался нами в качестве вспомогательного критерия диагностики АДПЖ). Следует отметить, что нормальная ЭКГ не исключала АДПЖ.

При МРТ сердца увеличение размеров ПЖ отмечалось лишь у 4 пациентов, достоверных различий КДР и конечного диастолического объема (КДО) ПЖ с группой сравнения не получено. Основным МРТ-признаком, который позволил заподозрить АДПЖ, стало снижение фракции выброса (ФВ) ПЖ, которая была достоверно ниже, чем в группе сравнения ($45,4 \pm 10,1\%$ vs $59,1 \pm 3,3$, $p < 0,001$). Дополнительным МРТ-критерием служило обнаружение жировых включений в миокарде ПЖ, а также повышенное содержание эпикардального жира с «наполнением» на миокард ПЖ, что встречается достоверно чаще у пациентов основной группы ($52,0\%$ vs $20,8\%$, $p < 0,05$).

Патогенные мутации выявлены у 3 больных в генах *DSG2*, *FLNC* и *SCN5A*. Еще у 3 больных в генах, ассоциированных с АДПЖ, обнаружены варианты с неизвестным клиническим значением, которые также могут оказаться патогенными. Их роль в настоящее время уточняется. Мутации были обнаружены у 1 больного с достоверным диагнозом,

поставленным еще до проведения ДНК-диагностики, и у 2 с вероятным, благодаря чему диагноз также перешел в разряд достоверного. Хронический инфекционно-иммунный миокардит диагностирован у 19 (76%) пациентов с АДПЖ, у 2 — вирус-положительный, в группе сравнения — у 21 пациента (87,5%), у 1 — вирус-положительный (достоверных различий не отмечено). Мерцательная аритмия (МА) практически не встречалась при данной форме АДПЖ, но отмечена у 12,5% пациентов группы сравнения (как проявление миокардита).

Всем пациентам обеих групп назначались антиаритмические препараты IС класса (этацинзин, аллапинин), II (бисопролол, метопролол) и III класса (амиодарон, соталол), наиболее часто — этацинзин (68% в основной и 83,3% пациентов в группе сравнения). У больных с АДПЖ достоверно чаще приходилось использовать амиодарон (60% vs 25%, $p < 0,02$). Радиочастотная абляция аритмогенного фокуса (РЧА) выполнена 8 пациентам с латентной аритмической формой АДПЖ (32%), двум из них — повторно, с хорошим эффектом — у 6 (75%). В группе сравнения РЧА проведена 7 больным со 100% эффектом, потребности в повторных процедурах не было.

Кардиовертер-дефибриллятор (ИКД) был имплантирован лишь одной пациентке с латентной аритмической формой в связи с частыми пробежками НУЖТ и эпизодом потери сознания аритмогенного характера в анамнезе в сочетании с потребностью в постоянной стимуляции (синдром слабости синусо-

Таблица 2

**Клинические характеристики пациентов
с развернутой аритмической формой АДПЖ в сопоставлении с группой сравнения**

Признак	Развернутая аритмическая форма	Группа сравнения (пациенты с УЖТ)	p
Количество пациентов	10	6	-
Срок наблюдения, мес.	26,5 [5; 106]	10,5 [1; 16]	0,2
Отягощенный по ВСС семейный анамнез, %	20	0	0,38
Миокардит, %	30	83	0,06
Количество ЖЭ/сутки (тысячи)	12 [0; 21,5]	1 [0,3; 13,2]	0,66
Обмороки, %	60	50	0,4
низкий вольтаж на ЭКГ, %	30	16,5	0,51
КДО ПЖ (МРТ), мл	165±11,4	150±12,7	0,25
ФВ ПЖ (МРТ), %	42,7±3,8	50,5±6,4	0,25
Жир при МРТ*, %	50	0	0,027
РЧА (общее количество/эффективны)	3/1	2/2	-
ИКД, %	40	16,7	0,35
Адекватные срабатывания, % от пациентов с ИКД	50	0	0,4
Мерцательная аритмия, %	20	0	0,34
Смерть, %	10	0	0,62

Сокращения: ЖЭ — желудочковая экстрасистолия, УЖТ — устойчивая желудочковая тахикардия, ПЖ — правый желудочек, КДО — конечный диастолический объем, ФВ — фракция выброса, РЧА — радиочастотная абляция, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор.

Примечание: * — параметры, по которым получены достоверные различия между группами.

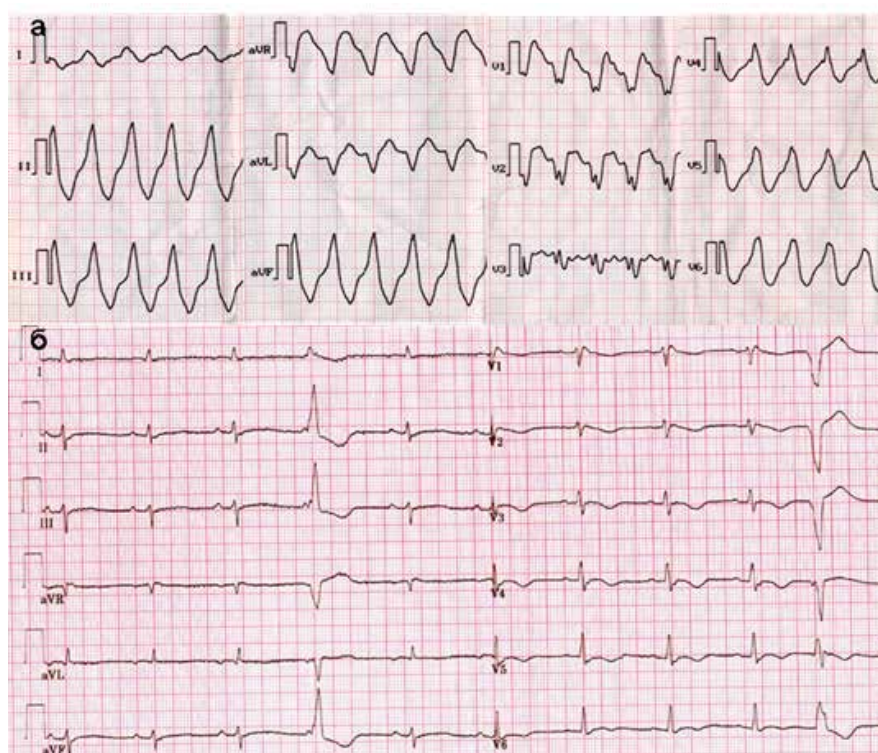


Рис. 2 (а, б). ЭКГ пациента с развернутой аритмической формой АДПЖ.

Примечание: скорость записи 25 мм/с, **а** — пароксизм устойчивой ЖТ с морфологией блокады ЛНПГ с нижней осью; **б** — ЭКГ после купирования ЖТ: низкий вольтаж комплексов QRS, неполная блокада правой ножки пучка Гиса, ПЖ экстрасистолия, отрицательные зубцы Т в V_1 - V_6 .

вого узла). Адекватных срабатываний ИКД не было. За время наблюдения смертей в основной группе не отмечено, в группе сравнения умерло 2 больных (1 — тромбоэмболия легочной артерии, 1 — насильственная смерть).

2. Развернутая аритмическая форма (табл. 2).

Развернутая аритмическая форма АДПЖ диагностирована у 10 больных (4 мужчины, 40%, средний возраст $48 \pm 12,6$ лет). У 7 пациентов диагноз АДПЖ достоверный, у 3 — вероятный. Основной отличии-

тельной особенностью этих больных являются эпизоды УЖТ из ПЖ (рис. 2); у 60% отмечались аритмогенные обмороки в анамнезе, у 6 регистрировалась частая ЖЭ. Интересно, что у 3 больных ЖЭ не регистрировались вовсе, а ещё у 1 их было менее 500: у одной пациентки без ЖЭ диагноз достоверный, а у остальных на данный момент вероятный. В группу сравнения вошло 6 женщин с УЖТ, у 2 из них регистрировалось не более 100 ЖЭ в сутки; синкопальные состояния в анамнезе отмечены у половины.

Семейный анамнез отягощен по ВСС у 20% пациентов с развернутой аритмической формой АДПЖ и ни у одного из больных в группе сравнения. При анализе ЭКГ выявлены типичные для АДПЖ изменения, которые, в сочетании с УЖТ, значительно упрощали постановку диагноза: типичная эпсилон-волна регистрировалась у 3, еще у 2 — зазубрины на восходящем колене QRS в правых грудных отведениях (у одного из них выявлены ППЖ); у половины больных — отрицательные зубцы Т в отведениях V₁-V₃ (рис. 2). Снижение вольтажа QRS отмечено у 30% в основной группе и у 16,5% в группе сравнения.

При МРТ сердца увеличение индексируемого объема ПЖ (отношение КДО ПЖ к площади поверхности тела) отмечено лишь у 2 пациентов, снижение ФВ ПЖ менее 45% также у 2. Достоверных различий с группой сравнения не получено, что может быть обусловлено малым объемом групп. Жировые включения в миокарде ПЖ и повышенное содержание эпикардального жира с “наполнением” на миокард ПЖ в основной группе выявлены у половины больных, в группе сравнения не отмечены ни разу ($p < 0,05$).

У одной пациентки с развернутой аритмической формой для верификации диагноза АДПЖ и исключения миокардита была выполнена ЭМБ: в субэндокардиальных отделах ПЖ адипоциты (25-50% площади) и фиброз; миокард разделен фиброзными септами на дольки (выраженное нарушение архитектоники); признаков миокардита нет. У половины больных с развернутой аритмической формой АДПЖ диагноз генетически верифицирован: обнаружены мутации в генах *PKP2* ($n=3$), *TMEM43* ($n=1$), в одном случае — в генах *DSG2* и *DES* (значение последней мутации уточняется). Мутации выявлены у 4 пациентов с исходно достоверным диагнозом и одной с возможным (в связи с чем ее диагноз стал достоверным). У пациентов с развернутой аритмической формой сопутствующий миокардит выявлялся наиболее редко по сравнению с остальными формами АДПЖ — у 3 больных (30%), вирус-положительный у 2. В группе сравнения вирус-негативный миокардит выявлен в 83% ($p=0,046$). МА отмечена у 20% больных с данной формой АДПЖ и ни разу не встретилась в группе сравнения, для которой была характерна изолированная УЖТ.

Из антиаритмиков в основной группе на разных этапах наиболее часто назначались амиодарон (50%), соталол (30%) и этагизин (30%), в группе сравнения каждый из них получало 50% больных. Достоверных различий не было. Анализ структуры антиаритмической терапии при АДПЖ всегда представляет сложность в связи с частой сменой препаратов и их комбинаций у одного больного. Следует отдельно отметить, что у одной из пациенток с генетически и морфологически верифицированным диагнозом АДПЖ (без миокардита) после беременности удалось полностью отказаться от антиаритмической терапии: в течение последних нескольких лет ЖЭ и ЖТ не рецидивируют.

РЧА эндокардиальным доступом выполнена 3 больным основной группы: полный эффект достигнут у одного из них, в одном случае РЧА оказалась успешной в отношении ЖТ (но сохранялась частая ЖЭ), у третьего пациента эффекта не было вовсе; повторной РЧА (в т.ч. эпикардиальным доступом) не проводилось, нарушения ритма контролируются медикаментозно. Еще у двух больных с недостаточным эффектом антиаритмиков от проведения РЧА решено воздержаться в связи с риском индукции электрического шторма. В группе сравнения РЧА была выполнена 2 больным с полным эффектом.

ИКД имплантирован 4 (40%) пациентам с развернутой аритмической формой АДПЖ, адекватные срабатывания зарегистрированы у 50%, в том числе у одного больного — неоднократные срабатывания по поводу ФЖ; один пациент от имплантации ИКД отказался. В группе сравнения ИКД имплантирован 1 (16,7%) пациентке, срабатываний на данный момент не было. За время наблюдения за пациентами в основной группе умер 1 пациент без ИКД (вероятно, аритмическая смерть), в группе сравнения смертей нет.

3. АДПЖ с прогрессирующей ХСН (табл. 3).

Признаки ХСН в нашей когорте отмечены у 19 (38%) пациентов, однако эта клиническая форма диагностирована лишь у тех, у кого проявления ХСН, дилатация ПЖ со снижением ФВ, выраженной трикуспидальной регургитацией (ТР) и развитием застоя по большому кругу выходят на первый план в клинической картине. В группу вошло 8 пациентов, преобладают мужчины (62,5%), средний возраст $45,8 \pm 19,6$ лет. Несмотря на то, что ХСН не считается типичным проявлением АДПЖ, именно в этой группе диагноз достоверен у всех больных. Вместе с тем, количество ЖЭ у них значительно меньше, чем при других формах АДПЖ (в среднем 1,6 тыс.) и мало отличается от количества ЖЭ в группе сравнения (1 тыс.). Тем не менее, в основной группе существенно чаще отмечались пароксизмы УЖТ (50% vs 10%, $p < 0,05$) и синкопальные состояния (37,5% vs 5%), $p=0,058$.

Отягощенный по ВСС семейный анамнез отмечен у 1 пациента в основной группе. У больных с АДПЖ доминировала правожелудочковая недостаточность,

Таблица 3

Клинические характеристики пациентов с АДПЖ с прогрессирующей ХСН в сопоставлении с группой сравнения

Признак	АДПЖ с прогрессирующей ХСН	Группа сравнения (пациенты с ДКМП)	p
Количество пациентов	8	20	-
Срок наблюдения, мес.	6,5 [1,75; 17]	10,5 [4; 21]	0,4
Отягощенный по ВСС семейный анамнез, %	12,5	0	0,28
Миокардит, %	87,5	95	0,5
Количество ЖЭ/сутки (тысячи)	1,6 [0,5; 3,5]	1 [0,2; 3]	0,95
Обмороки, %	37,5	5	0,058
УЖТ*	4 (50%)	2 (10%)	0,038
низкий вольтаж на ЭКГ, %	4 (50%)	5 (25%)	0,28
ФВ ЛЖ (ЭХО-КГ)*, %	43,8±13,1	28,5±7,8	0,001
КДР ПЖ (МРТ), мм	54,3±12,6	45±4,5	0,28
КДР ЛЖ (МРТ), мм	47,1±26,0	64,8±4,1	0,09
ФК ХСН (NYHA)	2 [2; 3]	3 [3; 3]	0,1
ИКД, %	50	35	0,4
Адекватные срабатывания, % от пациентов с ИКД	50	14,3	0,28
Мерцательная аритмия, %	37,5	65,0%	0,18
Смерть, %	25	40	0,39

Сокращения: ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ЖЭ — желудочковая экстрасистолия, УЖТ — устойчивая желудочковая тахикардия, ПЖ — правый желудочек, КДР — конечный диастолический размер, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор.

Примечание: * — параметры, по которым получены достоверные различия между группами.

ФВ ЛЖ у них была достоверно выше, чем в группе сравнения, представленной пациентами с ДКМП иной этиологии (43,8±13,1 vs 28,5±7,8, $p<0,01$). Функциональный класс (ФК) ХСН по NYHA был также ниже у пациентов основной группы (2 [2; 3] vs 3 [3; 3], $p=0,1$). В то же время вовлечение в патологический процесс ЛЖ в той или иной степени наблюдалось практически у всех пациентов с АДПЖ и ХСН: ФВ ЛЖ <50% отмечена у 87,5% из них, отрицательные зубцы Т в левых и/или в нижних грудных отведениях — у 75,0%. Причиной вовлечения ЛЖ могут быть как бивентрикулярная форма АДПЖ, так и сопутствующий миокардит, который диагностирован у 7 (87,5%) пациентов в основной группе. В группе сравнения частота миокардита составила 95%.

На ЭКГ у пациентов с АДПЖ и ХСН регистрировался как минимум один большой критерий АДПЖ (у половины — эпсилон-волна, у 75% — негативные зубцы Т в правых грудных отведениях). Характерным для этой формы является снижение вольтаж QRS: в основной группе этот признак отмечен у половины пациентов, а в группе сравнения — лишь у четверти. У 5 из 6 больных при МРТ отмечено увеличение КДР ПЖ (рис. 3). ФВ ПЖ оценивалась у 3, была резко снижена и в среднем составила 25,7±15,0%. При сопоставлении с группой сравнения достоверных различий не отмечено, что, скорее всего, обусловлено тем, что МРТ была выполнена лишь 4 больным. В сравнении с пациентами с синдромом ДКМП иной этиологии, больных с АДПЖ отличали больший раз-

мер ПЖ (54,3±12,6 мм vs 45±4,5 мм), при ДКМП же, наоборот, ведущим является поражение ЛЖ (КДР ЛЖ 47,1±26,0 при АДПЖ vs 64,8±4,1 при ДКМП), а ПЖ при этом отстает в размерах.

При ДНК-диагностике у 3 больных выявлены мутации в генах *DSG2*, *DSP* и *FLNC*. Следует отметить, что ни у одного больного с АДПЖ и ХСН не было мутаций в гене *PKP2*, которые преобладали при развернутой аритмической форме. У двух больных достоверный диагноз АДПЖ был поставлен еще до проведения ДНК-диагностики, в то время как у одной пациентки с сопутствующим миокардитом положительный результат ДНК-диагностики подтвердил наличие АДПЖ: диагноз из вероятного перешел в категорию достоверного.

Антиаритмическая терапия в подавляющем большинстве случаев была представлена амиодароном: его получали 75% пациентов в обеих группах. Бета-блокаторы были назначены 62,5% и 75% больных в основной группе и группе сравнения соответственно. Лечение ХСН включало также назначение петлевых диуретиков, антагонистов альдостерона и ингибиторов АПФ. РЧА выполнена 1 больному из основной группы и 1 из группы сравнения, в обоих случаях по поводу трепетания предсердий. ИКД имплантирован 4 (50%) пациентам с АДПЖ и 7 (35%) больным из группы сравнения. Адекватные срабатывания зарегистрированы у 50% пациентов с ИКД из основной группы и лишь у 1 (14%) в группе сравнения.

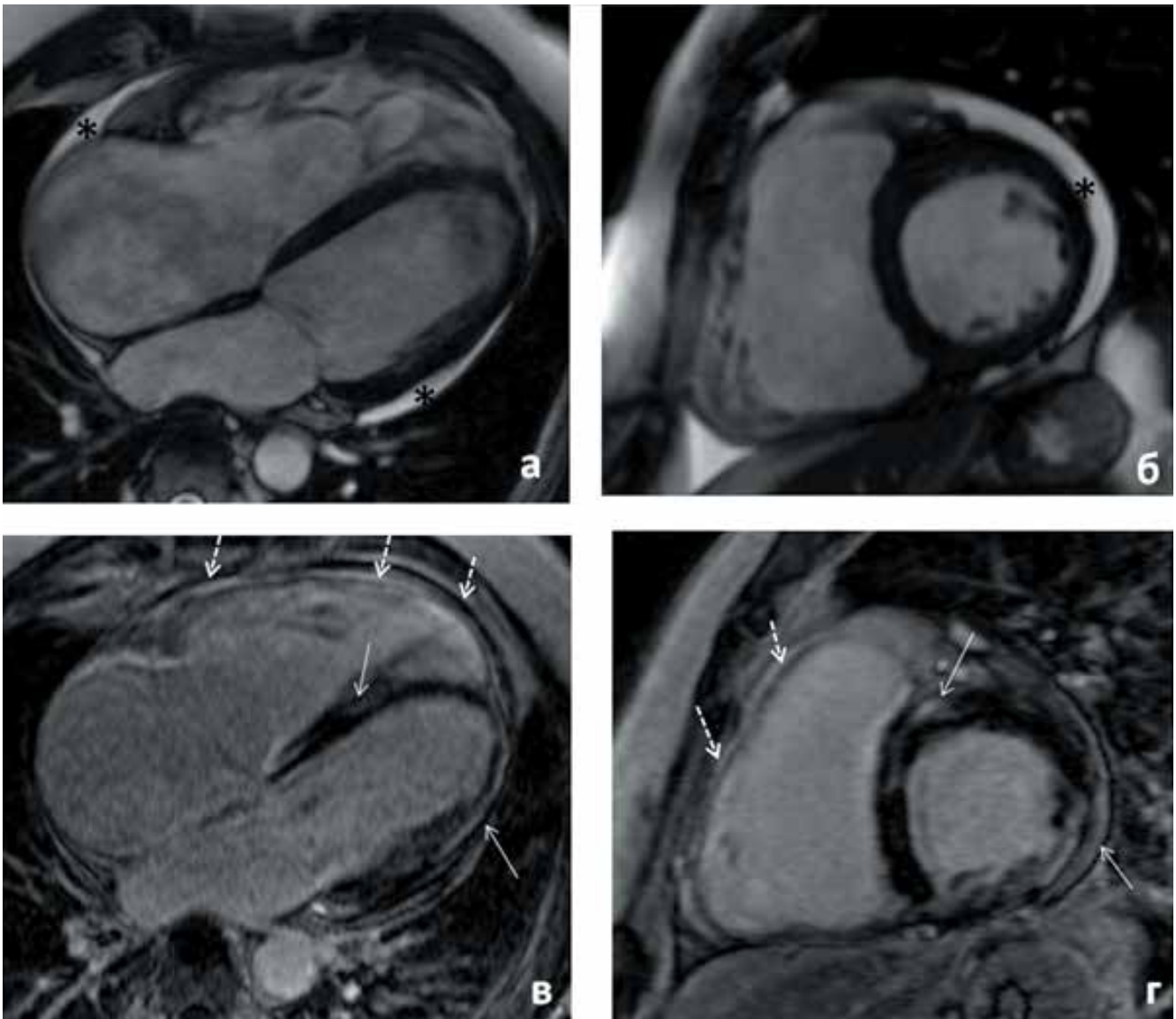


Рис. 3 (а, б, в, г). МРТ сердца больного АДПЖ с прогрессирующей ХСН.

Примечание: исследование выполнено в ЛРЦ МЗ РФ (к.м.н. Е.А. Мершина, профессор В.Е. Синицын): а) кино МРТ, длинная ось ЛЖ, 4-х камерная проекция; б) кино МРТ, короткая ось; в), г) отсроченное контрастирование, выраженные линейные зоны интрамиокардиального и субэпикардиального контрастирования миокарда ЛЖ, диффузное контрастирование миокарда ПЖ (сопутствующий миоперикардит). Стрелками указаны участки интрамиокардиального и субэпикардиального контрастирования миокарда ЛЖ, пунктирными стрелками — контрастирование миокарда ПЖ, * — выпот в полости перикарда.

За время наблюдения в основной группе умерли 2 человека (25%) в связи с терминальной ХСН (1 пациент отказался от трансплантации сердца). В одном случае мы располагаем данными аутопсии: наряду с тотальным фиброзно-жировым замещением миокарда ПЖ выявлены признаки активного миокардита, методом ПЦР в миокарде обнаружен геном вируса герпеса человека 6 типа. В группе сравнения умерло 8 (40%) пациентов: половина — в связи с терминальной ХСН, 1 — ВСС, 1 — от проявлений полиорганной недостаточности на фоне терминальной ХСН, 1 — от туберкулеза; еще двоим (10%) была выполнена трансплантация сердца.

4. АДПЖ в сочетании с НКМ (табл. 4).

Сперва мы не выделяли больных с сочетанием АДПЖ и НКМ в отдельную форму, но их количество росло и к настоящему моменту достигло 7 человек: 2 из них ранее входили в группу с латентной аритмической формой, 5 — в группу АДПЖ с прогрессирующей ХСН. Этим больным присущ ряд особенностей, который отличает их от других пациентов с АДПЖ и, очевидно, обусловлен именно наличием НКМ. В группе преобладают мужчины ($n=5$, 62,5%), средний возраст $47,4 \pm 12,9$ лет. Достоверный диагноз НКМ установлен в соответствии с общепринятыми визуальными критериями на основании данных

Таблица 4

Клинические характеристики пациентов с сочетанием АДПЖ и НКМ в сопоставлении с группой сравнения

Признак	Сочетание АДПЖ и НКМ	Группа сравнения (пациенты с НКМ)	p
Количество пациентов	7	8	-
Срок наблюдения, мес.	12 [2; 40]	15,5 [7; 22]	0,5
Отягощенный по ВСС семейный анамнез, %	14,3	0	0,47
Миокардит, %	85,7	87,5	0,73
Количество ЖЭ/сутки (тысячи)	15,4 [5,6; 33,2]	2 [0,5; 5,8]	0,03
Обмороки, %	42,9%	25%	0,43
УЖТ	57,1%	12,5%	0,1
низкий вольтаж на ЭКГ, %	42,9%	0	0,077
КДР ПЖ (МРТ), мм	42±7,5	45,8±12,7	0,7
ФВ ПЖ (МРТ), %	38,8±12,3	60,5±0,7	0,017
Жир при МРТ, %	57,1	0	0,07
ФВ ЛЖ, %	43,1±9,3	38,8±17,2	0,054
КДО ЛЖ, мл	141±32	148,9±33,3	0,7
ФК ХСН (НУНА)	2 [0; 2,5]	1,75 [0; 2,5]	0,8
ИКД, %	57,1	37,5	0,41
Адекватные срабатывания, % от пациентов с ИКД	75	33,3	0,37
Мерцательная аритмия, %	28,6	50,0%	0,4
Амиодарон, %	71,4	50	0,24
Смерть, %	14,3	0	0,47

Сокращения: НКМ — некомпактный миокард, ЖЭ — желудочковая экстрасистолия, УЖТ — устойчивая желудочковая тахикардия, ПЖ — правый желудочек, КДО — конечный диастолический объем, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор.

ЭхоКГ, МСКТ и/или МРТ. Диагноз АДПЖ был достоверным у 4 больных (57,1%), вероятным у 2 (28,6%) и возможным у 1 (14,3%). В группу сравнения вошло 8 пациентов с достоверным диагнозом НКМ, как “аритмических” (n=4), так и с фенотипом ДКМП и ХСН (n=4).

Семейный анамнез отягощен по ВСС у 1 пациента из основной группы. Больных с сочетанием АДПЖ и НКМ отличали более тяжелые аритмии: количество ЖЭ составило у них в среднем 15,4 тыс. (больше, чем при II и III формах АДПЖ), в то время как в группе сравнения — лишь 2,1 тыс., $p<0,05$. УЖТ регистрировалась в 57,1% в сопоставлении с 12,5% в группе сравнения, синкопальные состояния в анамнезе отмечены в 42,9% в сравнении с 25,0%. Проявления ХСН у пациентов с АДПЖ и НКМ и у больных с изолированным НКМ практически не отличались: ФК по НУНА 2 [0; 2,5] vs 1,75 [0; 2,5], что говорит о ведущем вкладе НКМ в развитие ХСН. От больных АДПЖ с прогрессирующей ХСН этих больных отличали большие размеры ЛЖ, но при этом более низкий ФК ХСН, несмотря на то, что ФВ ЛЖ при этих формах была практически одинаковая.

На ЭКГ у 3 (42,9%) больных с сочетанием НКМ и АДПЖ регистрировалась эпсилон-волна, у одного пациента с непостоянной эпсилон-волной выявлены ППЖ. Отрицательные зубцы Т в правых грудных отведениях были зарегистрированы лишь в одном

случае, у двоих они регистрировались в левых грудных отведениях, еще у двоих — в нижних, что может быть обусловлено и наличием НКМ. При МРТ сердца размеры ПЖ в основной группе и группе сравнения достоверно не отличались, в то время как ФВ ПЖ была достоверно ниже у пациентов с АДПЖ и НКМ (38,8±12,3 vs 60,5±0,7, $p<0,05$) (рис. 4).

Особого внимания заслуживают результаты ДНК-диагностики: у 1 пациентки обнаружена типичная для АДПЖ патогенная мутация в гене *DSP*, у другой — сочетание двух мутаций в генах саркомерных белков (*MYH7* и *MyBPC3*), что типично для НКМ. Ее отличает рецидивирующая УЖТ, резистентная к медикаментозной терапии и повторным РЧА. Еще у одного больного в типичном для АДПЖ гене *PKP2* обнаружен вариант с неизвестным клиническим значением, роль которого требует уточнения. РЧА в основной группе выполнялась лишь упомянутой больной, в группе с изолированным НКМ — одному пациенту по поводу частой ЖЭ с хорошим эффектом. Процент миокардита был высок как в основной группе, так и в группе сравнения (85,7% и 87,5%, соответственно). МА как в данной группе, так и при АДПЖ с ХСН встречалась реже, чем при ДКМП иной этиологии и изолированном НКМ, что отражает меньшую степень поражения левых отделов.

ИКД имплантирован 4 (57,1%) больным в основной группе, у 3 (75%) отмечены адекватные срабаты-

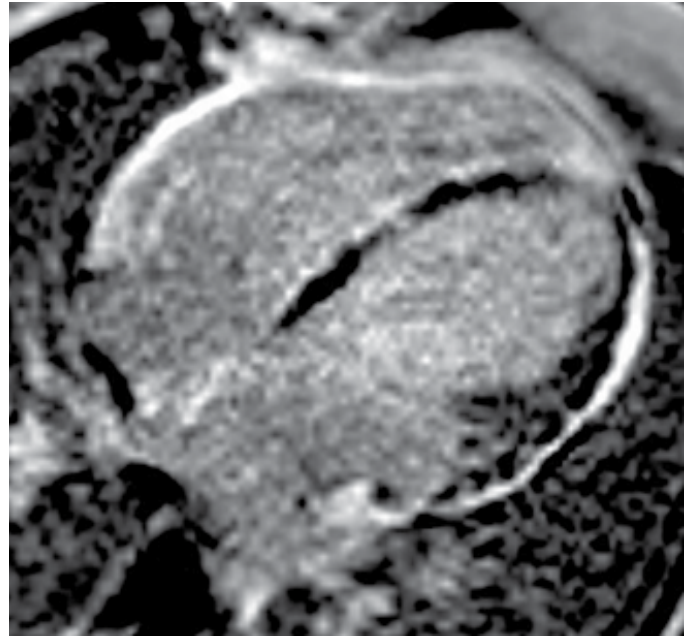


Рис. 4 (а, б). МРТ сердца пациентки с сочетанием АДПЖ и некомпактного миокарда.

Примечание: исследование выполнено в НЦССХ им. А. Н. Бакулева (к.м.н. С. А. Александрова): **а)** некомпактный слой миокарда ЛЖ; **б)** выраженная дилатация ПЖ и отсроченное контрастирование в миокарде обоих желудочков и МЖП со стороны ПЖ (сопутствующий миокардит, верифицированный с помощью биопсии миокарда).

вания. В группе сравнения ИКД был имплантирован 3 (37,5%) пациентам, адекватное срабатывание зафиксировано у одного (33%). Процент имплантации ИКД и адекватных шоков у больных с АДПЖ+НKM наиболее высок, что также подтверждает агрессивность аритмий при подобном особо неблагоприятном сочетании. Из антиаритмиков назначались преимущественно препараты III класса (амиодарон и сотагексал по 71,4%), а также аллапинин (42,9%), пропафенон и этализин (по 28,6%). В группе сравнения половина больных получала амиодарон, 37,5% — соталол, четверть — этализин и 12,5% — аллапинин. В основной группе внезапно умер 1 пациент с явлениями тяжелой бивентрикулярной ХСН, который отказывался от имплантации CRT-D и трансплантации сердца. При аутопсии, наряду с признаками АДПЖ и НКМ, выявлен активный вирусный миокардит. В группе сравнения все пациенты живы.

Обсуждение

В настоящем исследовании продолжено изучение клинических форм (вариантов) течения АДПЖ, начатое нами в 2011 г. Исходно на основании анализа клинической картины заболевания были выделены три основных формы, названные нами латентная аритмическая, развернутая аритмическая и АДПЖ с прогрессирующей ХСН [8]. Обследование существенно большего количества больных и длительное наблюдение за ними полностью подтвердили стабильность

данных форм: пациенты с диагностированным изначально вариантом (при максимальной давности наблюдения 10 лет) сохраняли его черты и практически никогда не демонстрировали перехода к более тяжелой форме. Кроме того, в данном исследовании была выделена новая клиническая форма: АДПЖ в сочетании с НКМ.

По прошествии 40 лет после описания нозологии G. Fontaine общепринятой клинической классификации АДПЖ не существует. Первая версия классификации была предложена в 1995 г. G. Fontaine на основании девятилетнего наблюдения за 4 больными с различным клиническим течением заболевания. При этом не вполне ясно, считал ли G. Fontaine разными этапами болезни описанные им 3 формы: 1) аритмическая (наиболее частая, с ФВ ЛЖ >50% и стабильным эффектом антиаритмической терапии); 2) стабильная форма со снижением сократимости ЛЖ (ФВ 30-50%) в результате фиброзно-жирового замещения или присоединения миокардита; 3) прогрессирующая по прошествии 10 и более лет деградация миокарда с развитием тяжелой бивентрикулярной ХСН вследствие “аутоиммунного феномена” (бивентрикулярной лимфоцитарной инфильтрации) [9].

Классификация G. Fontaine оставляет неясным вопрос о взаимоотношениях разных форм; в ней отсутствует разделение аритмической формы на латентную и развернутую, что имеет значение для диагностики и выбора тактики профилактики ВСС; не ясна роль

миокардита в появлении и прогрессировании ХСН, как правожелудочковой, так и левожелудочковой. Следующий вариант классификации АДПЖ был предложен Fontaine G, et al. в 1998г [10]. Он включал в себя следующие состояния: 1. Изолированные правожелудочковые формы АДПЖ (классическая форма АДПЖ; болезнь Наксоса; венецианская кардиомиопатия, эндемичная для региона Венето, в т.ч. пролапс митрального клапана; некоронарогенный подъем сегмента ST в правых грудных отведениях с высоким риском ВСС во сне; японский синдром Поккури; тахикардия или доброкачественная экстрасистолия из выносящего тракта ПЖ; аномалия Уля; неаритмическая форма АДПЖ); основанием для отнесения к АДПЖ столь широкого спектра заболеваний послужили, в первую очередь, типичные морфологические признаки у части больных. 2. АДПЖ с преимущественным вовлечением ЛЖ (классическая бивентрикулярная форма АДПЖ; АДПЖ, осложненная миокардитом).

Данная классификация также не нашла практического применения, и, на наш взгляд, не является патогенетически или клинически обоснованной, а сводится только к объединению всевозможных состояний, наличие АДПЖ при которых вызывает сомнения по современным критериям диагностики заболевания. Мы не отрицаем, что в отдельно взятых случаях в основе этих состояний может лежать АДПЖ, однако причисление к АДПЖ всех пациентов с такими клиническими проявлениями представляется нам недостаточно обоснованным. Кроме того, данная классификация учитывает возможное наличие миокардита лишь в одной из левожелудочковых форм заболевания.

Исходя из анализа собственных данных, представленных в настоящей работе, мы предлагаем следующий вариант клинической классификации АДПЖ:

1. Внезапная аритмическая смерть как единственное клиническое проявление.

2. Латентный аритмический вариант.

- изолированная правожелудочковая экстрасистолия;
- правожелудочковая экстрасистолия с пробежками неустойчивой ЖТ;
- неустойчивая желудочковая эктопия при наличии сопутствующего миокардита.

3. Развернутый аритмический вариант.

- устойчивая ЖТ/ФЖ;
- устойчивая ЖТ/ФЖ в сочетании с правожелудочковой недостаточностью;
- устойчивая ЖТ/ФЖ при наличии сопутствующего миокардита.

4. Вариант с преобладанием сердечной недостаточности.

- преимущественно правожелудочковая недостаточность;

- бивентрикулярная сердечная недостаточность;
- бивентрикулярная сердечная недостаточность

при наличии миокардита.

5. Сочетания АДПЖ с некомпактным миокардом ЛЖ.

- аритмическая форма без проявлений ХСН;
- бивентрикулярная сердечная недостаточность;
- сочетание АДПЖ, НКМ и миокардита.

6. Неаритмическая форма АДПЖ.

- с сопутствующим миокардитом;
- без миокардита.

Сразу охарактеризуем первый и последний варианты, которые мы в данном исследовании не наблюдали. Внезапная аритмическая смерть как единственное клиническое проявление АДПЖ представляет собой отдельную форму заболевания, которая может быть диагностирована только при аутопсии, в т.ч. молекулярной (посмертной ДНК-диагностике). Среди умерших внезапно в возрасте до 35 лет гистологические признаки АДПЖ обнаруживают в 20% [4, 5]. Неаритмическая форма АДПЖ подразумевает отсутствие желудочковых нарушений ритма при наличии диагностических критериев из других групп. Считается, что у таких больных имеется скрытый аритмогенный субстрат [10]: стратификация риска ВСС является у них сложной задачей. Кроме того, необходимо помнить, что ТФС не являются абсолютными и каждый критерий обладает своей чувствительностью и специфичностью. В наше поле зрения попадали единичные “неаритмические” пациенты, однако ввиду их небольшого количества мы не включали их в данное исследование.

Наибольший прикладной интерес представляют именно 4 клинических варианта, рассмотренные в разделе “Результаты”. В зависимости от того, какая из этих форм имеется у пациента, возможно прогнозировать дальнейшее клиническое течение заболевания и, исходя из этого, выбрать оптимальную тактику ведения и профилактики ВСС. Так, пациентам с латентной аритмической формой целесообразно ограничиться назначением антиаритмической терапии и/или проведением РЧА аритмогенного фокуса; больным с развернутой аритмической формой, помимо медикаментозного и интервенционного лечения аритмий, необходима имплантация ИКД; у пациентов с прогрессирующей ХСН и сочетанием АДПЖ и НКМ, кроме имплантации ИКД и лечения ХСН и нарушений ритма, необходимо уделить особое внимание диагностике и лечению сопутствующего миокардита. При наличии миокардита назначение иммуносуппрессивной и/или противовирусной терапии целесообразно при любой клинической форме АДПЖ. В случае развития рефрактерной ХСН (III, IV формы) или неконтролируемых жизнеугрожающих нарушений ритма (II, IV) встает вопрос о трансплантации сердца.

Подозрение на тот или иной клинический вариант АДПЖ позволяет очертить спектр заболеваний, с которыми следует проводить дифференциальный диагноз. Так, латентную аритмическую форму, в первую очередь, следует дифференцировать с идиопатической ЖЭ, развернутую аритмическую форму — с ИБС, идиопатической ЖТ и каналопатиями, а III и IV формы — с синдромом ДКПМ иной этиологии. В зависимости от клинической формы, отличался вклад разных групп критериев TFC в диагностику АДПЖ: при латентной аритмической форме практически не играли роли большие и малые МРТ-критерии (ПЖ не достигал диагностически значимых размеров), при относительной мягкости аритмии важным было генетическое подтверждение диагноза (получено в 24%); при развернутой аритмической форме типичная аритмия сочеталась с большими критериями из всех групп, в то время как при АДПЖ с ХСН и/или НКМ могло не быть УЖТ, типичных ЭКГ- или МРТ-критериев и даже частой ЖЭ. При всех формах диагностическое значение имели критерии, не вошедшие в TFC: жировые включения в миокарде и низкий вольтаж QRS. Значимость последнего признака ранее была показана лишь в единичных работах [11] — на наш взгляд, он должен найти отражение в критериях АДПЖ. В положительную сторону переоценивается и значение жира в миокарде, в последние годы считавшегося неспецифичным признаком [12]. Во всех случаях необходимо проводить дифференциальный диагноз с изолированным активным миокардитом, а также исключать его присоединение при наличии несомненной АДПЖ.

Учитывая различную тяжесть выделенных нами клинических форм АДПЖ, можно было предполагать, что они являются последовательными стадиями заболевания, и переход в следующую фазу — лишь вопрос времени. Действительно, существует, наряду с классификацией G. Fontaine, представление о естественном течении (стадийности) АДПЖ [13]: 1. Начальная (скрытая) фаза: структурные изменения отсутствуют или минимальны, однако уже повышен риск ВСС. 2. Фаза явных электрических нарушений: желудочковые нарушения ритма с морфологией блокады левой ножки пучка Гиса (структурные изменения локализуются исключительно в ПЖ и носят очаговый характер). 3. Изолированная недостаточность ПЖ (снижение ФВ), возможно начальное вовлечение ЛЖ. 4. Бивентрикулярная ХСН: поражение ЛЖ со снижением ФВ.

Тем не менее, в ходе наблюдения за нашей когортой больных (в среднем 13,5 [4; 34] мес.) перехода пациента от одной формы к другой не происходило: ни у одного больного с латентной аритмической формой не отмечено появления УЖТ, равно как и ни у одного больного с развернутой аритмической формой симптомы ХСН не выходят на первый план,

при том, что двое пациентов этой группы старше 70 лет. Средний возраст больных в группе с ХСН всё же выше, чем в других группах, однако, во-первых, в этой группе есть 3 пациента моложе 35 лет, у которых непосредственно в дебюте заболевания в клинической картине превалировала ХСН, а во-вторых, у остальных пациентов тоже не удается проследить в анамнезе период, когда их можно было бы отнести к аритмическим формам.

На наш взгляд, принадлежность к той или иной форме генетически обусловлена. Эту гипотезу подтверждает и различный спектр мутаций, в зависимости от клинической формы. В то же время, необходимо помнить, что экспрессивность и пенетрантность АДПЖ крайне вариабельны, даже если речь идет о конкретной мутации, выявленной у различных членов одной семьи. Важную роль в формировании фенотипа играют такие факторы, как пол, возраст, физическая нагрузка. И совершенно особым фактором, присоединение которого может играть очень существенную роль в определении фенотипа болезни, является сопутствующий миокардит, изучению которого будет посвящена отдельная часть работы.

Следует еще раз особо подчеркнуть роль ДНК-диагностики у пациентов с АДПЖ: нередко в сомнительных случаях именно обнаружение патогенной мутации (что соответствует большому критерию) позволяло верифицировать диагноз. Положительные результаты ДНК-диагностики позволили увеличить достоверность диагноза у 4 пациентов: у троих больных с вероятным и у 1 — с возможным, диагноз перешел в категорию достоверного. Тем не менее, ДНК-диагностика целесообразна и у больных с достоверным диагнозом АДПЖ. Обнаружение мутации у пробанда позволит быстро и с минимальными финансовыми затратами провести семейный скрининг, сделает возможной пренатальную диагностику. Кроме того, в зависимости от локализации генетического дефекта можно предположить особенности прогрессирования заболевания. Так, у пациентов с мутацией в гене *DSP* чаще отмечаются проявления ХСН (до 40%), что не характерно для мутации в гене *PKP2* [14, 15]. Подтверждение этой закономерности отмечается и в нашей когорте больных.

Заключение

На основании анализа клинических данных и характера течения заболевания при среднем сроке наблюдения 13,5 [4; 34] мес. выделены 4 стабильные во времени клинические формы АДПЖ, которые не склонны к взаимному переходу: латентная аритмическая (50% больных), развернутая аритмическая (20%), АДПЖ с преобладанием бивентрикулярной ХСН (16%) и АДПЖ в сочетании с некомпактным миокардом ЛЖ (14%). Развитие той или иной формы определяется как генетическими факторами, так

и присоединением сопутствующего миокардита. Разработаны критерии дифференциальной диагностики данных форм с идиопатическими ЖЭ/ЖТ, изолированным миокардитом и НКМ, синдромом ДКМП иной этиологии. Выявлены различия в осложнениях и исходах при разных формах болезни. Гено-фенотипические корреляции должны учитываться при определении формы АДПЖ. В качестве дополнительных диагностических критериев АДПЖ при всех формах

целесообразно использование низкого вольтажа комплексов QRS и жировых включений в миокарде по данным МРТ. При всех формах должны проводиться активная диагностика и лечение сопутствующего миокардита. Полагаем целесообразным использовать предложенную классификацию АДПЖ в клинической практике с целью определения спектра диагностических и лечебных мероприятий и оценки прогноза заболевания у конкретного больного.

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 diseases. *Eur. Heart J.* 2008; 29 (2): 270-6.
2. Corrado D, Wichter T, et al. Treatment of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: an international task force consensus statement. *Eur Heart J.* 2015; 36: 3227-37.
3. Warren S, FRACP, Members of the CSANZ Cardiovascular Genetics Working Group. Guidelines for the Diagnosis and Management of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Heart, Lung and Circulation* 2011; 20: 757-60.
4. Gordeeva MV, Mitrofanova LB, Pakhomov AB, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia as a cause of sudden cardiac death of young adults. *Vestnik Arrhythmology* 2012; 69: 38-48. (In Russ.) Гордеева М.В., Митрофанова Л.Б., Пахомов А.В. и др. Аритмогенная кардиомиопатия/дисплазия правого желудочка как причина внезапной сердечной смерти у молодых людей. *Вестник аритмологии* 2012; 69: 38-48.
5. Thiene G, Nava A, Corrado D, et al. Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people. *N Engl J Med.* 1988; 318: 129-33.
6. Corrado D, Basso C, Schiavon M, Thiene G. Screening for hypertrophic cardiomyopathy in young athletes. *N Engl J Med.* 1998; 339: 364-9.
7. Marcus F, McKenna W, Sherrill D, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Eur Heart J.* 2010; 31: 806-14.
8. Blagova OV, Nedostup AV, Morozova NS, et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia: the polymorphism of clinical manifestations. *Cardiology* 2012; 52 (4): 85-94. (In Russ.)
9. Fontaine G, Brestescher C, Fontaliran F, et al. Outcome of arrhythmogenic right ventricular dysplasia. Apropos of 4 cases. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1995; 88: 973-9.
10. Fontaine G, Fontaliran F, Frank R. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathies: Clinical Forms and Main Differential Diagnoses. *Circulation* 1998; 97: 1532-5.
11. Saguner A, Ganahl S, Baldinger S, et al. Usefulness of electrocardiographic parameters for risk prediction in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Am J Cardiol* 2014; 113: 1728-34.
12. Aquaro G, Barison A, Todiere G, et al. Usefulness of Combined Functional Assessment by Cardiac Magnetic Resonance and Tissue Characterization Versus Task Force Criteria for Diagnosis of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2016; 118 (11): 1730-6.
13. Sen-Chowdhry S, Syrris P, Ward D, et al. Clinical and genetic characterization of families with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy provides novel insights into patterns of disease expression. *Circulation* 2007; 115: 1710-20.
14. Bhonsale A, Groeneweg J, James C, et al. Impact of genotype on clinical course in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy-associated mutation carriers. *Eur Heart J.* 2015; 36 (14): 847-55.
15. Bauce B, Basso C, Rampazzo A, et al. Clinical profile of four families with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy caused by dominant desmoplakin mutations. *Eur Heart J* 2005; 26: 1666-75.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ МИОКАРДИАЛЬНОГО ФИБРОЗА: ВОЗМОЖНОСТЬ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ У БОЛЬНЫХ АОРТАЛЬНЫМ СТЕНОЗОМ

Типтева Т.А.¹, Чумакова О.С.^{1,2}, Бровкин А.Н.³, Никитин А.Г.³, Резниченко Н.Е.², Затеищikov Д.А.^{1,3,4}

Цель. Изучить влияние генетических маркеров воспаления и фиброза на выживаемость больных с неоперированным аортальным стенозом (АС). Поиск новых прогностически неблагоприятных факторов у больных кальцинированным АС без оперативного лечения остается актуальной задачей.

Материал и методы. В течение 2,1±0,11 года наблюдали 191 больного (28,6% мужчин, 78,0±0,60 лет) с "естественным течением" АС (площадь аортального клапана (АК) ≤2,0 см²). Фиксировали все фатальные исходы (ФИ). В дальнейшем проводилось сравнение клинических, биохимических и эхокардиографических параметров, частот генотипов и аллелей однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) G(-238)A и G(-308)A гена *TNF*, C(-592)A гена *IL-10*, Arg25Pro гена *TGFβ1* в группах больных с ФИ и без. Оценивалось время дожития до ФИ.

Результаты. ФИ были зарегистрированы у 71 (37,2%) больного. Причинами смерти стали: инфаркт миокарда у 5, инсульт у 8, внезапная смерть у 10, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) у 29, тромбоэмболия у 5, некардиальная причина у 14 больных. Независимыми факторами, ассоциированными с развитием ФИ стали: наличие ХСН III-IV по NYHA, уровень креатинина, площадь АК, индекс массы миокарда левого желудочка (ЛЖ) и носительство аллеля Pro ОНП Arg25Pro гена *TGFβ1* ($p<0,05$). Ассоциации ОНП G(-238)A и G(-308)A гена *TNF*, а также ОНП C(-592)A гена *IL-10* с ФИ установлено не было. Среднее время дожития до ФИ у носителей аллеля Pro ОНП Arg25Pro гена *TGFβ1* составило 468,6±99,62 дней против 617,6±77,19 дней у неносителей ($p<0,05$).

Заключение. Носительство аллеля Pro ОНП Arg25Pro гена *TGFβ1* можно рассматривать как еще один предиктор фатального исхода у больных с неоперированным АС. Очевидно, фиброз миокарда ЛЖ, развивающийся у больных с АС, может быть фактором, существенно влияющим на прогноз заболевания.

Российский кардиологический журнал 2018, 2 (154): 32–38

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-2-32-38>

Ключевые слова: аортальный стеноз, прогноз, IL-10, TGFβ1, TNF, фиброз.

¹ФГБУ ДПО Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации, Москва; ²ГБУЗ Городская клиническая больница № 17 Департамента Здравоохранения г. Москвы, Москва; ³ФГБУ Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России, Москва; ⁴ГБУЗ Городская клиническая больница № 51 Департамента Здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия.

Типтева Т.А.* — аспирант кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии, Чумакова О.С. — к.м.н., доцент кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии, врач-кардиолог, Бровкин А.Н. — к.б.н., с.н.с. лаборатории генетики, Никитин А.Г. — к.б.н., зав. лабораторией, Резниченко Н.Е. — к.м.н., зав. лабораторией, Затеищikov Д.А. — д.м.н., профессор, руководитель первичного сосудистого отделения, зав. кафедрой терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии, в.н.с. лаборатории генетики.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

ttipteva@yandex.ru

АК — аортальный клапан, АС — аортальный стеноз, ВСС — внезапная сердечная смерть, ИМ — инфаркт миокарда, КСО — конечно-систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ММ — масса миокарда, ОНП — однонуклеотидный полиморфизм, ТЭ — тромбоэмболия, ФВ — фракция выброса, ФИ — фатальные исходы, ФК NYHA — функциональный класс по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца, ХПН — хроническая почечная недостаточность, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиографическое исследование.

Рукопись получена 01.06.2017

Рецензия получена 06.07.2017

Принята к публикации 20.07.2017

GENETIC MARKERS OF MYOCARDIAL FIBROSIS: OPPORTUNITY TO PREDICT ADVERSE OUTCOMES IN AORTIC STENOSIS

Tipteva T. A.¹, Chumakova O. S.^{1,2}, Brovkin A. N.³, Nikitin A. G.³, Reznichenko N. E.², Zateyshchikov D. A.^{1,3,4}

Aim. To evaluate the influence of genetic markers of inflammation and fibrosis on survival rate of patients with non operated aortic stenosis (AS). The search for novel prognostically adverse factors in calcinated AS patients with none surgical treatment remains actual.

Material and methods. During 2,1±0,11 years, 191 patient has been followed up (28,6% males, 78,0±0,60 y.o.) with a "natural course" of AS (aortic valve area ≤2,0 cm²). All fatal outcomes (FO) were collected. Then the clinical, biochemical and echocardiographic parameters were compared, genotypes frequencies and alleles of mononucleotide polymorphisms (MNP) G(-238)A and G(-308)A gene *TNF*, C(-592)A gene *IL-10*, Arg25Pro gene *TGFβ1* in groups with FO and with none. Life duration towards FO was evaluated.

Results. Fatal outcomes were registered in 71 (37,2%) of patients. Death causes were: myocardial infarction in 5, stroke in 8, sudden death in 10, chronic heart failure (CHF) in 29, thromboembolism in 5, non-cardiac cause in 14. Independent factors associated with FO were: presence of CHF III-IV FC NYHA, creatinine level, aortic valve area, myocardial mass index of the left ventricle and carriage of allele Pro MNP Arg25Pro gene *TGFβ1* ($p<0,05$). Associations of MNP G(-238)A and G(-308)A gene *TNF*, as MNP C(-592)A gene *IL-10* with FO were not found. Mean life duration before

death in Pro MNP Arg25Pro gene *TGFβ1* carriers was 468,6±99,62 days versus 617,6±77,19 days in non-carriers ($p<0,05$).

Conclusion. The carriage of allele Pro MNP Arg25Pro gene *TGFβ1* can be regarded as one more predictor of fatal outcome in patients with non-operated AS. It is clear that LV myocardial fibrosis, developing in AS patients, might be a factor significantly influencing prognosis.

Russ J Cardiol 2018, 2 (154): 32–38

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-2-32-38>

Key words: aortic stenosis, prognosis, IL-10, TGFβ1, TNF, fibrosis.

¹Central State Medical Academy of the President Office, Moscow; ²City Clinical Hospital № 17 of Moscow Department of Health, Moscow; ³Federal Scientific-Research Center of Specialized Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical Biological Agency, Moscow; ⁴City Clinical Hospital №51 of Moscow Department of Health, Moscow, Russia.

Поиск новых факторов, способных предсказывать более быстрое прогрессирование и, соответственно, неблагоприятное течение аортального стеноза (АС) еще на ранних стадиях заболевания остается актуальной задачей. Клинические и инструментальные критерии неблагоприятного прогноза больных АС (обмороки, стенокардия, одышка, снижение фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ)), вошедшие в рекомендации по ведению больных с клапанными пороками сердца Европейского кардиологического общества и Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов 2012г, отражают достаточно поздние и зачастую необратимые изменения миокарда.

Одним из современных путей решения данной задачи является изучение генетических вариантов, ассоциированных с патогенетическими механизмами АС (кальцификацией, фиброзом, ремоделированием межклеточного матрикса и воспалением) как в самом аортальном клапане (АК), так и в миокарде ЛЖ [1].

Трансформирующий фактор роста $\beta 1$ (transforming growth factor $\beta 1$, $TGF\beta 1$) является многофункциональным цитокином, активирующим процессы кальцификации и фиброза как в АК [2], так и миокарде ЛЖ при АС [3]. Фактор некроза опухоли (tumor necrosis factor, TNF) — провоспалительный цитокин, обнаруживаемый как в АК, так и в крови больных с АС [4]. Интерлейкин 10 (interleukin-10, IL-10) — противовоспалительный цитокин, с неуточненной ролью в процессе развития порока АК, но с установленной связью однонуклеотидного полиморфизма (ОНП) гена *IL-10* с наличием умеренно-тяжелого АС [5-7].

Целью работы стало изучение ассоциации вариантов генов *TGF\beta 1*, *TNF* и *IL-10* со смертностью больных с неоперированным АС в проспективном исследовании.

Материал и методы

В исследование был включено 196 больных с установленным по эхокардиографическим (ЭхоКГ) параметрам диагнозом АС (площадь АК $\leq 2,0$ см²), находящихся на стационарном лечении в кардиологическом отделении ГБУЗ “Городская клиническая больница № 17 ДЗМ” и лечившихся консервативно. Все больные дали свое согласие на участие в исследовании. В исследование не включались больные с двухстворчатым АК, другой значимой клапанной патологией, с подозрением на ревматический генез порока, а также при невозможности контакта с больным после выписки. Исследование было одобрено местным этическим комитетом.

При включении больного в исследование фиксировались результаты общего осмотра, анамнеза, сведения о проводимой терапии, течении заболевания. Производилось взятие крови для определения биохимических параметров и генетического анализа.

При проспективном наблюдении проводились телефонные контакты с больными и их родственниками, либо отправлялся запрос в поликлинику по месту жительства, что позволило зарегистрировать все фатальные исходы (ФИ). Причина смерти устанавливалась на основании патологоанатомического заключения (при наличии) или справки о смерти. Для анализа ФИ были разделены на группы: смерть от инфаркта миокарда (ИМ), инсульта, внезапная сердечная смерть (ВСС), смерть в результате хронической сердечной недостаточности (ХСН), тромбоэмболий (ТЭ) и смерть от любой другой некардиальной причины. Также оценивалось время дожития больных до ФИ. В случае проведения больному хирургической коррекции порока он считался “потерянным” для наблюдения с даты оперативного вмешательства.

Трансторакальная ЭхоКГ. Исследование проводилось на ультразвуковом аппарате Vivid i фирмы General Electric с мультисекторным фазированным датчиком 3S-RS (1,7-4,0 МГц). Применялся стандартный протокол исследования, рекомендованный Американской Ассоциацией эхокардиографии 2015г. Площадь АК высчитывалась с использованием уравнения непрерывности, согласно объединенным европейским и американским рекомендациям 2009г: ударный объем/интеграл пиковой скорости потока на АК. Площадь АК 1,5-2,0 см² соответствовала начальной степени, 1,0-1,5 см² — умеренной, а <1,0 см² — тяжелой степени АС.

Генетическое исследование. Венозная кровь собиралась в пробирки типа вакутейнеры с ЭДТА, которые сразу замораживались при температуре ниже -20°С. Геномную ДНК выделяли методом фенол-хлороформной экстракции. Идентификацию полиморфных маркеров проводили с помощью PCR-RFLP в реальном времени на термоциклере и на амплификаторе РНС-2 (“Techne”, Великобритания) с последующей рестрикцией специфическими эндонуклеазами и электрофоретическим разделением фрагментов ДНК в 10% полиакриламидном геле (ПААГ) и 2% агарозном геле, которые окрашивали бромистым этидием. Термостабильную ДНК-полимеразу Taq получили от НПО “Биотех” (Москва), рестриктазы получали от НПО “Сибэнзим” (Новосибирск). Олигонуклеотидные праймеры синтезированы в НПО “Синтол” (Москва).

Были определены ОНП G(-238)A и G(-308)A гена *TNF*, C(-592)A гена *IL-10*, Arg25Pro гена *TGF\beta 1* у больных с АС, распределение частот генотипов изучаемых ОНП соответствовало уравнению Харди-Вайнберга (табл. 1). Проводилось сравнение распределения частот генотипов и аллелей между двумя группами выживших и умерших за время наблюдения больных с АС.

Трансформирующий фактор роста $\beta 1$. Измерение уровня $TGF\beta 1$ производилось с использованием

Таблица 1

**Последовательности праймеров и зондов, использованных для определения
однонуклеотидных полиморфизмов и соответствие уравнению Харди-Вайнберга распределения частот генотипов**

Гены-кандидаты	Однонуклеотидные полиморфизмы	Последовательности праймеров и зондов	Соответствие уравнению Харди-Вайнберга
TNF	G(-238)A	FJL — CCTACACACAAATCAGTCA RJL — CAAGCATCAAGGATACCC FAM- CTGCTCCGATTCCG -BHQ-1 VIC — CTGCTCTGATTCCG -BHQ-2	0,43
	G(-308)A	FJL — CTGCTCTGGAAGTTAGAAGG RJL — GACTGATTTGTGTAGGA FAM — CCGTCCCATGCC -BHQ-1 VIC — CCGTCTCATGCC -BHQ-2	0,44
IL-10	C(-592)A	FJ — GGCTAAATATCCTCAAAGTTC RJ — TGCCTGAGAATCCTAATG FAM — CCTACAGGACAGGCG -BHQ-1 VIC — CCTACAGTACAGGCG -BHQ-2	0,83
TGFβ1	915G>C или Arg25Pro	FJ — GCTCCATGTCGATAGTCTTG RJ — CTGCTGCTGCTGCTAC RJ2 — GCTGCTGTGGCTACTG FAM — CCTGGCCGGCCGG -BHQ-1 VIC — CCTGGCCGGCCGG -BHQ-2	0,76

иммуноферментного набора для количественного определения человеческого TGFβ1 в сыворотке крови (Bender MedSystems, Австрия). Для анализа была использована сыворотка крови, отделенная от сгустка эритроцитов сразу после свёртывания крови, алиquotированная и замороженная при температуре -20° С. Нормальное значение от 4639 до 14757 пг/мл.

Креатинин. Измерение уровня креатинина проводилось кинетическим методом с использованием коммерческих наборов “Biosystems” (Испания) на биохимическом анализаторе “ILAB 650” (США).

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ). СКФ рассчитывалась по формуле Кокрофта-Голта (мл/мин): $СКФ^* = 88 \times (140 - \text{возраст, годы}) \times \text{масса тела, кг} / 72 \times \text{креатинин сыворотки, мкмоль/л}$.

* — для женщин результат умножали на 0,85.

Определение уровня **глюкозы, общего холестерина, липопротеинов высокой плотности (ЛВП), липопротеинов низкой плотности (ЛНП), триглицеридов** сыворотки крови также проводили с помощью коммерческих наборов “Biosystems” (Испания) на биохимическом анализаторе “ILAB 650” (США).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью стандартного статистического пакета программ IBM SPSS Statistics v.22. Для непрерывных показателей проводился анализ распределения и критериев его соответствия нормальному при помощи теста Колмогорова-Смирнова. Для описания признаков с нормальным распределением использовали среднее с указанием стандартного отклонения ($M \pm SD$), для признаков с отличным от нормального распределения указывали медиану и межквартильный интервал — 25-й и 75-й процентиль ($Me(Q1-Q3)$). Дискретные величины сравнивали с применением

критерия χ^2 Пирсона. Сравнение количественных признаков, подчиняющихся нормальному распределению, проводили с использованием т-критерия Стьюдента, не подчиняющихся нормальному распределению с использованием непараметрического теста Mann-Whitney и Kruskal-Wallis для несвязанных групп. Обработка данных по генотипированию проводилась с использованием унифицированной программы “Ген Эксперт”: рассчитывали распределение частот генотипов (тест Харди-Вайнберга), генетический риск развития заболевания с использованием мультипликативной, общей, доминантной и рецессивной моделей наследования. Анализ выживаемости и влияющих на нее факторов проводилась методом Kaplan-Meier с использованием статистического критерия Log Rank и при помощи регрессии Кокса. В регрессионный однофакторный анализ Кокса были включены параметры, различавшиеся при простом сравнительном анализе между группами больных с благоприятным исходом и с ФИ. Анализ ассоциации генотипов ОНП с инструментальными и лабораторными параметрами проводили при помощи логистической регрессии. Для всех видов анализа статистически значимыми считали значения $p < 0,05$.

Результаты

Из 196 больных с АС, включенных в исследование, 5 были потеряны для наблюдения по различным причинам (отказ от дальнейших контактов (1), смена контактных данных (4)). У 9 больных срок наблюдения оказался меньше, чем в основной группе, из-за хирургического лечения порока.

В результате, прогноз был известен для 191 больного с АС (28,6% мужчин, $78,0 \pm 0,6$ лет). За период

Таблица 2

**Сравнительная характеристика клинических,
лабораторных и инструментальных показателей выживших и умерших за время наблюдения больных с АС**

Параметр	Все (n=191)	Благоприятный исход (n=120)	Фатальные исходы (n=71)	p
Анамнез				
Возраст, лет (M±SD)	78,0±0,60	76,8±0,77	79,1±0,86	нд
Пол мужской, n (%)	52 (28,6%)	34 (28,3%)	22 (31,0%)	нд
АГ, n (%)	175 (96,2%)	116 (96,7%)	68 (95,8%)	нд
Стенокардия, n (%)	144 (79,1%)	85 (70,8%)	63 (88,7%)	0,016
Обмороки, n (%)	28 (15,4%)	18 (15,0%)	12 (16,9%)	нд
ХСН III-IV ФК, n (%)	60 (33,0%)	27 (22,5%)	38 (53,5%)	<0,0001
Инсульт, n (%)	31 (17,0%)	16 (13,3%)	14 (19,7%)	нд
ИМ, n (%)	89 (48,9%)	51 (42,9%)	43 (60,6%)	0,024
СД, n (%)	44 (24,2%)	28 (23,3%)	18 (25,4%)	нд
Атеросклероз периферических артерий, n (%)	44 (24,2%)	27 (22,5%)	15 (21,1%)	нд
Курение, n (%)	30 (16,5%)	23 (19,2%)	10 (14,1%)	нд
МА, n (%)	82 (45,1%)	45 (37,5%)	36 (50,7%)	нд
ИМТ, кг/м ² (M±SD)	30,4±0,41	30,6±0,52	30,0±0,69	нд
Лабораторные характеристики				
Креатинин, мкмоль/л (M±SD)	116,7±3,54	109,2±2,69	129,8±8,16	0,001
СКФ, мл/мин (M±SD)	49,0±1,28	52,7±1,64	44,2±1,96	0,002
ХС, ммоль/л (M±SD)	5,2±0,10	5,3±0,12	5,1±0,15	нд
ТГ, ммоль/л (M±SD)	1,7±0,08	1,8±0,12	1,6±0,10	нд
ЛНП, ммоль/л (M±SD)	2,6±0,07	2,7±0,10	2,5±0,10	нд
ЛВП, ммоль/л (M±SD)	1,4±0,04	1,4±0,06	1,3±0,07	нд
TGFβ1, пг/мл (M±SD)	20834,2±998,00	21592,6±1278,52	20732,2±1543,17	нд
Эхокардиографические параметры				
Площадь АК, см ² (M±SD)	1,0±0,03	1,1±0,04	0,9±0,06	0,002
Ср. градиент АК, мм рт.ст. (M±SD)	27,1±1,34	24,3±1,53	33,0±2,34	0,001
Индекс систолического объема ЛП (M±SD)	41,4±1,02	39,3±1,19	43,9±1,73	0,05
ФВ ЛЖ, %	62,3±0,96	63,7±1,10	59,6±1,71	0,046
ТМЖП, мм (M±SD)	12,6±0,20	12,3±0,24	13,1±0,35	0,034
Индекс ММ ЛЖ, г/м ² (M±SD)	119,6±2,80	113,3±3,22	130,4±4,65	0,001
Нарушения лок. сократимости, n (%)	28 (14,7%)	11 (9,2%)	18 (25,4%)	0,001
E/e' (M±SD)	13,4±0,48	13,1±0,50	15,1±1,02	нд
Аллели и генотипы				
TNFG(-238)A , (n=166) GG/GA/AA, n (%)	147 (88,6%)/19 (11,4%)/0	88 (86,3%)/14 (13,7%)	59 (92,2%)/5 (7,8%)	нд
TNFG(-308)A , (n=171) GG/GA/AA, n (%)	152 (88,9%)/19 (11,1%)/0	92 (86,0%)/15 (14,0%)	60 (93,8%)/4 (6,3%)	нд
IL-10 C(-592)A , (n=161) AA/CC+CA, n (%)	5 (3,1%)/107 (66,5%)+49 (30,4%)	2 (2,0%)/96 (98,0%)	3 (4,7%)/61 (95,3%)	нд
TGFβ1Arg25Pro , (n=171) ArgPro+ProPro/ArgArg, n (%)	28 (16,4%)+1(0,6%)/142 (83,0%)	13 (12,1%)/94 (87,9%)	16 (25,0%)/48 (75,0%)	0,030

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ИМ — инфаркт миокарда, СД — сахарный диабет, МА — мерцательная аритмия, ИМТ — индекс массы тела, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле Кокрофта-Голта, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ЛВП — липопротеины высокой плотности, АК — аортальный клапан, ЛП — левое предсердие, ФВ ЛЖ — фракция выброса, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ММ ЛЖ — масса миокарда ЛЖ, E/e' — отношение пика Е трансмитрального кровотока к пику е скорости движения фиброзного кольца митрального клапана.

наблюдения (в среднем 2,1±0,11 года) умер 71 (37,2%) больной. Распределение по причинам смерти было следующим: ИМ (5), инсульт (8), ВСС (10), ХСН (29), ТЭ (5). 14 больных умерли от некардиальных причин: 7 — прогрессирующие сопутствующие заболевания с развитием полиорганной недостаточности, 3 —

онкология, 1 — черепно-мозговая травма, 1 — расщепление аневризмы аорты, 2 — желудочно-кишечное кровотечение.

Сравнительная характеристика выживших и умерших за время наблюдения больных с АС представлена в таблице 2.

Таблица 3

Влияние клинических, инструментальных и лабораторных параметров на смертность больных с АС (n=171) (регрессионная модель Кокса)

Параметр	Однофакторный анализ ОР (95% ДИ)	p	Многофакторный анализ ОР (95% ДИ)	p
Анамнез				
Стенокардия	2,261 [1,080-4,733]	0,030	1,542 [0,661-3,598]	нд
ХСН III-IV ФК	2,730 [1,711-4,359]	<0,0001	1,872 [1,106-3,168]	0,020
Инфаркт в анамнезе	1,896 [1,175-3,059]	0,009	1,421 [0,812-2,489]	нд
Лабораторные характеристики				
Креатинин, мкмоль/л	1,009 [1,006-1,013]	<0,0001	1,011 [1,006-1,014]	<0,0001
ЭхоКГ параметры				
Площадь АК, см ²	3,777 [2,248-6,346]	<0,0001	2,476 [1,343-4,565]	0,004
Индекс систолич. объема ЛП	1,020 [1,004-1,036]	0,015	1,000 [0,979-1,022]	нд
Индекс ММ ЛЖ, г/м ²	1,011 [1,005-1,017]	<0,0001	1,011 [1,002-1,019]	0,013
ФВ ЛЖ, %	0,523 [0,321-0,853]	0,009	1,228 [0,670-2,251]	нд
Аллели и генотипы				
TGFβ1Arg25ProArgPro+ProPro	2,350 [1,321-4,180]	0,004	2,333 [1,274-4,271]	0,006

Сокращения: ХСН — хроническая сердечная недостаточность, АК — аортальный клапан, ЛП — левое предсердие, ФВ ЛЖ — фракция выброса ЛЖ, ММ ЛЖ — масса миокарда ЛЖ.

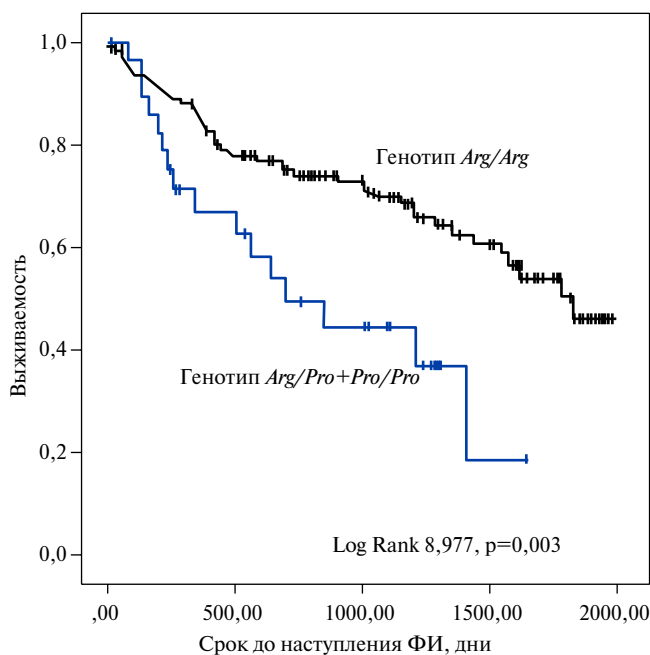


Рис. 1. Выживаемость больных АС (график Каплан-Мейра) в зависимости носительства аллеля Pro ОНП Arg25Pro гена *TGFβ1*.

При проведении многофакторного регрессионного анализа независимыми факторами, ассоциированными с развитием ФИ у неоперированных больных с АС стали: наличие ХСН III-IV ФК NYHA ($p=0,020$), уровень креатинина ($p<0,0001$), площадь АК ($p=0,004$), индекс ММ ЛЖ ($p=0,013$), а также носительство аллеля Pro ОНП Arg25Pro гена *TGFβ1* ($p=0,006$) (табл. 3). Среднее время дожития до ФИ у носителей аллеля Pro ОНП Arg25Pro гена *TGFβ1*

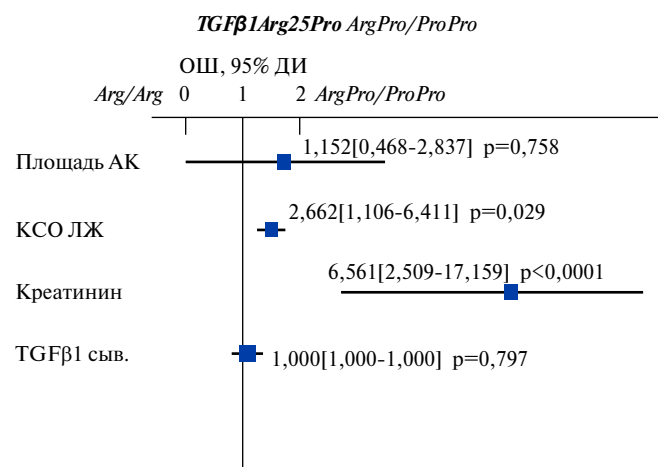


Рис. 2. Ассоциация генотипа ArgPro/ProPro ОНП *TGFβ1Arg25Pro* с инструментальными и лабораторными показателями у больных с АС (логистическая регрессия).

Сокращения: АК — аортальный клапан, АС — аортальный стеноз, КСО ЛЖ — конечно-систолический объем левого желудочка.

составило $468,6 \pm 99,62$ дней против $617,6 \pm 77,19$ дней у неносителей ($p=0,003$). Выживаемость в группе АС в зависимости от наличия аллеля Pro ОНП Arg25Pro гена *TGFβ1* ($p=0,003$) представлена на рисунке 1.

Носительство аллеля Pro ОНП Arg25Pro гена *TGFβ1* ассоциировалось с большим конечно-систолическим объемом (КСО) ЛЖ ($p=0,029$) и более высоким уровнем креатинина ($p<0,0001$), в то время как ассоциации с площадью АК и уровнем цитокина в сыворотке крови выявлено не было (рис. 2).

Ассоциации с прогнозом других ОНП: G(-238)A и G(-308)A гена *TNF*, C(-592)A гена *IL-10* не было обнаружено.

Обсуждение

Полученная в результате проведенного исследования взаимосвязь между клиническими проявлениями ХСН III-IV ФК NYHA, уровнем креатинина, площадью АК, индексом массы миокарда и ФИ согласуется с известными данными о неблагоприятном влиянии перечисленных факторов на выживаемость больных с АС.

Фактор некроза опухоли (TNF) — провоспалительный цитокин, присутствие которого в клапане и повышенный уровень в крови при АС изучены ранее [4]. Установлена корреляция плазменных уровней TNF с уровнем его экспрессии в АК и выраженностью кальцификации последнего [9]. В предшествующей работе с участием контрольной группы больных без АС ассоциации ОНП G(-238)A и G(-308)A этого гена с развитием умеренно-тяжелого АС нами выявлено не было [5]. В настоящей работе также не оказалось и связи с прогнозом.

Полученный отрицательный результат при очевидной вовлеченности цитокина в патогенез заболевания позволяют предположить, что большая функциональная активность белка TNF у больных с АС предопределяется носительством других вариантов его гена, а также возможным регуляторным влиянием ОНП G(-238)A и G(-308)A на соседние гены, в частности, гены комплекса гистосовместимости (Human Leucocyte Antigens, HLA).

Интерлейкин 10 (IL-10) — противовоспалительный цитокин, продуцирующийся лимфоцитами и препятствующий воспалению, в том числе путем ингибирования синтеза TNF, хемокинов и ферментов в активированных макрофагах, Т-клетках, полиморфноядерных лейкоцитах, естественных киллерах, способный регулировать пролиферацию и дифференцировку В-клеток. Полученные результаты предшествующих исследований относительно уровня цитокина как в АК, так и в периферической крови при АС неоднозначны [6, 7]. Противоречивы и данные о влиянии ОНП (-592 C/A) гена *IL-10* на экспрессию белка: повышение [6] или его снижение [7]. Известно также, что на экспрессию белка влияют два соседних промотерных ОНП этого гена: G(1082)A и C(-819)T.

Связь ОНП C(-592)A гена *IL-10* с наличием умеренно-тяжелого АС была выявлена нами ранее [5], однако в настоящем исследовании не было ассоциации между этим полиморфизмом и прогнозом больных с АС. Таким образом, у носителей варианта C(-592)A гена *IL-10* снижена противовоспалительная защита в АК, что облегчает развитие кальцификации, но не вносит вклад в прогноз этих больных.

Трансформирующий фактор роста β 1 (TGF β 1) — цитокин, выполняющий в норме защитную роль для нейронов центральной и периферической нервной систем, являющийся мощным иммуносуппрессором,

стабилизирующим атеросклеротические бляшки путем ингибирования местной воспалительной реакции, и способствующий заживлению ран, за счет стимуляции миграции нейтрофилов, моноцитов и фибробластов. В случае повышенной экспрессии TGF β 1 при ряде заболеваний увеличивается синтез белков экстрацеллюлярного матрикса, в результате прогрессирует фиброз, приводящий к дисфункции соответствующего органа [8].

Повышенная экспрессия мРНК TGF β 1 в АК у больных с АС подтверждена предшествующими исследованиями [2]. Данные об уровне TGF β 1 в периферической крови у больных с АС противоречивы [2, 9]. В одних исследованиях уровень TGF β 1 снижается с увеличением степени стеноза, в других корреляция противоположная. Ассоциации между сывороточным уровнем цитокина и площадью АК в нашей работе получено не было.

ОНП Arg25Pro расположен в экзоне 1, в сигнальной последовательности, отвечающей за транспорт синтезированного белка через мембрану во внеклеточное пространство. Влияние известных промотерных и сигнальных ОНП гена *TGF β 1* на функцию белка остается до конца не уточненным.

Ранее получены данные о том, что у носителей генотипа ArgArg ОНП Arg25Pro экспрессия TGF β 1 была выше, чем у гетерозигот ArgPro [10], что послужило основанием считать аллель Arg высокопродуцирующим, а аллель Pro — низкопродуцирующим.

ОНП Arg25Pro в отношении связи с АС не изучался ранее. Предшествующие работы на примере других полиморфизмов гена *TGF β 1* неоднозначны: 509 C/T показал тенденцию к ассоциации с аортальным склерозом ($p=0,10$) у женщин в постменопаузе [11], у ОНП rs6957 связь с наличием АС отсутствовала [12].

В нашей работе была выявлена ассоциация носительства аллеля Pro ОНП Arg25Pro гена *TGF β 1* с развитием ФИ у больных с АС. Мы также изучали ассоциацию носительства аллеля Pro ОНП Arg25Pro гена *TGF β 1* с параметрами АК и состоянием ЛЖ, а также функцией почек (рис. 2).

Полученные нами данные о независимом, в том числе от степени тяжести порока и уровня креатинина (или скорости клубочковой фильтрации), неблагоприятном влиянии носительства аллеля Pro на прогноз больных с АС, вероятно, можно объяснить интенсификацией фиброза преимущественно в миокарде ЛЖ, а не в АК и почках.

Предшествующие работы подтверждают наличие связи экспрессии TGF β 1 в миокарде ЛЖ со степенью его фиброза, определяемого по объему коллагена при гистологии у больных с АС [3]. Хорошо изучена и взаимосвязь ЭхоКГ параметров КСО ЛЖ и ФВ ЛЖ со степенью фиброза ЛЖ по данным МРТ у больных с АС. ОНП гена химазы *CMA1* rs1800875 и rs1956923, способного активировать *TGF β 1*, ассо-

цировались с гипертрофией ЛЖ у больных с АС [13]. Более высокий уровень цитокина в периферической крови коррелировал с толщиной задней стенки ЛЖ у больных с АС до и после хирургического протезирования АК [14].

Таким образом, можно предполагать преимущественную активность $TGF\beta 1$ в миокарде ЛЖ по сравнению с АК у больных с АС, что является существенным фактором, отягощающим прогноз таких больных.

Отсутствие корреляции между различными генотипами и аллелями изучаемого ОНП гена $TGF\beta 1$ и сывороточным уровнем цитокина в нашей работе может быть связано с несколькими причинами.

Во-первых, с разной активностью гена: усилением экспрессии у больных с начальным и умеренным пороком АК и ее снижением при прогрессировании заболевания. Известно, что уровень $TGF\beta 1$ повышается в периферической крови у больных с начальным АС и, наоборот, снижается у больных с критическим АС [2]. Изученное ранее снижение циркулирующего $TGF\beta 1$ у больных с критическим АС является неблагоприятным прогностическим фактором [15], что подтверждает полученное нами негативное прогностическое влияние низкопродуцирующего аллеля Про гена $TGF\beta 1$.

Во-вторых, сывороточный уровень $TGF\beta 1$ является результирующим продуктом нескольких

источников его синтеза: макрофагов, Т-клеток, нейтрофилов, эндотелиальных и гладкомышечных клеток, тромбоцитов, клеток почечных канальцев [8]. Таким образом, сопутствующие заболевания, в частности ХПН, дегрануляция тромбоцитов при получении сыворотки или плазмы крови, могут влиять на уровень цитокина в крови, затрудняя его интерпретацию.

Ограничения работы: в данном исследовании не анализировался уровень цитокинов IL-10 и TNF в периферической крови, что дало бы больше данных о функциональной активности изучаемых генов.

Заключение

В настоящей работе изучена взаимосвязь генетических маркеров фиброза и воспаления с развитием фатального исхода у больных с АС.

Независимыми факторами, повышающими смертность больных с АС стали: ХСН III-IV ФК NYHA, уровень креатинина, площадь АК, индекс ММ ЛЖ, а также носительство аллеля Про ОНП Arg25Pro гена $TGF\beta 1$. Наши данные свидетельствуют в пользу того, что фиброз миокарда ЛЖ, развивающийся у больных с АС, может быть фактором, существенно влияющим на прогноз заболевания. Носительство аллеля Про ОНП Arg25Pro гена $TGF\beta 1$ можно рассматривать в качестве потенциального фактора риска у больных с АС.

Литература

- Boeva OI, Shcheglova EV, Yagoda AV, et al. Impact of genotype on the progression of calcific aortic valve stenosis (prospective study). *European Heart Journal* 2016; 37 (Abstract Supplement), 557.
- Jian B, Narula N, Li Q-y, et al. Progression of aortic valve stenosis: $TGF-\beta 1$ is present in calcified aortic valve cusps and promotes aortic valve interstitial cell calcification via apoptosis. *Ann Thorac Surg* 2003; 75 (2): 457-65.
- Beaumont J, López B, Hermida N, et al. MicroRNA-122 down-regulation may play a role in severe myocardial fibrosis in human aortic stenosis through $TGF-\beta 1$ up-regulation. *Clinical science* 2014; 126 (7): 497-506.
- Shavelle DM, Katz R, Takasu J, et al. Soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) and aortic valve calcification in the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *J Heart Valve Dis* 2008; 17 (4): 388-95.
- Tipteva TA, Chumakova OS, Baklanova TN, et al. Single nucleotide polymorphism C(-592)A of interleukin-10 gene is associated with aortic stenosis. *Kremlyovskaya Medicina. Clinichesky Vestnik*. 2017; 1: 24-31. (In Russ.) Типтева Т.А., Чумакова О.С., Бакланова Т.Н. и др. Однонуклеотидный полиморфизм C(-592)A гена интерлейкин-10 ассоциирован с аортальным стенозом. *Кремлевская медицина Клинический вестник* 2017; 1: 24-31.
- Crawley E, Kay R, Sillibourne J, et al. Polymorphic haplotypes of the interleukin-105' flanking region determine variable interleukin-10 transcription and are associated with particular phenotypes of juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism* 1999; 42 (6): 1101-8.
- Lin MT, Storer B, Martin PJ, et al. Relation of an interleukin-10 promoter polymorphism to graft-versus-host disease and survival after hematopoietic-cell transplantation. *The New England journal of medicine* 2003; 349 (23): 2201-10.
- Khan R, Sheppard R. Fibrosis in heart disease: understanding the role of transforming growth factor- $\beta 1$ in cardiomyopathy, valvular disease and arrhythmia. *Immunology* 2006; 118 (1): 10-24.
- Attaran S, Sherwood R, Dastidar MG, El-Gamel A. Identification of low circulatory transforming growth factor $\beta 1$ in patients with degenerative heart valve disease. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery* 2010; 11 (6): 791-3.
- Ochsner S, Guo Z, Binswanger U, Knoflach A. $Tgf-\beta 1$ Gene Expression In Stable Renal Transplant Recipients. *American Journal of Transplantation Supplement* 2002; 2: 234.
- Nordstrom P, Glader CA, Dahlen G, et al. Oestrogen receptor alpha gene polymorphism is related to aortic valve sclerosis in postmenopausal women. *Journal of internal medicine* 2003; 254 (2): 140-6.
- Gaudreault N, Ducharme V, Lamontagne MG, et al. Replication of genetic association studies in aortic stenosis in adults. *Am J Cardiol* 2011; 108 (9): 1305-10.
- Orlowska-Baranowska E, Gora J, Baranowski R, et al. Common genetic polymorphisms and haplotypes of chymase gene affect left ventricular hypertrophy in male patients with symptomatic aortic stenosis. *European Heart Journal* 2013; 34 (suppl 1): 2604.
- Villar AV, Cobo M, Llano M, et al. Plasma levels of transforming growth factor- $\beta 1$ reflect left ventricular remodeling in aortic stenosis. *PLoS One* 2009; 4 (12): e8476.
- Attaran S., Sherwood R., Dastidar M.G., El-Gamel A. Identification of low circulatory transforming growth factor beta-1 in patients with degenerative heart valve disease. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2010; 11(6): 791-3.

РОЛЬ СИСТЕМЫ ОСТЕОПРОТЕГЕРИНА /RANKL/RANK В ПАТОГЕНЕЗЕ АОРТАЛЬНОГО СТЕНОЗА

Иртюга О.Б.¹, Жидулева Е.В.¹, Муртазалиева П.М.¹, Сибгатуллина Ю.С.¹, Крук Л.П.², Солнцев В.Н.¹, Шишкова А.А.¹, Малашичева А.Б.^{1,2}, Моисеева О.М.¹

Цель. Оценить концентрацию остеопротегерина (OPG) и растворимого лиганда рецептора активатора фактора транскрипции каппа-В (sRANKL) в сыворотке крови у больных с различной степенью тяжести аортального стеноза (АС).

Материал и методы. Обследовано 247 больных с АС различной степени тяжести: 46 пациентов с легкой степенью тяжести, 53 пациента с умеренным АС и 149 с тяжелым АС. Из них 132 (53%) пациента с бicuspidальным аортальным клапаном (БАК) и 115 (47%) с трикуспидальным аортальным клапаном (ТАК). Контрольную группу составили 58 пациентов без клапанной патологии сердца и ишемической болезни сердца. У всех пациентов определяли липидный профиль, сывороточный уровень С-реактивного белка (СРБ), OPG и sRANKL.

Результаты. Во всех исследуемых группах больных с АС выявлено повышение содержания sRANKL в сыворотке крови в сравнении с контрольной группой (БАК = 0,37 [0,32;0,53] пмоль/л, ТАК = 0,38 [0,33;0,50] пмоль/л, контрольная группа 0,30 [0,21;0,39] пмоль/л; $p < 0,0001$). Концентрация OPG была повышена только у больных с ТАК: 6,99 [5,19;9,90] пмоль/л; по сравнению с 5,23 [4,30;7,09] пмоль/л у пациентов с БАК ($p = 0,0008$). Высказана гипотеза, что рост концентрации OPG является компенсаторным и возникает в ответ на повышение уровня или нарушение чувствительности к sRANKL.

Заключение. Развитие АС сопряжено с нарушениями в системе OPG/RANKL, а выявление этих изменений может иметь важное диагностическое и прогностическое значение, особенно у пациентов с ТАК.

Российский кардиологический журнал 2018, 2 (154): 39–43
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-2-39-43>

Ключевые слова: аортальный стеноз, кальциноз, биомаркеры, остеопротегерин, sRANKL.

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; ²Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия.

Иртюга О.Б.* — к.м.н., в.н.с. НИЛ кардиомиопатий, Жидулева Е.В. — н.с. НИЛ соединительно-тканых дисплазий, Муртазалиева П.М. — аспирант по специальности «кардиология», врач-кардиолог кардиологического отделения консультативно-диагностического центра, Сибгатуллина Ю.С. — ординатор по специальности «кардиология», врач-терапевт приемного отделения лечебно-реабилитационного комплекса № 1, Крук Л.П. — студентка 5 курса, Санкт-Петербургский государственный университет, медицинский факультет, направление «лечебное дело», Солнцев В.Н. — с.н.с. НИЛ математического моделирования, Шишкова А.А. — ординатор по специальности «кардиология», Малашичева А.Б. — зав. НИЛ молекулярной кардиологии, к.б.н., доцент кафедры эмбриологии биологического факультета, Моисеева О.М. — д.м.н., директор Института сердца и сосудов, зав. НИО некоронарогенных заболеваний сердца.

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

АД — артериальное давление, АГ — артериальная гипертензия, АК — аортальный клапан, АС — аортальный стеноз, БАК — бicuspidальный аортальный клапан, OPG — остеопротегерин, sRANKL — растворимый лиганд рецептора активатора фактора транскрипции каппа-В, ТАК — трикуспидальный аортальный клапан.

Рукопись получена 09.02.2018

Рецензия получена 12.02.2018

Принята к публикации 19.02.2018

THE ROLE OF OSTEOPROTEGERIN SYSTEM /RANKL/RANK IN PATHOGENESIS OF AORTIC STENOSIS

Irtyuga O. B.¹, Zhiduleva E. V.¹, Murtazalieva P. M.¹, Sibagatullina Yu. S.¹, Kruk L. P.², Solntsev V. N.¹, Shishkova A. A.¹, Malashicheva A. B.^{1,2}, Moiseeva O. M.¹

Aim. To assess the concentrations of osteoprotegerin (OPG) and soluble ligand of the receptor of transcription activator factor kappa-B (sRANKL) in the blood serum of patients with various grade of aortic stenosis (AS) severity.

Material and methods. Totally, 247 AS patients studied of various grade: 46 — mild, 53 — moderate and 149 — severe. Of those 132 (53%) with bicuspid aortic valve (BAV) and 115 (47%) with tricuspid (TAV). Controls were 58 patients with no valvular pathology or coronary heart disease. All patients underwent lipid profile measurement, serum C-reactive protein (CRP) and OPG, sRANKL.

Results. In all studied groups of AS patients there was increased level of sRANKL in blood serum, comparing to controls (BAV = 0,37 [0,32;0,53] pM/L, TAV = 0,38 [0,33;0,50] pM/L, controls 0,30 [0,21;0,39] pM/L; $p < 0,0001$). Concentration of OPG was increased only in TAV: 6,99 [5,19;9,90] pM/L; comparing to 5,23 [4,30;7,09] pM/L in BAV ($p = 0,0008$). A hypothesis proposed that OPG concentration

increase is compensatory and takes place as a response to the increase of the concentration or due to loss of sensitivity to sRANKL.

Conclusion. Development of AS is related to disorders in OPG/RANKL system, and these revealed changes might have significant diagnostic and predictive value, especially in TAV.

Russ J Cardiol 2018, 2 (154): 39–43

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-2-39-43>

Key words: aortic stenosis, calcinosis, biomarkers, osteoprotegerin, sRANKL.

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

Развитие аортального стеноза (АС), наиболее распространенного в настоящее время порока сердца, тесно связано с процессом кальцификации аортального клапана (АК). Известно, что у каждого пятидесятого человека старше 65 лет выявляется кальциноз АК с формированием АС. Появление и прогрессирование симптомов, которые регистрируются у 80%

пациентов с АС, требуют обсуждения хирургических методов лечения для предотвращения летального исхода и улучшения качества жизни [1, 2]. Наиболее значимым предиктором прогрессирования АС на сегодняшний день признан индекс кальцификации АК. Процесс отложения кальция в АК имеет мультифакторную природу, в котором принимают

Таблица 1

Клиническая и лабораторно-инструментальная характеристика пациентов

	0	1	3	p	Значимые различия
	БАК 132 (53%)	ТАК 115 (47%)	Контроль 57		
Возраст, лет	58 [52;62]	62 [59;65]	56 [54;58]	<0,0001	0 vs 1; 1 vs 3
Пол, м:ж	1,1:1 [70;62]	1:1 [59;57]	1:1 [30;27]	0,9	
АГ, n (%)	98 (74)	98 (85)	20 (36)	<0,0001	
Систолическое АД, максимальное, мм рт.ст.	160 [140;180]	180 [160;200]	130 [120;145]	<0,0001	0 vs 1; 0 vs 3 1 vs 3
Диастолическое АД, максимальное, мм рт.ст.	100 [90;100]	100 [90;110]	82 [80;90]	<0,0001	0 vs 3; 1 vs 3
Систолическое АД, офисное, мм рт.ст.	130 [120;143]	140 [125;150]	130 [120;149]	0,01	0 vs 1
Диастолическое АД, офисное, мм рт.ст.	80 [70;85]	80 [75;90]	84 [80;90]	0,001	0 vs 3
Сахарный диабет, n (%)	19 (14)	28 (25)	0	0,004	
ХОБЛ, n (%)	24 (18)	24 (21)	0	0,78	
Курение, n (%)	42 (32)	42 (37)	4 (9)	0,002	
Максимальная скорость на АК, м/с	4,2 [3,3;4,9]	4,2 [3,2;4,7]	1,3 [1,1;1,4]	<0,0001	0 vs 3; 1 vs 3
Средний градиент на АК, мм рт.ст.	43 [27;57]	43 [22;54]	—	0,57	
AVA, см ²	1,0 [0,8;1,4]	1,0 [0,7;1,3]	—	0,39	
ФВ ЛЖ, %	64 [60;69]	64 [60;68]	65 [61;68]	0,47	
Атеросклеротическое поражение коронарных артерий, n (%)	19 (15)	35 (35)	0	0,0005	
Терапия статинами, n (%)	66 (54)	63 (63)	0	0,19	
Терапия ИАПФ, n (%)	67 (55)	55 (51)	10 (50)	0,83	
Общий холестерин, ммоль/л	5,28 [4,46;6,30]	5,10 [4,10;5,82]	5,49 [4,86;6,31]	0,06	
Холестерин-ЛПВП, ммоль/л	1,23 [0,99;1,46]	1,22 [1,01;1,51]	1,45 [1,16;1,55]	0,09	
Холестерин-ЛПНП, ммоль/л	3,24 [2,60;4,13]	3,16 [2,48;3,84]	2,54 [1,57;3,36]	0,0003	0 vs 3; 1 vs 3
Триглицериды, ммоль/л	1,32 [0,96;1,83]	1,42 [1,02;1,75]	1,31 [0,86;1,81]	0,57	
СРБ, мг/л	1,4 [0,8;2,5]	2,4 [1,4;4,8]	1,2 [0,9;2,0]	0,0001	0 vs 1; 1 vs 3
OPG, пмоль/л	5,98 [4,60;7,85]	6,99 [5,19;9,90]	5,23 [4,30;7,09]	0,0008	0 vs 1; 1 vs 3
sRANKL, пмоль/л	0,37 [0,32;0,53]	0,38 [0,33;0,50]	0,30 [0,21;0,39]	<0,0001	0 vs 3; 1 vs 3

Сокращения: AVA — площадь отверстия аортального клапана, АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АК — аортальный клапан, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ОХС — общий холестерин, САД — систолическое артериальное давление, ТГ — триглицериды, ФВ — фракция выброса, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

участие несколько патологических систем, влияющих на прогрессирование заболевания. Система остеопротегерин/RANKL/RANK является одной из них. Ранее опубликованные исследования показывают, что взаимодействие RANKL/RANK может стимулировать кальцификацию как сосудистой стенки, так и клапанов сердца. OPG действует как рецептор-приманка для проостеокластического RANKL и поэтому может ингибировать процесс кальцификации [3, 4]. Коэффициент соотношения OPG/RANKL определяет направленность воздействия системы сигналинга на остеокласты. Ранее на примере обсле-

дования пациентов с тяжелым АС нами продемонстрировано, что несмотря на различия в патогенезе АС у пациентов с бicuspidальным (БАК) и трикуспидальным клапанами (ТАК), процесс кальцификации аортального клапана с участием системы OPG/RANKL/RANK имеет общие механизмы [5-7]. Однако открытым остается вопрос, сохраняется ли подобный паттерн у больных с легким и умеренным АС. Поэтому оценка уровня циркулирующих маркеров кальцификации у пациентов с различной степенью тяжести АС и различными вариантами морфологии АК и послужила целью настоящей работы.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе ФГБУ “НМИЦ имени В.А. Алмазова”. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. В основную группу вошли 247 пациентов с АС различной степени тяжести (табл. 1). Контрольную группу составили 58 пациентов (табл. 1). Пациенты контрольной группы не имели клапанной патологии, фенотипических признаков наследственных нарушений соединительной ткани и ишемической болезни сердца в анамнезе. Пациенты с инфекционным эндокардитом и ревматической болезнью сердца в исследование не включались. Тяжесть АС оценивалась по стандартному протоколу трансторакального эхокардиографического исследования на аппарате Vivid 7 (GE, США) согласно Европейским/Американским рекомендациям по эхокардиографии [8]. Оперативное лечение в связи с формированием тяжелого симптомного стеноза проведено у 133 пациентов. Наличие БАК у 74 пациентов подтверждено на основании интраоперационной биопсии. Основным критерием отбора пациентов в исследование была пиковая скорость на АК ($V_{\max}$) более 2,0 м/с. В зависимости от анатомических особенностей АК, пациенты были разделены на 2 подгруппы: первая подгруппа — пациенты с трехстворчатым клапаном (ТАК), вторая подгруппа — пациенты с БАК. В зависимости от степени тяжести пациенты были разделены на три группы: у пациентов с легким АС $V_{\max}$ 2,0–2,9 м/с, у пациентов с умеренным АС $V_{\max}$ 3,0–3,9 м/с и у пациентов с тяжелым АС $V_{\max}$ больше 4 м/с. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Сывороточная концентрация остеопротегерина (42-0402 Biomedica Osteoprotegerin) и растворимого лиганда рецептора активатора фактора транскрипции каппа-В (4442-0452 Biomedica sRANKL) определялись методом ручного планшетного иммуноферментного анализа (ИФА) с детекцией на планшетном ридере “BioRad 690”. Сывороточный уровень С-реактивного белка оценивали на автоматическом биохимическом анализаторе “Cobas Integra 400+” турбидиметрическим методом. Содержание общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) в сыворотке крови определяли с использованием стандартных наборов реактивов фирмы “Abbott Clinical Chemistry”. ОХС и ТГ определяли энзиматическим методом, ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП хромогенным методом.

Статистическая обработка данных проведена с использованием статистического пакета STATISTICA 10 (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA). Поскольку распре-

деление практически всех количественных показателей оказалось далеким от нормального, характеристики подгрупп представлены в виде медианы Me и квартилей (25 и 75 процентиля). Учитывая принцип Бонферрони, при наличии множества сравнений пороговым значением критерия значимости установлено значение 0,01. Для выявления различий между подгруппами по количественным показателям использовались непараметрические критерии Манна-Уитни и Крускала-Уоллеса. Для качественных показателей использовался метод хи-квадрат и точный критерий Фишера. Для оценки корреляций между количественными показателями использовался коэффициент корреляции Спирмена.

Результаты

Подавляющее большинство пациентов имели тяжелый стеноз (149 человек). Кроме того, в анализ включены 46 пациентов с АС легкой степени тяжести и 53 пациента с умеренным АС. Соотношение пациентов с АС в зависимости от наличия или отсутствия БАК было практически равным с незначительным превалированием пациентов с БАК, составивших 53% от общего числа обследованных. Пациенты с ТАК оказались значительно старше и имели более высокий индекс массы тела, чем пациенты с БАК и пациенты контрольной группы (табл. 1). В анамнезе у 85% больных с ТАК присутствовала артериальная гипертензия (АГ), в то время как в подгруппе БАК анамнестические указания на АГ фигурировали лишь у 74% больных. В контрольной группе также в 36% случаев верифицирована АГ. Максимальные цифры артериального давления (АД), а также цифры офисного АД были значительно выше у пациентов с ТАК. При этом данные эхокардиографического исследования у пациентов с АС в двух исследуемых подгруппах не различались, в том числе и по степени тяжести АС (табл. 1).

По результатам анализа концентраций OPG выявлено значимое его повышение у пациентов с ТАК (табл. 1). Вместе с тем, только в подгруппе пациентов с БАК концентрация OPG была тесно связана с тяжестью АС ($r=0,2$, $p<0,05$; рис. 1). Концентрация sRANKL в сравнении с контрольной группой была повышена как в группе пациентов с ТАК, так и с БАК и не различалась в зависимости от этиологии заболевания. Только у пациентов контрольной группы, не имеющих АС, продемонстрированы характерные для физиологического процесса изменения соотношения OPG/sRANKL: при повышении скорости на аортальном клапане (АК) повышается концентрация OPG, блокирующая взаимодействие RANKL с собственным рецептором, в связи с чем снижается концентрация sRANKL ($r=0,35$ и $r=-0,38$, соответственно, $p<0,05$). В отличие от пациентов с АС в контрольной группе прослеживается отрицательная

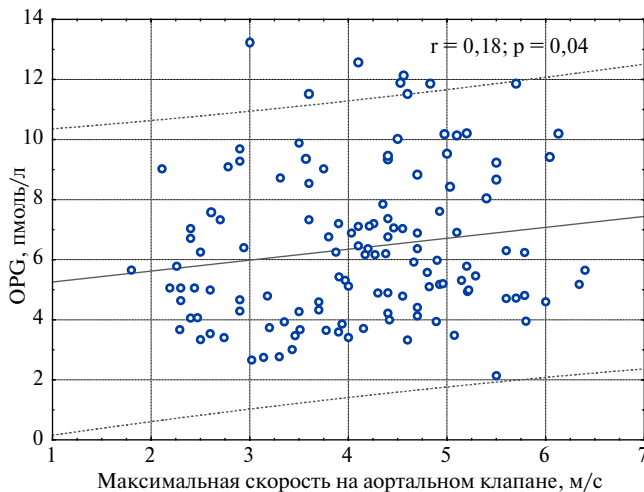


Рис. 1. Взаимосвязь OPG и максимальной скорости на АК у пациентов с БАК.

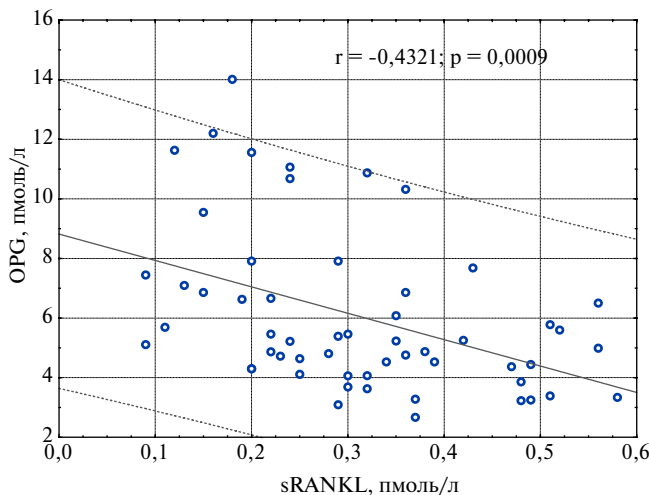


Рис. 2. Взаимосвязь sRANKL и OPG в контрольной группе.

корреляционная зависимость между концентрацией OPG и sRANKL ($r = -0,4321$, $p = 0,0009$; рис. 2). Таким образом, подтверждено значение OPG в качестве цитокина, подавляющего повышение sRANKL и блокирующего процесс кальцификации. Следовательно, формирование АС связано с нарушением этих компенсаторных механизмов.

Обсуждение

На сегодняшний день известно, что кальцификация АК с формированием его стеноза является активным, сложным и многофакторным процессом, который определяется генетическими предикторами, активностью хронического воспаления с отложением липидов и их окислением, готовностью к остеобластной дифференцировке с отложением депозитов кальция. Несмотря на высокую социальную значимость АС, до сих пор не разработаны фармакотерапевтические методы, позволяющие сдерживать прогрессию

вание кальциноза АК. Основная причина отсутствия в настоящее время таргетных препаратов заключается в том, что существующих знаний о механизмах формирования АС недостаточно для понимания ключевых звеньев его патогенеза, на которые можно было бы воздействовать с помощью лекарственных средств. Другим значимым ограничением в тактике ведения пациентов с АС является его диагностика и оценка степени тяжести, которые в настоящее время базируются только на инструментальных методах исследования [9]. В этом случае определение уровня циркулирующих биомаркеров может предоставить дополнительную информацию как для понимания патогенетических механизмов развития АС и выявления новых мишеней для терапевтического воздействия, так и в качестве дополнительных методов диагностики и оценки прогноза заболевания. За последнее десятилетие исследован целый ряд биомаркеров как в периферической крови, так и в тканях сердца. В основном эти биомаркеры отражают процессы хронического воспаления, возникающие в ответ на повреждение эндотелия окисленными липопротеидами низкой плотности. Другая группа биомаркеров ассоциируется со второй стадией формирования АС фиброзом. При фиброзе отмечаются изменения уровня мозгового натрийуретического пептида и высокочувствительного сердечного тропонина. Наконец, третья, наиболее информативная группа биомаркеров, непосредственно отвечает за кальциноз АК. Именно к третьей группе относятся описанные в настоящем исследовании OPG и sRANKL. Однако, из вышеперечисленных биомаркеров только уровень мозгового натрийуретического пептида включен в критерий отбора пациентов на кардиохирургическое вмешательство [10].

В настоящей работе, так же как и в работах Akat K и Lis G, et al., получены более высокие значения концентрации OPG у пациентов с ТАК и АС по сравнению с группой контроля [3, 11]. У пациентов с БАК повышение OPG было не настолько значимо. Основной причиной более высокого уровня OPG в сыворотке крови у пациентов с ТАК, вероятно, является наличие атеросклеротического поражения сосудов различных локализаций, что подтверждается результатами Gamal RM, et al. и Siasos G, et al. продемонстрировавшими повышение OPG у пациентов с атеросклерозом, по сравнению с контрольной группой без атеросклероза [12, 13]. Однако Fojt R, et al. выявили более высокие концентрации OPG в тканях пациентов с АС без сопутствующего атеросклероза, что лишний раз указывает на возможное несоответствие между уровнем биомаркера в сыворотке крови и тканях сердца [4]. С другой стороны, еще одной причиной более высоких значений OPG может быть модифицирующее действие сопутствующей терапии статинами, которые в большей степени принимали

пациенты с ТАК. Третьей возможной причиной повышения OPG у пациентов с ТАК может быть АГ, которая чаще верифицировалась у пациентов без врожденного порока сердца. И, наконец, последней возможной причиной является более пожилой возраст пациентов с ТАК. Blázquez-Medela AM, et al. выявили зависимость между уровнем OPG в сыворотке крови и возрастом обследованных, а также систолическим и диастолическим давлением [14]. В свою очередь, Uzui H, et al. продемонстрировали снижение OPG у пациентов с АГ на фоне терапии оломесартаном и азелнидипином, объясняя это влиянием антигипертензивной терапии [15]. Вместе с тем, нельзя исключить, что основным механизмом снижения концентрации OPG у этих пациентов была нормализация АД.

У пациентов с БАК, так же как и в контрольной группе, отмечалась связь между OPG и тяжестью АС. Но если в контрольной группе при увеличении скорости на АК повышение OPG сопровождалось снижением sRANKL, то в группе пациентов с БАК концентрация sRANKL оставалась высокой. Таким образом, у пациентов с БАК существуют дополнительные факторы прогрессирования АС в отличие от пациентов с ТАК и контрольной группой, что может объяснять более раннее развитие АС у пациентов с врожденным пороком сердца. Одним из возможных механизмов формирования АС, учитывая результаты настоящей

работы, является нарушение чувствительности OPG к RANKL, второй возможной причиной является повышение концентрации sRANKL у больных с АС. Gamal RM, et al. анализируя активность системы OPG/RANKL сделал вывод, что повышение OPG является компенсаторным механизмом, направленным на нейтрализацию sRANKL, а соотношение OPG/RANKL может рассматриваться как диагностический индикатор тяжести сосудистой кальцификации и атеросклероза [12]. Подобной гипотезой можно объяснить и данные, полученные в нашем исследовании.

Заключение

Таким образом, в результате настоящего исследования показано, что развитие АС сопряжено с нарушениями в системе OPG/RANKL, а выявление этих изменений может иметь важное диагностическое и прогностическое значение при АС. Однако для понимания механизмов кальцификации и диагностической ценности циркулирующих биомаркеров необходимы дополнительные исследования, параллельно анализирующие уровень маркеров кальцификации в сыворотке крови и тканях аортального клапана.

Благодарность. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект 18-015-00016).

Литература

- Schweighofer N, Aigelsreiter A, Trummer O, et al. Direct comparison of regulators of calcification between bone and vessels in humans. *Bone* 2016; 88: 31-8. DOI: 10.1016/j.bone.2016.04.016.
- Pasipoularides A. Calcific aortic valve disease: part 1 — molecular pathogenetic aspects, hemodynamics, and adaptive feedbacks. *J Cardiovasc Transl Res* 2016; 9 (2): 102-18. DOI: 10.1007/s12265-016-9679-z.
- Lis GJ, Czubek U, Jasek-Gajda E, et al. Influence of osteoclasts and osteoprotegerin on the mode of calcific degeneration of aortic valves. *Pol Arch Med Wewn* 2016; 126 (3): 149-58. DOI: 10.20452/pamw.3326.
- Fojt R, Pirk J, Kamenicky P, et al. Values of osteoprotegerin in aortic valve tissue in patients with significant aortic stenosis depend on the existence of concomitant coronary artery disease. *Cardiovasc Pathol* 2016; 25 (3): 181-4. DOI: 10.1016/j.carpath.2015.12.003.
- Irtuga O, Malashicheva A, Zhiduleva E, et al. NOTCH1 mutations in aortic stenosis association with osteoprotegerin/RANK/RANKL. *BioMed Res Int* 2017; 2017:6917907. DOI: 10.1155/2017/6917907.
- Irtuga OB, Zhiduleva EV, Dubrovskaja OB, et al. Concentration of osteoprotegerin and RANKL in blood serum of patients with aortic stenosis. *Kardiologiya* 2014; 54 (6): 44-8. (In Russ.) Иртуга О.Б., Жидулева Е.В., Дубровская О.Б. и др. Концентрация остеопротегерина и растворимого лиганда рецептора активатора фактора транскрипции каппа В в сыворотке крови у пациентов с аортальным стенозом. *Кардиология* 2014; 54 (6): 44-8. DOI: 10.18565/cardio.2014.6.44-8.
- Irtuga OB, Zhiduleva EV, Murtazalieva PM, et al. Pathogenetic mechanisms of calcification of the aortic valve: analysis of own data. *Translational Medicine* 2016; 3 (1): 21-8. (In Russ.) Иртуга О.Б., Жидулева Е.В., Муртазалиева П.М. и др. Патогенетические механизмы кальцификации аортального клапана: анализ собственных данных. *Трансляционная медицина* 2016; 3 (1): 22-8. DOI: 10.18705/2311-4495-2016-3-1-21-28.
- Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22: 1-23. DOI: 10.1016/j.echo.2008.11.029.
- Lindman BR, Clavel MA, Mathieu P, et al. Calcific aortic stenosis. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2: 16006. DOI: 10.1038/nrdp.2016.6.
- Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2017; 38 (36): 2739-91. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx391.
- Akat K, Kaden JJ, Schmitz F, et al. Calcium metabolism in adults with severe aortic valve stenosis and preserved renal function. *Am J Cardiol* 2010; 105 (6): 862-4. DOI: 10.1016/j.amjcard.2009.10.065.
- Gamal RM, Gamal WM, Ghandour AM, et al. Study of the osteoprotegerin/receptor activator of nuclear factor- κ B ligand system association with inflammation and atherosclerosis in systemic sclerosis. *Immunol Invest* 2018 Jan 16: 1-10. DOI: 10.1080/08820139.2017.1423499.
- Siasos G, Oikonomou E, Maniatis K, et al. Prognostic significance of arterial stiffness and osteoprotegerin in patients with stable coronary artery disease. *Eur J Clin Invest* 2018; e12890. DOI: 10.1111/eci.12890.
- Blázquez-Medela AM, García-Ortiz L, Gómez-Marcos MA, et al. Osteoprotegerin is associated with cardiovascular risk in hypertension and/or diabetes. *Eur J Clin Invest* 2012; 42 (5): 548-56. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2011.02619.x.
- Uzui H, Morishita T, Nakano A, et al. Effects of combination therapy with olmesartan and azelnidipine on serum osteoprotegerin in patients with hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2014; 19 (3): 304-9. DOI: 10.1177/1074248413511692.

МИОКАРДИТ КАК ЗАКОНОМЕРНЫЙ ФЕНОМЕН У БОЛЬНЫХ С ПЕРВИЧНЫМ НЕКОМПАКТНЫМ МИОКАРДОМ: ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ И ВЛИЯНИЕ НА ИСХОДЫ

Благова О. В.¹, Павленко Е. В.¹, Вариончик Н. В.¹, Недоступ А. В.¹, Седов В. П.¹, Коган Е. А.¹, Зайденов В. А.², Куприянова А. Г.³, Донников А. Е.⁴, Кадочникова В. В.⁴, Гагарина Н. В.¹, Мершина Е. А.⁵, Синицын В. Е.⁵, Поляк М. Е.⁶, Заклязьминская Е. В.⁶

Цель. Оценить частоту миокардита у взрослых больных с некомпактным миокардом (НKM) левого желудочка (ЛЖ), его влияние на течение заболевания, результаты лечения и исходы.

Материал и методы. В исследование включены 103 взрослых пациента с НКМ, 61 мужчина, средний возраст $45,6 \pm 14,9$ лет (от 18 до 78). Средний конечный диастолический размер ЛЖ составил $6,0 \pm 0,8$ см, ФВ ЛЖ $38,8 \pm 14,5\%$. Диагноз НКМ поставлен при помощи эхокардиографии, мультиспиральной компьютерной томографии (n=81) и магнитно-резонансной томографии (n=39). ДНК-диагностика проводилась по методу NGS с последующим секвенированием по Сенгеру. Патогенные мутации обнаружены у 9% больных в генах *MYH7*, *MyBPC3*, *LAMP2*, *DES*, *DSP*, *TTN*. Обследование включало также определение уровня антикардиальных антител, генома кардиотропных вирусов методом ПЦР, коронарографию (n=26), сцинтиграфию (n=25). Морфологическое исследование миокарда выполнено 19 пациентам (12 эндомикардиальных биопсий (ЭМБ), 1 интраоперационная биопсия, 3 исследования эксплантированного сердца, в т.ч. два после ЭМБ, и 5 аутопсий). Средний срок наблюдения составил 12 [2; 32] месяцев.

Результаты. Миокардит диагностирован в 53,4%, в т.ч. вирус-позитивный у 32,7% из них, с применением морфологического исследования миокарда — у 19 больных (активный у 10, пограничный у 6; с минимальными признаками активности у 3). Вирусный геном в миокарде выявлен у 8 больных (42,1%). Частота миокардита составила 44,4% при аритмическом варианте НКМ, 12,5% при хроническом ишемическом, 57,5% при дилатационной кардиомиопатии 50,0% у больных с НКМ в сочетании с другими кардиомиопатиями. Особыми клиническими формами были острый/подострый миокардит у больных с НКМ (10,7% всех пациентов), острый некроз (инфаркт) миокарда (4,9%). Присоединение миокардита к НКМ привело к достоверно более тяжелой дисфункции ЛЖ (ФК ХСН 2 [1; 3] v 1,75 [0; 2], $p < 0,01$, ФВ $33,8 \pm 13,5$ v $44,7 \pm 13,6\%$, $p < 0,001$), большей частоте неустойчивой желудочковой тахикардии (67,3% v 29,3%, $p < 0,01$), оправданных срабатываний дефибрилляторов (38,9% v 0, $p < 0,05$), смертей (16,4 и 4,2%, ОШ 5,75, 95% CI 1,21-27,43, $p < 0,05$) и трансплантации (7,3% v 2,1%, $p > 0,05$). Только у больных с миокардитом в результате базисной (противовирусной и иммуносупрессивной) и кардиотропной терапии отмечено достоверное возрастание ФВ (при остром миокардите с $25,4 \pm 7,9$ до $38,6 \pm 9,5\%$, $p < 0,01$), снижение размеров ЛЖ и СДЛА.

Заключение. Миокардит является типичным феноменом, который закономерно развивается у больных с первичным, в т.ч. генетически верифицированным, НКМ. Природа миокардита при НКМ может быть различна (первичный инфекционно-иммунный, вторичный в ответ на генетическое/ишемическое повреждение кардиомиоцитов), однако независимо от этого он приводит к достоверному ухудшению структурно-функциональных показателей, увеличению частоты жизнеугрожающих аритмий, исходов (смерть + трансплантация, оправданные срабатывания дефибрилляторов) и требует активной базисной терапии.

Ключевые слова: некомпактный миокард, миокардит, эндомикардиальная биопсия, антикардиальные антитела, вирусы, ДНК-диагностика, иммуносупрессивная терапия, прогноз.

¹ФГБОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва; ²ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В. И. Шумакова, Москва; ³Научно-Исследовательский Клинический Институт Педиатрии РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва; ⁴НПФ ДНК-технология, Москва; ⁵ФГАУ Лечебно-реабилитационный центр Минздрава России, Москва; ⁶ФГБНУ Российский научный центр хирургии им. академика Б. В. Петровского, Москва, Россия.

Благова О. В.* — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета, Павленко Е. В. — аспирант, ассистент кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета, Вариончик Н. В. — аспирант кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета, Недоступ А. В. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета, Седов В. П. — д.м.н., профессор кафедры лучевой диагностики лечебного факультета, Коган Е. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической анатомии им. акад. А. И. Струкова лечебного факультета, Зайденов В. А. — к.м.н., с.н.с. лаборатории иммуногистохимии, Куприянова А. Г. — к.м.н., зав. лабораторией патоморфологии и иммунологии, Донников А. Е. — к.м.н., с.н.с., Кадочникова В. В. — к.б.н., с.н.с., Гагарина Н. В. — к.м.н., врач отдела лучевой диагностики, Мершина Е. А. — к.м.н., зав. отделением томографии центра лучевой диагностики, Синицын В. Е. — д.м.н., профессор, руководитель центра лучевой диагностики, Поляк М. Е. — н.с. лаборатории медицинской генетики, Заклязьминская Е. В. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией медицинской генетики.

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

АНФ — антинуклеарный фактор, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ЖТ — желудочковая тахикардия, ИСТ — иммуносупрессивная терапия, КДО — конечный диастолический объем, КДР — конечный диастолический размер, КСО — конечный систолический объем. ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МА — мерцательная аритмия, МРТ — магнитно-резонансная томография, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография. НКМ — некомпактный миокард, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭМБ — эндомикардиальная биопсия, ЭхоКГ — эхокардиография, CRTD — сердечное ресинхронизирующее устройство с функцией дефибриллятора.

Рукопись получена 04.01.2018

Рецензия получена 09.01.2018

Принята к публикации 21.01.2018

Российский кардиологический журнал 2018, 2 (154): 44–52

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-2-44-52>

MYOCARDITIS AS A LEGITIMATE PHENOMENON IN NON-COMPACTION MYOCARDIUM: DIAGNOSTICS, MANAGEMENT AND INFLUENCE ON OUTCOMES

Blagova O. V.¹, Pavlenko E. V.¹, Varionchik N. V.¹, Nedostup A. V.¹, Sedov V. P.¹, Kogan E. A.¹, Zaydenov V. A.², Kupriyanova A. G.³, Donnikov A. E.⁴, Kadochnikova V. V.⁴, Gagarina N. V.¹, Mershina E. A.⁵, Sinitsyn V. E.⁵, Polyak M. E.⁶, Zaklyazminskaya E. V.⁶

Aim. To evaluate the prevalence of myocarditis in adult patients with non-compaction myocardium (NCM) of the left ventricle (LV), and its influence on the disease course, results of treatment and outcomes.

Material and methods. To the study, 103 adult patients included, with NCM, 61 males, mean age $45,6 \pm 14,9$ y.o. (from 18 to 78). Mean end diastolic LV size was $6,0 \pm 0,8$ cm, EF LV $38,8 \pm 14,5\%$. Diagnosis of NCM had been done by

echocardiography, multispiral computed tomography (n=81) and magnetic resonance tomography (n=39). DNA-diagnostics was performed by NGS method with further Sanger sequencing. Pathogenic mutations were found in 9% of patients in the genes *MYH7*, *MyBPC3*, *LAMP2*, *DES*, *DSP*, *TTN*. The investigation also included anticardiac antibodies, genome of cardiotropic viruses by PCR, coronary arteriography (n=26), scintigraphy (n=25). Morphological assessment of the

myocardium was done in 19 patients (12 endomyocardial biopsies), 1 intraoperation biopsy, 3 explanted hearts, incl. 2 after biopsy, and 5 autopsies. Mean follow-up 12 [2; 32] months.

Results. Myocarditis was found in 53,4%, incl. virus-positive in 32,7% of those, with morphology done for 19 patients (active myocarditis in 10, borderline in 6; with minimal signs of activeness in 3). Viral genome in myocardium found in 8 patients (42,1%). The prevalence of myocarditis 44,4% in an arrhythmic variant of NCM, 12,5% in chronic ischemic, 57,5% in dilation cardiomyopathy, 50,0% in NCM patients with other cardiomyopathies. Special cases were acute/subacute myocarditis in NCM (10,7% of all), acute necrosis (infarction) in 4,9%. Comorbidity with myocarditis in NCM led to significantly more severe LV dysfunction (CHF FC 2 [1; 3] v 1,75 [0; 2], $p < 0,01$, EF $33,8 \pm 13,5$ v $44,7 \pm 13,6$, $p < 0,001$), more prevalent non-sustained ventricular tachycardia (67,3% v 29,3%, $p < 0,01$), proper shocks (38,9% v 0, $p < 0,05$), deaths (16,4 and 4,2%, OR 5,75, 95% CI 1,21-27,43, $p < 0,05$) and transplantation (7,3% v 2,1%, $p > 0,05$). Only in myocarditis patients, as a result of basis (antiviral, immune suppression) and cardiotropic therapy there was significant increase of EF (in acute myocarditis from $25,4 \pm 7,9$ to $38,6 \pm 9,5$, $p < 0,01$), decrease of LV size and pulmonary systolic pressure.

Conclusion. Myocarditis is typical phenomenon developing in patients with the primary, i.e. genetically verified NCM. The nature of myocarditis in NCM varies (primary infectious-autoimmune, secondary as a response on genetic/ischemic damage of cardiomyocytes), however regardless of this, it leads to significant worsening of structural and functional parameters, increase of the life-threatening arrhythmias rate, and outcomes (death + transplantation, proper shocks), demanding for active basic therapy.

Russ J Cardiol 2018, 2 (154): 44–52

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-2-44-52>

Key words: non-compaction myocardium, myocarditis, endomyocardial biopsy, anticardiac antibodies, viruses, DNA-diagnostics, immune suppression therapy, prognosis.

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health, Moscow; ²V.I. Shumakov FSC of Transplantology and Artificial Organs, Moscow; ³SRCl of Pediatrics of Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; ⁴SPC DNA-technology, Moscow; ⁵Treatment and Rehabilitation Center of the Ministry of Health, Moscow; ⁶V.B. Petrovskiy Russian National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia.

Некомпактный миокард (НКМ) является относительно недавно описанным (но известным и ранее) заболеванием, нозологическая природа которого остается до конца не ясной. Результаты многочисленных исследований не оставляют сомнений в том, что у большинства больных наличие НКМ генетически обусловлено — в его основе могут лежать мутации как в саркомерных, так и во многих других генах [1]. Однако уже множественность связанных с развитием НКМ генетических дефектов, а также разнообразие его клинических и структурно-функциональных фенотипов [2], неясность взаимоотношений с другими саркомерными и несаркомерными кардиомиопатиями ставят вопрос о возможной нозологической несамостоятельности, синдромности феномена НКМ.

В русле подобных сомнений делаются попытки выделить вторичные формы НКМ, особенно, у взрослых. Ряд ведущих европейских экспертов считают, что вторичный НКМ может развиваться у спортсменов, беременных, больных талассемией, серповидноклеточной анемией и некоторыми другими гематологическими заболеваниями, у пациентов с поликистозом почек и хронической почечной недостаточностью [3]. Однако на большой популяции спортсменов (2501 человек) показана низкая частота повышенной трабекулярности (1,4%) и тем более НКМ (0,1%) [4]. В случае наследственных заболеваний более вероятно, что для развития НКМ имеется первичная (генетическая) причина — следствие основной либо сочетанных генетических аномалий.

В ряду возможных имитаторов истинного, первичного, генетически детерминированного НКМ особое место отводят миокардиту. Когда речь заходит о сочетании НКМ и миокардита, НКМ чаще всего рассматривают как вторичный. Ведущая гипотеза состоит в том, что тяжелая систолическая дисфункция в рамках миокардита сама по себе приводит к компенсаторной гипертрофии трабекул левого желудочка (ЛЖ); к тому же улучшается их визуализа-

ция за счет плохой сократимости и выраженной дилатации ЛЖ [5]. Однако фактических данных, подтверждающих эту гипотезу, очень мало.

С другой стороны, работы, в которых миокардит анализировался бы как вторичный или сопутствующий феномен у больных с истинным НКМ, нам не известны. Миокардит не упоминается в работах с большим числом случаев НКМ. По-видимому, имеет место гиподиагностика как НКМ, так и миокардита; при выявлении НКМ (самого по себе редкого заболевания) поиск иных причин симптомов (в т.ч. миокардита) представляется излишним. Существуют лишь единичные описания случаев миокардита (как правило, острого) у больных с НКМ, которые рассматриваются как казуистические [6–10].

Полностью отсутствуют попытки систематического анализа частоты, механизмов миокардита в больших когортах больных с НКМ и его влияния на прогноз, хотя при других первичных (генетически детерминированных) кардиомиопатиях такие исследования выполнялись и показали существенный вклад миокардита в развитие дисфункции миокарда [11]. Тем более не предпринимались попытки систематического лечения миокардита у больных с НКМ. Все вышеизложенное делает безусловно актуальной настоящую работу.

Цель: оценить частоту наличия миокардита у взрослых больных с НКМ, его влияние на течение заболевания, результаты лечения и исходы.

Материал и методы

В исследование включены 103 взрослых пациента, 61 мужчина и 42 женщины (59,2% и 40,8%), средний возраст которых составил $45,6 \pm 14,9$ лет (от 18 до 78).

Критериями включения были возраст от 16 лет и наличие общепринятых визуальных критериев НКМ: двуслойный миокард ЛЖ с соотношением некомпактного к компактному от 2:1 (при эхокардиографии, ЭхоКГ) или от 2,3 к 1 (при мультиспиральной компьютерной томографии, МСКТ/магнитно-

резонансной томографии, МРТ); синхронное движение некомпактного и компактного слоев; выявление более 3 трабекул в ЛЖ и наличие межтрабекулярного кровотока в конце диастолы.

Единственным критерием исключения было неподтверждение достоверности НКМ, выявленного при ЭхоКГ, при проведении МСКТ или МРТ.

Методы исследования включали проведение анализов крови на антикардиальные антитела к антигенам ядер кардиомиоцитов (специфический анти-нуклеарный фактор, АНФ), эндотелия, кардиомиоцитов, гладкой мускулатуры и волокон проводящей системы методом непрямого иммуноферментного анализа (лаборатория иммуногистохимии ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В. И. Шумакова и НИИ педиатрии), на ДНК кардиотропных вирусов (герпетическая группа, парвовирус В19, НПФ “ДНК-технология), электрокардиографию, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, ЭхоКГ, по показаниям — коронарографию (n=26), сцинтиграфию (n=25), МРТ (n=39), МСКТ сердца с в/в контрастированием (n=81). Гемодинамически значимый коронарный атеросклероз выявлен у 9 обследованных (10,6%).

Лишь в 14 случаях (13,6%) диагноз НКМ был поставлен сразу, при первой в жизни больного ЭхоКГ. Процент отрицательных результатов ЭхоКГ у больных с достоверным МР- или КТ-диагнозом составил 22,3% (23 из 103 больных). Иногда ЭхоКГ давала положительный результат повторно, после получения данных МРТ/МСКТ; в отдельных случаях для улучшения визуализации некомпактного слоя использовалась контрастная ЭхоКГ. При МСКТ достоверные признаки НКМ выявлены у 75 (92,6%), в остальных случаях состояние расценено как повышенная трабекулярность ЛЖ. При МРТ признаки НКМ подтверждены у всех пациентов, вошедших в настоящее исследование.

Таким образом, наиболее информативным методом оказалась МРТ, которой лишь незначительно уступала МСКТ. Окончательный диагноз НКМ при расхождении данных разных методов ставился при наличии МРТ- и/или МСКТ-критериев. В результате 2 визуализирующих исследования (ЭхоКГ + МРТ или МСКТ) проведены 74 больным, все 3 исследования — еще 23, т.е. диагноз НКМ поставлен с применением двух или трех методов у 97 (94%) больных. МРТ не выполнялась, главным образом, при наличии у пациентов имплантированных устройств, МСКТ — при тяжелой почечной дисфункции.

Морфологическое исследование миокарда с ПЦР-диагностикой вирусных инфекций выполнено 19 пациентам (12 эндомикардиальных биопсий (ЭМБ) правого желудочка (ПЖ), 1 интраоперационная биопсия ЛЖ, 3 исследования эксплантационного сердца, в т.ч. два после ЭМБ, и 5 аутопсий); еще трем

пациентам выполнена биопсия скелетной мышцы, внутригрудных лимфоузлов, подкожной жировой клетчатки. Большинству проводится ДНК-диагностика в панели генов *MYH7*, *MYBPC3*, *TPM1*, *TNNI3*, *TNNT2*, *ACTC1*, *TAZ*, *ZASP* (*LDB3*), *MYL2*, *MYL3* на платформе Ion Torrent с использованием панели олигопраймеров AmpliSeq и подтверждением выявленных генетических вариантов прямым секвенированием по Сенгеру (дополнительно проводится таргетная диагностика в несаркомерных генах).

Средний срок наблюдения составил 12 [2; 32] месяцев. Большинству пациентов проводилась стандартная терапия хронической сердечной недостаточности (ХСН), больным с верифицированным по результатам морфологического/комплексного обследования миокардитом — базисная терапия (противовирусная, иммуносупрессивная, их сочетание).

Конечные точки исследования включали общую летальность, показатель “смерть + трансплантация”, частоту оправданных срабатываний дефибрилляторов.

Статистическая обработка материала проводилась с помощью программы SPSS Statistics 21. Количественные признаки представлены как $M \pm \delta$ (среднее $\pm$ одно стандартное отклонение) либо в виде медианы с указанием 1-го и 3-го квартилей. Нормальность распределения оценивалась с помощью теста Колмогорова-Смирнова, достоверность различий — с помощью критериев Стьюдента, Манна-Уитни, Уилкоксона. Различия считались значимыми при $p < 0,05$. Для оценки прогностической значимости использовалось построение кривых дожития по Каплану-Майеру.

Результаты

Общая клиническая характеристика больных с НКМ.

Основными клиническими проявлениями синдрома НКМ были ХСН I–III стадии, 1–4 ФК (79,6% больных), желудочковые аритмии (экстрасистолия более 100 в сутки у 63,1%, устойчивая/неустойчивая желудочковая тахикардия (ЖТ) у 51,5%), мерцательная аритмия (МА) 34,0%, проявления ишемии (стенокардия у 20,4%, некроз миокарда у 9,7%), тромбоэмболии (7,7%), а также АВ блокада II–III степени и синдром слабости синусового узла (по 7,8%). Сочетание НКМ с врожденными пороками сердца (дефект межпредсердной, межжелудочковой перегородки, стеноз легочной артерии, пороки развития аортального клапана, сосудов) выявлено у 11 больных (10,7%).

В соответствии с предложенной нами классификацией [2] выделены 6 клинических вариантов НКМ: бессимптомный (n=2, 1,9%), аритмический (под маской “идиопатических” нарушений ритма, n=18, 17,5%), ишемический (под маской ИБС, n=8, 7,8%), дилатационный (под маской дилатационной кардиомиопатии (ДКМП), n=40, 38,8%), НКМ у больных с острым или подострым миокардитом (n=11, 10,7%) и НКМ у пациентов с другими пер-

вичными кардиомиопатиями — гипертрофической, рестриктивной, аритмогенной, миодистрофиями ($n=24$, 23,3%). Уже на первом этапе диагностики миокардит был выделен у части больных в качестве ведущего клинического проявления, однако на этом его значение не исчерпывалось.

Среди структурно-функциональных фенотипов преобладал дилатационный с явлениями ХСН. Средние ЭхоКГ параметры составили: конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ $6,0 \pm 0,8$ см, конечный диастолический объем (КДО) ЛЖ $149,3 \pm 65,1$ (29-501) мл, конечный систолический объем (КСО) ЛЖ 88 [55; 125] (19-386) мл, фракция выброса (ФВ) ЛЖ $38,8 \pm 14,5\%$, dp/dt $745,3 \pm 246,6$ мм рт.ст., VTI $11,7 \pm 3,8$ см, толщина межжелудочковой перегородки $10,3 \pm 2,8$ мм, левое предсердие (ЛП) $4,3 \pm 1,1$ см, $93,9 \pm 38,6$ (25-190) мл, правое предсердие (ПП) $70,4 \pm 35,2$ (23-255) мл, ПЖ $2,9 \pm 0,7$ см, систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) $35,6 \pm 15,5$ мм рт.ст., E/A 1,4 [1,0; 2,3], митральная регургитация 1,0 [0,875; 2,0] степени, трикуспидальная регургитация 1,0 [0,5; 1,0] степени.

Патогенные мутации выявлены у 9 больных: в гене *MyBPC3* у 3, *MyBPC3* и *MYH7* у 1, *DES* у 2, *TTN*, *DSP* и *LAMP2* — по 1. Общая эффективность ДНК-диагностики составила на сегодня 8,7%, в т.ч. 25,0% у больных с отягощенным семейным анамнезом и у 29,2% больных с другими кардиомиопатиями. Почти в половине случаев (44,4%) мутации выявлены в генах саркомерных белков, в т.ч. в двух генах у одной больной. Таким образом, генетическая природа НКМ доказана у части пациентов и рассматривается как вероятная у абсолютного большинства больных с отрицательными пока результатами ДНК-диагностики.

Частота выявления миокардита у больных с НКМ.

Среди всех больных с НКМ миокардит диагностирован в 53,4% случаев (у 55 больных, рис. 1), в т.ч. у 44,4% с аритмическим вариантом НКМ, у 12,5% — с ишемическим вариантом (не считая случаев острого миокардита с некрозом миокарда), у 57,5% с вариантом хронического синдрома ДКМП и у 50,0% больных с другими кардиомиопатиями. Не выявлено миокардита ни у кого из пациентов с бессимптомным течением

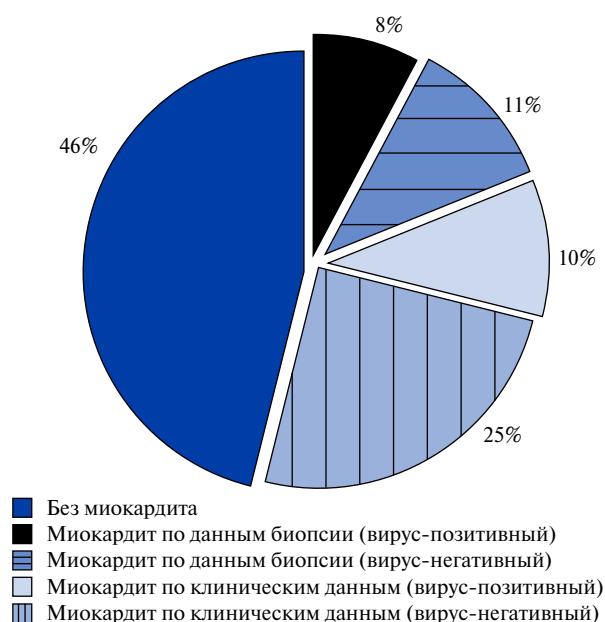


Рис. 1. Частота диагностики миокардита у больных с НКМ.

НКМ, об остром миокардите у больных с НКМ как особом (пятом) клиническом варианте сказано выше.

В 19 случаях диагноз миокардита верифицирован морфологически (подозрение на него стало главным показанием к проведению биопсии), еще в одном генерализованный саркоидоз с поражением сердца диагностирован на основании биопсии внутригрудных лимфоузлов, рисунок 2. Макроскопические признаки НКМ выявлены во всех случаях посмертного/послеоперационного исследования сердца. К микроскопическим признакам НКМ можно отнести склероз и выраженное утолщение эндокарда, а также повышенную трабекулярность в препаратах ЛЖ. Диагноз НКМ генетически верифицирован у 4 больных с морфологическими признаками миокардита (мутации в гене *MyBPC3* у 3 и *DSP* у 1).

По данным морфологического исследования миокардит расценен как активный у 10 больных, пограничный — у 6; в трёх случаях признаки активности были минимальны (у одного из больных при последующем

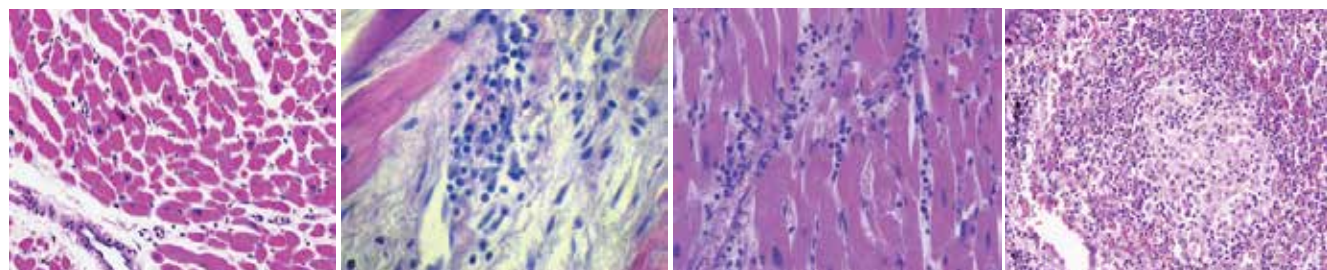


Рис. 2. Примеры морфологической верификации миокардита и саркоидоза у больных с НКМ.

Примечание: 1-й фрагмент — микропрепарат ПЖ (ЭМБ), 2-й и 3-й фрагменты — микропрепараты ЛЖ (эксплантированное сердце, аутопсия), 4-й фрагмент — микропрепарат внутригрудного лимфоузла (видеоторакоскопическая биопсия); окраска гематоксилином-эозином, малое (1-й и 4-й) и большое (2-й и 3-й) увеличение; 1-й и 3-й фрагменты — от вирус-положительных больных; признаки активного миокардита (1-3, периваскулярная и межжучочная инфильтрация лимфоцитами, некроз), саркоидная гранулема (4-й фрагмент).

Таблица 1

Сравнение исходных параметров у больных с НКМ в сочетании с миокардитом и без него

Клинический признак	НКМ с миокардитом	НКМ без миокардита	Достоверность различий
Мужчины	58,2%	60,4%	нд
Возраст	43,9±13,4 лет	47,5±16,3 лет	нд
Стадия ХСН	IIA [IIA; IIB]	I-IIA [0; IIA]	p<0,01
ФК ХСН	2 [1; 3]	1,75 [0; 2]	p<0,01
Летальность	14,5%	4,2%	p=0,077
Смерть + трансплантация	23,4%	6,3%	p<0,05
ЖЭ/сутки	824 [32; 3503]	200 [9; 2690]	нд
Неустойчивая/устойчивая ЖТ	67,3%	29,3%	p<0,01
Оправданные шоки ИКД	38,9%	0	p<0,05
МА (любая форма)	36,4%	27,1%	нд
СССУ	7,3%	8,3%	нд
АВ блокада	14,5%	14,65	нд
Недостаточное нарастание з. R	48,0%	21,6%	p<0,05
Продолжительность QRS	133±12 мс	108±3 мс	p=0,074
Стенокардия (1-3 ФК)	16,4%	25,0%	нд
Эмболии	9,1%	4,2%	нд
Внутрисердечный тромбоз/эмболии	18,2%	14,6%	нд
КДР ЛЖ, см	6,2±0,7	5,8±0,9	p<0,05
КДО ЛЖ, мл	164,5±70,0	131,1±54,0	p<0,01
КСО ЛЖ, мл	97 [67; 141]	76 [42; 102]	p<0,01
ФВ ЛЖ, %	33,8±13,5	44,7±13,6	p<0,001
ФВ менее 35%	60,0%	22,9%	p<0,001
dp/dt	772 [593; 875]	735 [513; 944]	нд
VTI	11,0±3,8	12,9±3,6	нд
Толщина МЖП, мм	9,7±2,2	11,0±3,3	нд
ЛП, см	4,4±0,8	4,3±1,4	нд
ЛП, мл	93,9±33,9	93,9±43,7	нд
ПП, мл	75,6±38,4	64,4±30,4	нд
ПЖ, см	3,0±0,7	2,8±0,6	p<0,05
СДЛА, мм рт.ст.	38,4±16,3	30,5±12,9	p=0,057
Е/А	1,5 [1,1; 2,6]	1,3 [0,7; 2,0]	нд
Митральная регургитация, ст.	1 [1; 2]	1 [0,5; 2]	p=0,05
Трикуспидальная регургитация, ст.	1 [0,5; 2]	0,75 [0,075; 1]	нд
Всего больных	55	48	

исследовании эксплантированного сердца отмечено полное стихание активности). Вирусный геном в миокарде выявлен у 8 пациентов (42,1%): парвовирус В19 у 7, вирус герпеса человека 6 типа у 2, вирус Эпштейна-Барр у 2, вирус простого герпеса 1 типа у 1 и цитомегаловирус у 1, в т.ч. микст-инфекция парвовирусом В19 и герпетическими вирусами у одного пациента (при аутопсии). Вирусный геном в крови выявлен у 4 больных с морфологически подтвержденным миокардитом.

Неинвазивная диагностика миокардита проводилась в соответствии с разработанным нами алгоритмом [12]. Связь заболевания или выраженной декомпенсации с инфекцией, острое начало, давность симптомов менее года, полная триада имелись у 28 больных (50,9%), системные иммунные проявления у 4. Использовались определение в крови вирусного генома (выявлен в 25,5%), антикардиальных антител (повышены в 3-4 раза в 90,9% случаев, специфический АНФ обнаружен в 52,7%), ЭхоКГ (выпот в перикарде), МРТ, МСКТ сердца (субэпикардальное/трансмуральное отсроченное накопле-

ние контрастного препарата), скintiграфия миокарда. Вирус-позитивный по крови/миокарду миокардит диагностирован у 18 больных (32,7%). Изолированное повышение титра антител к антигенам кардиомиоцитов могло отражать вторичную иммунную реакцию на их первичное повреждение. Неинвазивный диагноз миокардита ставился по совокупности признаков.

Клинические проявления миокардита у больных с НКМ и его влияние на прогноз. Поскольку клинические проявления миокардита и самого НКМ весьма сходны, оценить вклад миокардита в клиническую картину можно лишь в сопоставлении с больными НКМ без миокардита. Результаты сравнения исходных клинических и структурно-функциональных параметров у пациентов НКМ с миокардитом и без него, а также их динамики в результате лечения (кардиотропного у всех, базисного у больных с миокардитом) представлены в таблице 1.

Отмечены выраженные и достоверные различия: присоединение миокардита к НКМ в любой его форме,

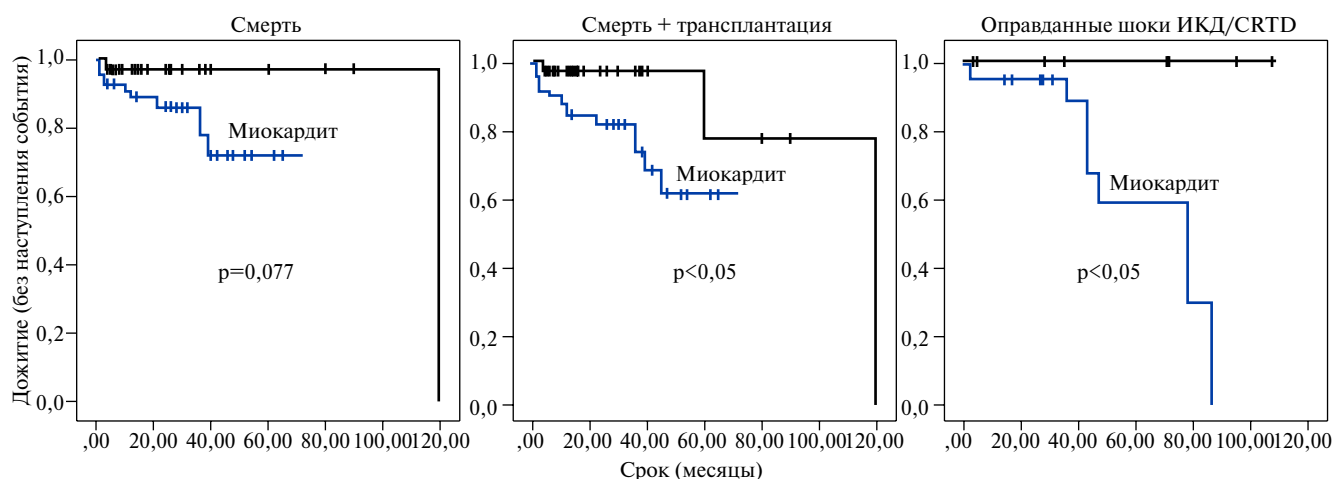


Рис. 3. Влияние миокардита на частоту достижения основных конечных точек у больных с НКМ.

не зависевшее от пола и возраста, сопровождалось: а) значительным усугублением дисфункции ЛЖ — достоверно большими его размерами (КДР, КДО, КСО), достоверно более низкой ФВ (33% в сравнении с 44%) и как следствие более тяжелой митральной недостаточностью и более выраженной легочной гипертензией; б) достоверно более тяжелой ХСН; в) достоверно более частым развитием наиболее опасных желудочковых аритмий (устойчивой и неустойчивой ЖТ) и как следствие более частыми оправданными шоками дефибрилляторов. О более тяжелом поражении миокарда ЛЖ свидетельствовали также достоверно более частое выявление недостаточного нарастания зубцов R на ЭКГ и нарушений внутрижелудочковой проводимости (средняя продолжительность QRS 133 мс в сравнении со 108 мс в группе без миокардита).

Не выявлено достоверных различий по частоте эмболических событий, однако у больных с миокардитом они зарегистрированы в 2 раза чаще, что может быть связано как с большей степенью дисфункции ЛЖ, дилатации ПЖ и большей частотой МА, так и с повышенной тромбогенностью воспаленного эндокарда. Не отмечено также достоверных различий по частоте стенокардии (носившей преимущественно микроваскулярный характер) и по частоте случаев инфаркта (некроза) миокарда. Тем не менее, описанный нами некроз миокарда является одним из самых опасных проявлений миокардита на фоне НКМ, которое развивается в отсутствие коронарного атеросклероза и эмболии в коронарные артерии [13].

Влияние миокардита на частоту достижения основных конечных точек (смерть, смерть + трансплантация и частота оправданных срабатываний кардиовертеров-дефибрилляторов) показано на рисунке 3. Дефибрилляторы были имплантированы 28 больным (27,2%) — 9 CRT-D и 18 кардиовертеров без функции ресинхронизации, в т.ч. 18 больным с миокардитом и 10 без него. Оправданные срабатывания дефибрилляторов по поводу ЖТ/фибрилляции желудочков

были зарегистрированы только у пациентов с миокардитом. Летальность среди всех больных с НКМ при среднем сроке наблюдения 1 год составила 9,7% (10 человек). Из причин смерти у больных с миокардитом на первом месте стояли терминальная ХСН и внезапная аритмическая смерть (в т.ч. на фоне острого некроза миокарда). Две смерти зафиксированы у пациентов без миокардита: вследствие эмболического инфаркта миокарда и инсульта (внутрисердечный тромбоз на фоне МА) и по неустановленному механизму. Трансплантация сердца выполнена 5 больным (4 с миокардитом), четверо из них живы.

Непосредственные результаты базисной и комплексной кардиотропной терапии у больных с НКМ в зависимости от наличия миокардита. Задачей заключительной части исследования было оценить вклад базисной терапии миокардита в улучшение структурно-функциональных параметров и исходов заболевания. Всего базисная терапия миокардита проводилась 42 из 55 больных (76,4%) и включала противовирусное лечение (ацикловир, ганцикловир, в/в иммуноглобулин) у 13 (в т.ч. изолированное у 7) и иммуносуппрессию (ИСТ) у 33 пациентов: монотерапию гидроксихлорохином у 14, стероидную терапию у 18, в т.ч. в комбинации с гидроксихлорохином у 2 и с азатиоприном у 7; монотерапия азатиоприном проводилась еще 2 больным. Средние суточные дозы составили: гидроксихлорохина — 200 [200; 350] мг, кортикостероидов в пересчете на преднизолон — 30 [10; 40] мг, азатиоприна — 150 [75; 150] мг.

Наиболее активная ИСТ проводилась больным с острым/подострым миокардитом (сценарий диагностики 5). Имелись также существенные различия по частоте назначения кардиотропных препаратов (табл. 2): больным с миокардитом достоверно чаще назначали ингибиторы АПФ, блокаторы минералокортикоидных рецепторов, амиодарон и непрямые антикоагулянты, что обусловлено большей выраженностью у них ХСН.

Таблица 2

Частота назначения основных кардиотропных препаратов у больных с миокардитом и без него

Препараты	НKM с миокардитом	НKM без миокардита	Достоверность различий
β-блокаторы	74,5%	62,5%	нд
Ингибиторы АПФ	78,2%	37,5%	p<0,001
Спиронолактон/эплеренон	67,3%	39,6%	p<0,01
Амиодарон	76,4%	22,9%	p<0,001
Варфарин/НОАК	58,2%	29,2%	p<0,01
Аспирин	16,4%	18,8%	нд
Всего больных	55	48	

Сокращение: НОАК — новые оральные антикоагулянты.

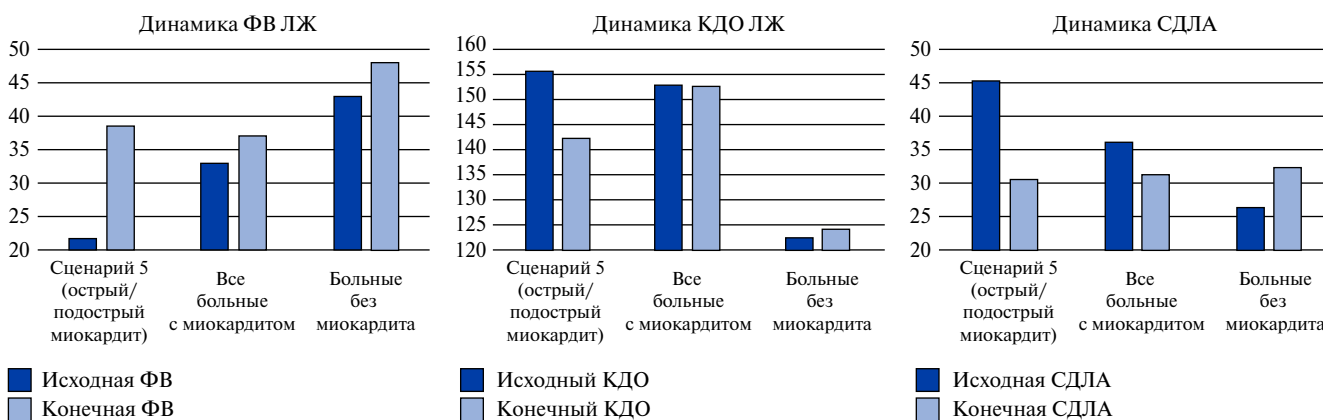


Рис. 4. Динамика основных ЭхоКГ параметров у части больных с НКМ.

У части пациентов прослежена динамика структурно-функциональных параметров при среднем сроке наблюдения 14 [6; 36] месяцев у больных с миокардитом и 8 [2; 22] месяцев у больных без миокардита. В результате комплексного лечения только у пациентов с миокардитом отмечена достоверная положительная динамика ФВ и более выраженное, чем у больных без миокардита, улучшение по другим параметрам (КДО ЛЖ, СДЛА). Особенно это касалось больных с острым/подострым миокардитом (сценарий диагностики 5), которым проводилась и более активная ИСТ (рис. 4). Несомненно, эти данные нуждаются в дальнейшей проверке на большем количестве больных, однако предварительные результаты говорят о том, что лечение миокардита в дополнение к кардиотропной терапии оправдано при НКМ. Оно открывает реальную перспективу уменьшения летальности вследствие ХСН и аритмий.

Обсуждение

Настоящее исследование, выполненное на большой когорте взрослых больных с НКМ (103 человека), впервые показало, что миокардит является у этих больных не казуистикой, но закономерным феноменом (выявлен у половины из них) и приводит к существенному утяжелению течения заболевания (усугублению дисфункции миокарда, желудочковых аритмий) и ухудшению прогноза (увеличению летальности, случаев трансплантации и оправданных шоков дефи-

бриляторов). С другой стороны, миокардит является тем потенциально курабельным звеном, лечение которого позволяет достичь достоверного улучшения структурно-функциональных показателей, в то время как в отсутствие миокардита стандартная кардиотропная терапия приводит лишь к определенной стабилизации состояния. Чем острее и активнее миокардит у больных с НКМ, тем более ощутимы положительные результаты его своевременного лечения.

До сих пор в литературе упоминались лишь отдельные случаи сочетания миокардита и НКМ, которые трактовались авторами неоднозначно и ввиду своей малочисленности не позволяли делать каких-либо обобщающих выводов. Если при аритмогенной дисплазии ПЖ миокардит давно признан частью болезни и выдвигается даже на роль острой фазы данной кардиомиопатии, то при НКМ описания носят порой довольно экзотический характер (в рамках сепсиса, токсоплазмоза, лихорадки Q и пр. [10]), миокардит не рассматривается как частый и закономерный спутник НКМ. Есть описания и более типичных миокардитов при НКМ — острого, диагностированного с помощью МРТ или ЭМБ [8, 14]; острого с развитием устойчивой ЖТ [7], а также вирусного миокардита у детей и взрослых [6, 9]. В недавней работе из Санкт-Петербурга миокардит выявлен у 5 из 7 больных с НКМ при исследовании эксплантированного сердца [15]. Однако нет работ по оценке частоты миокардита

в более существенных выборках больных с НКМ, не изучались частота и значение хронического, латентного миокардита у больных с НКМ и ДКМП, а также с аритмиями, другими типичными проявлениями синдрома. Отметим, что в нашей публикации 2012г не только приведены одни из первых описаний миокардита при НКМ, но и выдвинуто положение о неслучайности такого сочетания [2], подтвержденное в настоящем расширенном исследовании.

Природа выявленного нами с высокой частотой миокардита у больных с НКМ может обсуждаться — наши данные говорят о том, что как минимум у части больных это “банальный” вирусный или вирус-негативный, т.е. в целом инфекционно-иммунный миокардит, который развивается на благоприятной почве НКМ. У какой-то части пациентов это может быть и вторичная воспалительная, аутоиммунная по преимуществу реакция, возникающая в ответ на первичное повреждение кардиомиоцитов с обнажением их антигенов. Это повреждение, в свою очередь, может быть связано как с генетическим дефектом белков кардиомиоцитов, так и с хроническим или острым ишемическим повреждением. Однако каковы бы ни были причины миокардита, он становится важным фактором прогрессирования болезни и требует специального лечения.

Предположение о вторичности самого НКМ в рамках миокардита не нашло подтверждения в нашей работе, ему противоречит целый ряд установленных фактов: 1) миокардит диагностирован почти у 45% больных с аритмическим вариантом НКМ, при котором отсутствует систолическая дисфункция ЛЖ; 2) миокардит диагностирован, в т.ч. с применением биопсии миокарда, у больных с генетически верифицированным диагнозом первичного НКМ, а также у больных с НКМ и другими формами генетически детерминированных кардиомиопатий; 3) лечение миокардита сопровождалось достоверным возрастанием ФВ и сокращением размеров ЛЖ, однако к исчезновению признаков НКМ это не приводило. Таким образом, есть все основания утверждать, что в большинстве случаев именно миокардит является вторичным феноменом, который развивается на почве НКМ.

Далее, установлена несомненная клиническая значимость присоединения миокардита у больных с НКМ. Хорошо известно (и справедливо практически для всех наших пациентов), что, несмотря на генетическую природу, НКМ может долгое время никак не проявляться и оставаться недиагностированным. Вместе с тем, генетически неполноценный миокард является благоприятной почвой для персистенции вирусов и развития воспаления. Присоединение миокардита становится именно тем фактором, который проявляет скрыто существовавшую болезнь, что происходит особенно ярко у больных с тяжелым острым миокардитом, в т.ч. осложненным некрозом (инфарктом) миокарда. Однако, как и в случае изолированного миокардита,

воспаление при НКМ может носить первично хронический характер, имитируя картину ДКМП — в ее развитии очень трудно разделить роль самого НКМ (т.н. некомпактной кардиомиопатии) и миокардита.

В свете высокой частоты миокардита (при фенотипе ДКМП — 57,5%) термин “некомпактная кардиомиопатия” представляется тем более зауженным (не говоря уже о том, что он необоснованно исключает случаи аритмического, ишемического НКМ без дилатации ЛЖ). По сути дела, показатели в правой колонке таблицы 2 (НКМ без миокардита) отражают ту степень функциональных и структурных нарушений, которая свойственна изолированному НКМ: ФВ около 45% (40-50%) и очень умеренная степень дилатации ЛЖ наиболее типичны для НКМ. Однако у 40% этих больных ФВ была ниже 35%, что не позволяет считать умеренность нарушений абсолютным критерием; речь идет именно о средних значениях. Не очень характерны для НКМ в целом и рестриктивные нарушения, о чем свидетельствует нормальное среднее значение отношения Е/А и умеренная дилатация предсердий (в т.ч. и у больных с миокардитом).

Заслуживает особого внимания влияние миокардита на исходы заболевания. Если единственная смерть с установленным механизмом среди больных без миокардита была связана с множественной эмболией (в сосуды мозга и сердца), то летальные исходы у больных с миокардитом развивались вследствие двух главных причин: терминальной ХСН и аритмии (в т.ч. случаи внезапной смерти у больных с воспалительным некрозом миокарда). То же касается и трансплантации — единственный случай у больной без миокардита был связан с неконтролируемой МА и множественным внутрисердечным тромбозом, в то время как все случаи у больных с миокардитом — исключительно с ХСН.

Очевидно, что ранняя диагностика и своевременное лечение миокардита открывают реальную перспективу снижения смертности при НКМ. Весьма ценными представляются также данные, полученные в отношении роли миокардита как предиктора оправданных срабатываний ИКД. С одной стороны, присоединение миокардита должно рассматриваться как серьезный фактор риска внезапной смерти; с другой, имеются перспективы его успешного подавления (как мы наблюдали это у наших больных, в т.ч. с некрозом миокарда) и снижения этого риска. Выбор времени для имплантации ИКД и уточнение показаний к этому вмешательству является одним из непростых вопросов лечения. Вероятно, в большинстве случаев оправдана ранняя имплантация устройства у пациентов с желудочковыми аритмиями, поскольку сочетание двух серьезных их причин может закончиться трагически до получения эффекта от медикаментозной терапии.

Худший прогноз у больных с миокардитом, установленный в нашем исследовании, не означает, что лечение миокардита не дает эффекта и не должно

проводиться у подобных пациентов. Скорее, можно обсуждать недостаточную агрессивность такого лечения. Следует отметить, что наличие генетически неполноценного миокарда до некоторой степени ограничивало нас в назначении высоких доз кортикостероидов; положительный эффект лечения развивался у этих больных несколько позже, чем при изолированном миокардите. По данным литературы, единичные попытки базисной терапии миокардита при НКМ также не отличались агрессивностью (в/в введение дексаметазона в дозе 12 мг/сут., [14]). Однако и примененные нами схемы лечения дали очевидный эффект, который проявился в достоверном возрастании ФВ, снижении объемов ЛЖ, СДЛА: без миокардита такой динамики не было.

Полученные данные говорят также о том, что должны быть оценены и жестко сформулированы показания к назначению стандартной кардиотропной терапии ХСН у больных с НКМ без выраженной исходной дисфункции ЛЖ: учитывая выявленную нами тенденцию к увеличению объема ЛЖ и СДЛА у больных с “чистым” НКМ на фоне невысокой частоты назначения β -блокаторов, ингибиторов АПФ и блокаторов минералокортикоидных рецепторов, мы считаем необходимым поставить вопрос о возможно более раннем назначении хотя бы первых двух классов препаратов у больных с диагнозом НКМ, независимо от выраженности исходных структурно-функциональных нарушений. Задачей-минимум в лечении этих больных является сдержать прогрессирование дисфункции миокарда, однако можно рассчитывать и на некоторое стабильное улучшение. Присоединение миокардита даже при сохранной ФВ делает показания к стандартной терапии ХСН абсолютными.

Литература

1. Polyak ME, Mersina EA, Zaklyazminskaya EV. Non-compaction left ventricle myocardium: a symptom, syndrome or development variation? Russian Journal of Cardiology. 2017; 2: 106-13. (In Russ.) Поляк М.Е., Мершина Е.А., Заклязьминская Е.В. Некомпактный миокард левого желудочка: симптом, синдром или вариант развития. Российский кардиологический журнал. 2017; 2: 106-13. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-2-106-113.
2. Blagova OV, Nedostup AV, Sedov VP, et al. Noncompaction myocardium as a primary phenomenon or consequence of myocardial dysfunction: clinical masks of the syndrome. Kardiologiya. 2012; 52 (11): 17-26. (In Russ.) Благова О.В., Недоступ А.В., Седов В.П. и др. Некомпактный миокард как первичный феномен или следствие дисфункции миокарда: клинические маски синдрома. Кардиология. 2012; 52 (11): 17-27.
3. Arbustini E, Favalli V, Narula N, et al. Left Ventricular Noncompaction: A Distinct Genetic Cardiomyopathy? J Am Coll Cardiol. 2016; 68 (9): 949-66.
4. Caselli S, Ferreira D, Kanawati E, et al. Prominent left ventricular trabeculations in competitive athletes: A proposal for risk stratification and management. Int J Cardiol. 2016; 223: 590-5.
5. Stölberger C, Keller H, Finsterer J. Disappearance of left ventricular hypertrabeculation/noncompaction after biventricular pacing in a patient with polyneuropathy. J Card Fail. 2007; 13 (3): 211-4.
6. Cho HJ, Ma JS. Left ventricular non-compaction progression to dilated cardiomyopathy following acute myocarditis in an early infant twin. Minerva Pediatr. 2015; 67 (2): 199-202.
7. Glover BM, Downar E, Hameedullah I, et al. Dual epicardial ventricular tachycardia: a tale of two VTs. Pacing Clin Electrophysiol. 2012; 35 (1): e1-5.
8. Karaca O, Cakal B, Cakal SD, et al. Which one is Worse? Acute Myocarditis and Co-existing Non-compaction Cardiomyopathy in the Same Patient. J Clin Diagn Res. 2015; 9 (6): QJ01.
9. Patil KG, Salagre SB, Itolikar SM. Left ventricular non-compaction with viral myocarditis: a rare presentation of a rarer disease. J Assoc Physicians India. 2014; 62 (3): 261-3.
10. Pfammatter JP, Paul T, Flik J, et al. Q-fever associated myocarditis in a 14-year-old boy. Z Kardiol. 1995; 84 (11): 947-50.
11. Frustaci A, Verardo R, Caldarulo M, et al. Myocarditis in hypertrophic cardiomyopathy patients presenting acute clinical deterioration. Eur Heart J. 2007; 28 (6): 733-40. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl525.
12. Blagova OV, Osipova YV, Nedostup AV, et al. Clinical, laboratory and instrumental criteria for myocarditis, established in comparison with myocardial biopsy: A non-invasive diagnostic algorithm. Ter Arkh. 2017; 89 (9): 30-40. (In Russ.) Благова О.В., Осипова Ю.В., Недоступ А.В. и др. Клинические, лабораторные и инструментальные критерии миокардита, установленные в сопоставлении с биопсией миокарда (алгоритм неинвазивной диагностики). Терапевтический архив. 2017; 89 (9): 30-40. DOI: 10.17116/terarkh201789930-40.
13. Blagova OV, Nedostup AV, Pavlenko EV, et al. Myocardial infarction as typical presentation of noncompaction cardiomyopathy. Russian Journal of Cardiology. 2016; 10: 80-92. (In Russ.) Благова О.В., Недоступ А.В., Павленко Е.В. и др. Инфаркт миокарда как типичное проявление некомпактного кардиомиопатии. Российский кардиологический журнал. 2016; 10: 80-92. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-10-80-92.
14. Brodskiy AV, Nadzhafova KN, Kovalev IuR, et al. A clinical case of diagnosis of left ventricular noncompaction myocardium in a patient with infectious myocarditis. Ter Arkh. 2014; 86 (4): 75-9. (In Russ.) Бродский А.В., Наджафова К.Н., Ковалев Ю.Р. и др. Клинический случай диагностики некомпактного миокарда левого желудочка у больного инфекционным миокардитом. Терапевтический архив. 2014; 86 (4): 75-9.
15. Mitrofanova LB, Moiseeva OM, Khashchevskaya DA, et al. Left ventricular noncompaction: A clinical and morphological study. Arkh Patol. 2016; 78 (2): 29-35. (In Russ.) Митрофанова Л.Б., Моисеева О.М., Хашчевская Д.А. и др. Некомпактный миокард левого желудочка. Клинико-морфологическое исследование. Архив патологии, 2016, 78 (2): 29-35. DOI: 10.17116/patol201678229-35.

Заключение

Миокардит является типичным феноменом, который закономерно развивается у больных с первичным, в т.ч. генетически верифицированным, НКМ: среди 103 взрослых пациентов он диагностирован в 53,4%, в т.ч. вирус-позитивный у 32,7% из них, с применением морфологического исследования миокарда — у 19 больных. Частота миокардита отличается при разных клинических вариантах НКМ и составляет 44,4% при аритмическом, 12,5% при хроническом ишемическом варианте, 57,5% при ДКМП и 50,0% у больных с НКМ в сочетании с другими кардиомиопатиями; при бессимптомном варианте миокардит не встречался. Особыми клиническими формами являются острый/подострый миокардит у больных с НКМ, как правило, ранее не диагностированным (10,7% всех пациентов), а также острый некроз (инфаркт) миокарда (4,9%). Природа миокардита при НКМ может быть различна (первичный инфекционно-иммунный, вторичный в ответ на генетическое/ишемическое повреждение кардиомиоцитов), однако независимо от этого миокардит приводит к достоверному ухудшению структурно-функциональных показателей, увеличению частоты жизнеугрожающих аритмий, исходов (смерть + трансплантация, оправданные срабатывания дефибрилляторов) и требует активной базисной терапии. Только у больных с миокардитом в результате комплексной (базисной и кардиотропной) терапии отмечена достоверная положительная динамика ФВ, КДО ЛЖ и СДЛА. Имеются также основания для более раннего назначения терапии ХСН у больных с НКМ без миокардита и выраженной дисфункции миокарда на момент постановки диагноза.

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ИНФОРМАТИВНОСТИ НЕИНВАЗИВНЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МИОКАРДА

Титов В. А., Игнатова Е. С., Митрофанова Л. Б., Рыжкова Д. В., Зверев Д. А., Лебедев Д. С., Моисеева О. М.

Цель. Оценить диагностическую значимость неинвазивных методов диагностики миокардита.

Материал и методы. В исследование включен 141 пациент с подозрением на миокардит (104 мужчины, 37 женщин; в возрасте 11-69 лет; средний возраст $42,7 \pm 13,7$ лет). Всем пациентам, наряду с клиническим обследованием, проводились стандартное эхокардиографическое исследование, магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с контрастным усилением и эндомикардиальная биопсия (ЭМБ) с гистологическим и иммуногистохимическим анализом. Кроме того, проводилось определение уровня циркулирующих кардиотропных аутоантител, оценка уровня тропонина I и С-реактивного белка.

Результаты. Не выявлено статистически значимых отличий между пациентами с миокардитом и дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) при анализе клинико-анамнестических и стандартных лабораторных данных. Установлены различия в уровне циркулирующих кардиоспецифических аутоантител у больных с миокардитом и ДКМП по сравнению с практически здоровыми донорами крови. Однако профиль аутоантител у больных с миокардитом и ДКМП различался только по уровню аутоантител к сердечному миозину ($\chi^2=6,0$; $p=0,014$), цитоплазматическому антигену кардиомиоцитов CoS-05-40 ($\chi^2=10,2$; $p=0,001$) и белку транслокатора адениновых нуклеотидов ANT (эпитоп EGS) ($\chi^2=10,7$; $p=0,001$). Чувствительность МРТ сердца для диагностики миокардита составила 67%. При остром миокардите чувствительность МРТ сердца значительно выше, чем при хроническом воспалительном процессе: 85% и 63%, соответственно. У пациентов с хроническим пограничным миокардитом чувствительность не превышала 55%.

Заключение. Подтверждена низкая диагностическая ценность клинико-анамнестических данных, а также данных стандартного лабораторного и инструментального обследования в диагностике миокардита. У больных с миокардитом и ДКМП выявлен специфический профиль аутоантител, отличный от практически здоровых доноров крови. МРТ обладает наибольшей чувствительностью для диагностики острых форм миокардитов. При хроническом миокардите чувствительность зависит от активности воспаления, что диктует необходимость выполнения эндомикардиальной биопсии.

Российский кардиологический журнал 2018, 2 (154): 53–59
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-2-53-59>

Ключевые слова: миокардит, дилатационная кардиомиопатия, биомаркеры, МРТ, диагностика.

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

Титов В. А.* — аспирант НИО некоронарогенных заболеваний сердца, Игнатова Е. С. — врач-рентгенолог отделения магнитно-резонансной томографии, Митрофанова Л. Б. — д.м.н., зав. НИЛ патоморфологии, Рыжкова Д. В. — д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней, руководитель научно-клинического объединения ядерной медицины, зав. НИЛ ядерной кардиологии, врач-радиолог, Зверев Д. А. — к.м.н., зав. НИЛ интервенционной кардиологии, Лебедев Д. С. — д.м.н., профессор РАН, зав. НИО аритмологии, Моисеева О. М. — д.м.н., заместитель директора Института сердца и сосудов, зав. НИО некоронарогенных заболеваний сердца.

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

ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, МРТ — магнитно-резонансная томография, ЭМБ — эндомикардиальная биопсия, LGE (late gadolinium enhancement) — позднее контрастное усиление, МНС (major histocompatibility complex) — главный комплекс гистосовместимости.

Рукопись получена 21.02.2018

Рецензия получена 22.02.2018

Принята к публикации 26.02.2018

COMPARATIVE STUDY OF SIGNIFICANCE OF NON-INVASIVE DIAGNOSTIC METHODS IN INFLAMMATORY DISEASES OF THE HEART

Titov V. A., Ignatieva E. S., Mitrofanova L. B., Ryzhkova D. V., Zverev D. A., Lebedev D. S., Moiseeva O. M.

Aim. To evaluate diagnostic significance of non-invasive methods of myocarditis diagnostics.

Material and methods. To the study, 141 patient included with suspected myocarditis (104 males, 37 females; age 11-69, mean age $42,7 \pm 13,7$ y.o.). All patients, together with clinical assessment, underwent standard echocardiography, magnet resonance tomography (MRI) of the heart with contrast enhancement and endomyocardial biopsy with histological and immunohistochemical analysis. Also, the levels of circulating cardiotropic autoantibodies, troponin I and C-reactive protein were measured.

Results. There were no significant differences between patients with myocarditis and dilation cardiomyopathy (DCM) in analysis of clinical, anamnestic and standard laboratory data. The differences found, in levels of circulating cardiospecific autoantibodies in myocarditis patients and DCM comparing to almost healthy donors. However the profile of autoantibodies in myocarditis and DCM patients differed only by the level of autoantibodies to cardiac myosin ($\chi^2=6,0$; $p=0,014$), cytoplasmic antigen of cardiomyocytes CoS-05-40 ($\chi^2=10,2$; $p=0,001$) and the adenine nucleotide translocator protein ANT (epitope EGS) ($\chi^2=10,7$; $p=0,001$).

Sensitivity of MRI for myocarditis diagnosis is 67%. In acute myocarditis MRI sensitivity is significantly higher than in chronic inflammation: 85% and 63%, respectively. In chronic borderline myocarditis the sensitivity is no more than 55%.

Conclusion. Low diagnostic significance of clinical and anamnestic data confirmed, and the data of standard laboratory and instrumental investigation, in diagnostics of myocarditis. In patients with myocarditis and DCM there was a specific autoantibodies profile found, different from that of almost healthy donors. MRI shows the highest sensitivity for acute myocarditis. In chronic one, sensitivity depends on inflammation activeness, making necessary the biopsy.

Russ J Cardiol 2018, 2 (154): 53–59
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-2-53-59>

Key words: myocarditis, dilation cardiomyopathy, biomarkers, MRI, diagnostics.

Federal Almazov North-West Medical Research Centre of the Ministry of Health, Saint-Petersburg, Russia.

Диагностика миокардита по-прежнему представляет значительную трудность для практикующего врача. Прежде всего, это связано с крайне разнообразной клинической картиной заболевания, варьирующей от мало- или бессимптомных форм до тяжелых клинических состояний, таких как острая сердечная недостаточность, жизнеугрожающие нарушения ритма или кардиогенный шок.

В связи с преобладанием малосимптомных форм, истинная распространенность миокардита неизвестна и по данным аутопсийных исследований колеблется от 2 до 42% [1]. Вместе с тем, миокардит остается одной из ведущих причин внезапной сердечной смерти, частота которой достигает 8,5%, а у лиц моложе 35 лет — 15% [2].

Трудности в диагностике миокардита обусловлены также необходимостью морфологического подтверждения диагноза. Однако эндомикардиальная биопсия (ЭМБ) проводится только в специализированных медицинских центрах и требует наличия квалифицированного медперсонала. Дополнительным ограничением данного метода остается низкая чувствительность, обусловленная локальным характером воспалительных изменений миокарда и малым объемом получаемого материала [3].

Рутинные методы диагностики миокардита, такие как электро- и эхокардиографическое исследование, оценка уровня маркеров повреждения миокарда и воспаления имеют довольно низкую специфичность. В последнее время широкое распространение для выявления воспаления в миокарде получила магнитно-резонансная томография сердца (МРТ). В 2009г утверждены МР-критерии воспалительного заболевания миокарда: отек, гиперемия и позднее контрастное усиление [4]. Однако в предшествующих работах имеются указания на существенную вариабельность чувствительности метода в зависимости от длительности и активности воспалительного процесса.

Исходя из современных представлений об аутоиммунной природе воспаления миокарда, по мнению большинства экспертов, для диагностики миокардита представляется целесообразным оценивать уровень кардиотропных аутоантител. Однако, по данным ряда исследований, кардиотропные аутоантитела выявляются у 9-57% больных с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП), у 27,6% больных с систолической дисфункцией миокарда ишемического генеза и даже у 2-25% здоровых лиц, что резко снижает диагностическую ценность метода [5, 6].

В связи с этим, цель настоящего исследования — оценить диагностическую значимость неинвазивных методов выявления миокардита у больных с морфологически подтвержденным заболеванием.

Материал и методы

Все исследования выполнены в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации после подписания информированного согласия. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ “НМИЦ им. В.А. Алмазова” Минздрава России.

В исследование включен 141 пациент с подозрением на миокардит (104 мужчины, 37 женщин; в возрасте 11-69 лет; средний возраст $42,7 \pm 13,7$ лет). Для включения в исследование использовались критерии диагностики воспалительного заболевания миокарда, предложенные экспертной группой Европейского общества кардиологов [3].

Всем пациентам проводилось эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) по стандартному протоколу.

Сывороточный уровень С-реактивного белка (СРБ) определялся турбидиметрическим методом на анализаторе “Cobas Integra 400+”. Оценка сывороточной концентрации тропонина I проводилась иммуноферментным методом на анализаторе Elecsys (Roche Diagnostic).

Для изучения циркулирующих кардиотропных аутоантител использовались стандартизованные иммуноферментные (ИФА) тест-системы группы ЭЛИ-ТЕСТ (МИЦ “Иммункулус”, Москва, Россия). В сыворотке крови пациентов определяли содержание аутоантител направленных к антигену цитоскелета кардиомиоцитов CoM-02, цитоплазматическому антигену кардиомиоцитов CoS-05-40, антигену NO синтазы (NOS), кардиомиозину L и коллагену. Все белковые антигены выделялись в лаборатории МИЦ “Иммункулус” с помощью общепринятых хроматографических методов. Кроме того, определяли содержание аутоантител к двум пептидным фрагментам белка-транслокаатора адениновых нуклеотидов (ANT-1 и ANT-2), белку p53, миозин-связывающему белку MyBPC3, M_2 -холинорецепторам и фрагменту внеклеточной петли β_1 -адренорецептора. Синтез пептидных фрагментов белков выполнен компанией “Peptide 2.0 Inc” (Chantilly, США).

МРТ сердца выполняли на МР-томографе MAGNETOM Trio A Tim, Siemens с напряженностью поля 3,0 Тл. Сбор данных производили в режиме синхронизации с ЭКГ. Для оценки степени активности воспаления использовались диагностические МР-критерии миокардита (Lake Louise Consensus Criteria): фокальное или глобальное повышение интенсивности МР-сигнала на T2 взвешенных изображениях (T2-ВИ) (определение отека миокарда), увеличение коэффициента глобального раннего контрастного усиления миокарда (определение гиперемии миокарда), наличие очагов позднего контрастного усиления в миокарде (определение некроза и/или фиброза

Таблица 1

Клиническая характеристика больных с морфологически документированным миокардитом и ДКМП

	Пациенты с миокардитом n=100	Пациенты с ДКМП n=41
Возраст, лет	41,8±13,3	44,9±14,7
Пол, м:ж	75:25	29:12
ИМТ, кг/м ²	26,1	26,7
Симптомы СН, % (n)	67% (67)	87% (36)*
IVФК СН, % (n)	30% (30)	36% (15)
Болевой синдром, % (n)	25% (25)	17% (7)
Желудочковые нарушения ритма, % (n)	68% (68)	53% (22)
Фибрилляция предсердий, % (n)	34% (34)	48% (20)
Эхокардиография		
Левое предсердие, мм	44±7,4	49±7,0*
КДО, мл	188,8±11,8	228,9±16,8*
ФВ по Симпсону, %	43,5±16,1	31,1±13,7*
Правый желудочек, мм	32,57±6,1	35,2±6,8*
Магнитно-резонансная томография (n=70)		
EGE+LGE+ T2-W, % (n)	19% (12)	0*
T2-W+LGE, % (n)	34% (21)	0*
LGE, % (n)	90% (58)	82% (14)
Лабораторные методы		
Тропонин I >0,03 нг/мл, %	36%	33%
С-реактивный белок, мг/л	3 (1,2;8,2)	4 (1,64;6)
Иммуногистохимический анализ		
CD3+ Т-лимфоциты	18,08±6,8	5,24±2,4*
HLA-DR, баллы от 0 до 4	4 (3;4)	2 (2;3)*

Примечание: данные представлены в виде среднего арифметического значения (М), среднеквадратичного отклонения (σ) и количества признаков в группе (n). Достоверность различий * — p<0,05.

Сокращения: СН — сердечная недостаточность, ФК — функциональный класс, КДО ЛЖ — конечно-диастолический объем левого желудочка, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, EGE — раннее контрастное усиление, LGE — позднее контрастное усиление, T2-W — отек миокарда.

Таблица 2

Частота выявления повышенного уровня кардиотропных аутоантител у пациентов с миокардитом, ДКМП и у здоровых доноров крови

Аутоантитела к эпитопам антигенов	Пациенты с миокардитом	Пациенты с ДКМП	Здоровые доноры крови n=30	Достоверность различий
MYBPC3	32%	29%	10%	$\chi^2=6,6$; p=0,04
ANT (эпитоп VDP)	24%	33%	7%	$\chi^2=6,98$; p=0,03
ANT (эпитоп EGS)	23%	0%	3%	$\chi^2=15,2$; p=0,0005
Внеклеточная петля β_1 -адренорецептора	43%	47%	3%	$\chi^2=22,7$; p<0,0001
p53	44%	52%	3%	$\chi^2=22,7$; p<0,0001
Антиген цитоскелета кардиомиоцитов CoM-02	32%	28%	0%	$\chi^2=19,7$; p<0,0001
Цитоплазматический антиген кардиомиоцитов CoS-05-40	30%	6%	17%	$\chi^2=10,7$; p=0,005
Сердечный миозин	31%	11%	0%	$\chi^2=20,4$; p<0,0001
NO-синтаза	17%	11%	0%	$\chi^2=9,7$; p=0,008
Коллаген	40%	28%	10%	$\chi^2=9,6$; p=0,008
M2-холинорецепторы	34%	35%	7%	$\chi^2=10,3$; p=0,006

Сокращения: MYBPC3 — миозин-связывающий протеин C, ANT — белок 23 транслокатора адениновых нуклеотидов, p53 — транскрипционный фактор, регулирующий клеточный цикл, CoM-02 — антиген цитоскелета кардиомиоцитов CoS-05-40 — цитоплазматический антиген кардиомиоцитов.

в миокарде) (LGE). Диагноз “миокардит” по данным МР-томографии сердца устанавливали, если обнаружены 2 и более МР-критерия, предложенные Friedrich MG, et al. (2009) [4].

Правожелудочковая ЭМБ выполнялась под местной анестезией, с помощью биотомов компании “Cordis”, яремным доступом под флуороскопическим контролем. Производили забор 5 биоптатов

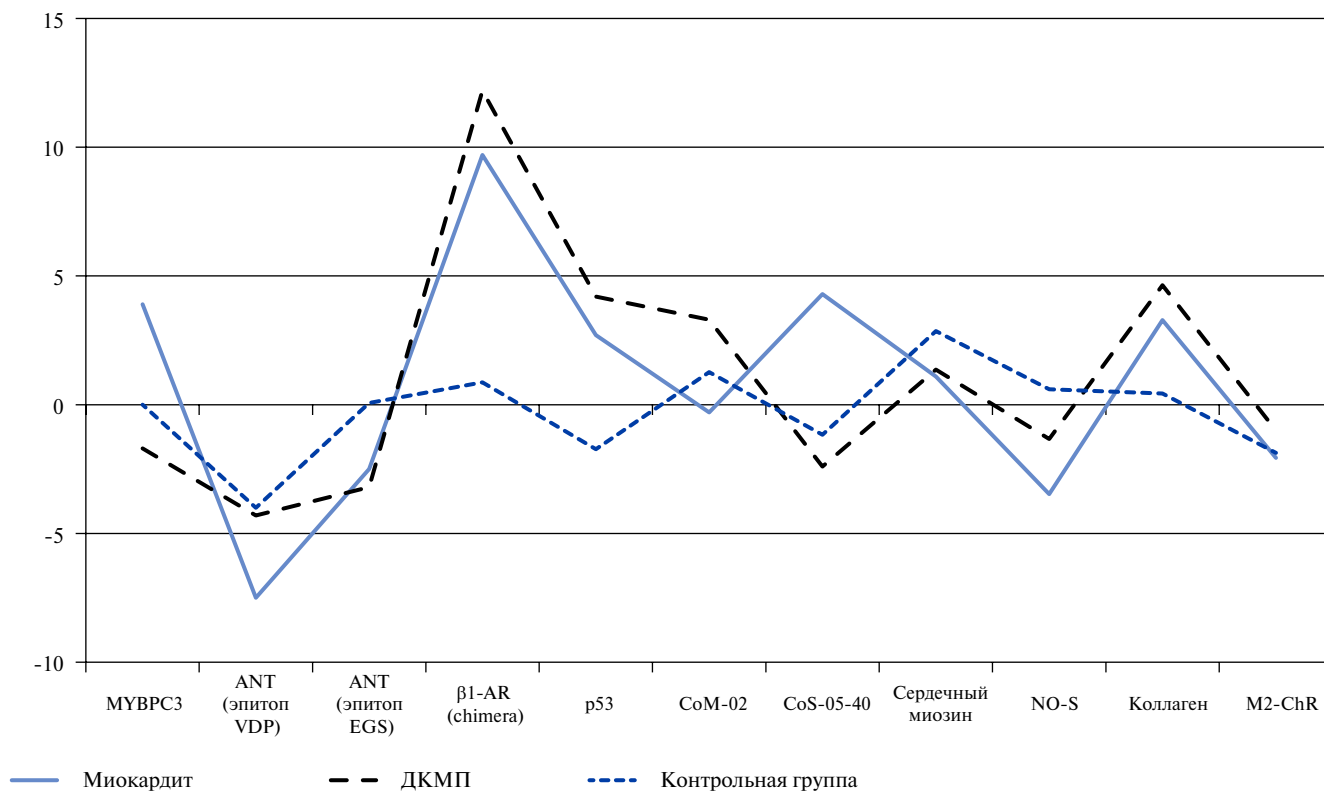


Рис. 1. Профиль аутоантител у больных с миокардитом, ДКМП и практически здоровых лиц.

Сокращения: MYBPC3 — миозин-связывающий протеин С, ANT — белок 23 транслокатора адениновых нуклеотидов, p53 — транскрипционный фактор, регулирующий клеточный цикл, CoM-02 — антиген цитоскелета кардиомиоцитов CoS-05-40 — цитоплазматический антиген кардиомиоцитов, M2-ChR — M2-холинорецептор.

из межжелудочковой перегородки и верхушки правого желудочка. Всем пациентам выполняли гистологическое и иммуногистохимическое (ИГХ) исследование биоптатов. Диагноз миокардита устанавливали в соответствии с рекомендациями Европейского общества патологов [3]. Миокардит диагностировался в случае выявления более 7 CD3+ -Т-лимфоцитов/мм² в биоптате миокарда. На основании Магбурских критериев при наличии некроза кардиомиоцитов и воспалительного инфильтрата, включающего не менее 14 лейкоцитов на мм², диагностировали активный миокардит. Отсутствие гистологических признаков некроза кардиомиоцитов при наличии воспалительной инфильтрации расценивали как пограничный миокардит.

Статистический анализ проводили с применением программы Statistica for Windows v.10.0 (StatSoft Inc., США). Параметрические показатели представлены в виде среднего арифметического значения (М), среднеквадратичного отклонения (σ) и количества признаков в группе (n), непараметрические — в виде медианы и квартилей. Для выявления независимого влияния на количественные показатели качественных факторов использовалась процедура однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA), для показателей с распределением, отличным от нормаль-

ного, — непараметрические критерии: медианный и Краскела—Уоллиса. Проводился ROC анализ с определением чувствительности и специфичности. Критерий значимости устанавливался на уровне $p < 0,05$.

Результаты

В ходе исследования ЭМБ выполнена 141 пациенту с подозрением на миокардит. Основными показаниями для выполнения ЭМБ были: наличие болевого синдрома у больного с интактными коронарными артериями по данным коронароангиографии ($n=32$, 22%), недавно возникшей и быстро прогрессирующей сердечной недостаточности ($n=103$; 73%), желудочковых или наджелудочковых нарушений ритма ($n=122$; 86%), в том числе в 63% случаев — жизнеопасных (желудочковая тахикардия или фибрилляция желудочков). Кроме того, учитывалось повышение уровня маркера повреждения миокарда — тропонина I, который был повышен у 26 (27%) пациентов, и маркера воспаления — С-реактивного белка, который повышался у 28% больных ($n=30$). В зависимости от результатов ЭМБ, пациенты разделены на две группы: с морфологически документированным миокардитом ($n=100$) и ДКМП ($n=41$). Их клиническая характеристика представлена в таблице 1.

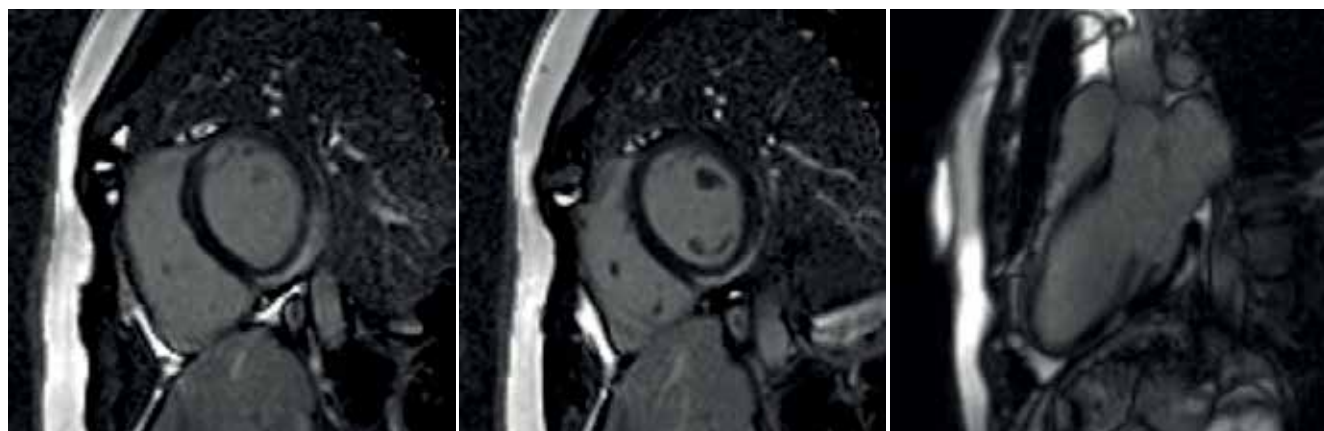


Рис. 2. Зоны накопления контрастного препарата субэпикардальными отделами миокарда базальных и средних сегментов нижней и задней стенок левого желудочка.

Анализ эхокардиографических данных показал, что увеличение конечно-диастолического объема левого желудочка и снижение его глобальной сократительной способности, как правило, характерно для больных с ДКМП, у которых отсутствовали морфологические критерии миокардита. С чувствительностью 84% и специфичностью 96% на это указывало увеличение конечно-диастолического объема более 110 мл.

Достоверные различия в уровнях кардиотропных аутоантител обнаружены у больных с миокардитом и ДКМП в сравнении со здоровыми донорами крови (табл. 2). Однако различия уровней аутоантител между пациентами с миокардитом и ДКМП отмечены только в отношении аутоантител к сердечному миозину ($\chi^2=6,0$; $p=0,014$), цитоплазматическому антигену кардиомиоцитов CoS-05-40 ($\chi^2=10,2$; $p=0,001$) и белку транслокатора адениновых нуклеотидов ANT (эпитоп EGS) ($\chi^2=10,7$; $p=0,001$) (рис. 1). При проведении ROC анализа не выявлено диагностической значимости исследования этих биомаркеров в дифференциальном диагнозе между воспалительным заболеванием миокарда и ДКМП.

MPT сердца выполнена 70 пациентам с верифицированным миокардитом, из них у 47 диагноз установлен уже на этапе проведения исследования. Таким образом, чувствительность данного метода составила 67%. Из оставшихся больных у 21 (91%) обнаружено только позднее контрастное усиление, а у двух пациентов (9%) — гиперемия миокарда. При анализе пациентов с острым миокардитом ($n=13$) диагноз на этапе MPT исследования удалось поставить 11 пациентам. Таким образом, чувствительность метода при остром миокардите составила 85%. У двух пациентов с ложноотрицательными результатами обнаружен только один МР-критерий — позднее контрастное усиление (LGE) или гиперемия.

На основании анализа MPT сердца, хронический миокардит диагностирован у 35 из 56 больных, что позволило говорить о 63% чувствительности метода.

Низкая информативность MPT сердца получена у 21 пациента, у которых выявлен только один МР-критерий миокардита: позднее контрастное усиление ($n=20$) или гиперемия миокарда ($n=1$). Несмотря на это, у всех пациентов с хроническим миокардитом установлен типичный для воспалительных заболеваний паттерн позднего контрастного усиления с преимущественным распределением контрастного вещества в интрамуральных и субэпикардальных отделах (рис. 2). Следует обратить внимание на то, что зоны LGE носили сливной характер и во всех случаях превышали по площади зоны отека сердечной мышцы. У больных с хроническим миокардитом при отсутствии некроза миокарда по данным гистологического исследования или по данным оценки маркеров повреждения миокарда чувствительность МР-критериев снижалась до 55%.

Обсуждение

Дебют воспалительного заболевания миокарда с болей в грудной клетке, клиники сердечной недостаточности и нарушений ритма, преимущественно желудочковых, описанный в настоящем исследовании, по встречаемости совпадает с ранее опубликованными работами и служит дополнительным обоснованием необходимости исключения диагноза “миокардит” при обследовании пациентов с вышеперечисленными клиническими проявлениями [3]. Вместе с тем, результаты исследования наглядно демонстрируют низкую информативность клинико-анамнестических данных при проведении дифференциального диагноза между пациентами с миокардитом и ДКМП.

Низкую информативность имеют и рекомендуемые экспертами маркеры повреждения миокарда (тропонин I) и воспаления (СРБ). Несмотря на то, что патогенез миокардита ассоциирован с активацией провоспалительных цитокинов, повышение маркеров воспаления миокарда отмечено и у пациен-

тов с идиопатической ДКМП, имеющих высокий риск смерти [7]. Повышение уровня тропонина I также наблюдается у пациентов с ДКМП и является независимым предиктором неблагоприятного прогноза [8].

При изучении эхокардиографических данных, в том числе при проведении ROC анализа, установлено, что меньший объем левого желудочка и более высокие значения его глобальной сократительной способности позволяют заподозрить воспалительный генез поражения миокарда. Авторы понимают, что данная тенденция связана с особенностями исследуемой выборки и не имеет диагностического значения, указывая, однако, на выраженность процесса ремоделирования миокарда и более благоприятное течение заболевания по сравнению с ДКМП.

Современные представления о патогенезе миокардита прочно связаны с понятием аутоиммунитета, перекрестной иммунореактивности и феноменом “молекулярной мимикрии”, в связи с чем актуальным представляется исследование циркулирующих кардиотропных аутоантител у больных с воспалительными процессами в миокарде. На сегодняшний день, существуют работы, демонстрирующие повышение уровня аутоантител как у больных с миокардитом, так и ДКМП. Несмотря на низкую специфичность, повышенный титр аутоантител ассоциирован с неблагоприятным прогнозом у пациентов с сердечной недостаточностью [6]. Более того, в проспективном исследовании Safoio AL, et al. показано, что циркулирующие аутоантитела могут предшествовать появлению ДКМП и являются независимыми предикторами развития болезни [9]. В ходе данного исследования выявлен специфический профиль кардиотропных аутоантител у больных с миокардитом и ДКМП, отличный от здоровых доноров крови. Достоверные отличия между пациентами с миокардитом и ДКМП выявлены только в отношении аутоантител к сердечному миозину, цитоплазматическому антигену кардиомиоцитов CoS-05-40 и белку транслокатора адениновых нуклеотидов ANT (эпитоп EGS), что резко снижает информативность данного метода исследования.

В настоящий момент существует много работ, посвященных роли указанных аутоантител в патогенезе воспаления миокарда. Считается, что аутоантитела к сердечному миозину реализуют свою функцию путем ингибирования кальций-чувствительных миофиламентов, а также путем перекрестного реагирования с аутоантителами к бета-1-адренорецепторам, способствуя снижению контрактильности миокарда и вызывая нарушения ритма сердца [10].

Относительно аутоантител к ANT, существует предположение, что они выполняют защитную функцию, подавляя интерлейкин 17-ассоциированное

воспаление [10]. Стоит добавить, что в ряде работ описанные аутоантитела обнаружены у пациентов с миокардитом, ДКМП и даже с ИБС.

Также следует отметить, что нами не выявлена статистически значимая сопряженность между гистологическими признаками активности и хронизации воспалительного процесса в миокарде и уровнем циркулирующих кардиотропных аутоантител.

В целом, комментируя низкую специфичность аутоантител, стоит добавить, что процессы аутоиммунитета изучены в настоящий момент недостаточно, во многом индивидуальны и генетически детерминированы, а большинство исследований аутоиммунных реакций при миокардите по-прежнему носят экспериментальный характер.

Среди визуализирующих методик диагностики миокардита МРТ сердца обладает наибольшей точностью. Тем не менее, не всегда удается обнаружить два и более МР-критерия, позволяющие диагностировать миокардит. Высокая точность МРТ сердца в большинстве исследований обусловлена тщательным подбором пациентов для его проведения, среди которых преимущественно были пациенты с острым миокардитом. Также в работах Cooper L (2009) отмечено, что МР-критерии миокардита обладают наибольшей диагностической ценностью в первые две недели заболевания, так как в более поздние сроки гиперемия и отек миокарда могут не определяться [11]. Результаты, полученные в настоящей работе, находятся в соответствии с ранее опубликованными данными [12]. В ходе исследования подтверждена более высокая чувствительность МРТ сердца для выявления острого миокардита по сравнению с хроническим (86% против 63%). Отек миокарда и его гиперемия имеют меньшее значение в диагностике хронического миокардита, что, вероятно, можно объяснить особенностями воспалительной инфильтрации.

Наиболее чувствительным признаком миокардита оказалось позднее контрастное усиление с типичным для этого заболевания паттерном, выявленное у 97% пациентов. Также в ходе данного исследования установлено, что наличие отсроченного контрастирования позволяет провести дифференциальный диагноз между острым и хроническим миокардитом. В случае хронического воспаления зоны отсроченного контрастирования превышают по площади участки отека миокарда и не соответствуют им. Данный признак имеет выраженную сопряженность с длительностью воспалительного процесса и объясняется тем, что на ранних этапах воспаления миокарда отсутствуют значительные зоны фиброза.

Важную роль в регуляции иммунного ответа, создании и поддержании иммунологической аутоolerантности играют молекулы главного комплекса гистосовместимости (МНС) II класса. Появление

этих молекул на негемопоэтических клетках связывают с развитием аутоиммунных заболеваний [13]. В настоящем исследовании выявлены различия в экспрессии молекул МНС II класса у больных с миокардитом и ДКМП, что может иметь как диагностическое, так и прогностическое значение, а также определять выбор терапевтического вмешательства в пользу назначения иммуносупрессивной терапии. По мнению ряда авторов, различия в экспрессии молекул МНС II класса могут быть обусловлены особенностями цитокинового профиля. В частности, показано, что трансформирующий ростовой фактор- β , интерлекин-4 и -10 подавляют экспрессию молекул МНС II класса на уровне транскрипции [14]. Кроме того, в рамках широкогеномного исследования больных с ДКМП установлено значение полиморфных вариантов генов, кодирующих антигены лейкоцитов, в развитии воспалительного процесса в миокарде [15]. Вместе с тем, уровень экспрессии молекул МНС II класса не признан экспертами по воспалительным заболеваниям миокарда в каче-

стве критериального признака морфологически документированного миокардита. Возможность использования этого критерия в морфологической верификации диагноза требует проведения дальнейших исследований.

Заключение

В ходе данного исследования подтверждена низкая диагностическая ценность клинико-anamnestических данных, а также данных стандартного лабораторного и инструментального исследования в диагностике миокардита. У больных с миокардитом и ДКМП выявлен специфический профиль аутоантител, отличный от здоровых доноров крови. МРТ обладает наибольшей чувствительностью для диагностики острых форм миокардитов. При хроническом миокардите чувствительность данного метода зависит от активности воспалительного процесса, поэтому для диагностики хронического пограничного миокардита требуется выполнение эндомиокардиальной биопсии.

Литература

1. Basso C, Calabrese F, Corrado D, et al. Postmortem diagnosis in sudden cardiac death victims: macroscopic, microscopic and molecular findings. *Cardiovasc Res* 2001; 50: 290-300. DOI: 10.1016/S0008-6363(01)00261-9.
2. Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, et al. Update on myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 779-92. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.09.074.
3. Caforio A, Pankuweit S, Arbustini E, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2013; 34 (33): 2636-48. DOI: 10.1093/eurheartj/ehd210.
4. Friedrich M, Sechtem U, Schulz-Menger J, et al. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53: 1475-87. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.02.007.
5. Caforio A, Calabrese F, Angelini A, et al. A prospective study of biopsy-proven myocarditis: prognostic relevance of clinical and aetiopathogenetic features at diagnosis. *Eur Heart J* 2007; 28: 1326-33. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm076.
6. Stavrakis S, Kem D, Patterson E, et al. Opposing cardiac effects of autoantibody activation of beta-adrenergic and M2 muscarinic receptors in cardiac-related diseases. *Int J Cardiol* 2011; 148: 331-6. DOI: 10.1016/j.ijcard.2009.11.025.
7. Sampietro T, Neglia A, Bionda B, et al. Inflammatory markers and serum lipids in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol*. 2005; 96: 1718-20. DOI: 10.1016/j.amjcard.2005.07.093.
8. Baba Y, Kubo T, Yamanaka S, et al. Clinical significance of high-sensitivity cardiac troponin T in patients with dilated cardiomyopathy. *Int Heart J*. 2015; 56 (3): 309-13. DOI: 10.1536/ihj.14-335.
9. Caforio A, Tona F, Bottaro S, et al. Clinical implications of anti-heart autoantibodies in myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Autoimmunity* 2008; 41 (1): 35-45. DOI: 10.1080/08916930701619235.
10. Kaya Z, Leib C, Katus A. Autoantibodies in Heart Failure and Cardiac Dysfunction. *Circulation Research*. 2012; 110: 145-58. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.111.243360.
11. Cooper L. Myocarditis. *N Engl J Med*. 2009; 360: 1526-38. DOI: 10.1056/NEJMra0800028.
12. Zagrosek A, Abdel-Aty H, Boye P, et al. Cardiac magnetic resonance monitors reversible and irreversible myocardial injury in myocarditis. *J. Am. Coll. Cardiol. Img*. 2009; 2: 131-8. DOI: 10.1016/j.jcmg.2008.09.014.
13. Irla M, Hugues S, Gill J, et al. Autoantigen-specific interactions with CD4+ thymocytes control mature medullary thymic epithelial cell cellularity. *Immunity* 2008; 29 (3): 451-63. DOI: 10.1016/j.immuni.2008.08.007.
14. Anderson D, Grajales-Reyes G, Satpathy A, et al. Revisiting the specificity of the MHC class II transactivator CIITA in classical murine dendritic cells in vivo. *Eur J Immunol*. 2017; 47 (8): 1317-23. DOI: 10.1002/eji.201747050.
15. Meder B, Rühle F, Weis T, et al. A genome-wide association study identifies 6p21 as novel risk locus for dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2014; 35 (16): 1069-77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehd251.

РОЛЬ ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО ФАКТОРА РОСТА-БЕТА1 И ГАЛЕКТИНА-3 В ФОРМИРОВАНИИ ФИБРОЗА ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ФОРМОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Заславская Е.Л.¹, Морозов А.Н.¹, Ионин В.А.^{1,2}, Ма И.¹, Нифонтов С.Е.¹, Баранова Е.И.^{1,2}, Яшин С.М.¹, Шляхто Е.В.^{1,2}

Цель. Оценить степень выраженности фиброза миокарда левого предсердия и определить значение трансформирующего фактора роста-бета1 (TGF-beta1) и галектина-3 в развитии фиброза миокарда у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) и метаболическим синдромом (МС).

Материал и методы. Обследовано 58 пациентов с ФП, из них 27 больных с МС. Группу контроля составили 50 практически здоровых людей. Уровни галектина-3 и TGF-beta1 в сыворотке крови оценивали методом ИФА. Для оценки фиброза строились анатомические и амплитудные карты левого предсердия (ЛП) с использованием нефлюороскопической системы электроанатомического картирования CARTO3 (Biosense Webster, USA) и катетера с измерением силы контакта с миокардом левого предсердия (Smart Touch Thermocool, Biosense Webster, USA). В режиме "off-line" проведена оценка зон низкого вольтажа в спектрах амплитуд 0,2-0,5 мВ и 0,2-1,0 мВ с измерением их площади с использованием функции программного обеспечения навигационной системы "area measurement".

Результаты. Объем ЛП и индекс объема ЛП у больных с ФП и МС были больше, чем у пациентов с ФП без МС: 78,0±20,4 мл и 60,4±19,8 мл (p=0,005) и 37,8±9,5 мл/м² и 30,4±9,0 мл/м² (p=0,005), соответственно. Процент площади фиброза ЛП у пациентов с ФП и МС больше, чем у пациентов с ФП без МС (16,1 [12,8;20,5]% и 10,5 [7,3;16,2]%, соответственно, p=0,028). Выявлены положительные корреляции уровней галектина-3 (r=0,410, p<0,001) и TGF-beta1 (r=0,594, p<0,001) в сыворотке крови с процентом фиброза ЛП у пациентов с ФП. По данным линейного регрессионного анализа установлено влияние уровней галектина-3 (β=0,549, p<0,001) и TGF-beta1 (β=0,297, p=0,025) на площадь фиброза ЛП у пациентов с ФП.

Заключение. Площадь фиброза миокарда ЛП у пациентов с ФП в сочетании с МС больше, чем у пациентов с ФП без МС. Определение маркеров фиброза: галектина-3 и TGF-beta1 в сыворотке крови могут иметь диагностическую ценность для прогнозирования степени фиброза миокарда ЛП у пациентов с ФП.

Российский кардиологический журнал 2018, 2 (154): 60–66

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-2-60-66>

Ключевые слова: галектин-3, трансформирующий фактор роста-бета1, фиброз миокарда, амплитудная карта, метаболический синдром, фибрилляция предсердий.

¹ФГБОУ ВПО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург;

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

Заславская Е.Л.* — ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой им. Г.Ф. Ланга, Морозов А.Н. — ассистент кафедры госпитальной терапии № 2 с клиникой, зав. отделением рентгенхирургических методов диагностики и лечения № 3, Ионин В.А. — к.м.н., ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой им. Г.Ф. Ланга, Ма И. — аспирант кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой им. Г.Ф. Ланга, Нифонтов С.Е. — врач функциональной диагностики клиники терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой им. Г.Ф. Ланга, Баранова Е.И. — д.м.н., профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой им. Г.Ф. Ланга, Яшин С.М. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной хирургии № 2 с клиникой, Шляхто Е.В. — акад РАН, д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой им. Г.Ф. Ланга, генеральный директор.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Dr.kzaslavskaya@gmail.com

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, КРЭ — Российский филиал института метаболического синдрома, ЛП — левое предсердие, МРТ — магнитно-резонансная томография, МС — метаболический синдром, ОТ — окружность талии, РЧА — радиочастотная абляция, СРБ — с-реактивный белок, ТГ — триглицериды, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ЭКГ — электрокардиография, СМЭКГ — суточное мониторирование электрокардиограммы, ЭхоКГ — эхокардиография, АТР III — Adult Treatment Panel III, ARIC — Atherosclerosis Risk in Communities Study, EHRA — European Heart Rhythm Association, JIS — Joint Interim Societies, IDF — International Diabetes Federation, TGF-beta1 — трансформирующего фактора роста-бета1.

Рукопись получена 08.02.2018

Рецензия получена 12.02.2018

Принята к публикации 21.02.2018

THE ROLE OF TRANSFORMING GROWTH FACTOR BETA-1 AND GALECTIN-3 IN FORMATION OF THE LEFT ATRIUM FIBROSIS IN PATIENTS WITH PAROXYSMAL ATRIAL FIBRILLATION AND METABOLIC SYNDROME

Zaslavskaya E. L.¹, Morozov A. N.¹, Ionin V. A.^{1,2}, Ma I.¹, Nifontov S. E.¹, Baranova E. I.^{1,2}, Yashin S. M.¹, Shlyakhto E. V.^{1,2}

Aim. To evaluate the prominence of fibrosis of the left atrium myocardium and to define the value of transforming growth factor beta 1 (TGF-beta1) and galectin-3 in development of myocardial fibrosis in atrial fibrillation (AF) patients with metabolic syndrome (MS).

Material and methods. Totally, 58 patients with AF included, of those 27 with MS. Controls were 50 almost healthy participants. Levels of galectin-3 and TGF-beta1 in blood serum were measured by immune enzyme assay. For fibrosis assessment, the anatomical and amplitude charts of the left atrium (LA) were built up with non-fluoroscopic system of electroanatomical charting CARTO3 (Biosense Webster, USA) and catheter measurement of the contact power with myocardium of LA

(Smart Touch Thermocool, Biosense Webster, USA). In "off-line" regimen the evaluation performed of the zones of low voltage in amplitude specters 0,2-0,5 mV and 0,2-1,0 mV with the area measurement by navigation software function "area measurement".

Results. Volume of LA and volume index of LA in AF with MS were higher than in AF with no MS: 78,0±20,4 mL and 60,4±19,8 mL (p=0,005) and 37,8±9,5 mL/m² and 30,4±9,0 mL/m² (p=0,005), respectively. The percent of LA fibrosis area in AF with MS was higher than in AF with no MS (16,1 [12,8;20,5]% and 10,5 [7,3;16,2]%, respectively, p=0,028). The positive correlations revealed of the level of galectin-3 (r=0,410, p<0,001) and TGF-beta1 (r=0,594, p<0,001) in blood serum with the

percentage of LA fibrosis in AF patients. By the linear regression, the influence found of galectin-3 levels ($\beta=0,549$, $p<0,001$) and of TGF- β 1 ($\beta=0,297$, $p=0,025$) on the area of LA fibrosis in AF patients.

Conclusion. The area of fibrosis in the LA myocardium in AF patients with MS is larger than in AF no MS patients. Myocardial fibrosis markers evaluation (galectin-3, TGF- β 1) in blood serum may have diagnostic significance in prediction of AF fibrosis severity in AF patients.

Russ J Cardiol 2018, 2 (154): 60–66

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-2-60-66>

Фибрилляция предсердий (ФП) — наиболее часто встречающееся нарушение ритма сердца, увеличивающее риск смерти у мужчин в 1,5 раза, а у женщин — в 2 раза. Предикторами развития ФП являются сердечно-сосудистые заболевания: артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), пороки сердца, кардиомиопатии и другие [1]. Вместе с тем, многочисленные некардиальные факторы также способствуют развитию ФП: хроническая обструктивная болезнь легких, заболевания щитовидной железы, хроническая болезнь почек, сахарный диабет, ожирение [2]. Установлено, что риск развития ФП значительно выше у людей с ожирением и метаболическим синдромом (МС) [3]. Распространенность ожирения и МС в российской популяции чрезвычайно высока; хотя бы один компонент МС встречается у 80%. В среднем по результатам многочисленных исследований, направленных на выявление МС, его распространенность составила 21,4% (IDF-2005), 18,8% (АТР-III 2005), 23,9% (JIS-2009), 18,4% (КРЭ) [4].

Уточнение патогенетических механизмов формирования ФП у пациентов с метаболическим синдромом (МС) имеет большое значение для прогноза развития ФП и выбора тактики лечения этих пациентов. В настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что фиброз миокарда — важнейший субстрат формирования ФП [5]. Установлено, что степень выраженности фиброза миокарда левого предсердия (ЛП) негативно влияет на прогрессирование аритмии и на эффективность антиаритмического лечения [6]. Ожирение и АГ — основные компоненты МС — вызывают структурные изменения предсердий: увеличение размеров ЛП, развитие интерстициального фиброза предсердий [7]. Вместе с тем, методы, позволяющие оценивать степень выраженности фиброза миокарда предсердий, такие как МРТ, биполярное картирование во время процедуры РЧА, морфологическое исследование, неинвазивное поверхностное картирование “Амикард 01К”, немногочисленны, нередко инвазивны и имеют высокую стоимость, вследствие чего не могут широко использоваться в повседневной клинической практике. В последнее время при ФП активно изучается роль и прогностическое значение биомаркеров, индуцирующих

Key words: galectin-3, transforming growth factor beta-1, myocardial fibrosis, amplitude map, metabolic syndrome, atrial fibrillation.

¹Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University of the Ministry of Health, Saint-Petersburg; ²Federal Almazov North-West Medical Research Centre of the Ministry of Health, Saint-Petersburg, Russia.

фиброз миокарда (галектин-3 и трансформирующий фактор роста-бета1) [8, 9]. Вместе с тем, работы, посвященные оценке роли данных циркулирующих маркеров в развитии фиброза миокарда у больных с МС и ФП, практически отсутствуют.

Исходя из этого, цель данного исследования — изучение уровня галектин-3 и трансформирующего фактора роста-бета1 (TGF- β 1) в сыворотке крови и оценка их взаимосвязи с выраженностью фиброза миокарда ЛП у пациентов с МС для определения возможной роли этих факторов в возникновении ФП.

Материал и методы

В исследование включено 58 пациентов в возрасте от 35 до 65 лет с пароксизмальной формой ФП: 27 больных с ФП в сочетании с метаболическим синдромом (ФП с МС) и 31 пациент с ФП без метаболического синдрома (ФП без МС). Диагноз ФП установлен на основании документально зарегистрированных эпизодов аритмии по данным электрокардиографии. Форма ФП определена согласно Национальным рекомендациям по диагностике и лечению ФП (РКО/ВНОА/АССХ, 2012). Всем пациентам с неэффективной антиаритмической терапией определены показания для интервенционного лечения ФП. В условиях рентгеноперационной с использованием нефлюороскопической системы электроанатомического картирования CARTO3 (Biosense Webster, США) и катетера с измерением силы контакта с миокардом левого предсердия (Smart Touch Thermocool, Biosense Webster, США) на фоне синусового ритма выполнялось построение биполярных амплитудных карт левого предсердия, карт оценки времени локальной активации (LAT). При построении карт сила контакта электрода с эндокардом составляла 5–10 г/см², что обеспечивало достоверную оценку объемных характеристик ЛП. Высокая плотность точек (не менее 300) обеспечивалась мануальным режимом регистрации “point by point”. Основные зоны интереса — задняя стенка, крыша, передняя стенка, септальная часть и ушко ЛП, устья легочных вен.

Оценка зон низкого вольтажа в спектрах амплитуд 0,2–0,5 мВ и 0,2–1,0 мВ с измерением их площади с использованием функции программного обеспечения навигационной системы CARTO3 “area

Таблица 1

Характеристика групп пациентов с ФП с МС и без МС

Показатель	ФП без МС (n=31)	ФП и МС (n=27)	p
Возраст, лет	55,6±6,8	58,2±5,9	0,100
Пол, мужской/женский	18/13	10/17	0,081
Окружность талии, см	86,7±11,7	104,7±19,1	0,0001
Индекс массы тела, кг/м ²	25,9±3,5	32,1±4,3	0,0001
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,4±0,3	1,2±0,2	0,007
Триглицериды, ммоль/л	1,3±0,37	1,8±1,2	0,021
Глюкоза, ммоль/л	5,1±0,4	6,0±1,1	0,0002
Объем ЛП, мл	60,4±19,8	78,0±20,4	0,005
Индекс объема ЛП, мл/м ²	30,4±9,0	37,8±9,5	0,005
Объем ПП, мл	57,5±20,6	61,6±20,8	0,530
Индекс объема ПП, мл/м ²	29,2±8,8	30,0±9,2	0,752
Фракция выброса левого желудочка, %	62,4±4,2	62,0±4,9	0,899
TGF-beta1, пг/мл	2504,9 [2165,3;2993,8]	3073,0 [1932;4640]	0,446
Галектин-3, нг/мл	0,71±0,42	0,72±0,13	0,320
Фиброз ЛП (0,2-0,5, мВ), %	2,1 [1,3;7,2]	5,3 [3,4;7,3]	0,021
Фиброз ЛП (0,2-1,0, мВ), %	10,49 [7,3;16,2]	16,1 [12,8;20,5]	0,028

Сокращения: МС — метаболический синдром, ФП — фибрилляция предсердий, ПП — правое предсердие, ЛП — левое предсердие.

measurement” проводилась в режиме offline”. Фиброз оценивался в процентах от общей площади ЛП.

Оценка компонентов МС была проведена согласно критериям Международной Федерации специалистов по сахарному диабету (IDF, 2005). В исследование не включались пациенты с коронарогенными заболеваниями сердца. Всем пациентам выполняли коронароангиографию или стресс-ЭхоКГ для исключения ИБС. Из исследования исключены пациенты с верифицированной ХСН, патологией клапанов сердца, системными и онкологическими заболеваниями, а также с ХБП, патологией печени с нарушением ее функции, заболеваниями щитовидной железы, нарушениями мозгового кровообращения, операциями или другими интервенционными вмешательствами на сердце в анамнезе. Всем обследованным выполнялось определение уровня С-реактивного белка в сыворотке крови для исключения острых и хронических воспалительных заболеваний. У всех обследованных оценивали антропометрические и лабораторные показатели, результаты инструментальной диагностики: ЭКГ, эхокардиография (ЭхоКГ). Протокол ЭхоКГ выполнен в стандартных режимах на аппарате Vivid 7 (GE, США). Уровни галектина-3 и TGF-beta1 в сыворотке крови были определены методом иммуноферментного анализа (ELISA kit, eBioscience, Австрия).

В результатах числовые переменные представлены как среднее ± стандартное отклонение или медиана с указанием межквартильных интервалов в скобках. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Для сравнения показателей с нормальным распределением был использован параметрический

t-тест Стьюдента; при распределении, отличающемся от нормального, непараметрический U-тест Манна-Уитни. При сравнении в группах более 2 использовалась поправка Бонферрони. При оценке корреляции использованы критерии Пирсона при нормальном распределении и Спирмена при не нормальном распределении. Для выявления влияния уровней галектина-3 и TGF-beta1 на степень фиброза миокарда ЛП использовался линейный регрессионный анализ. Статистический анализ был выполнен с помощью программного обеспечения StatPlus: mac Pro (AnalystSoft Inc.).

Результаты

Исследуемые группы больных ФП с МС и ФП без МС не различались по возрасту и были сопоставимы в распределении по полу. При сравнении пациентов с ФП с МС и пациентов с ФП без МС установлены различия по окружности талии (ОТ), индексу массы тела (ИМТ), липидному профилю и уровню гликемии натощак. По результатам ЭхоКГ установлено, что исследуемые группы были сопоставимы по объему правого предсердия, а также фракции выброса левого желудочка ($p > 0,05$). Объем ЛП у пациентов с МС и ФП был больше, чем у пациентов с ФП без МС (78,0±20,4 мл и 60,4±19,8 мл, соответственно, $p = 0,005$).

Процент фиброза ЛП при анализе вольтажа в диапазоне 0,2-1,0 мВ был выше у пациентов с ФП и МС, чем у больных с ФП без МС (16,1 [12,8;20,5]% и 10,5 [7,3;16,2]% соответственно; $p = 0,028$). При сравнении степени выраженности фиброза, рассчитанной при значении вольтажа 0,2-0,5 мВ, отмечено, что этот

показатель также был выше у пациентов с ФП и МС (табл. 1). При увеличении границ зоны интереса оценки фиброза с 0,2-0,5 мВ до 0,2-1,0 мВ, получено значимое увеличение процента фиброза миокарда ЛП ($p<0,001$).

Корреляционный анализ, проведенный у пациентов с ФП, установил положительную связь между уровнем галектина-3 и процентом фиброза ЛП ($r=0,545$, $p<0,001$). Выявлена положительная корреляция уровня TGF-beta1 в сыворотке крови и процента фиброза ЛП у пациентов с ФП ($r=0,539$, $p=0,04$). Длительность ФП не коррелировала со степенью выраженности фиброза ЛП. По результату линейного регрессионного анализа установлено влияние уровня галектина-3 ($\beta=0,549$, $p<0,001$) и TGF-beta1 ($\beta=0,297$, $p=0,025$) на степень выраженности фиброза ЛП у пациентов с ФП (рис. 1).

Клинические случаи

На рисунке 2 представлена электроанатомическая карта пациента Л., 37 лет с пароксизмальной ФП длительностью 2 года. Периодичность приступов 3-4 раза в год, приступы имеют внезапное

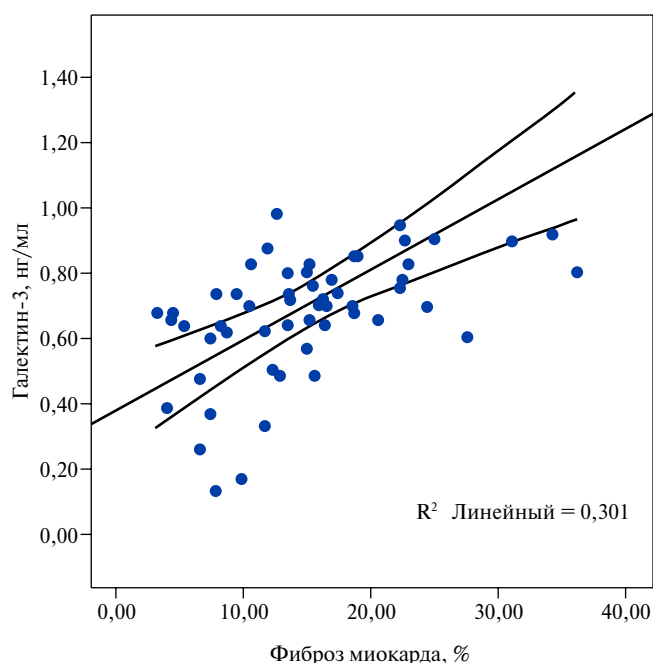


Рис. 1. Линейный регрессионный анализ связи уровня галектина-3 и степени выраженности фиброза миокарда ЛП у пациентов с ФП.

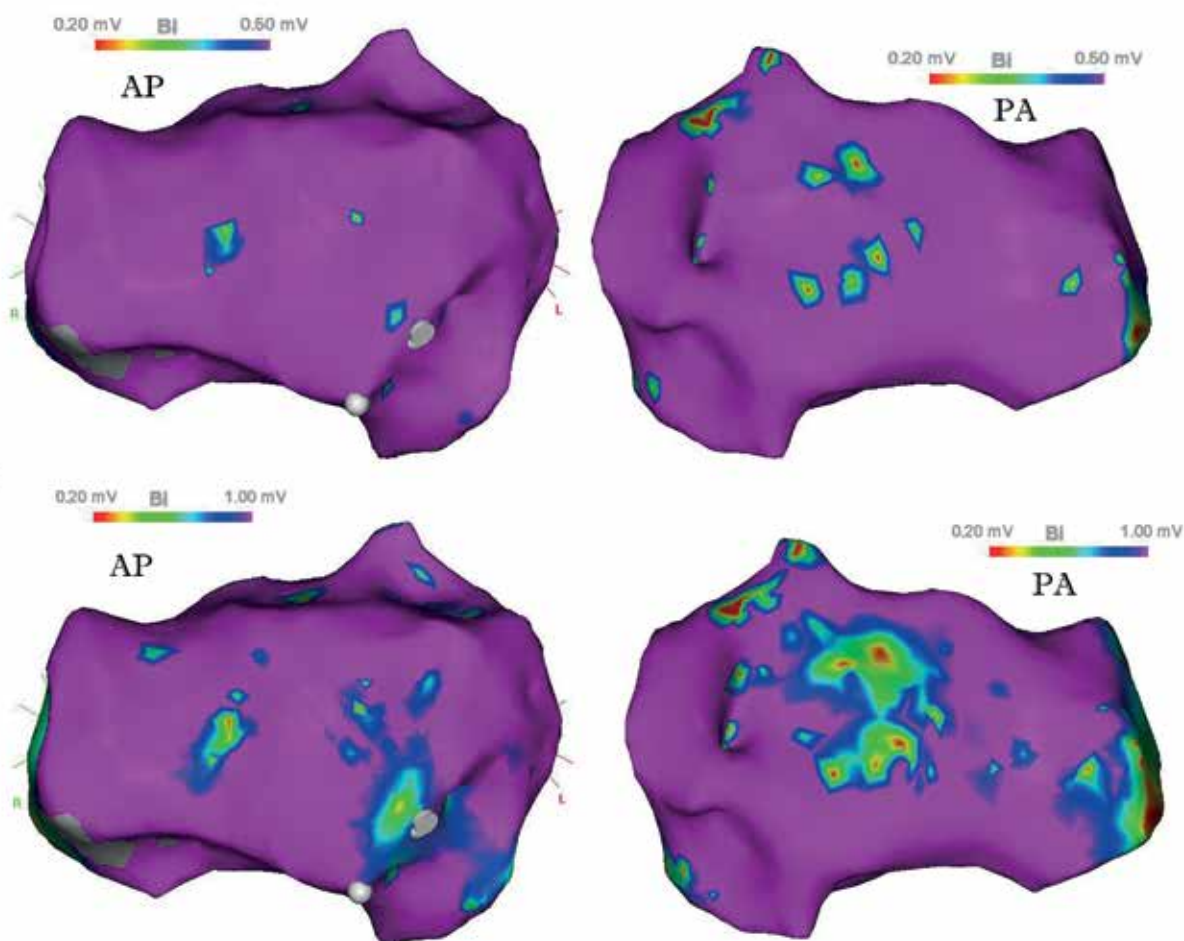


Рис. 2. Электроанатомическая карта пациента с пароксизмальной формой ФП без МС.

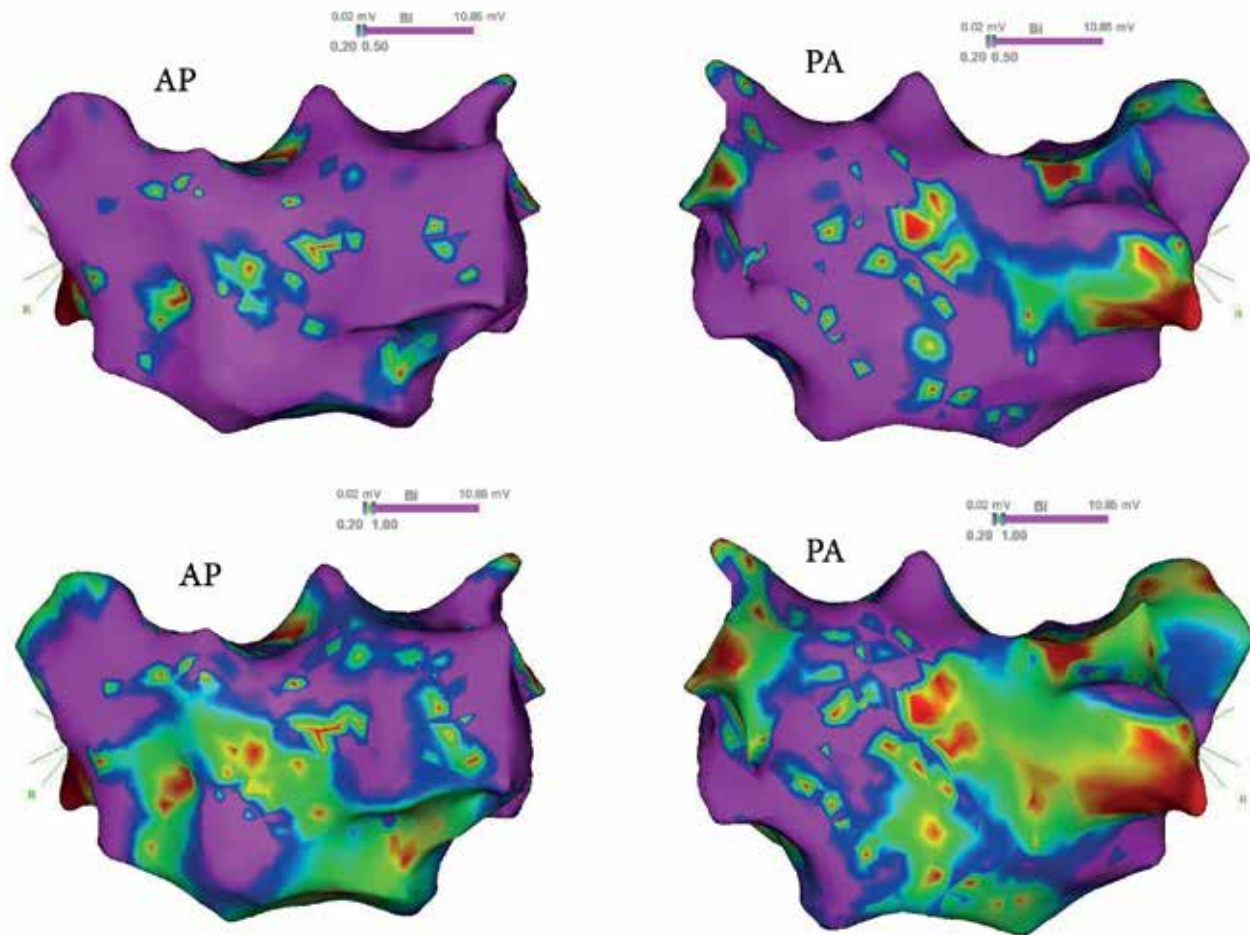


Рис. 3. Электроанатомическая карта пациента с пароксизмальной формой ФП и МС.

начало, длятся до нескольких часов, сопровождаются пресинкопальным состоянием, купируются самостоятельно или приемом пропафенона. Антиаритмическая терапия соталолом и аллапинином без эффекта. Тяжесть проявлений пароксизмов ФП соответствовала III классу (EHRA). По результатам стресс-ЭхоКГ исключена ИБС. СРБ — 6 мг/мл. Данных за МС не получено (ОТ — 76 см, ИМТ — 22 кг/м², ЛПВП — 1,13 ммоль/л, ТГ — 1,8 ммоль/л, глюкоза — 4,3 ммоль/л, АД 130/70 мм рт.ст.). По результатам ЭхоКГ — объем ЛП — 41 мл, индекс объема ЛП 23 мл/м², КДР ЛЖ — 51 мм, ИММ ЛЖ — 96 г/м², ФВ — 64%). Уровень галектина-3 — 0,658 нг/мл, TGF-beta1 — 1605,4 пг/мл). С учетом наличия симптомов, обусловленных ФП (EHRA III), и отсутствия эффекта от антиаритмической терапии, определены показания для РЧА. В рентгеноперационной на фоне синусового ритма выполнено картирование ЛП, объем ЛП — 68,5 мл/м², площадь ЛП — 103,9 см², фиброз — 1,44% при порогах 0,2-0,5 мВ, фиброз 10,5% при порогах 0,2-1,0 мВ.

На рисунке 3 представлена электроанатомическая карта пациента К., 55 лет, с пароксизмальной формой

ФП длительностью 2 года. В течение 3 лет еженедельные приступы ФП, сопровождающиеся дискомфортом в левой половине грудной клетки, выраженной слабостью. Приступы купировались приемом пропранолола. Антиаритмическая терапия соталолом без эффекта. Тяжесть проявлений пароксизмов ФП соответствовала II класс (EHRA). ИБС исключена (коронароангиография, стресс тест). СРБ — 7 мг/мл. У пациента диагностирован МС: ОТ — 125 см, ИМТ — 31,5 кг/м², ЛПВП — 1,0 ммоль/л, ТГ — 2,1 ммоль/л, глюкоза — 5,16 ммоль/л, АД 170/100 мм рт.ст. По результатам ЭхоКГ: объем ЛП — 64 мл, индекс объема ЛП — 28,9 мл/м², КДР ЛЖ — 56 мм, ИММ ЛЖ — 108,4 г/м², ФВ — 68%. Уровень галектина-3 в сыворотке крови — 0,698 нг/мл, TGF-beta1 — 16984,3 пг/мл). С учетом наличия симптомов, обусловленных ФП (EHRA II), и отсутствия эффекта от антиаритмической терапии, определены показания для РЧА. В рентгеноперационной на фоне синусового ритма выполнено картирование ЛП: объем ЛП — 116,17 мл/м², площадь ЛП — 142,7 см², фиброз — 8,5% при порогах 0,2-0,5 мВ, фиброз 22,5% при порогах 0,2-1,0 мВ.

Обсуждение

Заболеваемость ФП в популяции за последние годы неуклонно возрастает и это объясняется не только увеличением распространенности традиционных факторов риска данного нарушения ритма, таких как возраст, ИБС, клапанная патология сердца. В популяционном проспективном исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study) продемонстрировано, что МС увеличивает риск развития ФП на 67% [3].

Электроанатомическое картирование ЛП — методика, которая может быть использована для оценки площади фиброза миокарда ЛП, однако в настоящее время нет единых рекомендаций и руководств по оценке электроанатомической характеристики ЛП, характеризующей степень выраженности фиброза ЛП. Robert S, et al. в своей работе сопоставили данные электроанатомических карт ЛП и результатов МРТ сердца и установили, что характеристика здорового миокарда, оцененная при картировании ЛП, имеет электрический вольтаж больше 1,0 мВ, что соответствует здоровому миокарду по данным МРТ. Установлен также порог низкого вольтажа <0,5 мВ, соответствующий сформированной фиброзной ткани [10, 11]. По мнению других авторов, вольтаж <0,2 мВ соответствует плотной рубцовой ткани у пациентов с органическими заболеваниями сердца и персистирующей ФП, а границы фиброза миокарда определялись в диапазоне вольтажа от 0,2 до 0,5 мВ [12]. Некоторые авторы определяют границы фиброза при вольтаже до 0,75 мВ [13].

В связи с тем, что в нашем исследовании у всех пациентов была исключена органическая патология сердца, расширение рамки зоны интереса с 0,2-0,5 мВ до 0,2-1,0 мВ было выполнено с целью включения в анализ зон не только сформированного фиброза, но и формирующейся фиброзной ткани — “предфиброза”. Проанализировав полученные данные, нами установлено, что независимо от выбранных критериев фиброза (независимо от определения низкого вольтажа) процент фиброза у пациентов с ФП и МС значительно выше, чем у больных с данной аритмией, но без МС.

Эпикардальная жировая ткань — классическая висцеральная жировая ткань, имеющая происхождение из спланхноплевральной мезодермы, как мезентериальный жир и жир сальника. Эпикардальная жировая ткань плотно прилежит к миокарду и имеет одинаковое кровоснабжение с миокардом через систему коронарных артерий [14]. Существует точка зрения, что эпикардальная жировая ткань, измеренная с помощью МРТ, в большей степени отражает выраженность висцерального ожирения, чем ОТ [15]. Это утверждение основано на том, что количество эпикардальной жировой ткани положительно коррелирует с компонентами МС: уровнем артериаль-

ного давления, ОТ, уровнем глюкозы, триглицеридов в крови и с содержанием в крови маркеров воспаления и профиброгенных цитокинов [15-17].

Фиброз миокарда — важнейший субстрат формирования ФП [5], в процессе образования которого участвует большое число факторов, в том числе, провоспалительные цитокины, прооксиданты, трансформирующий фактор роста бета-1, соединительнотканый фактор роста, компоненты системы ренин-ангиотензин-альдостерон, эндотелин-1 и другие. [18]. Давно известно, что TGF-beta1 — наиболее мощный стимулятор синтеза коллагена фибробластами сердца. При избыточной экспрессии TGF-beta1 начинается селективная стимуляция развития интерстициального фиброза предсердий, что в свою очередь может приводить к развитию нарушений проведения импульсов по предсердиям, формированию re-entry и возникновению ФП [19]. Ранее были получены данные о том, что у пациентов с ФП уровень профиброгенного маркера галектина-3 значительно выше, чем у здоровых обследованных [20]. В 2014г опубликованы первые данные, свидетельствующие о том, что у пациентов с ФП уровень галектина-3 выше, чем в популяции. В частности, при 10-летнем наблюдении за 3306 участниками Фремингемского исследования установлено, что у 250 человек (7,8%) зарегистрированы эпизоды ФП, при этом, более высокий уровень циркулирующего галектина-3 был ассоциирован с повышением риска развития ФП (ОШ =1,19, 95% ДИ 1,05-1,36, p=0,03) [21]. Мы полагаем, что галектин-3 играет существенную роль в формировании ремоделирования сердца на молекулярно-клеточном уровне, способствуя развитию фиброза миокарда предсердий, что подтверждается в работе Yalcin MU, et al. (2015). В этом исследовании выявлена корреляция между уровнем галектина-3 в сыворотке крови у больных с ФП и степенью выраженности фиброза левого предсердия, установленной с помощью МРТ ($r=0,696$, $p<0,001$) [22]. В исследованиях ранее было установлено, что уровень TGF-beta1 коррелируют с выраженностью фиброза ЛП [8].

По данным анализа результатов, полученных в нашей работе, впервые установлена связь уровней галектина-3 и TGF-beta1 в сыворотке крови со степенью выраженности фиброза миокарда ЛП, определенного по данным электроанатомического картирования у пациентов с ФП и МС.

Развитие фибрилляции предсердий — процесс многофакторный, в основе которого лежат структурные и электрические изменения в миокарде, гемодинамические нагрузки и нейрогуморальные влияния. Важную роль в структурном ремоделировании и появлении очагов микро re-entry играют процессы воспаления и фиброза в миокарде. Выявление новых биомаркеров, с помощью которых можно косвенно оценить активность процессов формирования

фиброза, а также изучение их клинической значимости позволит в будущем не только уточнять риск возникновения ФП, но и, возможно, определять тактику рациональной фармакотерапии.

Заключение

Таким образом, данные, полученные при картировании, свидетельствуют о более выраженном фиброзе миокарда ЛП у пациентов с пароксизмальной формой ФП в сочетании с МС по сравнению с больными без МС.

Профиброгенные факторы галектин-3 и трансформирующий фактор роста бета-1 коррелируют со степенью выраженности фиброза миокарда ЛП при пароксизмальной форме ФП. Необходимы дальнейшие исследования по определению прогностического значения степени выраженности фиброза миокарда ЛП и уровня циркулирующих в крови маркеров фиброза при ФП.

Литература

- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*, 2016; 37 (7): 2893-29. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw210.
- Dzeshka MS, Lip GY, Snezhitskiy V, et al. Cardiac fibrosis in patients with atrial fibrillation. *JACC*. 2015; 66 (8): 943-59. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.06.1313.
- Chamberlain AM, Agarwal SK, Ambrose M, et al. Metabolic syndrome and incidence of atrial fibrillation among blacks and whites in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am Heart J*. 2010; 159: 159-64. DOI: 10.1016/j.ahj.2010.02.005.
- Rotar OP, Libis RA, Isaeva EN, et al. Metabolic syndrome prevalence in Russian cities. *Russian Journal of Cardiology*. 2012; 2: 55-62. (In Russ.) Ротарь ОП, Либис РА, Исаева ЕН и др. Распространенность метаболического синдрома в разных городах РФ. *Российский кардиологический журнал* 2012; 2: 55-62. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-8-82-89.
- Corradi D. Atrial fibrillation from the pathologist's perspective. *Cardiovascular Pathology*. 2014; 23 (2): 71-84. DOI: 10.1016/j.carpath.2013.12.001.
- Akoum N, Morris A, Perry D, et al. Substrate modification is a better predictor of catheter ablation success in atrial fibrillation than pulmonary vein isolation: an LGE-MRI Study. *Clin. Med. Insights Cardiol*. 2015; 9: 25-31. DOI: 10.4137/CMC.S22100.
- Mahajan R, Lau DH, Brooks AG, et al. Electrophysiological, electroanatomical, and structural remodeling of the atria as consequences of sustained obesity. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 66 (1): 1-11. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.04.058.
- Zhao S, Li M, Ju W, et al. Serum level of transforming growth factor beta 1 is associated with left atrial voltage in patients with chronic atrial fibrillation. *Indian Pacing and Electrophysiology Journal*, 2017, 1-5. DOI: 10.1016/j.ipej.2017.11.001.
- Hernández-Romero D, Vilchez JA, Lahoz Á, et al. Galectin-3 as a marker of interstitial atrial remodeling involved in atrial fibrillation. *Sci Rep*. 2017; 7: 40378. DOI: 10.1038/srep40378.
- Oakes RS, Badger TJ. Detection and quantification of left atrial structural remodeling with delayed-enhancement magnetic resonance imaging in patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2009; 119: 1758-67. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.811877.
- Keramati A, Chrispin J, Huang D. Multimodal examination of atrial fibrillation substrate: correlation of left atrial bipolar voltage using multi-electrode fast automated mapping, point-by-point mapping, and magnetic resonance image intensity ratio. *JACC: CLINICAL ELECTROPHYSIOLOGY*. 2018; 4 (1): 69-71. DOI: 10.1016/j.jacep.2017.10.010.
- Kirchhof P, Calkins H. Catheter ablation in patients with persistent atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 2017; 38 (1): 20-6. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw260.
- Orshanskaya VS, Kameney AV, Belyakova LA, et al. Left atrial electroanatomic substrate as a predictor of atrial fibrillation recurrence after circular radiofrequency pulmonary veins isolation. *Observational prospective study results Russian Journal of Cardiology*. 2017; 8: 82-9. (In Russ.) Оршанская ВС, Каменев АВ, Белякова ЛА, и др. Электроанатомический субстрат левого предсердия и его прогностическая ценность при определении риска рецидива фибрилляции предсердий после циркулярной изоляции легочных вен. *Результаты проспективного исследования. Российский кардиологический журнал*. 2017; 8: 82-9. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-8-82-89.
- Rietdorf K, MacQueen H. Investigating interactions between epicardial adipose tissue and cardiac myocytes: what can we learn from different approaches? *British J Pharmacol*. 2017; 174 (20): 3542-60. DOI: 10.1111/bph.13678.
- Iacobellis G, Willens HJ. Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications. *J Am Soc Echocardiol* 2009; 22 (12): 1311-9. DOI: 10.1016/j.echo.2009.10.013.
- Salazar J, Luzardo E, Mejias JC, et al. Epicardial fat: physiological, pathological, and therapeutic implications. *Cardiology Research and Practice* 2016; 1: 1291537. DOI: 10.1155/2016/1291537.
- Zaslavskaya EL, Ionin VA, Listopad OV, et al. Efficiency of radiofrequency ablation of pulmonary vein ostium for patients with atrial fibrillation and metabolics. *The Scientific Notes of the I.P. Pavlov St. Petersburg State Medical University*. 2016; 23 (2): 39-42. (In Russ.) Заславская ЕЛ, Ионин ВА, Листопад ОВ, и др. Эффективность радиочастотной абляции устьев легочных вен у пациентов с фибрилляцией предсердий и метаболическим синдромом. *Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова*. 2016; 23 (2): 39-42. DOI: 10.24884/1607-4181-2016-23-2.
- Lau D H, Schotten U, Mahajan R, et al. Novel mechanisms in the pathogenesis of atrial fibrillation: practical applications. *European heart journal*. 2015; 37 (20): 1573-81. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv375.
- Verheule S, Sato T, Everett T, et al. Increased vulnerability to atrial fibrillation in transgenic mice with selective atrial fibrosis caused by overexpression of TGF-β1. *Circulation research*. 2004; 94 (11): 1458-65. DOI: 10.1161/01.RES.0000129579.59664.9d.
- Ionin VA, Listopad OV, Nifontov SE, et al. Galectin 3 in patients with metabolic syndrome and atrial fibrillation. "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2014; 20 (5): 462-9. (In Russ.) Ионин ВА, Листопад ОВ, Нифонтов СЕ, и др. Галектин 3 у пациентов с метаболическим синдромом и фибрилляцией предсердий. *Артериальная гипертензия*. 2014; 20 (5): 462-9. DOI: 10.18705/1607-419X-2014-20-5-462-469.
- Ho JE, Yin X, Levy D, et al. Galectin 3 and incident atrial fibrillation in the community. *Am Heart J*. 2014; 167 (5): 729-34. DOI: 10.1016/j.ahj.2014.02.009.
- Yalcin MU, Gurses KM, Kocyigit D, et al. The association of serum galectin-3 levels with atrial electrical and structural remodeling. *Cardiovasc. Electrophysiol*. 2015; 26 (6): 635-40. DOI: 10.1111/jce.1263.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КАРДИОВЕРТЕРОВ-ДЕФИБРИЛЛЯТОРОВ В ПРОФИЛАКТИКЕ ВНЕЗАПНОЙ СМЕРТИ И СНИЖЕНИИ ОБЩЕЙ ЛЕТАЛЬНОСТИ У БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ: ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД

Благова О. В.¹, Недоступ А. В.¹, Заклязьминская Е. В.²

Цель. Оценить непосредственную эффективность имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД) и комбинированных устройств (CRT-D), их влияние на частоту внезапной смерти и общую летальность у больных с синдромом дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) и уточнить критерии отбора на имплантацию данных устройств.

Материал и методы. Наблюдались 220 больных с синдромом ДКМП: 66 (30%) из них (ср. возраст 48,5±12,8 лет, 47 мужчин) имплантированы ИКД (n=37) и CRT-D (n=29), 154 (70%) больных составили группу сравнения (ср. возраст 47,1±12,4 лет, 104 мужчины). У 60 больных (93,9%) устройства были средством первичной профилактики внезапной сердечной смерти (ВСС). Срок наблюдения составил 16 [6; 37] мес. В качестве первичных конечных точек оценивались показатели "смерть+трансплантация", летальность, ВСС, "ВСС+срабатывания", а также "смерть+трансплантация+оправданные срабатывания дефибрилляторов".

Результаты. Летальность у всех больных с синдромом ДКМП составила 19,1%, "смерть+трансплантация" — 21,4%, ВСС — 2,7%. Достоверных различий по этим показателям между больными с обоими устройствами (19,7%; 22,7% и 1,5%), ИКД (21,6%; 24,3% и 2,7%), CRT-D (17,2%; 20,7; и 0) и пациентами без устройств (18,8%; 20,8% и 3,2%) не было. Достоверно более высокие значения показателей "ВСС+срабатывания" (18,2% v 3,2%, p<0,001) и "смерть+трансплантация+срабатывания" (36,4% v 20,8%, p<0,05) у больных с устройствами свидетельствует о реальном вкладе дефибрилляторов в уравнивание показателей общей смертности и ВСС. Среди пациентов с устройствами преобладала генетическая и смешанная (генетическая и воспалительная) природа ДКМП (62,1 v 35,7%, p<0,001), были достоверно меньше исходная ФВ (26,3±9,2 v 30,7±10,3%, p<0,01), конечное ее значение (31,1±11,0 v 39,2±13,5%, p<0,01), достоверно больше КДР левого желудочка (ЛЖ, 6,8±0,8 v 6,5±0,8 см, p<0,05) и степень митральной регургитации. У пациентов с устройствами частота оправданных шоков составила 18,2%. При изолированном миокардите шоков не отмечено. ФВ у пациентов с шоками оказалась достоверно выше (35,3±9,1% v 26,8±9,3%, p<0,05), КДР достоверно меньше (6,2±0,6 см v 6,9±0,9 см, p<0,01), реже встречались на ЭКГ признаки гипертрофии ЛЖ (16,7% v 56,3%, p<0,05), более часто регистрировался низкий вольтаж QRS (33,3% v 10,6%, p=0,53); различий в частоте назначения кардиотропных препаратов не отмечено. Основными предикторами шоков являлась генетическая природа ДКМП (изолированная/в сочетании с миокардитом, 25/75%, в сравнении с 20/33% у пациентов без шоков, p<0,01, ОР 1,58, ОШ 10,93, чувствительность 94,1%, отрицательная предсказательная ценность 99,2%), а также устойчивая (ОР 18,0, специфичность 98,1%) и неустойчивая желудочковая тахикардия (ОР 1,43, чувствительность и отрицательная предсказательная ценность 100%), снижение вольтаж QRS и отсутствие признаков гипертрофии ЛЖ на ЭКГ (отрицательная предсказательная ценность 92,8% и 95,6%).

Заключение. У больных с синдромом ДКМП имплантация ИКД/CRT-D проводилась с учетом дополнительных критериев (генетическая и смешанная этио-

логия ДКМП, более низкая ФВ и худший ответ на лечение); за счет эффективной ИКД-терапии показатели летальности, "смерть+трансплантация" и ВСС не превысили таковые у менее тяжелых больных без устройств. Оправданные шоки развивались у больных с достоверно более высокой ФВ. В качестве самостоятельного фактора риска ВСС и критерия для отбора на имплантацию дефибриллятора необходимо использовать генетическую природу ДКМП, особенно ее сочетание с миокардитом, в качестве предикторов благоприятного прогноза — отсутствие неустойчивой желудочковой тахикардии, а также снижения вольтаж QRS, наличие признаков гипертрофии ЛЖ на ЭКГ. Предложен алгоритм отбора пациентов с синдромом ДКМП на ИКД-терапию.

Российский кардиологический журнал 2018, 2 (154): 67–79

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-2-67-79>

Ключевые слова: дилатационная кардиомиопатия, миокардит, внезапная смерть, кардиовертеры-дефибрилляторы, желудочковая тахикардия.

¹ Факультетская терапевтическая клиника им. В. Н. Виноградова, ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва; ² ФГБНУ Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского, Москва, Россия.

Благова О. В.* — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета, Недоступ А. В. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета, Заклязьминская Е. В. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией медицинской генетики.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

blagovao@mail.ru

ВСС — внезапная сердечная смерть, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ЖТ — желудочковая тахикардия, ЖЭ — желудочковая экстрасистолия, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, КДР — конечный диастолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ПЖ — правый желудочек, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ФВ — фракция выброса, ФЖ — фибрилляция желудочков, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, CRT-D (cardiac resynchronization therapy — defibrillator) — сердечное ресинхронизирующее устройство с функцией дефибриллятора, LGE (late gadolinium enhancement) — отсроченное накопление гадолиния.

Рукопись получена 25.12.2017

Рецензия получена 26.12.2017

Принята к публикации 09.01.2018

EFFICACY OF CARIOVERTER-DEFIBRILLATORS IN PREVENTION OF SUDDEN DEATH AND OVERALL MORTALITY DECREASE IN PATIENTS WITH THE SYNDROME OF DILATION CARDIOMYOPATHY: DIFFERENTIAL APPROACH

Blagova O. V.¹, Nedostup A. V.¹, Zaklyazminskaya E. V.²

Aim. To evaluate the exact efficacy of the implantable cardioverter-defibrillators (ICD) and combination devices (CRT-D), and to evaluate their influence on the rate of sudden death and overall mortality in patients with the dilation cardiomyopathy syndrome (DCMP), and to clarify the selection criteria for implantation.

Material and methods. Totally, 220 DCMP patients investigated: 66 (30%) of them (mean age 48,5±12,8 y.o., 47 males) underwent implantation of ICD (n=37) and CRT-D (n=29), 154 (70%) patients were in comparison group (mean age 47,1±12,4 y.o., 104

males). In 60 patients (93,9%) the devices were implanted for primary prevention of sudden cardiac death (SCD). Follow-up lasted for 16 [6; 37] months. As primary endpoints, the following parameters were used: "death+transplantation", mortality, SCD, "SCD+shock" and "death+transplantation+proper shocks of the defibrillators".

Results. Mortality in all DCMP patients was 19,1%, "death+transplantation" — 21,4%, SCD — 2,7%. There were no significant differences by these values in patients with both devices (19,7%; 22,7% and 1,5%), ICD (21,6%; 24,3% and

2,7%), CRT-D (17,2%; 20,7; and 0) and patients with no devices (18,8%; 20,8% and 3,2%). Significantly higher rates by “SCD+shocks” (18,2% v 3,2%, $p<0,001$) and “death+transplantation+shocks” (36,4% vs 20,8%, $p<0,05$) in patients with the implanted devices witness for real impact of the defibrillators in equality of overall mortality and SCD parameters. Among the patients with implanted devices, the genetic and mixed (genetic and inflammatory) nature of DCM predominate (62,1 v 35,7%, $p<0,001$), there was significantly lower EF ($26,3\pm 9,2$ v $30,7\pm 10,3\%$, $p<0,01$), its end value ($31,1\pm 11,0$ v $39,2\pm 13,5\%$, $p<0,01$), significantly higher end diastolic size of the left ventricle (EDS, LV, $6,8\pm 0,8$ v $6,5\pm 0,8$ cm, $p<0,05$) and the grade of mitral regurgitation. In patients with the devices, rate of proper shocks was 18,2%. In isolated myocarditis there were no shocks ($35,3\pm 9,1$ v $26,8\pm 9,3\%$, $p<0,05$), EDS significantly lower ($6,2\pm 0,6$ cm v $6,9\pm 0,9$ cm, $p<0,01$), ECG signs of LV hypertrophy were more rare (16,7% v 56,3%, $p<0,05$), but more commonly — the low voltage of QRS (33,3% v 10,6%, $p=0,53$); there were no differences in the rates of cardiotropic drugs prescription. Main predictors of the shocks were genetic origin of DCM (isolated or with myocarditis, 25/75%, comparing with 20/33% in patients with no shocks, $p<0,01$, HR 1,58, OR 10,93, sensitivity 94,1%, negative predictive value 99,2%), and sustained (HR 18,0, sensitivity 98,1%) and non-sustained ventricular tachycardia (HR 1,43, sensitivity and negative predictive value 100%), decrease of QRS voltage and absence of the signs of LV hypertrophy on ECG (negative predictive value 92,8% and 95,6%).

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) является одной из ведущих неишемических причин внезапной сердечной смерти (ВСС) и тяжелой хронической сердечной недостаточности (ХСН) с неблагоприятным прогнозом. В работах 90-х годов приводятся данные о 25-30% летальности в течение года, 50% летальности в течение 5 лет и абсолютной частоте ВСС 12%, которая составляет 25-30% всех смертей от ДКМП [1]. Та же частота ВСС (12%) отмечена и в недавних исследованиях [2]. У лиц 35-49 лет ДКМП остается второй по частоте (после ишемической болезни сердца) причиной ВСС [3]. В последнее десятилетие летальность при ДКМП снизилась до 7-14% за 5 лет [2, 4], а частота ВСС — на 87% в сравнении с 1977-1984гг. [2]), что достигнуто в результате не только медикаментозной терапии ХСН, но и внедрения имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД) и ресинхронизирующих устройств с функцией дефибрилляторов (CRT-D).

По данным пилотного европейского регистра кардиомиопатий 2016г, ИКД имплантированы 36,7% пациентов с ДКМП, в т.ч. 28,0% — с целью первичной профилактики ВСС [5]. Показаниями к имплантации ИКД на сегодня являются: 1) в рамках вторичной профилактики ВСС — фибрилляция желудочков (ФЖ)/желудочковая тахикардия (ЖТ) в анамнезе (класс рекомендаций I, уровень доказательности A) и гемодинамически хорошо переносимая стабильная ЖТ (IIa B); 2) в рамках первичной профилактики — фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) менее 35% на фоне оптимальной терапии в сочетании с 2-3 ФК ХСН по NYHA (IV) или 1ФК (IIb C), ожидание трансплантации сердца вне клиники (IIa C), [6]. Вместе с тем, данные об эффективности ИКД/CRT-D у пациентов с ДКМП весьма противоречивы.

Conclusion. In DCM patients, implanting of ICD/CRT-D was performed with acknowledged additional criteria (genetic or mixed DCM etiology, lower EF and worse response to treatment); due to more effective ICD therapy, the values of mortality, “death+transplantation” and SCD were not higher than in less severe patients with no such devices. Proper shocks developed in patients with significantly higher EF. As an independent SCD risk factor and a criteria for patients selection to defibrillator implantation, genetic origin of DCM should be used, especially if comorbid with myocarditis. As the predictors for benign outcome — absence of non-sustained ventricular tachycardia, lower QRS voltage, signs of LV hypertrophy on ECG. An algorithm proposed of DCM patients selection for ICD treatment.

Russ J Cardiol 2018, 2 (154): 67–79

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-2-67-79>

Key words: dilation cardiomyopathy, myocarditis, sudden death, cardioverter-defibrillator, ventricular tachycardia.

¹V.N. Vinogradov Faculty Clinics of Therapy, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health, Moscow; ²V.B. Petrovskiy Russian National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia.

В исследовании SCD-HeFT у больных с неишемической ХСН и ФВ не более 35% установлено достоверное снижение общей смертности в результате ИКД-терапии в сравнении с плацебо и амиодароном [7]. В недавнем исследовании, включавшем 853 больных с ДКМП, ИКД-терапия явилась наиболее мощным предиктором благоприятного прогноза в отношении как смерти от ХСН/трансплантации (HR 0,375, $p<0,001$), так и частоты данных событий в сочетании с ВСС (HR 0,08, $p<0,05$), [4]. В нашумевшем исследовании 2016г DANISH, к которому мы еще вернемся, достоверное влияние ИКД на общую смертность отмечено лишь у “молодых” больных, моложе 68 лет [8], однако целая серия последующих мета-анализов исследований DANISH, DEFINIT и ряда других подтвердила эффективность ИКД в снижении смертности и ВСС при ДКМП, лишь в одном из них подтверждено значение возраста [9-12]. Следует отметить, что в исследование DANISH включались также пациенты с гипертонической и клапанной (неишемической!) этиологией, что никак не соответствует понятию об истинной ДКМП.

В целом, польза ИКД при ДКМП доказана, однако очевидна необходимость поиска дополнительных (помимо ФВ ЛЖ) критериев отбора пациентов на ИКД-терапию. При мета-анализе исследований 12 предложенных ранее предикторов ВСС на большой популяции больных с ДКМП (более 6000) не установлено ценности ни одного из вегетативных тестов [13]. Сообщениям о высокой прогностической значимости параметров автономной модуляции (deceleration capacity, DC) одних авторов [14] противостоят данные других об отсутствии у них преимуществ по сравнению с ФВ [15]. Очевидно, что проблемы стратификации риска ВСС вытекают из выраженной неоднородности “неишемической ДКМП”.

В 2011г нами введен термин “синдром ДКМП” [16], который применяется и в документах европейских экспертов (2016, [17]) и подчеркивает необходимость дифференцированного подхода к этим больным. Уточнение этиологии синдрома ДКМП представляется одним из главных путей улучшения отбора на ИКД. Элементы этиологического подхода уже нашли отражение в рекомендациях по профилактике ВСС [6]: в качестве самостоятельных показаний к имплантации ИКД, в т.ч. у больных с синдромом ДКМП, рассматриваются мутации в гене ламина, нейротоническая (1 типа), поясно-конечностная 1В дистрофия с показаниями к стимуляции и желудочковыми аритмиями (IIa B), саркоидоз и гигантоклеточный миокардит с нестабильной ЖТ/ клинической смертью (IIb C); при миокардите показания к ИКД рекомендуется рассматривать после разрешения острого эпизода (IIa C).

Таким образом, изучение эффективности кардиовертеров при синдроме ДКМП различной этиологии и выделение новых критериев отбора на терапию является высоко актуальной задачей.

Целью настоящего исследования было оценить непосредственную эффективность имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД) и комбинированных устройств (CRT-D), их влияние на частоту внезапной смерти и общую летальность у больных с синдромом ДКМП и уточнить критерии отбора на имплантацию данных устройств.

Материал и методы

Пациенты, включенные в исследование. В исследование вошли 220 больных с синдромом ДКМП, 151 мужчина (68,6%), от 16 лет и старше (средний возраст $47,5 \pm 12,5$, от 16 до 77 лет).

Критериями включения были дилатация ЛЖ (конечный диастолический размер, КДР, более 5,5 см) и ФВ ЛЖ менее 50%.

Критериями исключения служили инфаркт миокарда, острый коронарный синдром и инфекционный эндокардит давностью менее 6 мес., врожденные и ревматические пороки сердца (за исключением ДМПП без значимого сброса, двустворчатого аортального клапана), тиреотоксическое, гипертоническое сердце (гипертрофия ЛЖ более 14 мм), гипертрофическая кардиомиопатия, болезни накопления, верифицированные ранее болезни соединительной ткани, системные васкулиты, лимфопролиферативные заболевания, химиотерапия антрациклинами, операции на сердце давностью менее 2 мес., отказ пациента от участия в исследовании.

ХСН имелась у всех пациентов, более чем у половины бивентрикулярная: I стадии у 15 (6,8%) больных, IIa у 91 (41,4%), IIb у 106 (48,2%), III у 8 (3,6%), 1 функционального класса (ФК) у 18 больных (8,2%), 2 ФК у 59 (26,8%), 3 ФК у 112 (50,9%) и 4 ФК — у 31

(14,1%). У большинства пациентов были расширены все камеры сердца: средний КДР ЛЖ составил $6,5 [6,0; 7,1]$ см, конечный диастолический объем ЛЖ — $185 [140; 204]$ мл, систолический — $120 [92; 168]$ мл, диаметр левого предсердия — $4,8 \pm 0,8$ см, его объем — $107,0 \pm 46,4$ мл, объем правого предсердия — $76 [52; 109]$ мл, передне-задний размер правого желудочка, ПЖ — $3,2 \pm 0,8$ см. Средняя ФВ ЛЖ составила $30,3 \pm 10,1\%$, у 41 больного (18,6%) — 20% и менее, были значительно снижены другие показатели сократимости (среднее значение dP/dt $659 [535; 774,25]$ мм рт.ст., VTI $10,8 \pm 3,9$ см); у 21,8% больных выявлены локальные гипокинезы. Систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) составило в среднем $42,2 \pm 16,5$ мм рт.ст.

В группу наблюдения вошли 66 больных (30%), 47 мужчин, средний возраст $48,5 \pm 12,8$ лет, которым до включения исследование или в ходе его были имплантированы ИКД ($n=37$) или CRT-D ($n=29$), причем 60 больным (93,9%) — в качестве первичной профилактики ВСС.

Группу сравнения составили оставшиеся 154 больных (70%), 104 мужчины, средний возраст $47,1 \pm 12,4$ лет, которым не были имплантированы дефибрилляторы или ресинхронизирующие устройства. Сопоставлялась с группой наблюдения частота достижения конечных точек.

Лабораторно-инструментальное обследование было направлено на уточнение этиологии синдрома ДКМП, включало стандартные методы обследования (опрос, осмотр, ЭКГ, ЭхоКГ, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру), а также определение уровня антикардиальных антител методом ИФА (ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова), ПЦР-диагностику вирусного генома в крови и миокарде (вирусы герпеса 1,2,6 типов, зостер, Эпштейна-Барр, цитомегаловирус, парвовирус В19, энтеро/аденовирусы), тредмил-тест (5,9%), коронарографию (41,8%), МСКТ сердца (67,7%), МРТ сердца (22,3%), скintiграфию с ^{99m}Tc -МИБИ (31,4%), консультацию генетика (РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского РАМН) и ДНК-диагностику методом секвенирования по Сенгеру (21,8% и 16,8%).

Состояние коронарных артерий не оценивалось только у 16,4% больных с учетом их молодого возраста и полного отсутствия факторов риска, у остальных отсутствие гемодинамически значимых стенозов (от 50%) отмечено в 88,2% случаев; ни в одном случае коронарный атеросклероз не являлся ведущей причиной ДКМП. Морфологическое и вирусологическое исследование миокарда выполнено 84 (38,2%) больных, в том числе 52 эндомикардиальных биопсий ПЖ, 18 интраоперационных биопсий ЛЖ, 5 исследований эксплантированного сердца и 11 аутопсий. Биопсия других органов (легкие, кожа, мышцы, лимфоузлы средостения) выполнена 11 больным (5%).

Таблица 1

**Сопоставление исходных параметров и медикаментозного лечения
в группе наблюдения (в целом и в подгруппах с шоками/без) и группе сравнения**

Параметр	Группа наблюдения ^а	Оправданные шоки ^ш	Без оправданных шоков ^б	Группа сравнения ^с	p ^{нс}
Возраст, лет	48,5±12,8	44,8±14,7	49,5±12,3	47,1±12,4	нд
Срок наблюдения, мес.	21,5 [6; 42,25]	23 [10; 42]	21 [6; 46]	14,5 [5; 35,25]	нд
Первичная/генетическая природа ДКМП	62,1%	100% ^{бс}	53,7% ^{шс}	35,7% ^{бш}	<0,001
Вирус в миокарде	33,3%	33,3% ^с	33,3% ^с	65,9% ^{бш}	0,005
ФК ХСН	3 [2; 3]	3 [2; 3]	3 [2,375; 3]	3 [2; 3]	нд
Снижение вольтажа QRS	13,6%	33,6% ^{б (0,053)}	10,6% ^{ш (0,053)}	13,6%	нд
ЭКГ-признаки ГЛЖ	43,9%	16,7% ^б	56,3% ^ш	39,6%	нд
Полная блокада ЛНПГ	45,5%	45,5% ^с	45,5% ^с	14,9% ^{бш}	<0,001
Количество желудочковых экстрасистол	1194 [200; 4777]	1265 [413; 4375]	1031 [175; 4888]	456 [92,75; 2885]	0,039
Неустойчивая ЖТ	78,8%	91,7% ^с	81,5% ^с	46,1%	<0,001
Исходная ФВ ЛЖ, %	26,3±9,2	34,3±9,4 ^б	24,2±8,0 ^{шс}	30,7±10,3 ^б	0,008
Первичная ФВ ЛЖ, %	31,2±9,1	31,2±9,8 ^с	31,2±9,0 ^с	41,5±11,1 ^{бш}	<0,001
Конечная ФВ ЛЖ, %	32,1±11,0	33,3±12,8	31,7±10,5 ^с	39,1±13,5 ^б	0,002
Плохой ответ на терапию (прирост ФВ менее 5%)	30,2%	33,3%	22,2%	25,2%	нд
КДР ЛЖ, см	6,8±0,8	6,2±0,6 ^б	6,9±0,9 ^{шс}	6,5±0,8 ^б	0,049
ПЖ, см	3,4±0,8	3,4±0,7	3,4±0,8 ^с	3,1±0,8 ^б	0,025
Митральная регургитация, степень	2 [1,5; 3]	2 [2; 2,5]	2 [1,375; 3] ^с	1,5 [1; 2] ^б	0,001
СДЛА, мм рт.ст.	47,2±17,0	44,6±12,9	47,8±18,0 ^с	40,0±15,8 ^б	0,008
Ингибиторы АПФ	83,3%	91,7%	84,6%	79,9%	нд
β-адреноблокаторы	83,3%	75,0%	88,5%	77,9%	нд
Спинолактон/эплеренон	81,8%	91,7%	79,6%	83,1%	нд
Амиодарон	62,1%	66,7%	62,3%	55,8%	нд
Базисная терапия миокардита	60,6%	58,3%	61,1%	63,6%	нд

Средний срок наблюдения составил 16 [6; 37] мес. Всем больным проводилась стандартная терапия ХСН, пациентам с верифицированным по результатам морфологического/комплексного обследования миокардитом — базисная терапия (противовирусная, иммуносупрессивная, их сочетание). Исследование носило характер проспективного, нерандомизированного сопоставления двух групп (наблюдения и сравнения).

Конечные точки исследования включали общую летальность, ВСС, показатели “смерть+трансплантация”, “смерть+трансплантация+оправданные срабатывания дефибрилляторов”, оценивались также частота срабатываний дефибрилляторов и показатель “срабатывания+ВСС”.

Статистическая обработка материала проводилась с помощью программы SPSS Statistics 21. Количественные признаки представлены как $M \pm \delta$ (среднее ± одно стандартное отклонение) либо в виде медианы с указанием 1-го и 3-го квартилей. Нормальность распределения оценивалась с помощью теста Колмогорова-Смирнова, достоверность различий — с помощью критериев Стьюдента, Манна-Уитни, Уилкоксона. Различия считались значимыми при $p < 0,05$. Для оценки диагностической и прогностической значимости различных признаков использовались ROC-ана-

лиз, построение кривых дожития по Каплану-Мейеру, логистическая регрессия. Риск различных событий оценивали с помощью расчета величины относительного риска (ОР) и отношения шансов (ОШ).

Результаты

Далее будут изложены результаты оценки влияния дефибрилляторов на конечные точки исследования, а также непосредственная эффективность устройств (частота оправданных срабатываний и их результат) и факторы, ее определяющие.

Сопоставление исходных параметров в группах наблюдения и сравнения. Решение об имплантации ИКД/CRT-D в каждом случае принималось индивидуально в зависимости от наличия основных показаний (эпизоды устойчивой ЖТ/ФЖ/клинической смерти в анамнезе, ФВ, ФК ХСН, продолжительность QRS), а также ряда дополнительных факторов, которые пока не нашли отражения в рекомендациях, но усугубляли стандартные показания (подозрение на генетическую природу синдрома ДКМП, случаи кардиомиопатии/ВСС в семье, молодой возраст, выраженное и стойкое снижение ФВ, обмороки, пробежки неустойчивой ЖТ на фоне оптимальной терапии, наличие показаний к постоянной стимуляции).

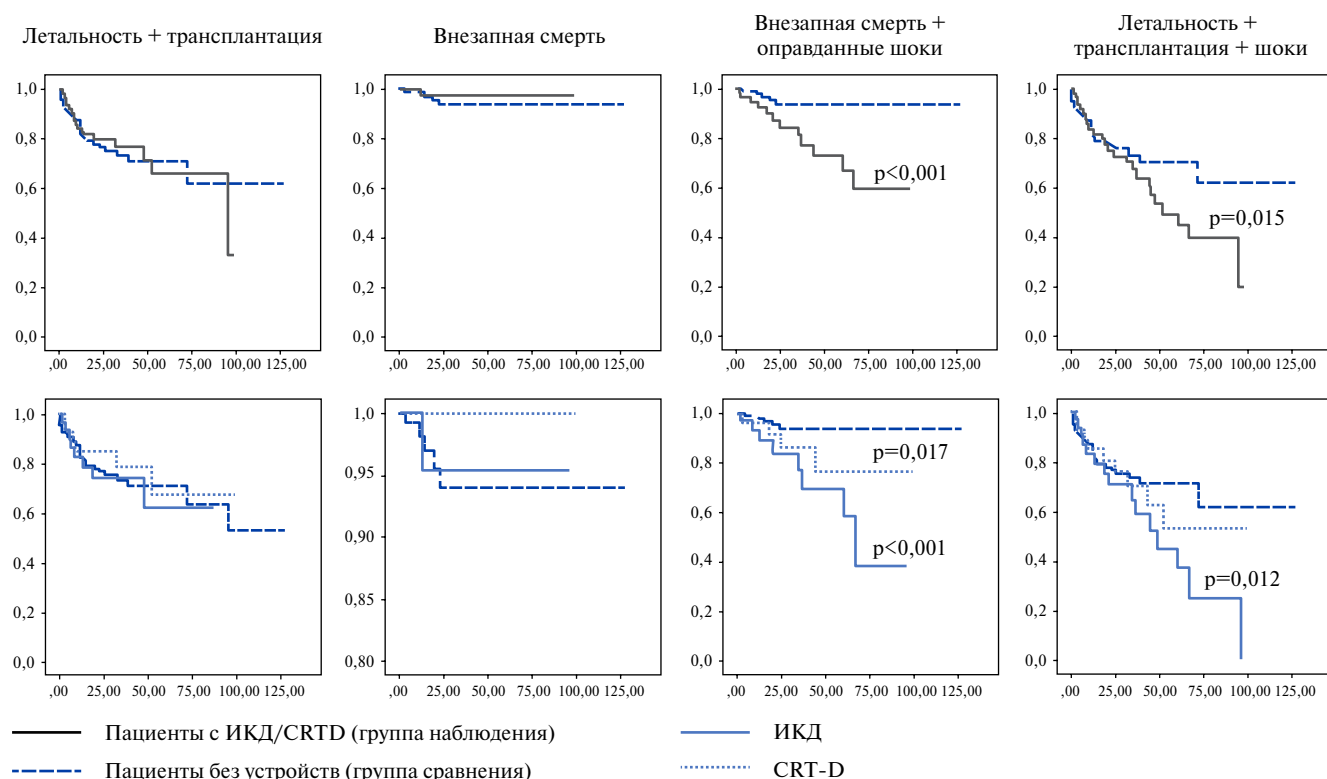


Рис. 1. Частота достижения конечных точек исследования в группах сравнения и наблюдения (с имплантированными устройствами).

Отказ от имплантации с целью первичной профилактики ВСС у больных с исходной ФВ менее 35% был связан с перспективами регресса синдрома ДКМП/возрастанием ФВ выше 35%, отсутствием дополнительных факторов риска ВСС, наличием противопоказаний (внутрисердечный тромбоз, инфекции, ожидаемая продолжительность жизни существенно меньше одного года), отказом больного, выполнением трансплантации сердца, в ряде случаев — отсутствием устройств либо квот на их имплантацию. Один пациент из группы сравнения имел показания к вторичной профилактике ВСС (пароксизмы устойчивой ЖТ на фоне терапии амиодароном и β -блокаторами), однако от замены кардиостимулятора на ИКД отказывался. Во всех остальных случаях вторичная профилактика осуществлялась с помощью устройств.

В результате такого индивидуализированного подхода группы наблюдения и сравнения отличались по ряду исходных параметров: прежде всего это касается этиологии синдрома ДКМП и выраженности структурно-функциональных нарушений. У пациентов с имплантированными устройствами достоверно чаще встречались первичные/генетически детерминированные формы ДКМП и их сочетания с миокардитом (62,1%), в то время как в группе сравнения преобладал изолированный миокардит (64,3%). У больных с устройствами оказалась достоверно

меньше не только исходная ФВ, но и ФВ на фоне лечения (первичная — в среднем через 6 мес., и конечная — к концу срока наблюдения), они имели также достоверно большие исходный КДР ЛЖ, размеры ПЖ, СДЛА и степень митральной регургитации (табл. 1). Кроме того, в группе наблюдения отмечена достоверно большая частота желудочковых экстрасистол (ЖЭ) и количество больных, имевших эпизоды неустойчивой ЖТ. Частота назначения основных кардиотропных препаратов и базисной терапии миокардита достоверно не различалась.

Следует отметить, что исходно большая выраженность структурно-функциональных изменений и желудочковых аритмий не являлась специальным критерием отбора пациентов на имплантацию устройств, различия по характеру ответа на комплексное лечение проявлялись уже в процессе наблюдения; тем не менее, эти различия (и перспективы ответа на терапию) учитывались, в итоге группы наблюдения и сравнения оказались не вполне сопоставимы по тяжести, что необходимо учитывать при сравнении исходов лечения. Полностью рандомизированное распределение пациентов по группам наблюдения и сравнения представлялось неэтичным с учетом установленных ранее преимуществ ИКД и действующих на сегодня рекомендаций по их имплантации, которые мы стремились соблюдать.

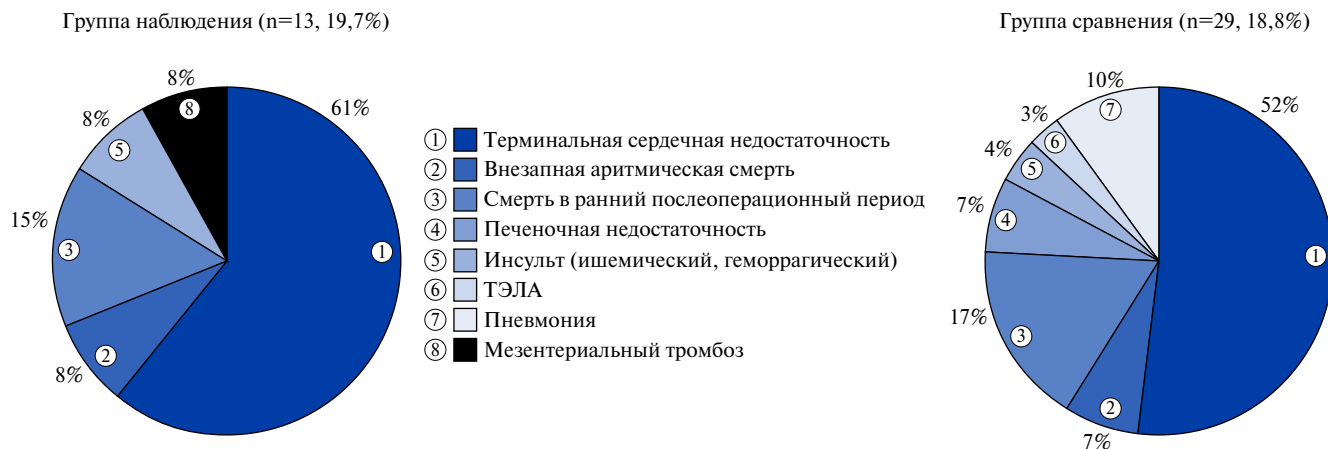


Рис. 2. Непосредственные причины смерти в группах наблюдения и сравнения.

Влияние ИКД/CRT-D на частоту ВСС, летальность и другие конечные точки. Сопоставление частоты достижения различных конечных точек исследования в группах наблюдения и сравнения представлено на рис. 1. Достоверных различий по летальности (19,7% v 18,8%), показателю “смерть+трансплантация” (22,7% v 20,8%) и частоте ВСС (1,5% v 3,2%) между двумя основными группами, а также пациентами с ИКД, CRT-D и без устройств не отмечено, хотя имелась тенденция к меньшей частоте ВСС у пациентов с дефибрилляторами. При раздельном анализе у пациентов от 60 лет и старше и более молодых достоверного влияния устройств на летальность, ВСС и показатель “смерть+трансплантация” также не отмечено.

В то же время, при оценке показателя “ВСС+оправданные шоки дефибрилляторов” выявлены достоверно более высокая частота событий как в группе наблюдения в целом, так и в группах ИКД и CRT-D по отдельности. Безусловно, нельзя расценивать частоту оправданных срабатываний дефибрилляторов как прямой эквивалент ВСС (поскольку часть купированных аппаратами эпизодов ЖТ и даже ФЖ могла закончиться спонтанным восстановлением синусового ритма), однако в значительной степени количество шоков отражает реальный риск ВСС и является наиболее близким к истинной ВСС суррогатным показателем.

Соответственно, частота достижения суммарной конечной точки “смерть+трансплантация+оправданные шоки” оказалась достоверно больше у пациентов с дефибрилляторами (36,4% v 20,8%). На последних (правых) графиках можно видеть, какова приблизительно была бы реальная летальность в группе наблюдения при отказе от имплантации аппаратов. Эти данные свидетельствуют о том, что устройства были имплантированы именно тем пациентам, которые в них в наибольшей степени нуждались, что и позво-

лило выровнять показатели летальности и ВСС у исходно более тяжелых больных с более легкими пациентами из группы сравнения. Необходимо также отметить, что расхождение кривых началось после двух лет наблюдения: это говорит о необходимости долгосрочной оценки эффективности ИКД/CRT-D. Частота оправданных срабатываний у пациентов с CRT-D оказалась ниже, чем у больных с ИКД, что может быть связано с возрастанием сердечного выброса за счет эффективной ресинхронизации.

При сопоставлении непосредственных причин смерти в группах наблюдения и сравнения отмечено более явное преобладание терминальной ХСН у пациентов с устройствами (рис. 2). ВСС встречалась в обеих группах в равной пропорции — однако в группе наблюдения это была единственная больная с терминальной ХСН, у которой не только ИКД, но и наружный дефибриллятор в сочетании с полным комплексом реанимационных мероприятий оказались бессильны в купировании рецидивирующей ЖТ с трансформацией в ФЖ; в данном случае смерть лишь условно может быть классифицирована как внезапная, в то время как у двух пациентов без устройств это была истинная ВСС в отсутствие врачей, реанимация не проводилась.

Большая доля тромбоэмболических осложнений в группе наблюдения не была непосредственно связана с имплантированными устройствами — в одном случае это был ишемический инсульт вследствие тромбоза протезированного клапана сердца на фоне неадекватной антикоагулянтной терапии, в другом — мезентериальный тромбоз предположительно вследствие эмболии из ушка левого предсердия на фоне приема антикоагулянтов и в отсутствие срабатывания ИКД. В обеих группах пациенты погибали в ранний послеоперационный период (после операции обратного ремоделирования сердца, репротезирования клапана, трансплантации сердца, экстренного вме-

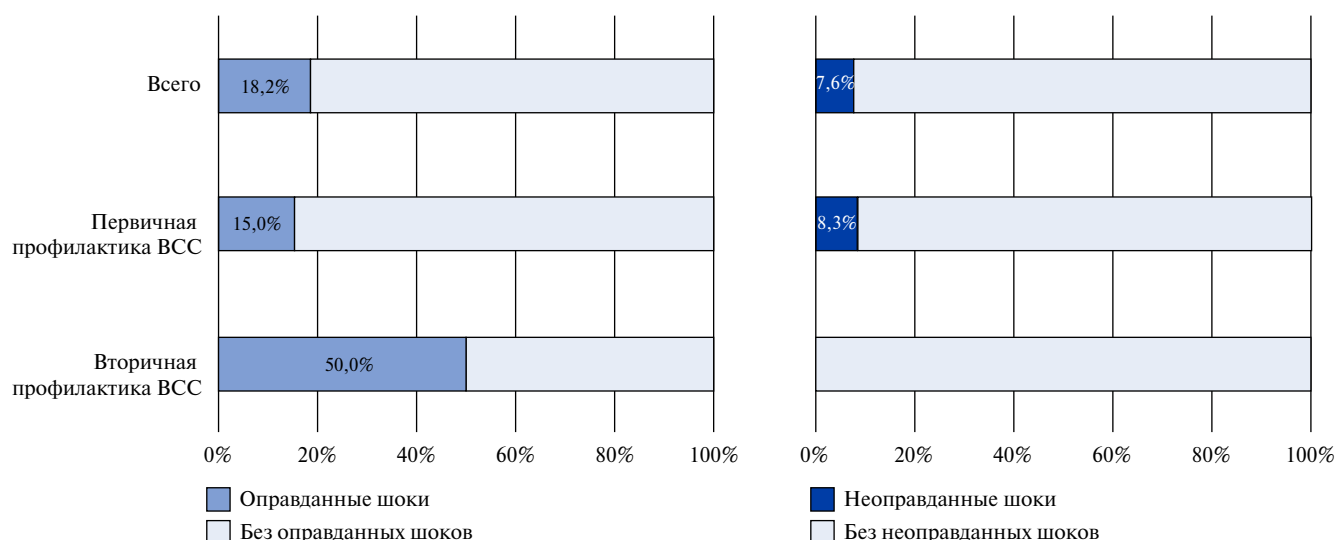


Рис. 3. Частота оправданных и неоправданных срабатываний дефибрилляторов в группе наблюдения.

шательства по поводу желудочного кровотечения). Трансплантация сердца выполнена 7 больным, в т.ч. двоим с имплантированными устройствами; двое погибли в раннем послеоперационном периоде от осложнений. В целом спектр причин смерти у больных группы сравнения оказался более разнообразным, что может быть обусловлено большей их численностью.

Частота, причины и предикторы оправданных срабатываний дефибрилляторов. При оценке непосредственной эффективности дефибрилляторов в группе наблюдения установлена максимальная частота развития оправданных эффективных шоков в подгруппе пациентов, которым проводилась вторичная профилактика ВСС — 50% (рис. 3). В подгруппе первичной профилактики ВСС частота оправданных шоков составила 15,0%, суммарная частота срабатывания у всех пациентов в группе наблюдения — 18,2%. Нельзя исключить срабатывание аппаратов у части пациентов, погибших от терминальной ХСН (в т.ч. вне стационара) в агональный период, однако подобные шоки, если они и были, не могли изменить исхода. Во всех зарегистрированных случаях отмечалось развитие ЖТ, в т.ч. с последующей трансформацией в ФЖ, ни разу эпизод не был эффективно устранен с помощью антитахикардической стимуляции (у части больных она вызывала нарастание частоты ЖТ и была отключена).

В большинстве случаев были установлены непосредственные причины (провокаторы) оправданных шоков: присоединение к стабильной генетической кардиомиопатии (некомпактному миокарду) активного миокардита либо обострение хронического миокардита, экстренная абдоминальная операция, значительная физическая (расчистка снега) либо психоэмоциональная нагрузка, длительное пребывание

в душе, неоправданная отмена амиодарона (в т.ч. с заменой на дигоксин), назначение препаратов с потенциальным проаритмическим действием (пропринозин). Лишь в трёх случаях аритмическое событие возникло на фоне выраженного прогрессирования ХСН, у одного из пациентов развитие электрического шторма стало основным показанием к экстренной трансплантации сердца.

С целью выявления предикторов оправданных срабатываний дефибрилляторов проведено сравнение различных параметров у больных с шоками и без них (см. табл. 1, 3-й и 4-й столбцы). Вопреки возможным ожиданиям, низкая ФВ не только не являлась фактором риска развития ЖТ/ФЖ, но и оказалась достоверно выше у пациентов с оправданными шоками в сравнении с больными без таковых, причем среднее значение ФВ у больных без шоков оказалось ниже 25%. Соответственно, у больных с шоками оказались достоверно меньше КДР ЛЖ и размер ПЖ, имелась тенденция к более низкому СДЛА. Т.е. по всем основным структурно-функциональным параметрам пациенты с шоками оказались существенно легче.

Не отмечено значимых различий по ФК ХСН, количеству ЖЭ, частоте выявления неустойчивой ЖТ, вирусного генома в миокарде, а также частоте назначения основных кардиотропных препаратов (включая β-блокаторы и амиодарон). У больных, развивших ЖТ/ФЖ, несколько чаще отмечался плохой непосредственный ответ на лечение (прирост ФВ менее чем на 5%), однако различия не достигли степени достоверности. В результате исходная разница по ФВ к концу срока наблюдения практически нивелировалась, различий по конечной ФВ не было.

Фактически единственным параметром, по которому пациенты с шоками и без них достоверно отли-

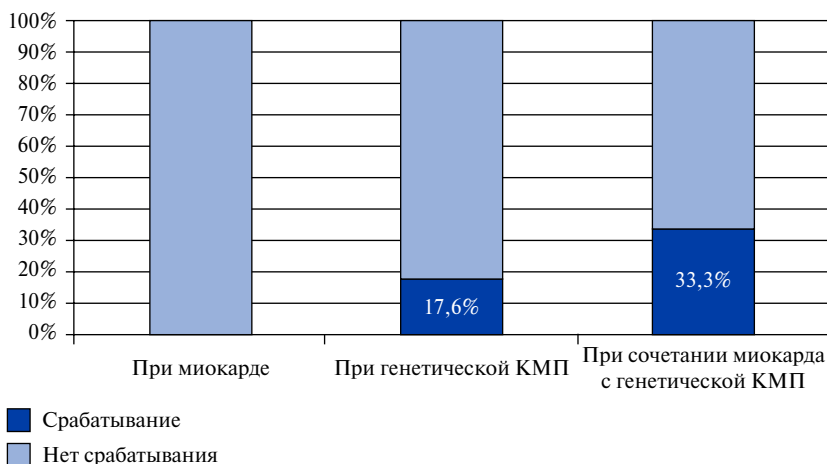


Рис. 4. Частота оправданных срабатываний дефибрилляторов в зависимости от этиологии синдрома ДКМП (справа — ЭКГ больной со смешанной природой ДКМП).

чались друг от друга, была нозологическая природа синдрома ДКМП: у пациентов, развивших ЖТ/ФЖ в процессе наблюдения, в 100% случаев регистрировалась генетическая составляющая ДКМП (как единственная причина или в сочетании с другими причинами), в то время как у больных без шоков она диагностирована лишь в 53,7% ($p=0,002$). В качестве генетических причин ДКМП у больных с устройствами верифицированы миодистрофия Эмери-Дрейфуса ($n=1$), десминопатия ($n=2$), мутация в гене дистобревина ($n=1$), неуточненная миопатия ($n=1$), синдром некомпактного миокарда ($n=23$), в т.ч. при АДПЖ ($n=1$), TTR-амилоидоз ($n=1$). В одном случае диагностирована неуточненная семейная ДКМП, еще у 11 больных на основании исключения известных причин — первичная ДКМП неустановленной природы (идиопатическая).

Важно подчеркнуть, что на момент принятия решения об имплантации ИКД/CRT-D точный генетический диагноз был установлен лишь у единичных больных. Тем не менее, несомненная генетическая составляющая синдрома ДКМП служила дополнительным веским аргументом в пользу имплантации. У больных с изолированным миокардитом (по поводу которого в большинстве случаев проводилась активная базисная терапия) эпизодов оправданного срабатывания дефибрилляторов не отмечено ни разу (рис. 4). При изолированной генетической природе ДКМП шоки развились у 17,6% больных, однако наибольшая частота срабатываний (33,3%) отмечена у больных с присоединением миокардита к генетической ДКМП.

При сравнении пациентов с шоками и без них выявлены также достоверные (или близкие к таковым) различия по двум ЭКГ-признакам (табл. 1): у больных с шоками в 3 раза чаще регистрировалось снижение вольтажа комплекса QRS и в 3 раза реже —

признаки гипертрофии ЛЖ. Несомненно, эти признаки связаны с первичным генетическим дефектом как ведущим фактором диффузной утраты массы рабочего миокарда. Одна из типичных ЭКГ, “угрожающих” развитием аритмических событий, представлена в правой части рисунка 4. Более высокая ФВ и меньшие размеры желудочков у подобных больных, конечно, не являются сами по себе неблагоприятным прогностическим фактором, но лишь отражают более медленное прогрессирование систолической дисфункции у многих “генетических” больных. При этом высокая аритмогенность обусловлена первичным дефектом белков кардиомиоцитов и может бурно проявляться при одновременном развитии миокардита у такого больного.

Частота и причины неоправданных срабатываний дефибрилляторов. Неоправданные срабатывания дефибрилляторов развились в целом у 7,6% больных (рис. 3), ни разу — в подгруппе вторичной профилактики ВСС. В двух случаях неоправданные шоки были связаны с переломом электродов, в остальных — с развитием мерцательной тахикардии, в т.ч. на фоне амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза, что потребовало соответственно замены электродов, усиления антиаритмической/урежающей ритм терапии и тиреостатического лечения. Ни в одном случае неоправданные шоки не стали причиной отключения дефибриллятора.

Критерии отбора пациентов с синдромом ДКМП на имплантацию дефибрилляторов. Исследование подтвердило целесообразность и высокую эффективность имплантации дефибрилляторов с целью вторичной профилактики ВСС. Наибольший интерес представляло выделение возможных предикторов эффективности ИКД-терапии в профилактике ВСС и летальности в целом и критериев отбора на имплантацию с целью первичной профилактики ВСС. При

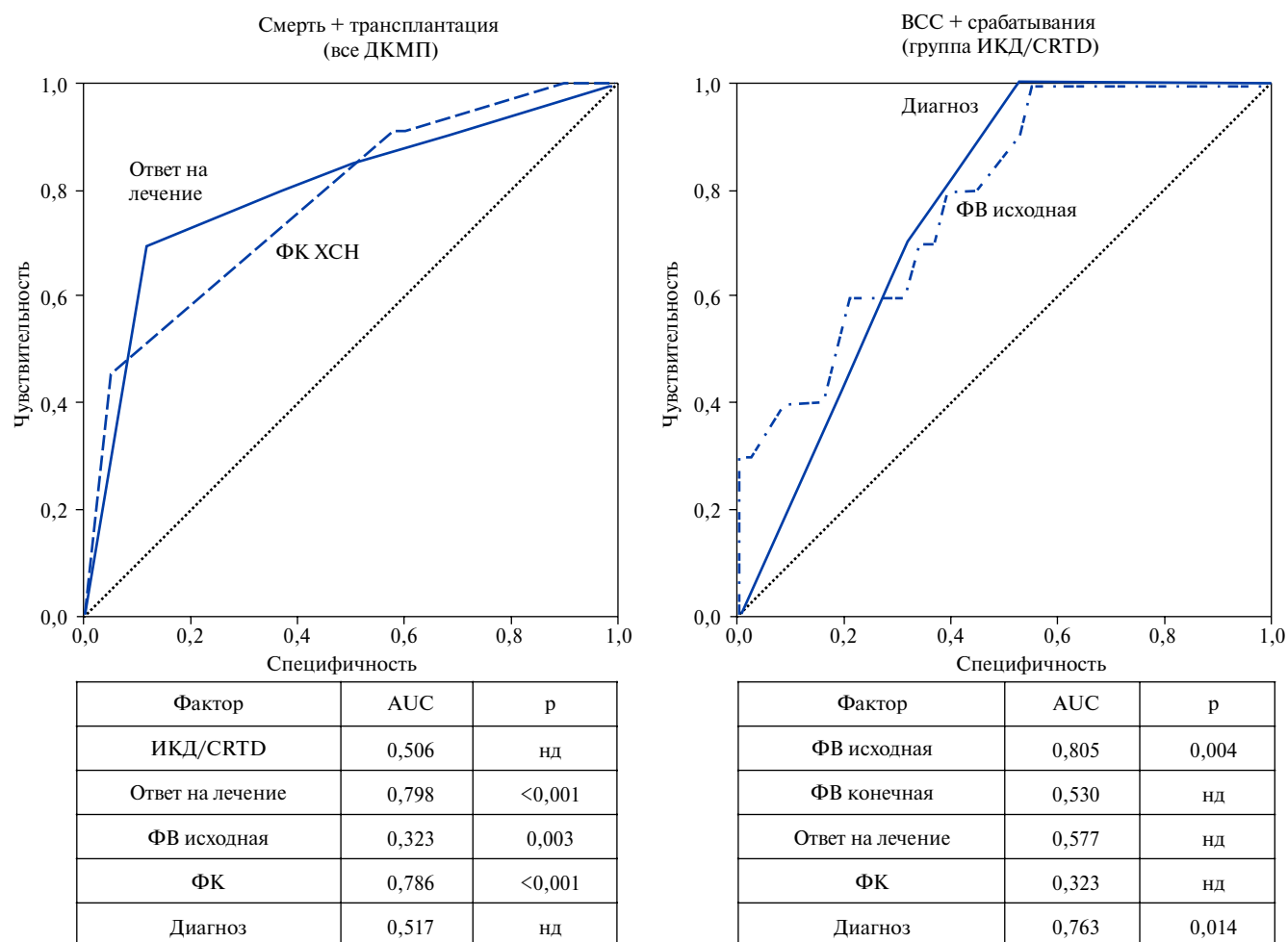


Рис. 5. ROC-анализ значимости различных предикторов фатальных и аритмических событий у больных с синдромом ДКМП.

сравнении различных параметров у больных с шоками и пациентов группы сравнения (табл. 1) вновь (как и при сравнении внутри группы наблюдения) обращает на себя внимание несколько большая выраженность структурно-функциональных изменений при достоверно меньшем числе генетических форм у больных без устройств. Различия, которые исходно представлялись значимыми, но оказались недостоверными у пациентов с шоками и без них (частота неустойчивой ЖТ, число ЖЭ в сутки), требовали дальнейшего анализа.

ROC-анализ показал (рис. 5), что у больных ДКМП в целом наиболее значимыми предикторами неблагоприятного исхода (смерть/трансплантация) являются исходный ФК ХСН и непосредственный ответ на лечение (прирост ФВ), т.е. прогноз определяется в первую очередь успешностью лечения ХСН. Хороший ответ мог наблюдаться у больных с миокардитом и исходно низкой ФВ, в связи с чем она сама по себе и не сыграла решающей роли в прогнозе. В то же время, исходно большая ФВ у пациентов с устройствами ассоциировалась с большей частотой

срабатывания, ее динамика в процессе лечения и конечное значение не играли существенной роли в частоте ВСС и шоков. В группе сравнения исходная и конечная ФВ, ответ на лечение также не ассоциировались с развитием ВСС (AUC <0,3-0,5), недостаточной значимостью обладал и ФК ХСН (AUC 0,627, $p > 0,05$). Наиболее значимым предиктором ВСС/оправданных шоков по данным ROC-анализа оказался нозологический диагноз.

В завершение анализа определена предсказательная ценность возможных предикторов оправданного срабатывания дефибрилляторов (табл. 2). Высокой достоверной предсказательной ценностью обладали лишь первичная/генетическая природа ДКМП (максимальная чувствительность и отрицательная предсказательная ценность, ОШ более 10), сочетание генетической кардиомиопатии и миокардита (специфичность более 80%, ОШ более 7) и желудочковые нарушения ритма: не только устойчивая ЖТ/ФЖ в анамнезе, но и наличие неустойчивой ЖТ (100% чувствительность и отрицательная предсказательная ценность). Частая ЖЭ как предиктор не имела боль-

Таблица 2

**Прогностическая значимость возможных предикторов
оправданного срабатывания дефибрилляторов у больных с синдромом ДКМП**

Возможный предиктор	Чувствительность	Специфичность	Полож. предск. ценность	Отриц. предск. ценность	ОР (95% ДИ)	ОШ (95% ДИ)
3-4 ФК ХСН	70,6%	35,5%	8,4%	93,5%	1,09 (0,79-1,51)	1,32 (0,45-3,89)
ФВ менее 35%	58,3%	20,4%	13,7%	68,8%	0,73 (0,45-1,20)	0,36 (0,10-1,35)
ФВ менее 26%	16,7%	51,9%	7,1%	73,7%	0,35 (0,09-1,26)	0,22 (0,04-1,08)
Плохой ответ на лечение	41,2%	74,8%	14,9%	92,2%	1,64 (0,87-3,07)	2,08 (0,74-5,83)
Первичная/генетическая (в т.ч. микст) природа ДКМП	94,1%	60,6%	16,7%	99,2%	1,58 (1,36-1,84)	10,93 (1,43-83,52)
Сочетание генетической КМП и миокардита	64,7%	80,8%	22,0%	96,5%	3,37 (2,15-5,28)	7,71 (2,69-22,12)
Устойчивая ЖТ/ФЖ в анамнезе	33,3%	98,1%	80,0%	86,9%	18 (2,20-147,02)	26,5 (2,62-268,05)
Неустойчивая ЖТ	100%	22,6%	22,6%	100%	1,43 (1,24-1,66)	бесконечность
ЖЭ более 1000/сутки	58,3%	50,0%	25,0%	76,7%	1,17 (0,67-2,04)	1,4 (0,39-5,06)
Снижение вольтажа QRS	30,8%	86,5%	13,3%	92,8%	1,75 (0,69-4,42)	1,98 (0,60-6,53)
Отсутствие признаков гипертрофии ЛЖ (ЭКГ)	76,5%	44,1%	10,7%	95,6%	1,37 (1,02-1,83)	2,56 (0,81-8,15)

ших преимуществ, однако подтверждены высокая отрицательная предсказательная ценность снижения вольтажа QRS и отсутствия признаков гипертрофии ЛЖ на ЭКГ. При этом, даже выраженное (менее 26%) снижение ФВ само по себе не играло существенной роли в предсказании оправданных шоков.

Следует отметить, что все пациенты с устойчивой ЖТ или ФЖ в анамнезе имели генетическую составляющую синдрома ДКМП, которая у 80% из них сочеталась с миокардитом. Таким образом, оба наиболее значимых предиктора ВСС и оправданных срабатываний дефибрилляторов (первичная/генетическая природа ДКМП и устойчивая ЖТ/ФЖ в анамнезе) встречались у одних и тех же больных, однако методом логистической регрессии установлена независимая статистическая значимость обоих предикторов ($p < 0,05$). Эти данные дают основания для разработки нового алгоритма отбора на ИКД-терапию пациентов с ДКМП.

Обсуждение

Настоящее исследование, подводящее предварительные итоги почти 10-летнего наблюдения за больными ДКМП с имплантируемыми устройствами, оказалось на волне интереса к проблеме, вызванной публикацией результатов исследования DANISH в августе 2016г. Наши данные подтвердили, что пациенты с ДКМП умирают преимущественно от терминальной ХСН и ее осложнений, частота ВСС в группе сравнения (154 больных без дефибрилляторов) составила у нас лишь 3,2% (в исследовании DANISH — 8,2% в группе контроля, но более чем за 5 лет наблюдения, [8]). В то же время, частота оправданных срабатываний ИКД/CRT-D достигла 18,2% (15,0%

в группе первичной профилактики ВСС) за 16 мес. наблюдения. В исследовании DANISH частота развития оправданных шоков составила 11,5%, еще у 17,4% больных эпизоды устойчивой ЖТ/ФЖ были купированы с помощью антиаритмической стимуляции (суммарно 28,9%).

Трудно представить, что столь высокий процент купирования потенциально фатальных аритмий (в т.ч. ФЖ) не дает никакого снижения летальности. Действительно, при более детальном анализе авторы исследования DANISH выделили значительную группу больных, у которых различия по общей смертности с группой контроля оказались достоверными, — это пациенты моложе 68 лет (особенно — моложе 59 лет). Кроме того, преимущества ИКД-терапии оказались более очевидны при исходном уровне NT-proBNP менее 1177 пг/мл, при ФВ от 25% и выше, т.е. у больных, имевших меньше шансов умереть от терминальной ХСН.

В нашей работе возраст не сыграл такой роли, однако имелись существенные исходные различия — пациенты из группы дефибрилляторов были достоверно тяжелее по всем основным структурно-функциональным параметрам. Тем не менее, по летальности они сравнивались с группой сравнения. Мы не считали этичным вслепую создавать группу контроля, имеющую показания к имплантации ИКД класса IA, и с самого начала отбирали на имплантацию пациентов, имевших, на наш взгляд, дополнительные (к ФВ менее 35%) факторы риска ВСС. Высокая (в сравнении с ВСС) частота срабатываний свидетельствует о правильности проведенного отбора и позволила нам проанализировать дополнительные предикторы ВСС.

В публикациях последних лет делаются попытки выделить не только факторы риска ВСС, но и новые предикторы успешности ИКД-терапии. Напрашивалась необходимость установить влияние возрастания ФВ (единственный утвержденный критерий отбора на ИКД!) на эффективность устройств — однако в нескольких независимых исследованиях, в т.ч. DEFINITE (449 больных) и марбургском исследовании (123 больных), показано, что частота срабатываний ИКД не снижается даже при возрастании ФВ, хотя летальность при этом падает [18, 19]. Эти данные представляют собой оборотную сторону исследования DANISH — как прогрессирование ХСН, так и ее успешное лечение существенно не влияют на аритмогенез при ДКМП и делают оправданным продолжение ИКД-профилактики в том числе и у больных с хорошим ответом на терапию ХСН. В нашей работе непосредственный ответ на лечение также не имел высокой значимости в предсказании оправданных срабатываний дефибрилляторов.

Другим кандидатом на роль предиктора ИКД стало отсроченное накопление гадолиния (late gadolinium enhancement, LGE) в миокарде желудочков при МРТ. Группой D. Corrado установлена четкая и независимая от ФВ ассоциация феномена LGE с развитием серьезных аритмических событий (устойчивая ЖТ, ФЖ, прерванная и состоявшаяся ВСС) у больных с неишемической ДКМП (ОШ 4,17; 95% ДИ 1,56–11,2, $p=0,005$, [20]). У 87 больных с последующей имплантацией ИКД установлена предсказательная ценность LGE в отношении мономорфной ЖТ, особенно при трансмуральном контрастировании базальных отделов [21]. Показано прогностическое значение LGE не только в отношении общей летальности при ДКМП [22], но именно в отношении ВСС, а также оправданных срабатываний дефибриллятора [23], причем значимость LGE сохраняется и у больных с умеренно сниженной ФВ (более 35%), [24]. Мы оценивали отсроченное накопление контрастного препарата с помощью МСКТ лишь у 17 человек, различий по частоте шоков не выявлено, необходимо провести анализ у большего числа больных.

Авторы мета-анализа 2017г по LGE при ДКМП справедливо ставят два вопроса [25]: может ли наличие LGE быть критерием отбора на ИКД-терапию, независимо от ФВ, и может ли отсутствие LGE быть основанием для отказа от ИКД у больных с ФВ менее 35%? Группа европейских экспертов по болезням миокарда под руководством E. Arbustini склоняется к тому, чтобы дать положительный ответ как минимум на первый вопрос [26]: детально анализируя существующие рекомендации по профилактике ВСС при ДКМП, они “превышают показания” по двум направлениям — рассматривают в качестве самостоятельного критерия отбора на ИКД выявление фено-

мена LGE, а также отягощенного по ВСС семейного анамнеза, семейной формы ДКМП либо патогенной мутации. Однако исследований, подтверждающих этот выбор, пока нет.

Главным выводом нашего исследования представляется выделение генетической природы ДКМП (изолированной или в сочетании с миокардитом), а также первичной ДКМП (когда все возможные причины исключены, и убедительных данных в пользу генетической природы также нет, хотя она предполагается) в качестве независимого, в т.ч. от величины ФВ, и достоверного предиктора оправданных срабатываний дефибрилляторов и, соответственно, возможного критерия отбора на ИКД-терапию. Лишь для немногих генетических форм ДКМП сегодня существуют специальные рекомендации по отбору на ИКД — наши данные говорят о том, что важен сам факт наличия генетической составляющей (хотя, несомненно, при выявлении патогенной мутации прогноз в отношении ВСС может стать более точным). Из наиболее очевидных указаний не генетическую (хотя бы и неустановленную) природу ДКМП следует назвать случаи ВСС/кардиомиопатии в семье, выявление некомпактного миокарда, периферической (скелетной) миопатии и/или повышенного уровня КФК в крови.

Основную сложность представляет выявление первичной/генетической природы ДКМП у больных без этих указаний. Даже у пациентов с верифицированным с помощью биопсии миокардитом очень непросто бывает исключить наличие генетической неполноценности миокарда. Особенно это касается больных с некомпактным миокардом, толщина которого может не достигать диагностически значимой величины. В этом случае оправдан диагноз “повышенная трабекулярность ЛЖ”, которая может свидетельствовать как о первичном генетическом дефекте, так и вторичной гипертрофии трабекул у больных с тяжелой систолической дисфункцией.

Сомнения в подобном случае должны, на наш взгляд, решаться в пользу потенциально более опасной первичной природы некомпактности, которую на сегодня может окончательно подтвердить лишь выявление патогенной мутации. Эффективность генетической диагностики при синдроме некомпактного миокарда достаточно высока (около 30% по данным лаборатории РНЦХ), однако отрицательный результат ни в коей мере не исключает диагноза. Гораздо в большей степени это касается ДКМП в целом, при которой лишь наличие определенных “красных флагов” (зацепок для генетика) дает основания для проведения ДНК-диагностики, поскольку потенциально за развитие синдрома ДКМП могут быть ответственны мутации более чем в 100 генах, каждая из которых встречается редко. Секвенирование нового поколения также не решает этой про-

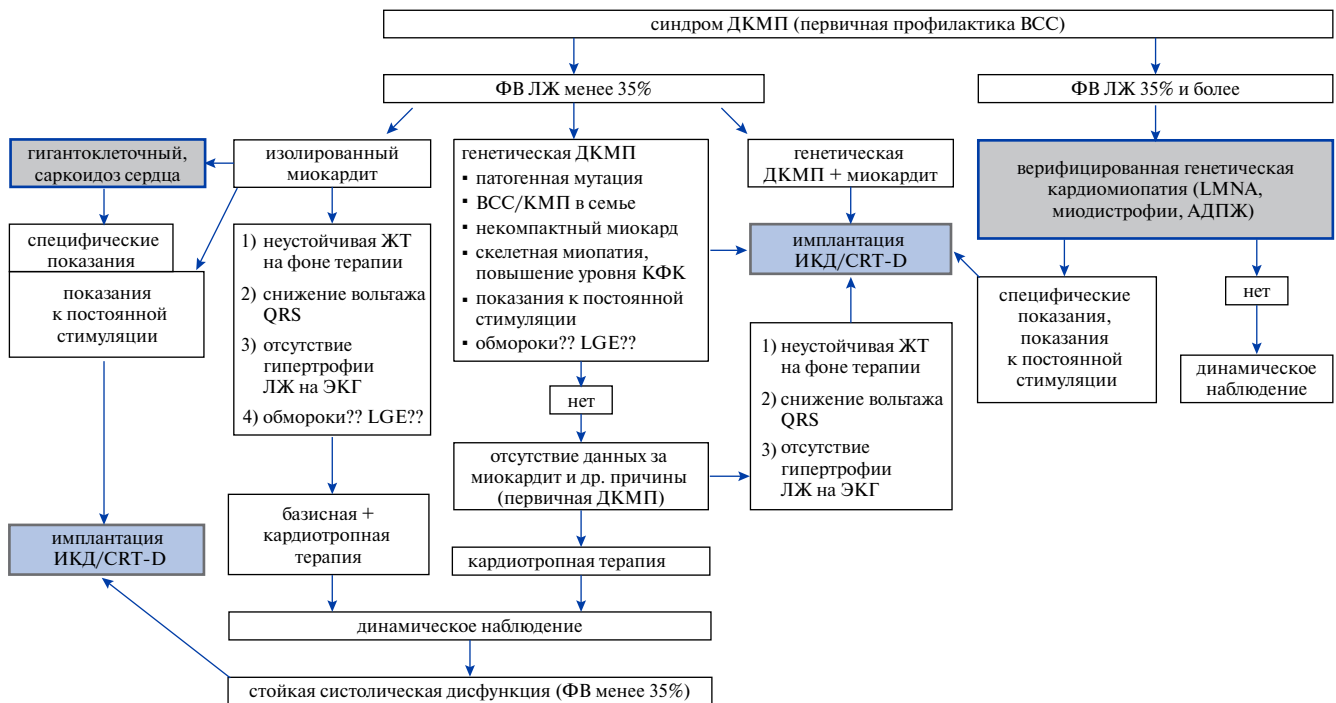


Рис. 6. Алгоритм отбора пациентов с синдромом ДКМП на имплантацию дефибрилляторов с целью первичной профилактики ВСС.

блемы в связи с непреодолимой сложностью интерпретации результатов.

Алгоритм отбора на ИКД-терапию с целью первичной профилактики ВСС. На сегодня подход к отбору больных с ДКМП на первичную ИКД-профилактику ВСС представляется нам следующим (рис. 6). Первичным критерием, за исключением случаев верифицированных генетических кардиомиопатий, остается исходная ФВ менее 35%. Следующим шагом является нозологическая диагностика (отсылаем читателя к нашим подробным публикациям на эту тему, [27]). Генетическая кардиомиопатия либо ее сочетания требуют имплантации устройств, при постановке диагноза “первичная ДКМП” (отсутствии четких данных за генетическую природу, миокардит и другие причины) учитывается наличие неустойчивой ЖТ, снижения вольтажа, гипертрофии ЛЖ (а также обмороков неясного генеза и отсроченного накопления в миокарде по данным МРТ/МСКТ); те же факторы рассматриваются у больных с изолированным миокардитом, при их отсутствии состояние оценивается в динамике на фоне оптимальной терапии, при сохранении низкой ФВ показана имплантация устройств.

Заключение

1. У пациентов с синдромом ДКМП различного генеза имплантация дефибриллятора является эффективным методом профилактики ВСС, в том числе первичной: за счет оправданных шоков (у 18,2% больных при среднем сроке наблюдения 16 [6; 37] мес.)

показатели летальности (19,7%), “смерть+трансплантация” (22,7%) и ВСС (1,5%) не превысили таковые у достоверно менее тяжелых больных без устройств (с более высокой ФВ и лучшим ответом на лечение). Высокий ФК ХСН и плохой непосредственный ответ на лечение явились наиболее значимыми предикторами общей летальности у всех больных с ДКМП.

2. В качестве самостоятельного фактора риска ВСС и критерия для отбора на имплантацию дефибриллятора необходимо использовать первичную (генетическую) природу ДКМП, в том числе при отсутствии установленного на момент имплантации генетического диагноза (ОР 1,58, ОШ 10,93, чувствительность в предсказании ВСС/оправданных срабатываний дефибрилляторов 94,1%, отрицательная предсказательная ценность 99,2%).

3. Наличие генетической составляющей синдрома ДКМП явилось более значимым предиктором аритмических событий, чем ФВ: оправданные шоки развивались у больных с достоверно более высокой ФВ, а также с достоверно меньшими размерами левого желудочка. Значение исходной ФВ менее 35%, а также более жесткий критерий (ФВ менее 26%) не обладает высокой предсказательной ценностью в отношении ВСС/оправданных шоков дефибриллятора.

4. Максимальная частота оправданных срабатываний ИКД отмечается при сочетании генетической и воспалительной природы ДКМП (33,3%, ОР ВСС/

срабатываний 3,37, ОШ 7,71, отрицательная предсказательная ценность 96,5%), отсутствие шоков — при изолированном миокардите, по поводу которого проводится адекватная базисная терапия. У больных с изолированным миокардитом и низкой ФВ решение об имплантации дефибриллятора может быть отложено в отсутствие более жестких предикторов ВСС до получения результатов лечения.

5. Предикторами ВСС/оправданных срабатываний дефибрилляторов с достоверной диагностической значимостью являются также злокачественные желудочковые нарушения ритма на момент имплантации: эпизоды устойчивой ЖТ/ФЖ в анамнезе (ОР 18, ОШ 26,5, специфичность 98,1%) и наличие пробежек неу-

стойчивой ЖТ (ОР 1,43, чувствительность и отрицательная предсказательная ценность 100%). Не установлено высокой прогностической значимости частой (более 1000/сутки) желудочковой экстрасистолии.

6. В качестве кандидатов в предикторы ВСС/срабатываний дефибрилляторов и критериев отбора на ИКД-терапию, которые требуют дополнительного изучения, должны рассматриваться снижение вольтажа комплекса QRS и отсутствие признаков гипертрофии левого желудочка на ЭКГ (отрицательная предсказательная ценность 92,8% и 95,6% соответственно).

7. Предложен алгоритм отбора пациентов с синдромом ДКМП на ИКД-терапию.

Литература

- Dec GW, Fuster V. Idiopathic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 1994; 331: 1564-75.
- Castelli G, Fornaro A, Ciaccheri M, et al. Improving survival rates of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy in Tuscany over 3 decades: impact of evidence-based management. *Circ Heart Fail.* 2013; 6 (5): 913-21. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000120.
- Morentin B, Audicana C. Population-based study of out-of-hospital sudden cardiovascular death: incidence and causes of death in middle-aged adults. *Rev Esp Cardiol.* 2011; 64 (1): 28-34. DOI: 10.1016/j.recesp.2010.07.002.
- Merlo M, Pivetta A, Pinamonti B, et al. Long-term prognostic impact of therapeutic strategies in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: changing mortality over the last 30 years. *Eur J Heart Fail.* 2014; 16 (3): 317-24. DOI: 10.1002/ehf.16.
- Elliott P, Charron P, Blanes JR, et al. EORP Cardiomyopathy Registry Pilot Investigators. *Eur Heart J.* 2016; 37 (2): 164-73. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv497.
- Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J.* 2015; 36 (41): 2793-867. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv316.
- Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med.* 2005; 352 (3): 225-37.
- Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, et al. DANISH Investigators. Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure. *N Engl J Med.* 2016; 375 (13): 1221-30. DOI: 10.1056/NEJMoa1608029.
- Wolff G, Lin Y, Karathanos A, et al. Implantable cardioverter/defibrillators for primary prevention in dilated cardiomyopathy post-DANISH: an updated meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *Clin Res Cardiol.* 2017; 106 (7): 501-13. DOI: 10.1007/s00392-017-1079-0.
- Cavalcanti R, Aboul-Hosn N, Morales G, Abdel-Latif A. Implantable Cardioverter Defibrillator for the Primary Prevention of Sudden Cardiac Death in Patients With Nonischemic Cardiomyopathy. *Angiology.* 2017; 3319717710851. DOI: 10.1177/0003319717710851.
- Stavakis S, Asad Z, Reynolds D. Implantable Cardioverter Defibrillators for Primary Prevention of Mortality in Patients With Nonischemic Cardiomyopathy: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2017; 28 (6): 659-65. DOI: 10.1111/jce.13204.
- Akel T, Lafferty J. Implantable cardioverter defibrillators for primary prevention in patients with nonischemic cardiomyopathy: A systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Ther.* 2017; 35 (3). DOI: 10.1111/1755-5922.12253.
- Goldberger JJ, Subacius H, Patel T, et al. Sudden cardiac death risk stratification in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63 (18): 1879-89. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.12.021.
- Demming T, Sandrock S, Kuhn C, et al. Deceleration capacity: A novel predictor for total mortality in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2016; 221: 289-93. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.06.205.
- Sedov AV, Tsaregorodtsev DA, Sulimov VA. Non-invasive electrophysiological markers of higher risk for fatal outcomes in dilation cardiomyopathy patients. *Russian Journal of Cardiology.* 2017; 2 (142): 50-61. (In Russ.) Sedov A.B., Царегородцев Д.А., Сулимов В.А. Неинвазивные электрофизиологические маркеры высокого риска фатальных событий у больных с дилатационной кардиомиопатией. *Российский кардиологический журнал.* 2017; 2 (142): 50-61. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-2-50-61.
- Blagova OV, Nedostup AV, Kogan EA, et al. Dilated cardiomyopathy as clinical syndrome: experience with nosological diagnostics with biopsy and treatment approaches. *Ter Arkh.* 2011; 83 (9): 41-8. (In Russ.) Благова О.В., Недоступ А.В., Коган Е.А., и др. Дилатационная кардиомиопатия как клинический синдром: опыт нозологической диагностики с использованием биопсии и подходы к лечению. *Терапевтический архив.* 2011; 83 (9): 41-8.
- Pinto YM, Elliott PM, Arbustini E, et al. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J.* 2016; 37 (23): 1850-8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv727.
- Schliamser JE, Kadish AH, Subacius H, et al. DEFINITE Investigators. Significance of follow-up left ventricular ejection fraction measurements in the Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation trial (DEFINITE). *Heart Rhythm.* 2013; 10 (6): 838-46. DOI: 10.1016/j.hrthm.2013.02.017.
- Grimm W, Timmesfeld N, Efimova E. Left ventricular function improvement after prophylactic implantable cardioverter-defibrillator implantation in patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Europace.* 2013; 15 (11): 1594-600. DOI: 10.1093/europace/eut097.
- Perazzolo Marra M, De Lazzari M, Zorzi A, et al. Impact of the presence and amount of myocardial fibrosis by cardiac magnetic resonance on arrhythmic outcome and sudden cardiac death in nonischemic dilated cardiomyopathy. *Heart Rhythm.* 2014; 11 (5): 856-63. DOI: 10.1016/j.hrthm.2014.01.014.
- Piers SR, Everaerts K, van der Geest RJ, et al. Myocardial scar predicts monomorphic ventricular tachycardia but not polymorphic ventricular tachycardia or ventricular fibrillation in nonischemic dilated cardiomyopathy. *Heart Rhythm.* 2015 Oct; 12 (10): 2106-14. DOI: 10.1016/j.hrthm.2015.05.026.
- Gaztanaga J, Paruchuri V, Elias E, et al. Prognostic Value of Late Gadolinium Enhancement in Nonischemic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2016; 118 (7): 1063-8. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.06.059.
- Memon S, Ganga HV, Kluger J. Late Gadolinium Enhancement in Patients with Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2016; 39 (7): 731-47. DOI: 10.1111/pace.12873.
- Halliday BP, Gulati A, Ali A, et al. Association Between Midwall Late Gadolinium Enhancement and Sudden Cardiac Death in Patients With Dilated Cardiomyopathy and Mild and Moderate Left Ventricular Systolic Dysfunction. *Circulation.* 2017; 135 (22): 2106-15. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026910.
- Di Marco A, Anguera I, Schmitt M, et al. Late Gadolinium Enhancement and the Risk for Ventricular Arrhythmias or Sudden Death in Dilated Cardiomyopathy: Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Heart Fail.* 2017; 5 (1): 28-38. DOI: 10.1016/j.jchf.2016.09.017.
- Arbustini E, Disertori M, Narula J. Primary Prevention of Sudden Arrhythmic Death in Dilated Cardiomyopathy: Current Guidelines and Risk Stratification. *JACC Heart Fail.* 2017; 5 (1): 39-43. DOI: 10.1016/j.jchf.2016.11.009.
- Blagova OV, Nedostup AV, Kogan EA, et al. DCMP as a clinical syndrome: results of nosological diagnostics with myocardial biopsy and differentiated treatment in virus-positive and virus-negative patients. *Russian Journal of Cardiology.* 2016; 1 (129): 7-19. (In Russ.) Благова О.В., Недоступ А.В., Коган Е.А., и др. ДКМП как клинический синдром: результаты нозологической диагностики с применением биопсии миокарда и дифференцированного лечения у вирус-положительных и вирус-негативных больных. *Российский кардиологический журнал.* 2016; 1 (129): 7-19. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-1-7-19.

ПАТОЛОГИЯ ГРУДНОГО ОТДЕЛА АОРТЫ ПРИ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Нечаева Г. И., Семенова Е. В., Семенкин А. А., Друк И. В., Конев В. П., Чиндарева О. И., Живилова Л. А., Логинова Е. Н., Ткаченко Т. В.

В статье рассмотрены различные аспекты патологии аорты при дисплазии соединительной ткани, обсуждены подходы диагностики и лечения расширения аорты при данном состоянии.

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

Российский кардиологический журнал 2018, 2 (154): 80–90
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-2-80-90

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани, расширение аорты, эхокардиография.

ФГБОУ ВО Омский государственный медицинский университет Минздрава России, Омск, Россия.

Нечаева Г. И.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней и семейной медицины, Семенова Е. В. — соискатель кафедры внутренних болезней и семейной медицины ДПО, врач клиники, Семенкин А. А. — д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины, Друк И. В. — д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины, Конев В. П. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой судебной медицины, правоведения, Чиндарева О. И. — ассистент кафедры внутренних болезней и семейной медицины, Живилова Л. А. — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Логинова Е. Н. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней и семейной медицины, Ткаченко Т. В. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней и семейной медицины.

ДСТ — дисплазия соединительной ткани, СМ — синдром Марфана, СЭД — синдром Элерса-Данло, ВКМ — внеклеточный матрикс, ВДГК — воронкообразная деформация грудной клетки, НДСТ — недифференцированная форма дисплазии соединительной ткани, FBN1 — фибриллин-1, TGF- β — трансформирующий фактор роста, СТ — соединительная ткань, РКА — расширение корня аорты, РГ ОГК — рентгенография органов грудной клетки, ЭхоКГ — эхокардиография, КТ — компьютерная томография, МРТ — магнитно-резонансная томография, ТТЭхоКГ — трансторакальная эхокардиография, ФК Аок — фиброзное кольцо аортального клапана, СТГ — синотубулярное соединение/гребень, ДКА — диаметр корня аорты, ДДКА — должный диаметр корня аорты, ППТ — площадь поверхности тела пациента, АРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, АПФ — ангиотензин превращающий фермент, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

Рукопись получена 08.02.2018

Рецензия получена 12.02.2018

Принята к публикации 21.02.2018

PATHOLOGY OF THORACIC AORTA IN CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIAS

Nechaeva G. I., Semenova E. V., Semenkin A. A., Druk I. V., Konev V. P., Chindareva O. I., Zhivilova L. A., Loginova E. N., Tkachenko T. V.

The article is focused on a variety of aspects of aortic pathology in connective tissue dysplasias; approaches discussed to diagnostics and management of aortic dilation in dysplasias.

Key words: connective tissue dysplasia, aortic dilation, echocardiography.

Omsk State Medical University of the Ministry of Health, Omsk, Russia.

Russ J Cardiol 2018, 2 (154): 80–90

http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-2-80-90

Эпидемиология патологии аорты

Заболевания аорты представлены широким спектром приобретенных и наследственных состояний различных ее отделов [1, 2]. Патология аорты входит в двадцатку в списке ведущих причин смертельных исходов [3].

Значительный вклад в структуру патологии аорты вносят расширение, аневризмы, разрывы и расслоения сосуда. Выделяют расширения грудного (корня, восходящего ее отдела, дуги) и брюшного отделов аорты [2]. Заболеваемость аневризмами грудной аорты составляет приблизительно 10,4 на 100000 чел. в год [4]. Случаи расслоений грудной аорты имеют постоянную тенденцию к росту. Исследования LeMaire SA, Russell L (2011) установили, что расслоение грудной аорты встречается в 3–4 случаев на 100000 человек в год и ассоциировано с высоким риском смерти [5]. Согласно имеющимся в литературе данным расслоение и разрыв аорты составляют 1–2%

случаев всех смертей в промышленно развитых странах [6]. Проект Global Burden Disease (2010) продемонстрировал, что смертность от аневризм и расслоений аорты с 1999 по 2009гг возросла с 2,49 на 100000 до 2,78 на 100000 населения, при этом отмечается увеличение смертности в возрастных группах до 45 лет, особенно, среди мужчин [7].

Синдромное расширение аорты

Расширение аорты встречается при многих заболеваниях с поражением сердечно-сосудистой системы, таких как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, пороки и аномалии развития сердца, наследственные нарушения соединительной ткани и т.д. По современным данным, в 20–25% случаев аневризм и расслоений грудной аорты — это результат генетической предрасположенности, практически во всех случаях объясняющий патологию среди молодых лиц [8–10]. Генетически детерминиро-

ванное состояние, возникающее вследствие нарушения метаболизма соединительной ткани, характеризующееся нарушением структуры компонентов экстрацеллюлярного матрикса (волокон и основного вещества) и приводящее к формированию прогрессирующих морфофункциональных нарушений висцеральных и локомоторных органов называют дисплазией соединительной ткани (ДСТ). Среди широкого спектра полиорганных и полисистемных клинических проявлений при ДСТ именно кардиоваскулярная патология и, в первую очередь, патология грудной аорты, определяет трудоспособность и жизненный прогноз [11]. Асимптомность течения изменений и отсутствие клинических признаков вплоть до развития острого аортального синдрома способствует поздней диагностике расширения корня аорты [1, 2]. У пациентов с синдромными формами ДСТ аортальные осложнения являются ведущей причиной смертности [12, 13].

Дифференцированные (синдромные) формы ДСТ характеризуются редкой встречаемостью, более четкой клинической картиной, установленными генными и биохимическими дефектами, определенным типом наследования, относительно невысокой распространенностью в популяции [14]. Наиболее часто расширение аорты встречается при следующих дифференцированных формах ДСТ: синдром Марфана (СМ), синдром Лойса-Дитца, синдром аневризмы-остеоартрита, синдром доминантной артериальной извитости, синдром Элерса-Данло (СЭД), несовершенный остеогенез [15]. При СМ расширение аорты встречается в 60–80% случаев [1, 16]. Согласно D  taint, et al., к возрасту 60 лет практически у 100% пациентов с СМ развивается различной степени расширение аорты и 3/4 этих пациентов подвергаются протезированию аорты [17]. По современным представлениям сердечно-сосудистая патология является причиной около 90% преждевременных смертей пациентов с СМ [18]. В США расслоения и разрывы аорты при СМ и близких ему состояниях являются причиной смерти в 50 тыс. случаев в год [19].

Несиндромное расширение корня аорты

По результатам анализа международного регистра пациентов с диссекцией аорты было выявлено, что у пациентов младше 40 лет лишь в 50% случаев имеется подтвержденный генный дефект, у оставшейся половины молодых людей объяснить причину изменений аорты и дальнейшей диссекции в генетическом плане не удается [20]. В этом регистре у молодых пациентов часто выявлялась значимая проксимальная дилатация аорты даже при отсутствии СМ. Смертность от расслоения аорты этих пациентов оказалась неожиданно высокой, схожей с пациентами старше 40 лет, независимо от типа диссекции, и не связанной с задержкой в постановке диагноза.

Показано, что положительный семейный анамнез поражения аорты у пациентов, не имеющих известные синдромы, с ДСТ встречается с частотой до 19% [8, 21–22]. Соответственно, выделяют так называемые, семейные аневризмы/диссекции аорты. Точный генетический дефект при этих формах на сегодняшний день не определен [6, 23]. При этом, у пациентов могут выявляться фенотипические признаки костно-сkeletalных аномалий в виде врожденной деформации грудной клетки (воронкообразной и килевидной), арахнодактилии, арковидного неба и т.д. [22, 24].

Совокупность фенотипических признаков патологии соединительной ткани, не укладывающуюся в синдромные формы, в отечественной литературе обозначают как недифференцированную ДСТ (НДСТ) [11]. НДСТ характеризуется наличием у пациента набора клинических признаков, которые могут включать сколиоз, деформации грудной клетки, миопию, астигматизм, пролапс митрального клапана, плоскостопие, арахнодактилию и т.д. В зарубежной литературе последних лет термин “дисплазия соединительной ткани” (“connective tissue dysplasia”) используется крайне редко, в единичных публикациях. Mensink KA, et al. (2006) использует этот термин как синоним более широко распространенному в иностранных публикациях “connective tissue abnormalities” для характеристики имеющихся у пациентов фенотипических особенностей в виде пролапса митрального клапана, сколиоза, гипермобильности суставов, гиперэластичной кожи и пр., что полностью соответствует понятийному содержанию отечественного термина [25]. Glesby MJ характеризует это клиническое разнообразие понятием “фенотипическая протяженность” (phenotypic continuum) [14, 26–28]. Исходя из смыслового содержания, широко употребляемые в зарубежной литературе в контексте невоспалительной неиммунной патологии соединительной ткани термины “connective tissue abnormalities”, “connective tissue disorders”, “heritable disorders of connective tissue”, “nonspecific connective tissue disorder”, “congenital connective tissue disorders”, “inherited connective tissue disease” можно считать эквивалентными отечественному термину “дисплазия соединительной ткани” [28–34].

По данным различных источников, отдельные фенотипические проявления дисплазии соединительной ткани встречаются в популяции в 0,6–80,0% наблюдений [35]. Имеются сведения, что расширение аорты у лиц с признаками ДСТ выявляется достоверно чаще, чем в популяции, при этом семейный анамнез в отношении данной патологии часто отсутствует [26, 27]. По данным исследования Rhee D, et al. (2008) у 9 из 37 пациентов с воронкообразной деформацией грудной клетки (ВДГК) присутствовало расширение корня аорты (РКА), в то время как в группе контроля из 43 человек аорта у всех была нормальных

Таблица 1

Гены, ответственные за формирование аневризм и диссекций аорты при наиболее частых синдромах ДСТ

Заболевание	Ген	Хромосома	Функция гена
Синдром Марфана	<i>FBN1</i>	15q21.1	<i>FBN1</i> кодирует фибриллин-1, большой гликопротеин, который является компонентом внеклеточного матрикса
	<i>TGFbR2a</i>	3p24-25	Сигнальный путь TGF играет важную роль в процессах пролиферации, дифференциации и продукции ВКМ
Синдром Элерса-Данло IV тип	<i>COL3A1</i>	2q31	Ген <i>COL3A1</i> кодирует цепи проколлагена III типа, крупного структурного компонента кожи, кровеносных сосудов и полых органов
Несовершенный остеогенез	<i>COL1A1</i>	17q21.3-q2	Кодирует цепи проколлагена I типа, основного белка костей и большинства других форм соединительной ткани
Синдром Лойса-Дитца	<i>TGFBR1, TGFBR2</i>	9q33-q34, 3p24-p25	Сигнальный путь TGF играет важную роль в процессах пролиферации, дифференциации и продукции ВКМ

размеров. Интерес вызывает то, что только у 2 пациентов из 5 с расширением аорты при генетическом исследовании подтвержден СМ [36]. Согласно собственным исследованиям, РКА у лиц с НДСТ встречается примерно в 10% случаев [28], при этом, в качестве факторов риска формирования расширения/аневризм аорты определяются мужской пол, наличие диспластико-зависимой патологии кожи, позвоночных артерий, вен, диагностический коэффициент ДСТ по В.М. Яковлеву и Г.И. Нечаевой ≥ 23 , сочетание ДСТ с двустворчатым аортальным клапаном, с артериальной гипертензией, профессиональными занятиями спортом, тяжелым физическим трудом [37-39]. Расширение аорты при НДСТ имеет клиническое значение. По данным проспективных наблюдений было определено, что клинические исходы при несиндромных аневризмах аорты и НДСТ сходны с таковыми при СМ [28, 40].

Патогенез и морфология расширения аорты при синдромных и несиндромных формах ДСТ

Существует множество патогенетических механизмов формирования аневризм и расширений аорты. За исключением ограниченного числа исследований, этиология и патогенез аневризм восходящего отдела аорты изучены недостаточно [41, 42].

При дисплазии соединительной ткани чаще поражается грудной отдел аорты, что сопряжено с мутацией генов, участвующих в сложных процессах сборки и распада компонентов внеклеточного матрикса (ВКМ) [22]. При СМ, являющемся классическим и наиболее ярким проявлением наследственных нарушений соединительной ткани, протекающих с расширением и разрывами аорты, клинические проявления связаны с мутациями в гене фибриллина-1 (*FBN1*). Hutchinson S, et al. (2003) предположили, что различия в экспрессии *FBN1* в норме могут способствовать клинической изменчивости, наблюдаемой в семьях с СМ, и должны быть рассмотрены как потенциальный модификатор фенотипа [42, 43]. В свете высокой внутрисемейной изменчивости следует полагать,

что внешние и, возможно, эпигенетические факторы играют значительную роль в определении тяжести фенотипа у пациента с данной мутацией. Кроме классического СМ указанные изменения в генах также были обнаружены у пациентов с другими ДСТ, включая неонатальный СМ [44], семейную арахнодактилию [45], эктопию хрусталика [46], восходящую аневризму аорты и диссекцию без классической картины СМ (восходящая аневризма аорты и диссекция, отсутствие эктопии хрусталика, никаких конкретных скелетных данных) [47, 48], MASS-фенотип [49], новый вариант СМ (скелетные особенности СМ с суставными контрактурами и выпотом коленного сустава, эктопией хрусталика при отсутствии сердечно-сосудистых проявлений) [50, 51] и изолированные скелетные признаки (высокий рост, сколиоз, ВДГК и арахнодактилия) [52].

Семейные аневризмы аорты ассоциированы с изменениями в различных генах, таких как: *TGFBR2*, *TGFBR1*, *MYH11*, *ACTA2*, *MYLK*, *SMAD3* и иногда с *FBN1*, которые также могут участвовать в формировании патологии соединительной ткани [6, 23].

Гены, ответственные за формирование аневризм и диссекций аорты при наиболее частых синдромах ДСТ, представлены в таблице 1.

Длительное время считалось, что только мутации в гене *FBN-1* обуславливают слабость и несостоятельность эластического каркаса аорты. *FBN-1* — гликопротеин, фибриллярные мономеры которого формируют базовую структуру для синтеза эластических волокон. Но данные последних лет позволяют говорить о том, что наследственные нарушения соединительной ткани связаны не только с нарушениями микрофибрилярного матрикса. Интерес был вызван открытием того факта, что мутации гена *FBN-1* также вызывают повышенное высвобождение изолированного латентного трансформирующего фактора роста (TGF- β) — известного медиатора процессов ремоделирования сосудов. Таким образом, формируются два пути формирования патологии аортальной стенки. Один из них обусловлен формированием несостоя-

тельного эластина, другой связан с нарушением сигнального пути TGF- β .

TGF- β — растворимый пептид роста, относящийся к группе лигандов и рецепторов. Он вырабатывается большим количеством типов клеток, включая клетки сосудистой стенки, и вовлечен в процессы пролиферации, ангиогенеза и апоптоза. Кроме того, в настоящее время хорошо описана его роль в регуляции формирования ВКМ сосудистой стенки. Описано две разновидности сигнального пути TGF- β : классический и неклассический. При активации классического пути идет формирование коллагена, эластина, ингибиторов активаторов плазминогена-1 и ингибиторов тканевых металлопротеиназ-1. Неклассический путь представляет собой каскад сигнальных реакций, с одной стороны частично встраивающийся в классический путь с соответствующими исходами, с другой — имеющий свое продолжение и приводящий к выработке медиаторов, участвующих в деградации матрикса. Установленная активация латентного TGF- β в результате мутации гена *FBN-1* может стимулировать как классический, так и неклассический сигнальные пути TGF- β , что может изменять обычный профибротический ответ и в результате увеличивать деградацию ВКМ, приводя к прогрессирующему расширению аорты [41].

Скорость прогрессирования аневризм грудной аорты сильно варьирует в пределах от 0,03 до 0,22 см в год, а генетические факторы могут оказывать важное влияние на этот показатель. Данные показывают, что генетическая патология определяет более быстрое расширение аорты, тем самым увеличивая риск развития расслоения аорты [10, 42].

Сосудистые поражения наиболее полно описаны при известных синдромных формах ДСТ — СМ, СЭД и др. Однако изменения сосудов закономерно возникают и при недифференцированных формах ДСТ. Поражения аорты при ДСТ локализуется преимущественно в восходящей части грудной аорты, несколько реже — в дуге, в нисходящей части, брюшной аорте и ее ветвях, легочных артериях. Патогистологическое исследование аорты как сосуда эластического типа при СМ вне области аневризмы обнаруживает фрагментацию внутренней эластической мембраны (отсутствие ее в отдельных участках), истончение и нарушение формы наружной эластической мембраны, замену гладкомышечных клеток прослойками коллагена, разрастание рыхлой соединительной ткани (СТ) по периферии сосуда; в зоне аневризмы — кровоизлияния в различные участки стенки сосуда, появление грануляционной ткани, обусловленной организацией пристеночных тромбов, в отдельных случаях — псевдокисты в стенке сосуда, коллагеновые структуры адвентиции неравномерно грубо переплетены, причем волокна утолщены, неравномерно окрашива-

ются фуксином. Гистохимическое исследование стенки аорты демонстрирует значительное накопление в отдельных участках несulfатированных гликозаминогликанов, в других — значительное увеличение их sulfатированных фракций [53-55]. При НДСТ патогистологические находки сходны с описанными при СМ, но менее выражены. В имеющихся единичных работах при секционном и патоморфологическом исследовании в сосудах эластического типа у лиц молодого возраста, имеющих внешние и внутренние признаки ДСТ, гистологические изменения аорты включали в себя разрежение и фрагментацию эластических волокон, их очаговое отсутствие, уменьшение числа гладкомышечных клеток, наличие прослоек коллагена в мышечных слоях, нарушение архитектоники и утолщение коллагеновых волокон, значительное разрастание коллагеновых волокон вокруг *vasa vasorum*, что соответствует гистологической “картине” синдромных форм ДСТ [55].

Таким образом, гистологические особенности аорты у пациентов с различными наследственными синдромами ДСТ и несиндромными формами ДСТ в виде кистозной дегенерации средней оболочки сосуда являются наиболее характерным объединяющим эти виды наследственной патологии признаком [54, 56]. Диаметр дилатированной аорты прямо коррелирует с выраженностью деградации средней оболочки [57]. В связи с тем, что оптимальный баланс компонентов средней оболочки аорты определяет ее функциональные характеристики, особенно, механическую устойчивость при действии пульсирующего потока крови, избыточная деградация матрикса при развитии кистозной дегенерации ответственна за прогрессирующее повреждение стенки аорты, дилатацию и разрыв в молодом возрасте [53].

Проблемы диагностики РКА

Расширение корня аорты длительно течет бессимптомно и практически не выявляется при физикальном осмотре [1, 2]. В настоящее время более 40% пациентов с аневризмами грудной аорты остаются асимптомными на момент постановки диагноза и выявляются уже при развитии острого аортального синдрома [58, 59]. Раннее выявление данной патологии позволяет своевременно использовать нехирургические методы лечения и замедлить темпы прогрессирования расширения аорты с последующим ее расслоением. Недооценка наследственных факторов приводит к несвоевременной диагностике начального этапа дилатации и, как следствие, формированию осложнений, которые развиваются у таких пациентов при значительно меньших размерах, чем в популяции [60-63]. Кроме того, наличие аневризм/расширения грудной аорты является опорным диагностическим критерием некоторых генетических

синдромов, таких как СМ, синдром Лойса-Дитца, MASS-фенотип [63]. В части клинических ситуаций установить диагноз и начать комплексное лечение и наблюдение без указанного признака невозможно, что задерживает проведение лечебно-профилактических мероприятий и в дальнейшем влияет на прогноз этих пациентов. Диагностику РКА осложняет тот факт, что частота его выявления зависит от возраста. Так, у пациентов с СМ РКА в возрасте 5 лет встречается в 35% случаев, в возрасте 20 лет в 2 раза чаще (70%), а в возрасте 40 лет — у 80% пациентов [64, 65].

Для диагностики патологии используются рутинная рентгенография органов грудной клетки (РГ ОГК), эхокардиография (ЭхоКГ), компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), аортография [1, 2].

Рентгенография органов грудной клетки. Рутинный рентгеновский снимок иногда может выявлять отклонения контура или размера аорты, требующие более детальной аортальной визуализации в дальнейшем. Рентген грудной клетки часто служит частью обследования пациентов с потенциальным острым аортальным синдромом, прежде всего для выявления других причин симптомов пациента, но также как скрининговый тест для определения событий, ассоциированных с расширением аорты или кровотечениями. Однако, РГ ОГК недостаточно чувствительна, чтобы окончательно исключить наличие острого аортального синдрома, за исключением пациентов с самым низким риском. Объединенные данные из 10 исследований указывают, что чувствительность расширенного средостения или аномальный контур аорты, связанные со значимыми заболеваниями грудного отдела составляет 64% и 71%, соответственно [66].

Компьютерная томография. КТ-сканирование используется более двух десятилетий для выявления острого аортального синдрома и диагностики других заболеваний грудной аорты [67]. Преимущества включают почти универсальную доступность — способность визуализировать аорту целиком, включая просвет, стенку и периаортальные области; способность идентифицировать анатомические варианты вовлечения сосудистых ветвей; различать типы острых аортальных синдромов (например, интрамуральная гематома, пенетрирующая атеросклеротическая бляшка, разрыв аорты); короткое время, необходимое для визуализации и трехмерные данные. Однако, высокая стоимость, доза радиации и нефротоксичность ограничивают широкое применение данного метода [68, 69].

Магнитно-резонансная томография (МРТ). В исследованиях было показано, что МРТ является очень точным методом диагностики патологии грудной аорты, с высокой чувствительностью и специфичностью, которые эквивалентны или могут превышать

таковые для КТ и ЭхоКГ [70-75]. Подобно КТ, МРТ дает многоплановую оценку грудной аорты, и исследование может быть расширено для увеличения охвата аорты в длину либо захвата ее ветвей. Преимущества МРТ включают способность идентифицировать анатомические варианты острого аортального синдрома, оценить вовлечение артерии и диагностировать патологию аортального клапана и дисфункцию левого желудочка без воздействия на пациента радиации и йодного контраста. Недостатки включают продолжительность исследования, во время которого пациент недоступен для медицинских работников; неспособность использовать контраст гадолиния у пациентов с почечной недостаточностью; противопоказания у пациентов с клаустрофобией, металлическими имплантатами или кардиостимуляторами; и отсутствие широкой распространенности и доступности в экстренных ситуациях. Несмотря на то, что со временем методика улучшается, по МРТ часто невозможно дать характеристику связи интимы со структурами корня аорты, в особенности коронарными артериями.

Эхокардиография. Аорту и ее основные ветви можно визуализировать с помощью трансторакальной и чреспищеводной эхокардиографии с использованием различных позиций. Супрастернальная позиция лучше демонстрирует дугу аорты, в то время как корень аорты и восходящую аорту лучше осматривать в парастернальной позиции.

В целом, для оценки грудной аорты чреспищеводная ЭхоКГ превосходит трансторакальную ЭхоКГ (ТТЭхоКГ). Чреспищеводная ЭхоКГ является полунинвазивной процедурой и требует седации пациента, строгого контроля артериального давления, а также исключения заболеваний пищевода [76]. Трехмерная чреспищеводная ЭхоКГ в реальном времени по общим представлениям имеет некоторые преимущества перед двухмерной, но ее место в клинической практике еще не определено [77].

Аортография. Катетерная инвазивная аортография визуализирует просвет аорты, боковые ветви и коллатерали. Ангиография дает точную информацию о форме и размере аорты, любых аномалиях, вместе с тем не давая никакой информации об аортальной стенке и тромботических массах в просветах аневризм. Кроме того, ангиографические методы позволяют оценивать и при необходимости проводить лечение коронарных артерий и ветвей аорты. Наконец, при этом обследовании возможно оценить состояние клапана аорты и функцию левого желудочка.

С другой стороны, ангиография является инвазивной процедурой, требующей использования контрастных веществ. Она показывает только просвет аорты и, следовательно, может пропустить интрамуральную гематому и расслоение аорты. Кроме того,

техника является менее доступной, чем ТТЭхоКГ или КТ. По этой причине неинвазивные методы визуализации в значительной степени заменили аортографию в первой линии диагностического тестирования как у пациентов с подозрением на острый аортальный синдром, так и при подозрении или наблюдении за расширением аорты. Аортография может быть полезна, если результаты неинвазивных методов являются неоднозначными или неполными [2].

Согласно объединенным Европейско-Американским рекомендациям 2015г, в случаях, когда речь идет об определении размеров корня аорты при скрининге, к примеру, на СМ, ТТЭхоКГ более предпочтительна, чем методы КТ и МРТ, т.к. корень аорты с использованием этих методов может быть плохо визуализирован в силу его расположения под углом и артефактов, создаваемых сердечными сокращениями. С другой стороны, для визуализации дистальных отделов восходящей аорты, дуги аорты и нисходящей грудной аорты методы КТ и МРТ более предпочтительны [78].

ТТЭхоКГ является доступным, простым, достаточно точным и воспроизводимым исследованием для оценки размеров аорты при соблюдении требований протокола [79]. В стандартный протокол оценки размеров корня аорты входит измерение её диаметров на уровне фиброзного кольца аортального клапана (ФК AoK), синусов Вальсальвы, синотубулярного соединения/гребня (СТГ) и тубулярной части (проксимального отдела) восходящей аорты. Используется парастернальная позиция по длинной оси. Данная проекция имеет первостепенное значение, позволяя дополнительно получить изображения дуги аорты и трех основных супрааортальных сосудов с переменными длинами восходящий и нисходящей аорты. Согласно рекомендациям ESC по ЭхоКГ при заболеваниях аорты [79], для измерения диаметра корня аорты у взрослых рекомендуется использование подхода “от переднего края до переднего края” (leading edge-to-leading edge) в конце диастолы. Корень аорты в норме имеет максимальным диаметр на уровне синусов Вальсальвы, несколько меньший размер — на уровне СТГ и минимальный — на уровне ФК AoK. Несоответствие распределения размеров должно быть отражено в заключении. При выявлении расширения КА должен быть зафиксирован максимальный размер [78].

Согласно рекомендациям, предельно допустимым значением корня аорты, определенным при ТТЭхоКГ, является 3,7 см [80]. Однако, общепризнано влияние возраста и пола на данный показатель [81], что имеет важное значение для диагностики, прогноза и показаний к хирургическому лечению [78, 82-95].

Применительно к ЭхоКГ, для постановки диагноза РКА используется алгоритм, предложенный

Roman MJ, et al. (1989), с расчетом индивидуальных должных значений диаметра корня аорты (ДДКА) и указанием пределов “нормальности”. Расчет нормального размера корня аорты строится на регрессионной модели. Метод Roman был разработан при обследовании 135 взрослых и 52 детей без сердечно-сосудистой патологии. Формула расчета ДДКА учитывает площадь поверхности тела пациента (ППТ), рассчитанная по уравнению Du Bois D и Du Bois EF (1916) и возраст пациента, представляет собой уравнение:

$$\text{ДДКА} = b + k * \text{ППТ},$$

где b и k — коэффициенты, зависящие от возраста. Далее производится расчет Z -критерия — отклонения должного диаметра аорты от фактического (ДКА) по формуле:

$$Z = (\text{ДКА} - \text{ДДКА})/k,$$

где k — коэффициент, зависящий от возраста. Значения Z -критерия ≥ 2 (возраст ≥ 20 лет) или ≥ 3 (возраст < 20 лет) свидетельствуют о расширении аорты [86].

В относительно недавно опубликованных работах имеются другие алгоритмы диагностики расширения аорты. Метод Devereux RB, et al. (2012) отличается тем, что расчет ДДКА происходит с учетом пола, возраста, ППТ пациента. Он разрабатывался на основании исследования, включающего 1207 человек старше 15 лет без сердечно-сосудистой патологии. Формула представляет собой уравнение:

$$\text{ДДКА} = 2,423 + 0,009 \times \text{Возраст} + 0,461 \times \text{ППТ} - 0,267 \times \text{пол},$$

где пол — 1-муж, 2-жен, SEE — 0,261 см [81]. Далее производится расчет Z -критерия по формуле:

$$Z = (\text{ДКА} - \text{ДДКА})/\text{SEE},$$

значение Z — критерия $\geq 1,98$, указывает на то, что диаметр аорты значимо отклоняется от нормы.

Campens L, et al. (2014) разработали другой метод расчета ДДКА представляющий собой гендер-специфическую многомерную регрессионную модель эталонных значений диаметра корня аорты, которая также учитывает пол, возраст и ППТ пациента. Она была получена путем обследования 849 человек в возрасте от 1 до 85 лет. По результатам исследования представлены номограммы для расчета предельно допустимых размеров аорты [96].

В последние годы исследователями предпринималось множество других попыток создания формул по расчету ДДКА, преимущественно в педиатрической практике [97-105].

Общим недостатком представленных методов по нашему мнению может быть то, что при их разработке в референтные группы могли быть включены лица с дисплазией соединительной ткани и заболеваниями сердечно-сосудистой системы, потенциально имеющие более широкий корень аорты. Вследствие отсутствия единства классификации ДСТ, при разработке описанных методов наиболее вероятно при-

цельный отбор и исключение из референтных групп пациентов с НДСТ не проводились. По нашим данным, у лиц с НДСТ аорта имеет больший размер, чем в популяции и включение таких пациентов в исследуемую выборку значимо влияет на расчет должного диаметра корня аорты [106]. Данное предположение подтверждается представленными в этих исследованиях критериями включения. Так, в статье Roman MJ, et al. (1989) говорится, что в обследуемую выборку были включены родственники больных с СМ и пролапсом митрального клапана [86]. В выборку исследования Devereux RB, et al. (2012) были включены в том числе лица из исследования Roman MJ, et al. (1989г). Обращает внимание, что их рост и рост других участников исследования достигал 1,91 м; 2,06 м; 1,98 м, что, безусловно, не является патологией, но позволяет задуматься над возможным включением пациентов с признаками ДСТ в эту когорту [81]. Существуют исследования, описывающие, что родственники пациентов с СМ могут иметь единичные признаки патологии [107], при этом данным признаком может быть только высокий рост этих пациентов. Потенциально, данные лица имеют либо склонны к развитию расширения корня аорты [52].

В исследование Campens L, et al. (2014) были включены лица, подвергшиеся рутинному обследованию сердечно-сосудистой системы на предмет скрининга наследственных заболеваний, предоперационного обследования перед хирургическим лечением не сердечно-сосудистой патологии, оценки сердечно-сосудистой системы для получения разрешения на занятия спортом, исключения перикардитов или эндокардитов, а также пациенты, находящиеся под наблюдением у кардиолога по разным причинам, не относящимся к патологии аорты, требующим ультразвукового обследования сердца (предшествующая химиотерапия, ревматические заболевания, аритмия, коронарная болезнь сердца) [96]. При этом, средние цифры АД в референтной группе составили $129 \pm 17,3$ мм рт.ст., что говорит о вероятности включения лиц с артериальной гипертензией, которая, как известно, является фактором риска формирования расширения корня аорты [1]. Описанная ситуация позволяет предположить неточность общепринятых способов.

Нами разработан новый способ диагностики расширения корня аорты, лишенный указанных выше недостатков [108]. В настоящее время ведутся исследования по его апробации.

Возможности лечения

Тактика ведения пациентов с РКА включает в себя генетическое консультирование (при отсутствии выраженных общепринятых факторов риска, таких как артериальная гипертензия, коарктация аорты, двусторчатый аортальный клапан и т.д.), тщательное

наблюдение, назначение медикаментозной терапии (β -блокаторы и блокаторы рецепторов ангиотензина II (АРА)) [109-111], профилактическое хирургическое вмешательство [112, 113].

Терапия β -блокаторами была обоснована в ряде исследований как способствующая замедлению РКА [69, 114-116] и ассоциируется с увеличением продолжительности жизни [117]. Механизм до конца не ясен, но вероятнее всего опосредован уменьшением фракции выброса левого желудочка, кровяного давления и ударного давления, каждое из которых потенциально уменьшает влияние на стенку аорты [118]. В литературе описаны исследования среди детей с СМ и мета-анализы, ставящие под сомнение эффективность терапии β -блокаторами [118]. Более того, часть пациентов имеют непереносимость этих препаратов (25-50% пациентов с СМ) в связи с наличием бронхиальной астмы, встречающуюся у около 20% детей с СМ, либо в связи с неконтролируемыми побочными эффектами, включая головокружение, ночные кошмары или способность переносить только низкие дозы препаратов. Кроме того, терапия β -блокаторами не влияет на процесс, лежащий в основе формирования расширения корня аорты [112, 113-118].

Существуют данные, согласно которым ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и АРА замедляют прогрессирование дилатации аорты при СМ [112, 119-120]. Растет число доказательств того, что избыточная активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) может участвовать в патогенезе расширения аорты [109]. Ингибиторы РААС могут препятствовать реализации эффектов этой системы [109]. АРА ингибируют TGF β и замедляют дилатацию аорты в модели на мышах [121].

Как определяющий критерий для хирургического вмешательства выступает увеличение диаметра аорты до критического, симптомы аортальной недостаточности либо диссекция типа "А" согласно Стенфордской классификации. В большинстве случаев СМ диссекция аорты манифестирует как острая ситуация и подвергается хирургическому лечению в рамках неотложной помощи, поэтому принята стратегия профилактического протезирования аорты у пациентов с СМ [17].

Профилактическая замена корня аорты применяется для предотвращения этих потенциально катастрофических аортальных осложнений, но по-прежнему существуют некоторые споры о диаметре, при котором корень аорты должен быть заменен. В настоящее время в хирургии принято ориентироваться на абсолютное значение ДКА. В актуальном международном руководстве говорится, что корень аорты подлежит протезированию, если его диаметр $>5,0$ - $5,5$ см [122]. Голландское руководство [123] содержит дополнительную спецификацию и заявляет, что

хирургического вмешательства требуют следующие ситуации: 1) ДКА $>5,5$ см, 2) ДКА $>5,0$ см у пациентов с семейным анамнезом диссекции аорты, дилатации корня аорты $>0,2$ см/год или тяжелой аортальной или митральной клапанной регургитацией, 3) прогрессирующая дилатация или диаметр около 5,0 см в других частях аорты.

Согласно рекомендациям ESC, пациентам с СМ хирургическое лечение показано при наличии аневризмы корня аорты и максимальном диаметре аорты $\geq 5,0$ см. Тем не менее, возможность хирургического лечения у таких пациентов следует рассмотреть уже при диаметре аорты $\geq 4,5$ см. Такая же тактика определена и для пациентов, имеющих факторы риска, а именно семейный анамнез диссекции аорты, дилатацию корня аорты $>0,3$ см/год или тяжелую аортальную или митральную клапанную регургитацию, планируемую беременность [2].

Однако, несколько исследований показали, что диссекция и разрыв аорты могут возникать ниже этих пороговых значений [123, 124]. Существуют данные, свидетельствующие о том, что абсолютное значение размера аорты не может применяться как индикатор к протезированию аорты. В исследовании Eun Kyoung Kim, et al. (2014) только 13% пациентов без СМ, у которых произошло расслоение аорты типа А имели диаметр аорты больше 55 мм, а у 87% пациентов разрыв произошел при диаметре корня аорты менее рекомендуемого для хирургического вмешательства, то есть менее 55 мм [125-127]. Риск расслоения типа А пропорционально значимо увеличивается с увеличением диаметра корня аорты, однако диссекция аорты может встречаться и при расширении аорты средней степени [128]. Так, по результатам исследований Hiratzka LF, et al. (2010) у 15% пациентов с СМ диссекция происходит при диаметре аорты менее 5 см [1]. Также при этом могут быть расширены другие части аорты, что чаще не проявляется клинически [128].

Интересно, что в ретроспективном анализе Legget ME, et al. (1996) продемонстрирован более высокий риск разрыва аорты и сердечно-сосудистой смерти у пациентов с СМ при отношении корня аорты (измеренный диаметр/предсказанный диаметр) $>1,3$ (относительный риск 2,7) [129]. Авторы данного исследования особенно настаивают на том, что ППТ должна быть принята во внимание при определении показаний к оперативному лечению [123].

В научном мире ведутся исследования, имеющие под собой цель выявить признаки, определяющие злокачественное течение расширения аорты. Так, например, в исследовании Ágg B, et al. (2014) показано 3 наиболее значимых параметра, помогающих предсказать риск диссекции аорты у пациентов с СМ, а именно, наличие атрофических стрий, уровень TGF- β и матриксных металлопротеиназ-3 в сыворотке крови. Согласно этому исследованию, пациентов с СМ и РКА следует классифицировать на злокачественный и доброкачественный типы, что должно влиять на выбор сроков профилактического протезирования аорты [130].

Работ, посвященных изучению РКА, прогнозу и методам лечения при НДСТ, крайне мало. Существует мнение, что, учитывая сходные клинические исходы при СМ и несиндромных аневризмах аорты, тактика ведения таких пациентов не должна различаться [40].

Заключение

Дисплазия соединительной ткани — это гетерогенная группа заболеваний, часто сопровождающаяся патологией аорты. Расширение корня аорты является опасным ее проявлением, нередко несущим летальные осложнения. Несмотря на большое количество исследований в этой области, вопросы диагностики и лечения данного состояния до сих пор остаются дискуссионными и требуют дальнейшего изучения.

Литература

- Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease: a report of the ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM. *Circulation* 2010; 121:266–369. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease: a report of the ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM. *Circulation* 2010; 121: 266–369. DOI: 10.1161/CIR.0b013e3181d47d48.
- Erbel R, Aboyans V, Boileau C, et al. 2014 Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the ESC. *Eur Heart J* 2014; 1; 35 (41): 2873–926. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu281.
- Arias E, Smith BL. Deaths: Preliminary Data for 2001. *National Vital Statistics Reports* 2003; 5 (51): 1–45.
- Ramanath VS, Oh JK, Sundt TM 3rd, et al. Acute aortic syndromes and thoracic aortic aneurysm. *Mayo Clinic Proceedings*. Elsevier 2009; 84 (5): 465–481. DOI: 10.1016/S0025-6196(11)60566-1.
- LeMaire SA, Russell L. Epidemiology of thoracic aortic dissection. *Nat Rev Cardiol* 2011; 8 (2): 103–13. DOI: 10.1038/nrcardio.2010.187.
- Schoenhoff F, Schmidl J, Czerny M, et al. Management of aortic aneurysms in patients with connective tissue disease. *J Cardiovasc Surg* 2013; 54 (1): 125–34. ISSN 0021-9509.
- Sampson UK, Norman PE, Fowkes FG, et al. Global and regional burden of aortic dissection and aneurysms: mortality trends in 21 world regions, 1990 to 2010. *Glob Heart* 2014; 9 (1): 171–180. DOI: 10.1016/j.gheart.2013.12.010.
- Milewicz DM, Carlson AA, Regalado ES. Genes Predisposing to Thoracic Aortic Aneurysms and Dissections: Associated Phenotypes, Gene-Specific Management, and Genetic Testing. *Cardiol. Clin* 2010; 28 (2): 191–7. DOI: 10.1016/j.ccl.2010.01.017.
- Biddinger A, Rocklin M, Coselli J, Milewicz DM, et al. Familial thoracic aortic dilatations and dissections: a case control study. *J. Vasc. Surg* 1997; 25: 506–11. DOI: 10.1016/S0741-5214(97)70261-1.
- Coady MA, Davies RR, Roberts M, et al. Familial patterns of thoracic aortic aneurysms. *Arch Surg* 1999; 134: 361–7. doi:10.1001/archsurg.134.4.361
- Martynov AI, Nechaeva GI. National recommendations of the Russian scientific medical society of therapists for the diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with dysplasia of connective tissue. *Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza* 2016; 11 (1): 2–76. (In Russ.) Мартынов А.И., Нечаева Г.И. Национальные рекомендации российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани. *Медицинский вестник Северного Кавказа* 2016; 11 (1): 2–76. DOI: 10.14300/mnnc.2016.11001.
- Lebreiro A, Martins E, Cruz C, et al. Marfan syndrome: clinical manifestations, pathophysiology and new outlook on drug therapy. *Rev Port Cardiol* 2010; 29: 1021–36. PMID: 20964113.

13. Karkos CD, Prasad V, Mukhopadhyay U, et al. Rupture of the abdominal aorta in patients with Ehlers-Danlos syndrome. *Ann. Vasc. Surg* 2000; 14 (3): 274-7. PMID: 10796961.
14. Zemtsovskij EV, Malev EG, Bereзовskaya GA, et al. Hereditary disorders of connective tissue in cardiology. Diagnosis and treatment: Russian recommendations (I revision). *Russian Journal of Cardiology* 2013; 99 (1): 32 p. (In Russ.) Земцовский Э.В., Малев Э.Г., Березовская Г.А. и др. Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение: Российские рекомендации (I пересмотр). *Российский кардиологический журнал* 2013; 99 (1): 32 с.
15. Pomianowski P, Elefteriades JA. The genetics and genomics of thoracic aortic disease. *Ann Cardiothorac Surg* 2013; 2 (3): 271-79. DOI: 10.3978/j.issn.2225-319X.2013.05.12.
16. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM, et al. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease. *European Heart Journal* 2010; 31: 2915-57. DOI:10.1093/eurheartj/ehq249.
17. Détaint D, Faivre L. Cardiovascular manifestations in men and women carrying a FBN1 mutation. *Eur Heart J* 2010; 31 (18): 2223-9. DOI:10.1093/eurheartj/ehq187.
18. Pyeritz RE. The Marfan syndrome. *Annu Rev Med* 2000; 51: 481-510. DOI:10.1146/annurev.med.51.1.481.
19. Pearson G, Devereux R, Loeys B, et al. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute and National Marfan Foundation Working Group on Research in Marfan Syndrome and Related Disorders. *Circulation* 2008; 118: 785-91. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.783753.
20. Januzzi JL, Isselbacher EM, Fattori R, et al. Characterizing the Young Patient With Aortic Dissection: Results From the International Registry of Aortic Dissection *Journal of the American College of Cardiology* 2004; 43 (4): 665-9. DOI: 10.1016/j.jacc.2003.08.054.
21. Milewicz DM, Østergaard JR, Ala-Kokko LM, et al. De novo ACTA2 mutation causes a novel syndrome of multisystemic smooth muscle dysfunction. *Am J Med Genet A* 2010; 152A: 2437-43. DOI: 10.1002/ajmg.a.33657.
22. Rudoy AS. Aortopathy with inherited connective tissue disorders. Supranational (international) recommendations. Minsk; 2016, p. 108. (In Russ.) Рудой А.С. Аортопатии при наследуемых нарушениях соединительной ткани Наднациональные (международные) рекомендации. Минск; 2016, с 108. ISBN 978-985-90384-6-4.
23. Milewicz DM, Regalado E. Heritable Thoracic Aortic Disease Overview. *GeneReviews*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1120/> (10 December 17).
24. Sutherland A, Escano J, Coon TP. D-dimer as the sole screening test for acute aortic dissection: a review of the literature. *Ann Emerg Med* 2008; 52: 339-43. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2007.12.026.
25. Mensink KA, Ketterling RP, Flynn HC, et al. Connective tissue dysplasia in five new patients with NF1 microdeletions: further expansion of phenotype and review of the literature. *J. Med. Genet.* 2006; 43 (2): 8. DOI: 10.1136/jmg.2005.034256.
26. Glesby MJ, Pyentz RE. Association of mitral valve prolapse and systemic abnormalities of connective tissue. A phenotypic continuum. *J. Amer.Med.Ass.* 1989; 262 (4): 523-8. DOI: 10.1001/jama.1989.03430040095032.
27. Klemenov AV. Undifferentiated connective tissue dysplasia: clinical manifestations, diagnostic capabilities and pathogenetic treatment. M. 2005, p 136. (In Russ) Клеменов А.В. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани: клинические проявления, возможности диагностики и патогенетического лечения. М. 2005, с 136.
28. Druk IV, Nechaeva GI, Lyalyukova EA, et al. Cardiovascular syndromes of connective tissue dysplasia in young people: frequency of registration, factors of formation. *Lechashchij vrach*, 2014; 6: 72. (In Russ.) Друк И.В., Нечаева Г.И., Лялюкова Е.А., и др. Кардиоваскулярные синдромы дисплазии соединительной ткани у лиц молодого возраста: частота регистрации, факторы формирования. *Лечащий врач* 2014; 6: 72.
29. Brandt T, Morcher M, Hausser I. Association of cervical artery dissection with connective tissue abnormalities in skin and arteries. *Front. Neurol. Neurosci.* 2005; 20: 16-29. DOI: 10.1159/000088131.
30. Gdynia HJ, Kuhnlein P, Ludolph AC, et al. Connective tissue disorders in dissections of the carotid or vertebral arteries. *J. Clin. Neurosci.* 2008; 15 (5): 489-94.
31. Morris SA, Orbach DB, Geva T, et al. Increased vertebral artery tortuosity index is associated with adverse outcomes in children and young adults with connective tissue disorders. *Circulation* 2011; 124 (3): 388-96. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.990549.
32. Adam MP, Hennekam RCM, Keppen LD, et al. Marshall-Smith syndrome: natural history and evidence of an osteochondrodysplasia with connective tissue abnormalities. *Am. J. Med. Genet. A* 2005; 137 (2): 117-24. DOI: 10.1002/ajmg.a.30580.
33. Lammers K, Lince SL, Spath MA, et al. Pelvic organ prolapse and collagen-associated disorders. *Int Urogynecol J* 2012; 23 (3): 313-9. DOI: 10.1007/s00192-011-1532-y.
34. Kirschner J, Hausser I, Zou Y, et al. Ullrich congenital muscular dystrophy: connective tissue abnormalities in the skin support overlap with Ehlers-Danlos syndromes. *Am. J. Med. Genet. A* 2005; 132 (3): 296-301. DOI: 10.1002/ajmg.a.30443.
35. Nechaeva GI, Konev VP, Druk IV. Detection and management tactics of patients with undifferentiated connective tissue dysplasia: method. recommendations for doctors. M.: WP PRE100. 2011, p 52. (In Russ.) Нечаева, Г.И., Конеv В.П., Друк И.В. Выявление и тактика ведения пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани: метод. рекомендации для врачей. М.: РФ ПРЕ100. 2011, с 52.
36. Rhee D, Solowiejczyk D. Incidence of Aortic Root Dilatation in Pectus Excavatum and Its Association With Marfan Syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2008; 162 (9): 882-85. DOI: 10.1001/archpedi.162.9.882.
37. Gaidar BV, Parfenov VE, Svistov DV. Evaluation of reactivity of cerebral blood flow using ultrasound diagnostic methods. Ultrasonic dopplerographic diagnosis of vascular diseases. Moscow, 1998: 241-8. (In Russ.) Гайдар В.В., Парфенов В.Е., Свистов Д.В. Оценка реактивности мозгового кровотока с применением ультразвуковых методов диагностики. *Ультразвуковая доплерографическая диагностика сосудистых заболеваний*. Москва, 1998: 241-8.
38. Viktorova IA, Nechaeva GI, Konev VP, et al. Clinical prognostic criteria for connective tissue dysplasia. *Rossiiskie medicinskie vesti* 2009; 14 (1): 102-11. (In Russ.) Викторова И.А. Нечаева Г.И., Конеv В.П. и др. Клинико-прогностические критерии дисплазии соединительной ткани. *Рос. мед. вести* 2009; 14 (1): 102-11.
39. Smith K, Kalko S, Cantor C. Pulse-electrophoresis and methods of working with large DNA molecules. Analysis of the genome. M: World, 1990: 58-94. (In Russ.) Смит К., Калко С., Кантор Ч. Пульс-электрофорез и методы работы с большими молекулами ДНК. *Анализ генома*. М: Мир, 1990: 58-94.
40. Sherrah AG, Andvik S, van der Linde D, et al. Nonsyndromic Thoracic Aortic Aneurysm and Dissection: Outcomes With Marfan Syndrome Versus Bicuspid Aortic Valve Aneurysm. *JACC* 2016; 67 (6): 618-26. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.11.039.
41. Jones JA, Ikonomidis JS. The Pathogenesis of Aortopathy in Marfan Syndrome and Related Diseases. *Curr Cardiol Rep* 2010; 12: 99-107. DOI: 10.1007/s11886-010-0083-z.
42. Caglayan AO, Dunder M. Inherited diseases and syndromes leading to aortic aneurysms and dissections *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 2009; 35: 931-40. DOI: 10.1016/j.ejcts.2009.01.006.
43. Hutchinson S, Furger A, Halliday D, et al. Allelic variation in normal human FBN1 expression in a family with Marfan syndrome: a potential modifier of phenotype? *Hum Mol Genet* 2003; 12: 2269-76. DOI: 10.1093/hmg/ddg241.
44. Booms P, Cislis J, Mathews KR, et al. Novel exon skipping mutation in the fibrillin-1 gene: two 'hot spots' for the neonatal Marfan syndrome. *Clin Genet* 1999; 55: 110-7. DOI: 10.1034/j.1399-0004.1999.550207.x.
45. Hayward C, Porteous ME, Brock DJ. A novel mutation in the fibrillin gene (FBN1) in familial arachnodactyly. *Mol Cell Probes* 1994; 8: 325-7. DOI: 10.1006/mcpr.1994.1045.
46. Lonnqvist L, Child A, Kainulainen K, et al. A novel mutation of the fibrillin gene causing ectopia lentis. *Genomics* 1994; 19: 573-6. DOI: 10.1006/geno.1994.1110.
47. Francke U, Berg M.A., Tynan K, et al. Gly1127Ser mutation in an EGF-like domain of the fibrillin-1 gene is a risk factor for ascending aortic aneurysm and dissection. *Am J Hum Genet* 1995; 56: 1287-96. PMID: PMC1801106.
48. Milewicz DM, Michael K, Fisher N, et al. Fibrillin-1 (FBN1) mutations in patients with thoracic aortic aneurysms. *Circulation* 1996; 94: 2708-11. DOI: 10.1161/01.CIR.94.11.2708.
49. Dietz HC, McIntosh I, Sakai LY, et al. Four novel FBN1 mutations: significance for mutant transcript level and EGF-like domain calcium binding in the pathogenesis of Marfan syndrome. *Genomics* 1993; 17: 468-75. DOI: 10.1006/geno.1993.1349.
50. Stahl-Hallengren C, Ukkonen T, Kainulainen K, et al. An extra cysteine in one of the non-calcium-binding epidermal growth factor-like motifs of the FBN1 polypeptide is connected to a novel variant of Marfan syndrome. *J Clin Invest* 1994; 94: 709-13. DOI: 10.1172/JCI117389.
51. Black C, Withers AP, Gray JR, et al. Correlation of a recurrent FBN1 mutation (R122C) with an atypical familial Marfan syndrome phenotype. *Hum Mutat* 1998; (Suppl.): S198-200. PMID: 9452085.
52. Milewicz DM, Grossfield J, Cao SN, et al. A mutation in FBN1 disrupts profilin processing and results in isolated skeletal features of the Marfan syndrome. *J Clin Invest* 1995; 95: 2373-8. DOI: 10.1172/JCI117930.
53. Nechaeva GI, Martynov AI. Dysplasia of connective tissue: cardiovascular changes, modern approaches to diagnosis and treatment. Moscow: Medical Informational Agency Publishing House. 2017; p. 400. (In Russ.) Нечаева Г.И., Мартынов А.И. Дисплазия соединительной ткани: сердечно-сосудистые изменения, современные подходы к диагностике и лечению. Москва: ООО "Издательство "Медицинское информационное агентство". 2017; с 400.
54. Konev VP. The main morphological phenomena for sectional diagnosis of connective tissue dysplasia. *Siberian Medical Journal* 2011; 26 (3-2): 19-22. (In Russ.) Конеv В.П. Основные морфологические феномены для секционной диагностики дисплазии соединительной ткани. *Сибирский медицинский журнал* 2011; 26 (3-2): 19-22.
55. Collins MJ, Dev V, Strauss BH, et al. Variation in the histopathological features of patients with ascending aortic aneurysms: a study of 111 surgically excised cases *J Clin Pathol* 2008; 61: 519-23. DOI: 10.1136/jcp.2006.046250.
56. Shilova MA, Konev VP, Tsaregorodtsev AG. Vascular pathology in individuals with connective tissue dysplasia in the aspect of sudden death. *Kazan. honey. journal.* 2007; 88 (5): 33-5. (Шилова М.А., Конеv В.П., Царегородцев А.Г. Патология сосудов у лиц с дисплазией соединительной ткани в аспекте внезапной смерти. *Казан. мед. журн.* 2007; 88 (5): 33-5.
57. Savunen T, Aho HJ. Annulo-aortic ectasia. Light and electron microscopic changes in aortic media. *Virchows Arch. A Pathol. Anat. Histopathol* 1985; 407: 279-88.
58. Lawrie GM, Earle N, DeBakey ME. Long-term fate of the aortic root and aortic valve after ascending aneurysm surgery. *Ann Surg* 1993; 217: 711-0. PMID: PMC1242883.
59. Crawford ES, Svensson LG, Coselli JS, et al. Surgical treatment of aneurysm and/or dissection of the ascending aorta, transverse aortic arch, and ascending aorta and

- transverse aortic arch. Factors influencing survival in 717 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 98: 659-73. PMID: 2811404.
60. Pepin M, Schwarze U, Superti-Furga A, et al. Clinical and genetic features of Ehlers-Danlos syndrome type IV, the vascular type. *N Engl J Med* 2000; 342: 673-80. DOI: 10.1056/NEJM200003093421001.
 61. De Paepe A, Malfait F. Bleeding and bruising in individuals with Ehlers-Danlos syndrome and other collagen vascular disorders. *Br J Haematol* 2004; 127: 491-500. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2004.05220.x.
 62. Oderich GS, Panneton JM, Bower TC, et al. The spectrum, management and clinical outcome of Ehlers—Danlos syndrome type IV: a 30-year experience. *J Vasc Surg* 2005; 42: 98-106. DOI: 10.1016/j.jvs.2005.03.053.
 63. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet* 2010; 47: 476-85. DOI: 10.1136/jmg.2009.072785.
 64. Aburawi EH, O'Sullivan J. Relation of aortic root dilatation and age in Marfan's syndrome. *European Heart Journal*. 2007; 28: 376-9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl457.
 65. Nechaeva GI, Viktorova IA. Dysplasia of connective tissue: terminology, diagnosis, tactics of patients management. Omsk, OOO "Типография БЛАНКОМ", 2007; 188 p. (In Russ.) Нечаева Г.И., Викторова И.А. Дисплазия соединительной ткани: терминология, диагностика, тактика ведения пациентов. Омск, ООО "Типография БЛАНКОМ", 2007; с.188.
 66. Klompas M. Does this patient have an acute thoracic aortic dissection? *JAMA*. 2002; 287: 2262-72. DOI: 10.1001/jama.287.17.2262.
 67. Erbel R, Engberding R, Daniel W, et al. Echocardiography in diagnosis of aortic dissection. *Lancet*. 1989; 1: 457-61. DOI: 10.1016/S0140-6736(89)91364-0.
 68. Umana JP, Miller DC, Mitchell RS. What is the best treatment for patients with acute type B aortic dissections: medical, surgical, or endovascular stent-grafting? *Ann Thorac Surg*. 2002; 74: 1840-3. DOI: 10.1016/S0003-4975(02)04140-1.
 69. Shores J, Berger KR, Murphy EA, et al. Progression of aortic dilatation and the benefit of long-term beta-adrenergic blockade in Marfan's syndrome. *N Engl J Med*. 1994; 330: 1335-41. DOI: 10.1056/NEJM199405123301902.
 70. Sommer T, Fehske W, Holzknacht N, et al. Aortic dissection: a comparative study of diagnosis with spiral CT, multipolar transesophageal echocardiography, and MR imaging. *Radiology*. 1996; 199: 347-52. DOI: 10.1148/radiology.199.2.8668776.
 71. Francois CJ, Carr JC. MRI of the thoracic aorta. *Cardiol Clin*. 2007; 25: 171-84.
 72. Kapustin AJ, Litt HI. Diagnostic imaging for aortic dissection. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2005; 17: 214-23.
 73. Cigarroa JE, Isselbacher EM, DeSanctis RW, et al. Diagnostic imaging in the evaluation of suspected aortic dissection. Old standards and new directions. *N Engl J Med*. 1993; 328: 35-43. DOI: 10.1056/NEJM199301073280107.
 74. Tsai TT, Nienaber CA, Eagle KA. Acute aortic syndromes. *Circulation*. 2005; 112: 3802-13. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.534198.
 75. Miller JS, Lemaire SA, Coselli JS. Evaluating aortic dissection: when is coronary angiography indicated? *Heart*. 2000; 83: 615-6. DOI: 10.1136/heart.83.6.615.
 76. Flachskampf FA, Badano L, Daniel WG, et al. Recommendations for transesophageal echocardiography: update 2010. *Eur J Echocardiogr* 2010; 11: 557-76. DOI: 10.1093/ejehoccard/jeq057.
 77. Evangelista A, Aguilar R, Cuellar H, et al. Usefulness of real-time three-dimensional transesophageal echocardiography in the assessment of chronic aortic dissection. *Eur J Echocardiogr* 2011; 12: 272-7. DOI: 10.1093/ejehoccard/jeq191.
 78. Goldstein S.A. Evangelista A, Abbara S, et al. Multimodality Imaging of Diseases of the Thoracic Aorta in Adults: From the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging Endorsed by the Society of Cardiovascular Computed Tomography and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Soc Echocardiogr* 2015; 28: 119-82. DOI: 10.1016/j.echo.2014.11.015.
 79. Evangelista A, Flachskampf FA, Erbel R. Echocardiography in aortic diseases: EAE recommendations for clinical practice. *Eur J Echocardiogr* 2010; 11: 645-58. DOI: 10.1093/ejehoccard/jeq056.
 80. De Backer J, Loeys B, Devos D, et al. A critical analysis of minor cardiovascular criteria in the diagnostic evaluation of patients with Marfan syndrome. *Genet Med* 2006; 8: 401-8. DOI: 10.1097/01.gim.0000223550.41849.e3.
 81. Devereux RB, de Simone G, Arnett DK, et al. Normal limits in relation to age, body size and gender of two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in persons ≥ 15 years of age. *Am J Cardiol* 2012; 110: 1189-94. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.05.063.
 82. Vriz O, Driussi C, Bettio M, et al. Aortic root dimensions and stiffness in healthy subjects. *Am J Cardiol* 2013; 112: 1224-9. DOI: 10.1016/j.amjcard.2013.05.068.
 83. Burman ED, Keegan J, Kilner PJ. Aortic root measurement by cardiovascular magnetic resonance: specification of planes and lines of measurement and corresponding normal values. *Circ Cardiovasc Imaging* 2008; 1: 104-13. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.108.768911.
 84. Hager A, Kaemmerer H, Rapp-Bernhardt U, et al. Diameters of the thoracic aorta throughout life as measured with helical computed tomography. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 123: 1060-6. DOI: 10.1067/mtc.2002.122310.
 85. Lin FY, Devereux RB, Roman MJ, et al. Assessment of the thoracic aorta by multidetector computed tomography: age and sex-specific reference values in adults without evident cardiovascular disease. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2008; 2: 298-308. DOI: 10.1016/j.jct.2008.08.002.
 86. Roman MJ, Devereux RB, Kramer-Fox R, et al. Two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in normal children and adults. *Am J Cardiol* 1989; 64: 507-12. DOI: 10.1016/0002-9149(89)90430-X.
 87. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, et al. Echocardiographic reference values for aortic root size: the Framingham Heart Study. *J Am Soc Echocardiogr* 1995; 8: 793-800. PMID: 8611279.
 88. Wolak A, Gransar H, Thomson LE, et al. Aortic size assessment by noncontrast cardiac computed tomography: normal limits by age, gender, and body surface area. *JACC Cardiovasc Imaging* 2008; 1: 200-9. DOI: 10.1016/j.jcmg.2007.11.005.
 89. Kalsch H, Lehmann N, Mohlenkamp S, et al. Body-surface adjusted aortic reference diameters for improved identification of patients with thoracic aortic aneurysms: results from the population-based Heinz Nixdorf Recall study. *Int J Cardiol* 2013; 163: 72-8. DOI: 10.1016/j.ijcard.2011.05.039.
 90. Lu TL, Huber CH, Rizzo E, et al. Ascending aorta measurements as assessed by ECG-gated multi-detector computed tomography: a pilot study to establish normative values for transcatheter therapies. *Eur Radiol* 2009; 19: 664-9. DOI: 10.1007/s00330-008-1182-8.
 91. Mao SS, Ahmadi N, Shah B, et al. Normal thoracic aorta diameter on cardiac computed tomography in healthy asymptomatic adults: impact of age and gender. *Acad Radiol* 2008; 15: 827-34. DOI: 10.1016/j.acra.2008.02.001.
 92. Tsang JF, Lytwyn M, Farag A, et al. Multimodality imaging of aortic dimensions: comparison of transthoracic echocardiography with multidetector row computed tomography. *Echocardiography* 2012; 29: 735-41. DOI: 10.1111/j.1540-8175.2012.01666.x.
 93. Garcier JM, Petitcolin V, Filatre M, et al. Normal diameter of the thoracic aorta in adults: a magnetic resonance imaging study. *Surg Radiol Anat* 2003; 25:322-9. DOI: 10.1007/s00276-003-0140-z.
 94. Muraru D, Maffessanti F, Kocabay G, et al. Ascending aorta diameters measured by echocardiography using both leading edge-to-leading edge and inner edge-to-inner edge conventions in healthy volunteers. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014; 15: 415-22. DOI: 10.1093/ehjci/jet173.
 95. Quint LE, Liu PS, Booher AM, et al. Proximal thoracic aortic diameter measurements at CT: repeatability and reproducibility according to measurement method. *Int J Cardiovasc Imaging* 2013; 29: 479-88. DOI: 10.1007/s10554-012-0102-9.
 96. Campens L, Demulier L, De Groote K, et al. Reference values for echocardiographic assessment of the diameter of the aortic root and ascending aorta spanning all age categories. *The American journal of cardiology* 2014; 114 (6): 914-20. DOI: 10.1016/j.amjcard.2014.06.024.
 97. Dallaire F, Bigras JL, Prsa M, et al. Bias related to body mass index in pediatric echocardiographic Z scores. *Pediatr Cardiol*. 2015; 36 (3): 667-76. DOI: 10.1007/s00246-014-1063-7.
 98. Cantinotti M, Scalese M, Murzi B, et al. Echocardiographic nomograms for ventricular, valvular and arterial dimensions in caucasian children with a special focus on neonates, infants and toddlers. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014; 27 (2): 179-91. DOI: 10.1016/j.echo.2013.10.001.
 99. Gautier M, Detaint D, Fermanian C, et al. Nomograms for aortic root diameters in children using two-dimensional echocardiography. *Am J Cardiol*. 2010; 105 (6): 888-94. DOI: 10.1016/j.amjcard.2009.11.040.
 100. Rozendaal L, Groenink M, Naef MS, et al. Marfan syndrome in children and adolescents: an adjusted nomogram for screening aortic root dilation. *Heart* 1998; 78: 69-72. DOI: 10.1136/hrt.79.1.69.
 101. Daubeney PE, Blackstone EH, Weintraub RG, et al. Relationship of the dimension of cardiac structures to body size: an echocardiographic study in normal infants and children. *Cardiol Young*. 1999; 9 (4): 402-10. PMID: 10476831.
 102. Zilberman MV, Khoury PR, Kimball RT. Two-dimensional echocardiographic valve measurements in healthy children: gender-specific differences. *Pediatr Cardiol*. 2005; 26 (4): 356-60. DOI: 10.1007/s00246-004-0736-z.
 103. Warren AE, Boyd ML, O'Connell C, et al. Dilatation of the ascending aorta in paediatric patients with bicuspid aortic valve: frequency, rate of progression and risk factors. *Heart*. 2006; 92 (10): 1496-500. DOI: 10.1136/hrt.2005.081539.
 104. Pettersen MD, Du W, Skeens ME, et al. Regression equations for calculation of z scores of cardiac structures in a large cohort of healthy infants, children, and adolescents: an echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008; 21 (8): 922-34. DOI: 10.1016/j.echo.2008.02.006.
 105. Colan SD, McElhinney DB, Crawford EC, et al. Validation and re-evaluation of a discriminant model predicting anatomic suitability for biventricular repair in neonates with aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47 (9): 1858-65. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.02.020.
 106. Semenova EV, Semekin AA, Chindareva OI, et al. Optimization of the approach to the determination of aortic root enlargement in undifferentiated connective tissue dysplasia. *Cardiology: news, opinions, training* 2017; 1 (12): 35-9. (In Russ.) Семенова Е.В. Семенкин А.А., Чиндарева О.И., и др. Оптимизация подхода к определению расширения корня аорты при недифференцированной дисплазии соединительной ткани. *Кардиология: новости, мнения, обучение* 2017; 1 (12): 35-9.
 107. Bruno L, Tredici S, Mangiacavalli M, et al. Cardiac, skeletal, and ocular abnormalities in patients with Marfan's syndrome and in their relatives Comparison with the cardiac abnormalities in patients with kyphoscoliosis. *Br Heart J* 1984; 51: 220-30. DOI: 10.1136/hrt.51.2.220.

108. Patent for Invention Method for determining the proper diameter of the root of the aorta No. 2627603, 2017, Russian Federation Semenkin AA, Semenova EV, Chindareva OI, et al. (In Russ.) Патент на изобретение Способ определения должного диаметра корня аорты № 2627603, 2017, Российская Федерация Семенкин А.А., Семенова Е.В., Чиндарева О.И., и др.
109. Lacro RV, Dietz HC, Sleeper LA, et al. Atenolol versus losartan in children and young adults with Marfan's syndrome. *N Engl J Med* 2014; 371: 2061-71. DOI: 10.1056/NEJMoa1404731.
110. Milleron O, Arnoult F, Ropers J, et al. Marfan Sartan: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Heart J* 2015; 36: 2160-6. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv151.
111. Forteza A, Evangelista A, Sanchez V, et al. Efficacy of losartan vs. atenolol for the prevention of aortic dilation in Marfan syndrome: a randomized clinical trial. *Eur Heart J* 2016; 37: 978-85. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv575.
112. Mullen MJ, Flather MD. A prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter study of the effects of irbesartan on aortic dilatation in Marfan syndrome (AIMS trial): study protocol. *Trials* 2013; 14: 408. DOI: 10.1186/1745-6215-14-408.
113. Baumgartner H, Falk V. ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease The Task Force for the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal* 2017; 38: 2739-91. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx391.
114. Groenink M, de Roos A, Mulder BJ, et al. Changes in aortic distensibility and pulse wave velocity assessed with magnetic resonance imaging following beta-blocker therapy in the Marfan syndrome. *Am J Cardiol* 1988; 82 (2): 203-8. DOI: 10.1016/S0002-9149(98)00315-4.
115. Haouzi A, Berglund H, Pelikan PC, et al. Heterogeneous aortic response to acute beta-adrenergic blockade in Marfan syndrome. *Am Heart J* 1997; 133 (1): 60-3. DOI:10.1016/S0002-8703(97)70248-5.
116. Mueller GC, Stierle L, Stark V, et al. Retrospective analysis of the effect of angiotensin II receptor blocker versus β -blocker on aortic root growth in paediatric patients with Marfan syndrome. *Heart* 2014; 100: 214-8. DOI: 10.1136/heartjnl-2013-304946.
117. Silverman DI, Burton KJ, Gray J, et al. Life expectancy in the Marfan syndrome. *Am J Cardiol* 1995; 75 (2): 157-60. DOI: 10.1016/S0002-9149(00)80066-1.
118. Gersony DR, McClaughlin MA, Jin Z, et al. The effect of beta-blocker therapy on clinical outcome in patients with Marfan's syndrome: A meta-analysis. *Int J Cardiol* 2007; 114: 303-8. DOI: 10.1016/j.ijcard.2005.11.116.
119. Thakur V, Rankin KN, Hartling L, et al. A systematic review of the pharmacological management of aortic root dilation in Marfan syndrome. *Cardiology in the Young* 2013; 23: 568-81. DOI: 10.1017/S1047951112001412.
120. Lu H, Rateri DL, Cassis LA, et al. The role of the renin-angiotensin system in aortic aneurysmal diseases. *Curr Hypertens Rep* 2008; 10: 99-106. PMID: PMC2846534. NIHMSID: NIHMS140855.
121. Habashi JP, Judge DP, Holm TM, et al. Losartan, an at1 antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome. *Science* 2006; 312: 117-21. DOI: 10.1126/science.1124287.
122. Therrien J, Gatzoulis M, Graham T, et al. Canadian Cardiovascular Society Consensus Conference 2001 update; Recommendations for the Management of Adults with Congenital Heart Disease-Part II. *Can J Cardiol* 2001; 17: 1029-50. PMID: 11694894.
123. Aalberts JJJ. Marfan syndrome and related connective tissue disorders Cardiological and genetic aspects 2014, 132 p.
124. Aalberts JJJ, Waterbolk TW. Prophylactic aortic root surgery in patients with Marfan syndrome: 10 years' experience with a protocol based on body surface area *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008; 34: 589-94. ISBN: 978-90-367-6779-8.
125. Kim EK, Choi SH, Sung K. Aortic diameter predicts acute type A aortic dissection in patients with Marfan syndrome but not in patients without Marfan syndrome *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2014; 147 (5): 1505-10. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2013.05.025.
126. Erbel R, Alfonso F, Boileau C, et al. Diagnosis and management of aortic dissection. *Eur Heart J*. 2001; 22: 1642-81. DOI: 10.1053/ehj.2001.2782.
127. Elefteriades JA, Farkas EA. Thoracic aortic aneurysm clinically pertinent controversies and uncertainties. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55: 841-57. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.08.084.
128. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NMS. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease. *Heart Journal* 2010; 31: 2915-57. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq249.
129. Legget ME, Unger TA, et al. Aortic root complications in Marfan's syndrome: identification of a lower risk group. *Heart* 1996; 75: 389-95. DOI: 10.1136/hrt.75.4.389.
130. Ágg B, Benke K. Possible extracardiac predictors of aortic dissection in Marfan syndrome *BMC Cardiovascular Disorders* 2014; 14: 47. DOI: 10.1186/1471-2261-14-47.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ МАРКЕРОВ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА: РЕЗУЛЬТАТЫ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ХРОНОГРАФ

Кобалава Ж.Д.¹, Виллевалде С.В.¹, Багманова Н.Х.¹, Батюшин М.М.², Орлова Г.М.³

Цель. В неинтервенционной наблюдательной открытой многоцентровой программе ХРОНОГРАФ (Получение дополнительных данных о Распространенности Сниженной скорости клубочковой фильтрации и альбуминурии у пациентов с артериальной гипертензией с или без Сахарного диабета 2 типа в Российской Федерации) изучить распространенность маркеров хронической болезни почек (ХБП).

Материал и методы. У 1363 пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и/или сахарным диабетом (СД) 2 типа рассчитана скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-EPI и определена альбуминурия (АУ) по отношению альбумин/креатинин (А/Кр) в утренней порции мочи.

Результаты. У пациентов с СД (n=779, 62,6% женщин, 63,8 года) по сравнению с пациентами без СД (n=584, 50,7% женщин, 60,5 года) чаще выявлялось снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м² (38 и 31%), <45 мл/мин/1,73 м² (С3б-С5) (15,92 и 9,94%) и <30 мл/мин/1,73 м² (С4-С5) (4,24 и 2,06%), высокая и очень высокая АУ (36,6 и 28,1%), очень высокая АУ (А3) — (7,32 и 2,40%). У пациентов с СД чаще выявлялось наличие хотя бы одного маркера ХБП (снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м² и/или А/Кр >30 мг/г) (54,0 и 44,35%), изолированное снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м² (17,46 и 16,27%), изолированное повышение А/Кр >30 мг/г (15,66 и 13,35%) и сочетание снижения СКФ и высокой/очень высокой АУ (20,93 и 14,71%). Среди пациентов с СД ниже пропорция лиц с низким комбинированным риском прогрессирования ХБП и сердечно-сосудистых осложнений (45,2 и 53,6%), выше — с очень высоким риском (28,5 и 20%). Наиболее частыми являются сочетания, соответствующие начальным стадиям ХБП: С3аА1, С2А2 и С3аА2.

Заключение. В Российской Федерации пациенты с АГ независимо от наличия СД характеризуются высокой частотой маркеров ХБП. У пациентов с СД по сравнению с пациентами без СД чаще выявляли снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м², повышение А/Кр >30 мг/г как изолированное, так и в сочетании. При АГ и СД больше пропорция пациентов с очень высоким риском прогрессирования ХБП и сердечно-сосудистых осложнений.

Российский кардиологический журнал 2018, 2 (154): 91–101

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-2-91-101>

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сахарный диабет, хроническая болезнь почек, скорость клубочковой фильтрации, альбуминурия.

¹ФГАОУ ВО РУДН, Москва; ²Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону; ³Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, Россия.

Кобалава Ж.Д. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики, зав. кафедрой внутренних болезней, кардиологии и клинической фармакологии, Виллевалде С.В.* — д.м.н., профессор, профессор кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики, Багманова Н.Х. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики, Батюшин М.М. — д.м.н., профессор, профессор кафедры, Орлова Г.М. — д.м.н., профессор, профессор кафедры госпитальной терапии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): villevaude_sv@rudn.university

АД — артериальное давление, АГ — артериальная гипертензия, СД2 — сахарный диабет 2 типа, ХБП — хроническая болезнь почек, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, АУ — альбуминурия, А/Кр — альбумин/ креатинин.

Рукопись получена 16.01.2018

Рецензия получена 17.01.2018

Принята к публикации 24.01.2018

THE PREVALENCE OF CHRONIC KIDNEY DISEASE MARKERS IN ARTERIAL HYPERTENSION PATIENTS AND RELATION WITH DIABETES: RESULTS OF EPIDEMIOLOGICAL STUDY KHRONOGRAPH

Kobalava Zh. D.¹, Villevalde S. V.¹, Bagmanova N. Kh.¹, Batyushin M. M.², Orlova G. M.³

Aim. Under the framework of non-interventional observational multi-center program KHRONOGRAPH (Acquisition of additional data on the prevalence of declined glomerular filtration rate and albuminuria in systemic hypertension patients with and without diabetes mellitus type 2 in Russian Federation) to evaluate the prevalence of chronic kidney disease (CKD) markers.

Material and methods. In 1363 patients with arterial hypertension (AH) and/or type 2 diabetes (DM2) the glomerular filtration rate (GFR) was calculated with CKD-EPI, and albuminuria (AU) assessed via albumin/creatinine ratio (ACr) in morning urine.

Results. In DM2 patients (n=779, 62,6% women, 63,8 y.o.) comparing to non-DM2 patients (n=584, 50,7% women, 60,5 y.o.) there was more common decrease of GFR <60 mL/min/1,73 m² (38 and 31%), <45 mL/min/1,73 m² (G3b-G5) (15,92 and 9,94%) and <30 mL/min/1,73 m² (G4-G5) (4,24 and 2,06%), high and very high AU (36,6 and 28,1%), very high AU (A3) — (7,32 and 2,40%). In DM2 patients there was more common presence of at least one marker of CKD <60 mL/min/1,73 m² and/or ACr >30 mg/g (54,0 and 44,35%), isolated GFR decrease <60 mL/min/1,73 m² (17,46 and 16,27%), isolated increase of ACr >30 mg/g (15,66 and 13,35%) and combination of decreased GFR and high/very high AU (20,93 and 14,71%). Among DM2 patients, the portion is lower of decreased combination risk of CKD progression

and cardiovascular complications (45,2 and 53,6%), higher — in very high risk (28,5 and 20%). Most prevalent are the combinations related to early stages of CKD: G3aA1, G2A2 and G3aA2.

Conclusion. In Russian Federation, patients with AH, regardless of DM2, are characterized by high rate of CKD markers. In DM2 patients comparing to those with none, there was more prevalent GFR decrease <60 mL/min/1,73 m², increase of ACr >30 mg/g isolated and in combination. In AH and DM2 the portion of patients with a very high risk of CKD progression and cardiovascular complications is higher.

Russ J Cardiol 2018, 2 (154): 91–101

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-2-91-101>

Key words: arterial hypertension, diabetes, chronic kidney disease, glomerular filtration rate, albuminuria.

¹Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow; ²Rostov State Medical University of the Ministry of Health, Rostov-na-Donu; ³Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia.

Хроническая болезнь почек (ХБП) — важная медико-социальная проблема не только в Российской Федерации, но и во всем мире, учитывая ее эпидемические масштабы, частоту осложнений и связанные с ними затраты здравоохранения. В настоящее время ХБП является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений, а последние являются причиной смерти пациентов в 10-20 раз чаще, чем в популяции в целом. Увеличивается распространенность сердечно-сосудистых заболеваний, ожирения, сахарного диабета 2 типа (СД2). Основными причинами нарушения функции почек становятся не первично-почечные заболевания, а артериальная гипертензия (АГ) и СД2 [1].

ХБП и СД2 являются тесно взаимосвязанными проблемами. В Российской Федерации, как и во всех странах мира, отмечается значимый рост распространенности СД. По данным федерального регистра СД, в РФ на окончание 2016г на диспансерном учете состояло 4,35 млн человек, из них 92% (4 млн) — СД2 [2]. Однако реальная численность пациентов с СД в РФ не менее 8-9 млн человек (около 6% населения). У значительной части пациентов СД остается не диагностированным, пациенты не получают лечения и имеют высокий риск развития сосудистых осложнений. В развитых странах мира диабетическая нефропатия занимает первое место в структуре диализной службы, достигая 35-45%. В России среди пациентов на диализе следует отметить стабильное увеличение доли пациентов с диабетической нефропатией и гипертоническим нефросклерозом по сравнению с предыдущими годами, что можно связать с увеличением доступности диализной помощи. За 2007-2011гг доля больных на гемодиализе с диабетической нефропатией увеличилась на 3,7%, в основном за счет старших возрастных групп, и составила 11,8% на 31.12.2011 [3]. Распространенность диабетического поражения почек у пациентов с СД2 при активном скрининге составила 39,3%, что в 1,5-2 раза выше показателей региональных регистров [4].

Маркерами ХБП являются снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) <60 мл/мин/1,73 м², рассчитанной по формуле СКД-ЕРІ, и альбуминурия (АУ) >30 мг/г, определенная по отношению альбумин/креатинин (А/Кр) в утренней разовой порции мочи, в течение 3 месяцев и более, которые используются также для разграничения стадий заболевания и в качестве прогностического фактора [5-8]. Незначительное снижение СКФ, появление АУ, независимо друг от друга и других факторов сердечно-сосудистого риска, ассоциируется с увеличением риска сердечно-сосудистой и общей смертности, в связи с чем особое значение приобретает своевременная диагностика ранних стадий ХБП [9]. Анализ взаимосвязей между СКФ, АУ и исходами

ХБП был проведен в когортах общей популяции, пациентов высокого риска и подтвердил обратную для СКФ и прямую для АУ ассоциацию с общей и сердечно-сосудистой смертностью, а также с риском развития почечных исходов [10].

Данные исследований свидетельствуют о возможности замедления прогрессирования и регресса ХБП. Ранняя диагностика ХБП приобретает важнейшее значение для своевременного начала нефропротективных стратегий.

Целью неинтервенционной наблюдательной открытой многоцентровой программы ХРОНОГРАФ было получение дополнительных данных о РаспрО-страненности сНиженнОй скорости клубочковой фильтрации и альбуминурии у пациентов с артериальной ГиперТонией с или без сАхарного диабета 2 типа в Российской Федерации.

Материал и методы

Программа проводилась в 24 центрах (14 — амбулаторных) 21 города Российской Федерации с июня по декабрь 2016г, была одобрена Этическим комитетом Медицинского института РУДН. В программе приняло участие 49 врачей (из них 69,4% кардиологи, 24,5% терапевты и врачи общей практики, 6,1% эндокринологи).

Включали мужчин и женщин 18 лет и старше, последовательно приходящих на прием в течение 3 месяцев, с подтвержденным диагнозом “Гипертоническая болезнь” и/или “Сахарный диабет 2 типа”, давших согласие на участие в программе. Не включали пациентов с вторичной АГ, тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями (инфарктом миокарда, острым нарушением мозгового кровообращения в течение последних 6 месяцев, сердечной недостаточностью III-IV функционального класса).

В программу включено 1600 пациентов в возрасте от 21 до 94 лет, результаты представлены по 1363 пациентам с полным набором данных, из них 584 человека (42,8%) с АГ без СД (АГ-СД) и 779 (57,2%) — с АГ и СД (АГ+СД). Данные по группе из 37 пациентов (2,3%) с СД без АГ ввиду ее малочисленности не представлены.

Средний возраст пациентов в группе АГ+СД значимо больше, чем в группе АГ-СД (табл. 1), при этом пропорция пациентов моложе 50 лет в группе АГ+СД меньше, а старше 60 и старше 70 лет — больше ($p < 0,001$ для всех сравнений) по сравнению с пациентами без СД (рис. 1). В группе АГ+СД было больше женщин, в то время как число мужчин и женщин оказалось примерно равным в группе АГ-СД (табл. 1). Пациенты с АГ+СД характеризовались худшим семейным и социальным статусом: среди них было больше вдов/вдовцов (22 и 15%), меньше работающих (35 и 51%) и лиц с высшим образованием (38 и 47%), $p < 0,05$ для всех сравнений.

ГАРМОНИЯ

артериального давления

Нолипрел® А

Би-форте

Периндоприла аргинин+индапамид



130
80

Нолипрел® А, Нолипрел® А-форте, Нолипрел® А Би-форте

Состав: Нолипрел А 0,625 мг/2,5 мг таблетки: индапамид 0,625 мг и периндоприл 2,5 мг; Нолипрел А-форте 1,25 мг/5 мг таблетки: индапамид 1,25 мг и периндоприл 5 мг; Нолипрел А Би-форте 2,5 мг/10 мг таблетки: индапамид 2,5 мг и периндоприл 10 мг. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** Нолипрел А 2,5/0,625 и Нолипрел А-форте 5/1,25: эссенциальная гипертензия. У пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа для снижения риска развития микроциркуляторных осложнений (со стороны почек) и макроциркуляторных осложнений от сердечно-сосудистых заболеваний. Нолипрел А Би-форте 10/2,5: эссенциальная гипертензия (пациентам, которым требуется терапия периндоприлом в дозе 10 мг и индапамидом в дозе 2,5 мг). **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** Внутрь, 1 таблетка 1 раз в сутки, утром, перед приемом пищи. **Пациенты пожилого возраста:** Нолипрел А 0,625/2,5 и Нолипрел А-форте 1,25/5: назначать лечение после контроля функции почек и АД. Нолипрел А Би-форте 2,5/10: клиренс креатинина (КК) рассчитывают с учетом возраста, массы тела и пола. **Почечная недостаточность:** Необходим регулярный контроль концентрации креатинина и калия в плазме крови. Пациентам с КК > 60 мл/мин коррекция дозы не требуется. Нолипрел А 0,625/2,5 и Нолипрел А-форте 1,25/5: для пациентов со умеренно выраженной почечной недостаточностью (КК 30-60 мл/мин) рекомендуется начинать терапию с необходимых доз препаратов (в виде монотерапии), входящих в состав Нолипрела А/Нолипрела А-форте: пропранолол/ацетилхолинэстеразы (КК < 30 мл/мин). Нолипрел А Би-форте: пропранолол/ацетилхолинэстеразы (КК < 30 мл/мин). **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** Повышенная чувствительность к периндоприлу и другим АПФ, индапамиду, другим сульфонамидам, а также к вспомогательным веществам. Ангионевротический отек (отек Квинке) в анамнезе на фоне приема ингибиторов АПФ (см. «Особые указания»). Наследственный/идиопатический ангионевротический отек. Одновременное применение с калийсберегающими и/или диуретическими препаратами, содержащими аспирин, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела). Гипокалиемия. Тяжелая почечная недостаточность (КК < 30 мл/мин) для Нолипрела А 0,625/2,5 и Нолипрела А-форте 1,25/5. Умеренная и тяжелая почечная недостаточность (КК < 60 мл/мин) для Нолипрела А Би-форте 2,5/10. Одновременное применение с АРА II у пациентов с диабетической нефропатией. Печеночная энцефалопатия. Тяжелая печеночная недостаточность. Одновременное применение с неантиаритмическими средствами, способными вызвать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт» (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Беременность и период грудного вскармливания. Из-за отсутствия достаточного клинического опыта препарат не следует применять у пациентов, находящихся на гемодиализе, а также у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК < 30 мл/мин). Возраст до 18 лет. Наличие лактазной недостаточности, галактоземии или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции, непереносимость лактозы. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:** Совместное применение с препаратами лития, калийсберегающими диуретиками, солей калия. Двойная блокада РААС посредством сочетания ингибитора АПФ с АРА II или алискереном не рекомендуется, так как имеются данные об увеличении риска возникновения артериальной гипотензии, гиперкалиемии и нарушении функции почек (включая острую почечную недостаточность). Применение ингибиторов АПФ в сочетании с антагонистами рецепторов АРА II противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов. **Нейтропения/агранулоцитоз/тромбоцитопения/анемия:** у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, на фоне приема иммуносупрессивных средств, аллопуринола рекомендуется периодически контролировать количество лейкоцитов в крови. **Повышенная чувствительность/ангионевротический отек:** прием препарата должен быть прекращен, а пациент должен наблюдаться до полного исчезновения признаков отека. Ангионевротический отек, сопровождающийся отеком гортани, может привести к летальному исходу. Одновременное применение ингибиторов АПФ (или/или комбинации ингибиторов АПФ) (например, сиропилом, эверолимом, темсиролом, тирамером, амилоридом) может повышать риск развития ангионевротического отека (в том числе отека дыхательных путей или языка с/без нарушения функции дыхания). **Ангионевротические реакции при проведении гемодиализа:** имеются отдельные сообщения о развитии длительных урежающих жизни анафилактических реакций у пациентов с сопутствующим аллергическим заболеванием или осплошностью к аллергическим реакциям, проводившим процедуру гемодиализа. Ингибиторы АПФ необходимо применять с осторожностью у пациентов с аллергическими реакциями пациента и избегать назначения пациентам, получающим иммунотерапию. Реакции можно избежать путем временной отмены ингибитора АПФ не менее чем за 24 часа до начала процедуры. **Ангионевротические реакции при проведении афереза ЛПНП:** следует временно прекратить терапию ингибитором перед каждой процедурой афереза. В редких случаях при проведении афереза ЛПНП с использованием декстрана сульфата развивались урежающие жизни анафилактические реакции. Следует временно прекратить терапию ингибитором АПФ перед каждой процедурой афереза. **Гемодиализ:** при проведении гемодиализа с использованием высокопроточных мембран были отмечены анафилактические реакции. Желательно использовать мембрану другого типа или применять антигипертензивное средство другой фармакологической группы. **Печеночная энцефалопатия:** следует прекратить терапию. **Фоточувствительность:** следует прекратить лечение. **Нарушение функции почек:** у некоторых пациентов без предшествующего очевидного нарушения функции почек могут появиться лабораторные признаки функциональной почечной недостаточности. Лечение следует прекратить. В дальнейшем можно возобновить комбинированную терапию, используя низкие дозы препаратов, либо применять только один из препаратов. Необходим регулярный контроль уровня калия и креатинина в сыворотке крови — через 2 недели после начала терапии и в дальнейшем каждые 2 месяца. **Дистонический спазм почечных артерий или наличие одной функционирующей почки:** не показан. **Печеночная недостаточность:** при появлении желтухи или значительном повышении активности печеночных ферментов следует прекратить прием препарата. В редких случаях на фоне приема ингибиторов АПФ возникает холестатическая желтуха. При прогрессировании этого синдрома возможно развитие фульминантного некроза печени, иногда с летальным исходом. **Транзиторная функциональная почечная недостаточность:** лечение следует прекратить. В дальнейшем можно возобновить комбинированную терапию, используя низкие дозы препаратов, либо использовать только один из препаратов. Необходим регулярный контроль уровня калия и креатинина в сыворотке. **Реноваскулярная гипертензия:** начинать лечение с низкой дозы препарата в условиях стационара. **Риск артериальной гипотензии и/или почечной недостаточности:** у пациентов с исходно низким АД, у пациентов с сердечной недостаточностью, со спонгиозом почечных артерий, нарушением водно-электролитного баланса, с циррозом печени с отеком и асцитом и т.д.), применять препарат в более низкой дозе и затем постепенно увеличивать дозу. **Артериальная гипотензия и нарушение водно-электролитного баланса:** необходим регулярный контроль уровня электролитов плазмы крови. После восстановления ОЦК и АД можно возобновить терапию, используя низкие дозы препаратов, либо использовать препараты в режиме монотерапии. **Пациенты с тяжелой сердечной недостаточностью (IV стадия):** лечение начинать с низких доз и под тщательным врачебным контролем. **Артериальный спазм митрального стеноза/аортального клапана:** с осторожностью пациентам с obstructive выходящего тракта левого желудочка. **Атеросклероз:** у пациентов с ишемической болезнью сердца и недостаточностью мозгового кровообращения лечение следует начинать с низких доз. **Кашель:** Сочетание ионов калия в плазме крови: необходим регулярный контроль. **Гиперкалиемия:** на фоне регулярного контроля содержания ионов калия в сыворотке крови, пациенты с факторами риска: почечная недостаточность, нарушение функции почек, пожилой возраст (старше 70 лет), сахарный диабет, некоторые сопутствующие состояния (дегидратация, острая декомпенсация сердечной деятельности, метаболический ацидоз), одномоментный прием калийсберегающих диуретиков (таких, как спиронолактон, эплеренон, триамтерен, амилорид), а также препаратов калия или калийсберегающих заменителей пищевой соли. Гиперкалиемия может привести к серьезным, иногда фатальным нарушениям ритма сердца. **Гипокалиемия:** группа высокого риска: пациенты пожилого возраста, истощенные пациенты (как получающие, так и не получающие сбалансированную медикаментозную терапию), пациенты с циррозом печени (с отеками и асцитом), ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью, пациенты с увеличенным интервалом QT. Необходим регулярный контроль содержания ионов калия в плазме крови. Сопутствует развитию тяжелых нарушений сердечного ритма, особенно аритмии типа «пируэт», которая может быть фатальной. **Содержание ионов калия в плазме крови:** необходимо определить до начала лечения. Более частый контроль показан пациентам с циррозом печени и лицам пожилого возраста. **Содержание ионов кальция в плазме крови:** перед исследованием функции паращитовидной железы следует отменить прием диуретических средств. **Мочевая кислота:** может увеличиваться частота возникновения приступов подагры. **Хирургическое вмешательство/общая анестезия:** рекомендуется прекратить прием препарата за сутки до хирургической операции. **Пациенты с лактазной недостаточностью, галактоземией или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции, непереносимостью лактозы:** противопоказано. **Пациенты с сахарным диабетом:** необходимо контролировать концентрацию глюкозы в крови, особенно при назначении гипогликемических средств. **Эпизодические различия:** явные менее выраженные гипотензивное действие у пациентов негроидной расы. **Сарпингизм:** препарат может дать положительную реакцию при проведении допинг-контроля. **Острая ишемия и вторичная закупорочная закупорка:** как можно скорее прекратить прием лекарственных препаратов. В случае если внутривенное давление продолжает оставаться высоким, может потребоваться немедленное терапевтическое или хирургическое лечение. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ:** Одновременное применение противопоказано: аспирин и лекарственные препараты, содержащие аспирин у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелой почечной недостаточностью (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела). Комбинации не рекомендуются к применению: аспирин у пациентов, не имеющих сахарного диабета или нарушения функции почек, препараты лития, калийсберегающие диуретики, препараты калия, одновременное назначение ингибиторов АПФ и АРА II, эстрогены, калийсберегающие диуретики (например, триамтерен, амилорид) и соли калия. Комбинации, требующие особого внимания: блокаторы, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая высокие дозы ацетилсалициловой кислоты, гипогликемические средства, препараты, способные вызвать аритмию типа «пируэт», препараты, способные вызвать гипокалиемию, лекарственные препараты, вызывающие гиперкалиемию, калийсберегающие диуретики, сердечные гликозиды, релаксанты, ингибиторы ПДЭ (мишени раламидина млекопитающих) (например, сиропилом, эверолимом, темсиролом). Комбинации, требующие внимания: трициклические антидепрессанты, антикоагулянты, антигипертензивные средства (нейролептики), гипотензивные средства в вазодилаторы, аллопуринол, цитостатические и иммуносупрессивные средства, кортикостероиды (при системном применении) и прокаинамид или тетраказол, средства для общей анестезии, гипотензивные препараты золота, метформин, йодсодержащие контрастные вещества, соли кальция, циклоспорины. **БЕРЕМЕННОСТЬ И ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ:** Противопоказано. **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ АВТОМОБИЛЕМ ИЛИ МЕХАНИЧЕСКИМИ УСТРОЙСТВАМИ:** В ответ на снижение АД могут развиваться различные индивидуальные реакции. Способность управлять автомобилем или другими механизмами может быть снижена. **ПОВОРОТНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Частот: гиперчувствительность в основном общие реакции у пациентов с предрасположенностью к аллергическим и астматическим реакциям), головокружение, головная боль, парестезии, нарушение вкусового восприятия, нарушение зрения, вертиго, звон в ушах, артериальная гипотензия, кашель, боль в животе, запор, диарея, диспепсия, тошнота, рвота, кожная сыпь, кожный зуд, макулопапулезная сыпь, сыпь, зуд, крапивница, ангионевротический отек, зуд, повышение потоотделения, реакция фоточувствительности, периферическая эритема, малярия, почечная недостаточность, эректильная дисфункция, боль в грудной клетке, надомания, периферическая эритема, икота, повышение концентрации мочевины в крови, повышение концентрации креатинина в крови, падение. Редко: обострение псориаза, повышенная утомляемость, глоссит, гипертрихоз, повышение активности печеночных ферментов. Очень редко: ринит, агранулоцитоз, алопеция, анемия, панцитопения, тромбоцитопения, лейкопения, нейтропения, гемолитическая анемия, гиперкалиемия, спутанность сознания, икота, возможно, вследствие чрезмерного снижения АД у пациентов из группы высокого риска, стенокардия, нарушение ритма сердца (в том числе брадикардия, желудочковая тахикардия и фибрилляция предсердий), инфаркт миокарда, возможно, вследствие избыточного снижения АД у пациентов группы высокого риска, эозинофильная пневмония, панкреатит, нарушение функции печени, моноформная эритема, холестатическая желтуха, гепатит цитолитического или холестатического, мультиформная эритема, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, острая почечная недостаточность, снижение гемоглобина и гематокрита, снижение гемоглобина и гематокрита. **Неутонченная частота:** снижение содержания калия и гипокалиемия, особенно значимая для пациентов, относящихся к группе риска, печеночная энцефалопатия у пациентов с печеночной недостаточностью, мигрень, нечеткость зрения, полиморфная желудочковая тахикардия типа «пируэт» (возможно, со смертельным исходом), возможно обострение уже имеющейся системной красной волчанки, повышение концентрации мочевины и глюкозы в крови, удлинение QT-интервала на ЭКГ. **ПЕРЕДОЗИРОВКА:** «СВОЙСТВА» Нолипрел А/форте/Би-форте — комбинированный препарат, содержащий периндоприла аргинина — ингибитор фермента, превращающего ангиотензин I в ангиотензин II, и индапамид, который относится к группе сульфонамидов и по фармакологическим свойствам близок к тиазидным диуретикам. Комбинация периндоприла аргинина и индапамида усиливает антигипертензивное действие каждого из них. **ФОРМА ВЫПУСКА:** Нолипрел А/форте/Би-форте: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2,5 мг + 0,625 мг/5 мг + 1,25 мг/10 мг + 2,5 мг (флакон) 14/29/30х1 (пачка картонная). РУ № ЛСР-010498/08, ЛСР-010490/08, ЛСР-008847/10.

*Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

АО «Сервье», 125047, РФ, Москва, ул. Лесная, д. 7. Тел.: +7 (495) 937-07-00, факс: +7 (495) 937-07-01.

www.servier.ru



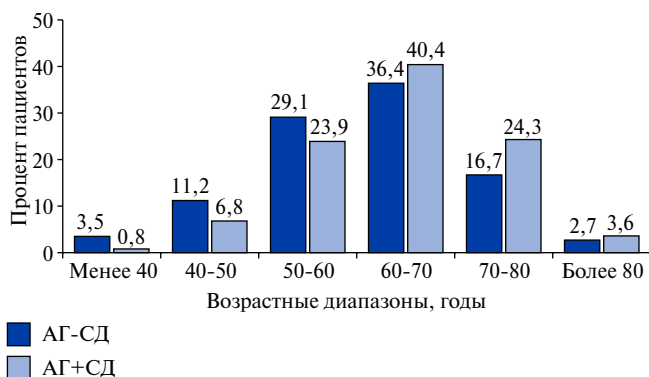


Рис. 1. Распределение пациентов по возрасту.

Сокращения: АГ-СД — пациенты с артериальной гипертензией без сахарного диабета, АГ+СД — пациенты с артериальной гипертензией с сахарным диабетом.

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов

Параметр	Значение	
	АГ-СД (n=584)	АГ+СД (n=779)
Женщины, n (%)	296 (50,7)	488 (62,6)***
Возраст, годы (M±SD)	60,5±10,9	63,8±9,8***
Длительность АГ, годы Me (IQR)	10 (5;17)	11 (8;20)**
Длительность СД, годы Me (IQR)	-	10 (4;15)
ИМТ, кг/м ² (M±SD)	29±5	31±6***
Избыточная масса тела ¹ , n (%)	203 (34,8)	326 (41,9)**
Ожирение ² , n (%)	239 (40,9)	396 (50,8)***
Окружность талии (ОТ), см, (M±SD)	96±14	98±15*
Абдоминальное ожирение ³ , n (%)	314 (53,8)	456 (58,5)
Курение, n (%)	92 (15,8)	111 (14,3)*

Примечания: ¹ — 25 ≤ ИМТ < 30 кг/м², ² — ИМТ ≥ 30 кг/м², ³ — ОТ > 102 см у мужчин, > 88 см у женщин. Достоверность различий по сравнению с группой пациентов АГ-СД * — p<0,05, ** — p<0,01, *** — p<0,001.

Сокращения: M — среднее значение, SD — стандартное отклонение, Me — медиана, IQR — межквартильный интервал, n — количество пациентов.

Таблица 2

Сопутствующие заболевания

Параметр	Значение	
	АГ-СД (n=584)	АГ+СД (n=779)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	243 (41,6)	360 (46,2)
Инсульт, n (%)	38 (6,5)	82 (10,5)**
Заболевания периферических артерий, n (%)	28 (4,8)	106 (13,6)***
Фибрилляция предсердий, n (%)	46 (7,9)	88 (11,3)*
Дислипидемия, n (%)	354 (60,6)	573 (73,6)***
ХСН I ФК, n (%)	46 (7,9)	174 (22,3)***
Анемия, n (%)	73 (12,5)	163 (20,9)***
Заболевания щитовидной железы, n (%)	33 (5,7)	61 (7,8)

Примечание: достоверность различий по сравнению с группой пациентов с АГ-СД * — p<0,05, ** — p<0,01, *** — p<0,001.

Сокращения: M — среднее значение, SD — стандартное отклонение, Me — медиана, IQR — межквартильный интервал.

Пациенты с АГ+СД характеризовались большей длительностью АГ, более высоким индексом массы тела и окружности талии, большей частотой ожирения (табл. 1). В целом следует отметить высокую пропорцию пациентов с избыточной массой тела или ожирением в исследуемой популяции: 92,7 и 75,7% в группе с и без СД (p<0,001). Различий в частоте курения между группами не обнаружено.

У пациентов с СД выявлена более высокая частота основных сопутствующих состояний: дислипидемии, атеросклеротических заболеваний периферических артерий, фибрилляции предсердий, инсульта, сердечной недостаточности I функционального класса, анемии (табл. 2). ИБС и заболевания щитовидной железы встречались с сопоставимой частотой. При опросе на наличие заболеваний почек указали 248 (31,8%) и 107 (18,3%) пациентов с и без СД (p<0,001).

Средние значения систолического АД были сопоставимы у пациентов с и без СД: 138±16 и 139±17 мм рт.ст., p=0,37. Уровень диастолического АД был выше у пациентов с СД: 85±10 и 82±9 мм рт.ст., p<0,001. Частота сердечных сокращений (ЧСС) у пациентов с СД была выше: 75±10 и 71±9 уд./мин, p<0,001. Целевого уровня АД (<140/<85 мм рт.ст. у пациентов с АГ+СД и <140/<90 мм рт.ст. у пациентов с АГ-СД) достигли 23,85 и 45,76% пациентов. Антигипертензивную терапию получали 97,2 и 91,8% пациентов с и без СД. Пациенты с СД чаще, чем пациенты без СД, получали диуретики, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), бета-адреноблокаторы (ББ), другие антигипертензивные препараты, реже — блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) (рис. 2). Частота назначения антагонистов кальция была сопоставимой в обеих группах.

Анализ сопутствующей терапии выявил более высокую частоту назначения оральных антикоагулянтов, аспирина и статинов пациентам с СД (рис. 3). Фибраты и эзетимиб получали 0,6 и 0,4% пациентов.

Медикаментозную сахароснижающую терапию получали 729 (93,6%) пациентов с СД, при этом, терапию только перорально — 363 (49,8%), только инсулином — 221 (30,3%), перорально и инсулином — 145 (19,9%) пациентов. Пациенты с СД, получающие (n=366, 50,2%) и не получающие инсулин, не различались по возрасту, длительности АГ. Среди пациентов, получающих инсулинотерапию, была меньше пропорция мужчин (33,8 и 41,3%, p=0,022), пациентов с избыточной массой тела (29,4 и 38,6%, p<0,01). Эта подгруппа пациентов характеризовалась большей длительностью СД (медиана 10 и 6 лет, p<0,001), более высокой частотой курения (17,8 и 13,1%, p=0,045), указаний на заболевания почек в анамнезе (39,7 и 24,1%, p<0,001), более частым назначением иАПФ (67,9 и 57,6%, p<0,01), ББ (54,7 и 47,8%, p=0,043), аспирина (39,5 и 29,2%, p=0,001), статинов (65,2 и 45,1%, p<0,001), более редким назначением

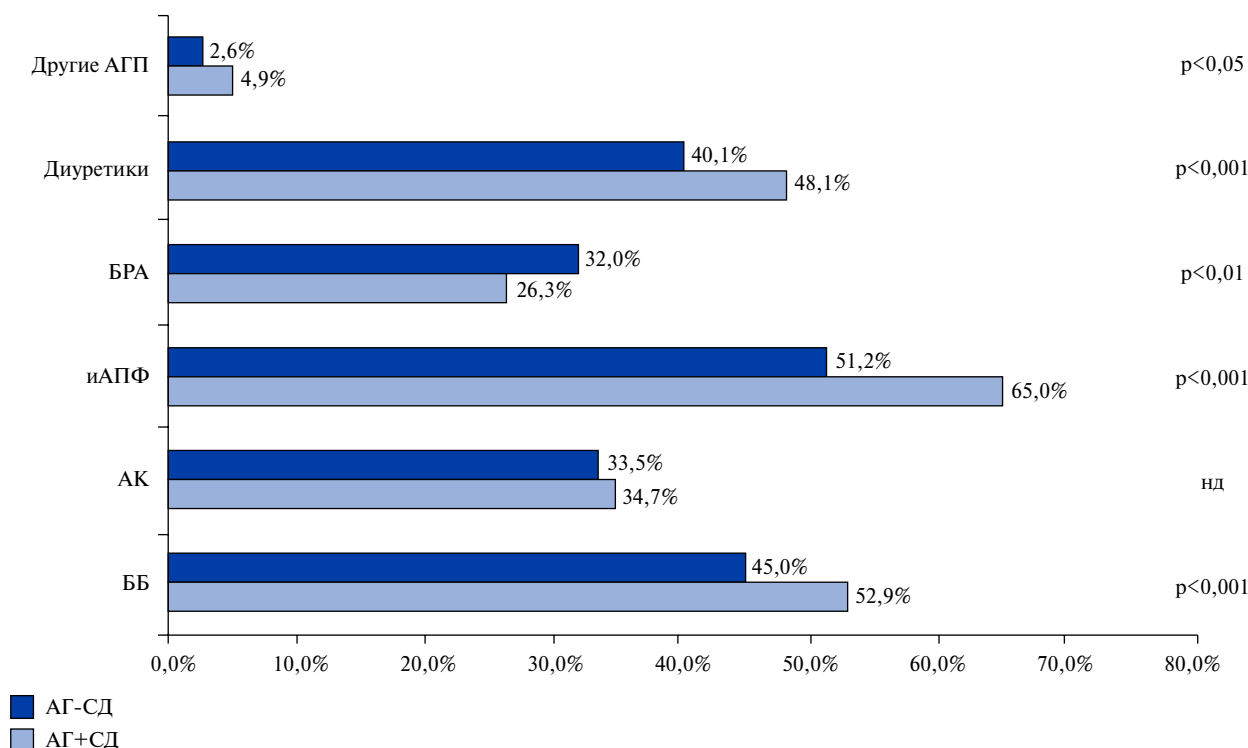


Рис. 2. Антигипертензивная терапия.

Сокращения: АГ-СД — пациенты с артериальной гипертензией без сахарного диабета, АГ+СД — пациенты с артериальной гипертензией с сахарным диабетом, АГП — антигипертензивные препараты, БРА — блокаторы рецепторов к ангиотензину II, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, АК — антагонисты кальция, ББ — бета-адреноблокаторы.

БРА (20,6 и 28,9%, $p<0,01$). Пациенты, получающие инсулинотерапию, имели меньшие значения систолического (136 ± 16 и 139 ± 16 мм рт.ст., $p=0,0027$) и диастолического (81 ± 9 и 83 ± 9 мм рт.ст., $p<0,001$) АД и более высокие значения ЧСС (77 ± 10 и 73 ± 9 уд./мин, $p<0,001$), чаще достигали целевого уровня АД (51,2 и 43,3%, $p=0,017$).

У всех пациентов оценивали показатели липидного обмена: общий холестерин (ОХС), липопротеиды низкой плотности (ХС-ЛНП), липопротеиды высокой плотности (ХС-ЛВП), триглицериды (ТГ), а также уровень гемоглобина, гликемию натощак. Дислипидемию определяли при наличии любого из указанных признаков: ОХС $>5,0$ ммоль/л, ХС-ЛНП $>3,0$ ммоль/л или ТГ $>1,7$ ммоль/л [11]. Функция почек оценивалась на основании расчета СКФ по формуле СКД-ЕРІ, АУ определена по отношению А/Кр в разовой утренней порции мочи.

Категории СКФ оценивались следующим образом: С1 (высокая или оптимальная) ≥ 90 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$, С2 (незначительно сниженная) 60-89 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$, С3а (умеренно сниженная) 45-59 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$, С3б (существенно сниженная) 30-44 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$, С4 (резко сниженная) 15-29 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$, С5 (терминальная почечная недостаточность) <15 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$; категории АУ-А1 (оптимальная или незначительно повышенная) А/Кр в разовой порции мочи <30 мг/г, А2 (высокая) А/Кр 30-300 мг/г, А3

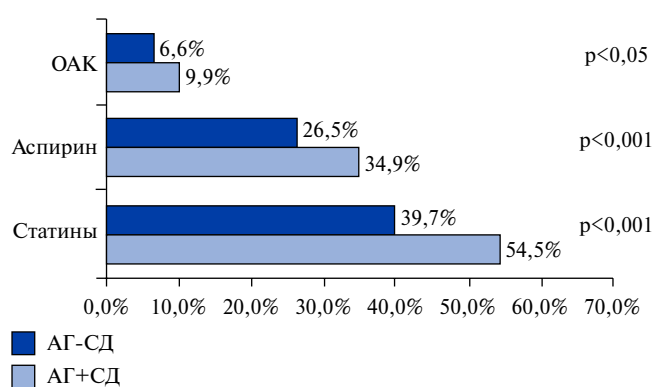


Рис. 3. Сопутствующая терапия.

Сокращения: АГ-СД — пациенты с артериальной гипертензией без сахарного диабета, АГ+СД — пациенты с артериальной гипертензией с сахарным диабетом.

(очень высокая) А/Кр >300 мг/г [5, 7]. Был рассчитан комбинированный риск сердечно-сосудистых осложнений и прогрессирования ХБП [5, 7].

У пациентов с СД обнаружены меньшие значения гемоглобина, что может быть связано с большим представительством женщин в этой группе. Наряду с этим, у пациентов с СД выявлены более высокие уровни ОХС, ТГ, меньшие — ХС-ЛВП, что отражает характерные для СД нарушения липидного обмена (табл. 3). Группы не различались по уровню ХС-ЛНП. При сопоставимых средних значениях креатинина

Таблица 3

Лабораторные параметры

Параметр	Значение	
	АГ-СД (n=584)	АГ+СД (n=779)
Гемоглобин, г/л (M±SD)	139±17	132±18***
Глюкоза крови, ммоль/л, Me (IQR)	5,2 (4,6; 5,8)	8,1 (6,4; 10,8)***
ОХС, ммоль/л, Me (IQR)	5,2 (4,29; 6,11)	5,39 (4,37; 6,3)**
ХС-ЛНП, ммоль/л, Me (IQR)	3,1 (2,23; 3,87)	3 (2,3; 3,89)
ХС-ЛВП, ммоль/л, Me (IQR)	1,2 (1; 1,44)	1,1 (0,9; 1,36)***
ТГ, ммоль/л, Me (IQR)	1,52 (1,1; 2)	1,86 (1,26; 1,82)***
Креатинин, мкмоль/л, Me (IQR)	89 (74; 107)	90 (76; 107)
СКФ (CKD-EPI), мл/мин/1,73 м ² , Me (IQR)	70 (56; 88)	66 (52; 83)***

Примечание: достоверность различий по сравнению с группой пациентов с АГ-СД * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$.

Сокращения: M — среднее значение, SD — стандартное отклонение, Me — медиана, IQR — межквартильный интервал.

Таблица 4

Распределение пациентов в зависимости от категории СКФ

	Категория СКФ	Значения СКФ, мл/мин/1,73 м ²	АГ-СД (n=584) n (%)	АГ+СД (n=779) n (%)
C1	Высокая или оптимальная	≥90	130 (22,26)	111 (14,25)
C2	Незначительно снижена	от 60 до 89	273 (46,75)	369 (47,37)
C3a	Умеренно снижена	от 45 до 59	123 (21,06)	175 (22,46)
C3b	Существенно снижена	от 30 до 44	46 (7,88)	91 (11,68)
C4	Резко снижена	от 15 до 29	6 (1,03)	30 (3,85)
C5	Почечная недостаточность	<15	6 (1,03)	3 (0,39)

Таблица 5

Распределение пациентов в зависимости от категории альбуминурии

Категория альбуминурии	Значения А/Кр, мг/г	АГ-СД (n=584) n (%)	АГ+СД (n=779) n (%)
Оптимальная или незначительно повышенная	<30	420 (71,92)	494 (63,41)
Высокая	от 30 до 299	150 (25,68)	228 (29,27)
Очень высокая	≥300	14 (2,40)	57 (7,32)

сыворотки у пациентов с СД отмечалась меньшая СКФ.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета прикладных статистических программ Statistica, версия 12.0 с применением стандартных алгоритмов вариационной статистики. Различия средних величин и корреляционные связи считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м² чаще выявлялось у пациентов с СД по сравнению с пациентами без СД (n=299, 38% и n=181, 31%; $p < 0,001$) (табл. 4). В группе пациентов с СД также больше была пропорция пациентов со снижением СКФ <45 мл/мин/1,73 м² (C3b-C5) (15,92 и 9,94%, $p = 0,0014$) и <30 мл/мин/1,73 м² (C4-C5) (4,24 и 2,06%, $p = 0,04$). Паци-

енты с СД характеризовались меньшей частотой высокой или оптимальной СКФ (≥90 мл/мин/1,73 м²): 14,25 и 22,26%, $p < 0,001$. В обеих группах большинство пациентов с СКФ <60 мл/мин/1,73 м² характеризовалось умеренно сниженной и существенно сниженной СКФ (C3a-C3b): 266 (90%) пациентов с СД и 169 (93,4%) пациентов без СД.

Высокую и очень высокую АУ (A2 и A3) чаще обнаруживали у пациентов с СД (n=285, 36,6% и n=164, 28,1%) (табл. 5). Пропорция пациентов с оптимальной или незначительно повышенной АУ (А/Кр <30 мг/г) в группе с СД была значимо меньше (63,41 и 71,92%, $p < 0,001$), а с очень высокой альбуминурией (A3) — больше (7,32 и 2,40%, $p < 0,001$). Среди всех пациентов с А/Кр ≥30 мг/г преобладали пациенты с высокой АУ (80 и 91,5% в группах с и без СД).

Среди пациентов с СД, получающих терапию инсулином, по сравнению с пациентами без инсули-

Таблица 6

Распределение пациентов с АГ-СД в зависимости от категорий СКФ и АУ

Стадия	Значения СКФ, мл/мин/1,73 м ²	A1 <30 мг/г	A2 30-300 мг/г	A3 >300 мг/г	Всего n (%)
C1	>90	112 (19,18)	16 (2,74)	2 (0,34)	130 (22,26)
C2	60-90	213 (36,47)	57 (9,76)	3 (0,51)	273 (46,75)
C3a	45-60	69 (11,82)	50 (8,56)	4 (0,68)	123 (21,06)
C3б	30-45	23 (3,94)	23 (3,94)	0 (0)	46 (7,88)
C4	15-30	2 (0,34)	2 (0,34)	2 (0,34)	6 (1,03)
C5	<15	1 (0,17)	2 (0,34)	3 (0,51)	6 (1,03)
Всего, n (%)		420 (71,92)	150 (25,68)	14 (2,40)	584 (100)

Таблица 7

Распределение пациентов с АГ+СД в зависимости от категорий СКФ и АУ

Стадия	Значения СКФ, мл/мин/1,73 м ²	A1 <30 мг/г	A2 30-300 мг/г	A3 >300 мг/г	Всего, n (%)
C1	>90	83 (10,65)	24 (3,08)	4 (0,51)	111 (14,25)
C2	60-90	275 (35,30)	82 (10,53)	12 (1,54)	369 (47,37)
C3a	45-60	97 (12,45)	63 (8,09)	15 (1,93)	175 (22,46)
C3б	30-45	32 (4,11)	47 (6,03)	12 (1,54)	91 (11,68)
C4	15-30	7 (0,90)	10 (1,28)	13 (1,67)	30 (3,85)
C5	<15	0 (0)	2 (0,26)	1 (0,13)	3 (0,39)
Всего, n (%)		494 (63,41)	228 (29,27)	57 (7,32)	779 (100)

нотерапии чаще встречалось снижение СКФ <45 мл/мин/1,73 м² (C3б-C5) (18,4 и 11,3%, p=0,0025) и очень высокая АУ (9,4 и 4,85%, p=0,011).

Наличие хотя бы одного маркера ХБП (снижения СКФ <60 мл/мин/1,73 м² и/или А/Кр ≥30 мг/г) чаще выявлялось у пациентов с СД (n=421, 54,05% и n=259, 44,35%, p<0,001) (табл. 6, 7). У пациентов с СД по сравнению с пациентами без СД чаще выявляли снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м² без повышения А/Кр ≥30 мг/г (непротеинурический вариант нефропатии) (n=136, 17,46% и n=95, 16,27%), изолированную (без снижения СКФ <60 мл/мин/1,73 м²) высокую/очень высокую АУ (n=122, 15,66% и n=78, 13,35%), сочетание снижения СКФ <60 мл/мин/1,73 м² и высокой/очень высокой АУ (n=163, 20,93% (38,7) и n=86, 14,71%) (табл. 6, 7, рис. 4).

При оценке распределения рСКФ и А/Кр обнаружена более высокая распространенность высокой/очень высокой АУ по мере снижения СКФ (рис. 5).

Установлено, что среди пациентов с СД была ниже пропорция лиц с низким комбинированным риском прогрессирования ХБП и сердечно-сосудистых осложнений (p=0,0021), но выше — с очень высоким риском (p<0,001) (рис. 6). Пациенты с СД, получающие инсулинотерапию, по сравнению с пациентами без инсулинотерапии чаще имели очень высокий риск прогрессирования ХБП и сердечно-сосудистых осложнений: 16,2 и 10,9%, p=0,025.

Установлено, что у пациентов с наличием маркеров ХБП наиболее часто встречающимися являются сочетания, соответствующие начальным стадиям

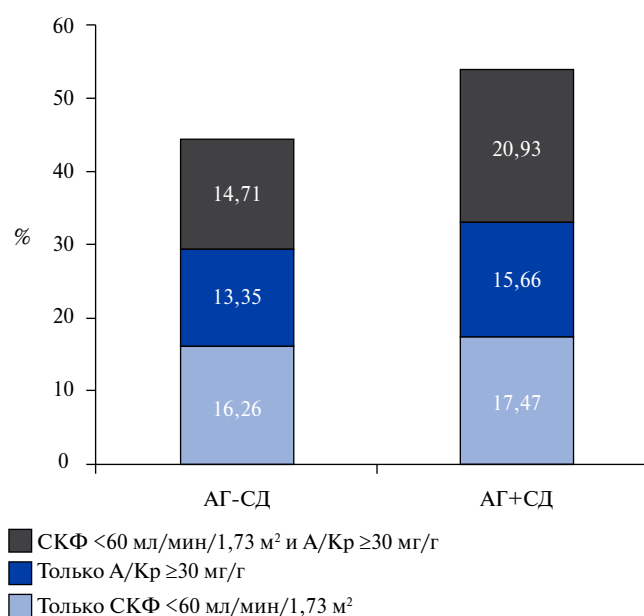


Рис. 4. Распределение маркеров ХБП.

Сокращения: АГ-СД — пациенты с артериальной гипертензией без сахарного диабета, АГ+СД — пациенты с артериальной гипертензией с сахарным диабетом.

ХБП: C3aA1, C2A2 и C3aA2 как у пациентов с, так и без СД (рис. 7).

Обсуждение

ХБП во всех странах мира приобретает характер неинфекционной эпидемии и ассоциируется

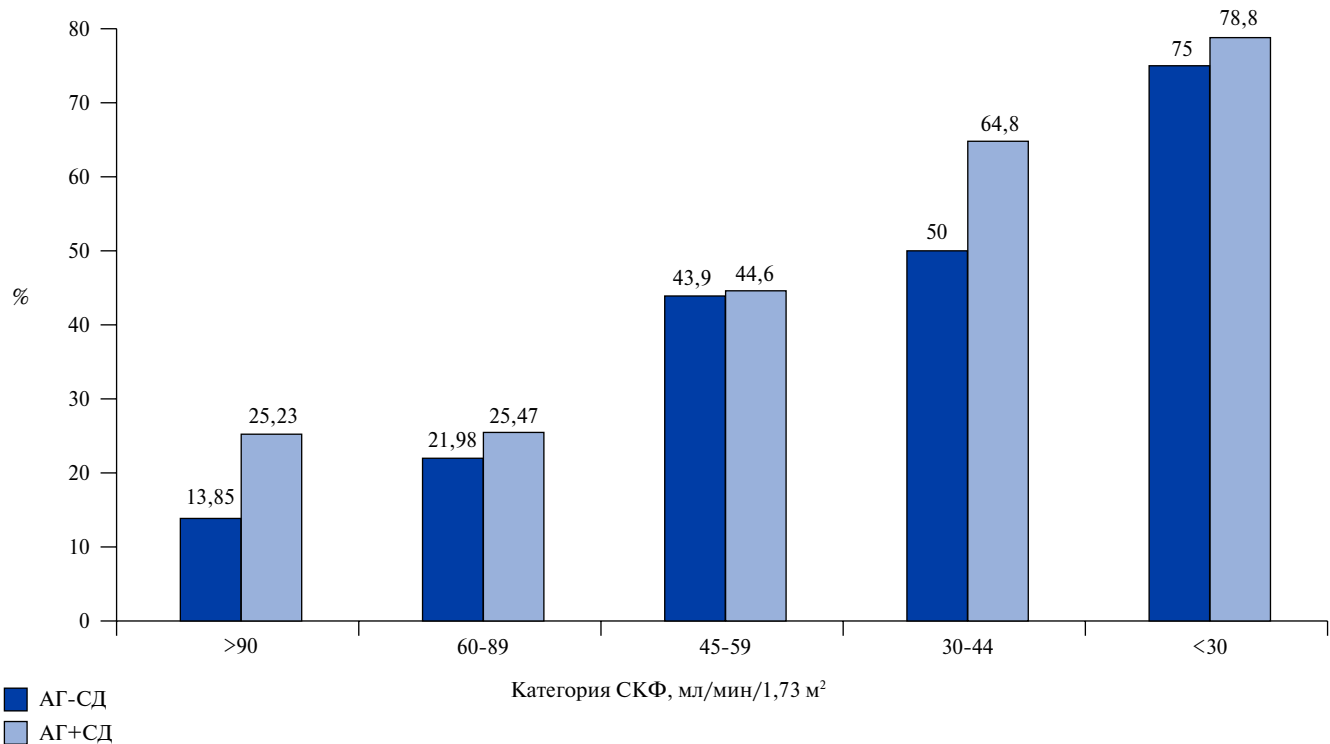


Рис. 5. Пропорция пациентов с А/Кр ≥ 30 мг/г в зависимости от категории СКФ.

Сокращения: AG-CD — пациенты с артериальной гипертензией без сахарного диабета, AG+CD — пациенты с артериальной гипертензией с сахарным диабетом.

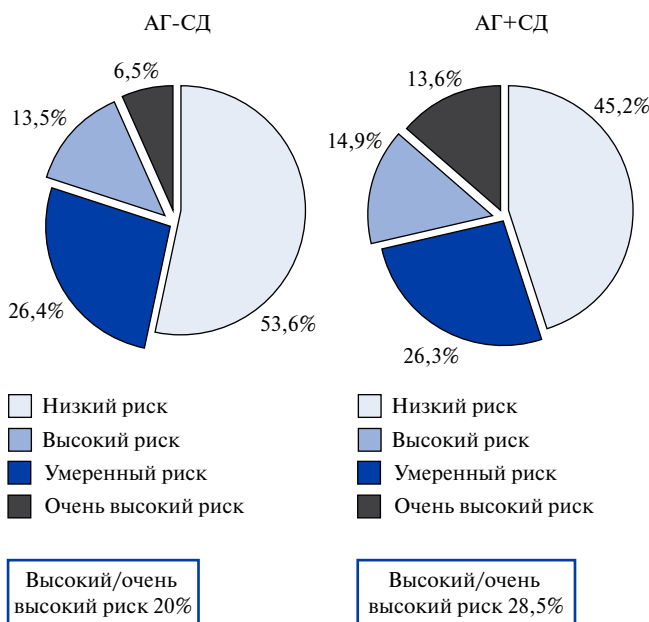


Рис. 6. Комбинированный риск прогрессирования ХБП и сердечно-сосудистых осложнений.

Сокращения: AG-CD — пациенты с артериальной гипертензией без сахарного диабета, AG+CD — пациенты с артериальной гипертензией с сахарным диабетом.

не только с неблагоприятным почечным прогнозом, но и существенным возрастанием сердечно-сосудистого риска. Сердечно-сосудистые осложнения являются ведущей причиной смерти в этой популяции. Своевременное применение кардиопротектив-

Наиболее частые варианты C3aA1 C2A2 C3aA2				Альбуминурия**		
				A1	A2	A3
				Оптимальная или незначительно повышенная <30 мг/г <3 мг/ммоль	Высокая 30-300 мг/г 3-30 мг/ммоль	Очень высокая >300 мг/г >30 мг/ммоль
Категория СКФ (мл/мин/1,73 м²)	C1	Высокая или оптимальная	≥90	19,2/10,7	2,7/3,1	0,3/0,5
	C2	Незначительно снижена	60-89	36,5/35,3	9,8/10,5	0,5/1,5
	C3a	Умеренно снижена	45-59	11,8/12,5	8,6/8,1	0,7/1,9
	C3b	Существенно снижена	30-44	3,9/4,1	3,9/6,0	0/1,5
	C4	Резко снижена	15-29	0,3/0,9	0,3/1,3	0,3/1,7
C5	Почечная недостаточность		<15	0,2/0	0,3/0,3	0,5/0,1

Рис. 7. Пропорция пациентов с различными категориями СКФ и АУ. Данные приведены в процентах: AG-CD/AG+CD.

Примечание: ** — альбуминурия определяется отношением альбумин/креатинин в разовой (предпочтительно утренней) порции мочи, СКФ рассчитывается по формуле СКД-EPI.

Сокращения: AG-CD — пациенты с артериальной гипертензией без сахарного диабета, AG+CD — пациенты с артериальной гипертензией с сахарным диабетом.

ных стратегий способно улучшить прогноз пациентов, поэтому особое значение приобретает ранняя диагностика ХБП.

Данные о распространенности маркеров ХБП в российской популяции в целом и у пациентов с АГ и СД ограничены. В отечественном исследовании ЭССЕ-РФ изучена распространенность нарушения функции почек, ее связь с АГ и метаболическими факторами риска в общей популяции [12]. Более высокая частота сниженной СКФ обнаружена у пациентов

с АГ, а также у пациентов с АГ и СД2. Ограничениями исследования были возрастной диапазон (25–64 лет), одномоментный характер исследования и отсутствие качественного или количественного определения АУ. По результатам исследования, выполненного среди пациентов трудоспособного возраста Коломенской ЦРБ, с хроническими не нефрологическими заболеваниями и ранее не наблюдавшиеся нефрологом, частота ХБП, диагностированная только по снижению СКФ_{СКД-ЕРІ} <60 мл/мин/1,73 м², составила 16% у лиц без анамнеза сердечно-сосудистых заболеваний, а у лиц, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями — 26% [13, 14].

Целью настоящей программы было изучение распространенности сниженной СКФ и высокой/очень высокой АУ как маркеров ХБП у пациентов с АГ в зависимости от наличия СД 2 типа в реальной клинической практике.

По данным Национального исследования здоровья и питания (National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES) распространенность ХБП (стадии 1–5) во взрослой популяции США составила в 2011–2015 гг. 14,8%. Наиболее часто встречалась стадия 3 (6,6%). Около 40% с ХБП имеют СД, 32% — АГ. В общей популяции распространенность А/Кр >10 мг/г составила 32%, включая 8,5% пациентов с А/Кр 30–300 мг/г и 1,4% — с А/Кр >300 мг/г [15].

В когорте NHANES 2011–2014 гг. наличие хотя бы одного маркера ХБП (снижения СКФ <60 мл/мин/1,73 м² или А/Кр ≥30 мг/г) выявлялось в 32,1 и 39,4% у лиц с СД и АГ, соответственно. При этом, только снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м² зарегистрировано у 10,7 и 11,6%, только А/Кр ≥30 мг/г — у 18,7 и 14,4%, а сочетание этих маркеров ХБП — у 10,0 и 6,6% пациентов с СД и АГ. Основными предикторами ХБП в порядке уменьшения значимости были возраст >60 лет (ОР 7,1, 95% ДИ 6,0–9,5), АГ (ОР 4,1, 95% ДИ 3,4–4,9), СД (ОР 3,0, 95% ДИ 2,5–3,7), сердечно-сосудистые заболевания (ОР 2,6, 95% ДИ 2,3–3,1), ожирение (ИМТ ≥30 кг/м²) (ОР 1,4, 95% ДИ 1,2–1,7). Для снижения СКФ основное значение имел возраст >60 лет (ОР 83,0, 95% ДИ 45,6–151,1), а для А/Кр ≥30 мг/г — АГ (ОР 5,1, 95% ДИ 3,9–6,6). За период с 1999–2002 по 2011–2014 гг. среди пациентов с ХБП и АГ пропорция пациентов, осведомленных об АГ, получающих терапию и имеющих целевые уровни АД, увеличилась с 8,0 до 27,8% (p<0,001). Пропорция пациентов с ХБП, СД и HbA_{1c} <7% существенно не изменилась (32,8 и 42,9%, p=0,20) [15].

Проанализированы данные скрининга на ХБП, выполненного в соответствии с инициативой международного нефрологического общества (ISN-KDDC database), в 8 когортах общей популяции и 4 когортах популяции высокого риска в 12 странах с низким и средним уровнем доходов (Бангладеш, Боливия, Босния и Герцеговина, Китай, Египет, Грузия, Индия,

Иран, Молдова, Монголия, Непал, Нигерия). К популяции высокого риска относили лиц с риском или установленным диагнозом ХБП, АГ, СД или сердечно-сосудистыми заболеваниями. У 75058 участников измерено АД, получены образцы крови и мочи. У 85% пациентов доступны данные по креатинину сыворотки дополнительно к тест-полоскам на АУ, у 26% АУ определена количественно по отношению А/Кр. Распространенность ХБП составила 14,3% в общей популяции и 36,1% — в популяции высокого риска. Осведомленность о ХБП и сердечно-сосудистых факторах риска была низкой (6 и 10% в общей популяции и популяции высокого риска), так же, как и пропорция пациентов, получавших лечение [16].

В программе ХРОНОГРАФ у пациентов с АГ и СД по сравнению с пациентами без СД чаще выявляли наличие хотя бы одного маркера ХБП (54,0 и 44,35%), изолированное снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м² (17,46 и 16,27%), изолированное повышение А/Кр >30 мг/г (15,66 и 13,35%) и сочетание снижения СКФ и высокой/очень высокой АУ (20,93 и 14,71%). Средний возраст пациентов с АГ и СД составил в настоящей программе 63,8 года, также наблюдалась высокая частота коморбидных сердечно-сосудистых заболеваний. В исследовании NHANES распространенность ХБП составила 58,7% у пациентов с СД ≥65 лет, 25,7% — у пациентов <65 лет [17]. В исследовании среди пожилых лиц старше 60 лет, обратившихся в городскую поликлинику г. Москвы, изучалась распространенность ХБП и оценка связи поражения почек с возрастом и кардиоваскулярной патологией. Критериями ХБП являлись протеинурия и/или микрогематурия в утренней порции мочи, изменение структурного состояния почек по данным УЗИ и/или снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м². По результатам исследования ХБП диагностирована у 57,9%, наиболее часто встречались 2 и 3а стадии (15,4 и 23,3%). Частота и стадии ХБП имели прямые ассоциации с возрастом старше 60 лет, наличием в анамнезе АГ, СД2 и ИБС (p<0,05 для всех показателей) [18].

При обследовании 7174 больных СД в 20 регионах РФ фактическая распространенность поражения почек при СД2 составила 39,3%, регистрируемая — 8,7%. Патологическая экскреция альбумина с мочой установлена у 46,2% с СД2. Распространенность этого показателя становилась больше с увеличением возраста пациентов, длительности СД, а также при неудовлетворительном контроле углеводного обмена и артериального давления [4].

ХБП у пациентов с СД манифестирует снижением СКФ, альбуминурией или тем и другим вместе. Естественная эволюция диабетической болезни почек (ДБП) традиционно описывалась как прогрессирование АУ с последующим снижением СКФ [19]. Однако в течение последних двух десятилетий представления о развитии ДБП существенно изменились [20, 21].

Так, снижение СКФ часто предшествует АУ [22], нередко встречается снижение СКФ без АУ [23], а АУ может быть транзиторной или обратимой. С течением времени изменилась терапия СД: улучшился контроль гликемии, АД, чаще стали использоваться блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, статины [1].

Причины развития патологии почек при СД разнообразны. По данным исследований, проведенных в ФГБУ ЭНЦ, причинами ХБП у пациентов с СД были диабетическая нефропатия в 45% случаев, ишемическая нефропатия (стеноз почечных артерий) — в 30%, гипертоническая нефропатия (поражение ткани почек вследствие АГ) — в 20%, токсическое поражение почек вследствие воздействия лекарств или контрастных препаратов — в 15%, мочевиная инфекция — в 60% [24].

У 6251 взрослых с СД в 4 когортах NHANES распространенность ДБП, определяемой как персистирующая АУ, сохраняющееся снижение СКФ, или и то, и другое, за период с 1988-1994 по 2009-2014 гг. существенно не изменилась (от 28,4 до 26,2%; отношение распространенности ОР 0,95, 95% ДИ 0,86-1,06, скорректировано по полу, возрасту, расе, этнической принадлежности, $p=0,39$). Однако распространенность АУ за этот период снизилась от 20,8 до 15,9% (ОР 0,76, 95% ДИ 0,65-0,89, $p<0,001$ для тренда), а распространенность сниженной СКФ увеличилась от 9,2 до 14,1% (ОР 1,61, 95% ДИ 1,33-1,95, $p<0,001$ для тренда). Снижение распространенности АУ наблюдалось только у пациентов младше 65 лет и белой расы, в то время как влияния возраста или расы на распространенности сниженной СКФ не выявлено [25].

Современные национальные и международные руководства предполагают ежегодное количественное определение АК и расчет СКФ у пациентов с СД [2, 26].

Ограничением данной программы является ее поперечный характер. Оценка маркеров ХБП, осно-

ванная на однократном измерении креатинина сыворотки и альбуминурии, может привести к переоценке распространенности ХБП, учитывая возможный транзиторный характер этих изменений. Однако этот подход является общепринятым при изучении эпидемиологии ХБП: определение креатинина сыворотки для расчета СКФ и анализ мочи выполнялись однократно при изучении распространенности ХБП в общей популяции в европейских странах, США, Китае [27]. Хотя на популяционном уровне подобный подход оправдан и приемлем, у отдельного пациента при принятии решений о лечении необходима повторная оценка и подтверждение персистирования изменений. Необходимы проспективные программы с повторным определением СКФ и АУ и подтверждения диагноза ХБП.

Заключение

- У пациентов с СД по сравнению с пациентами без СД чаще выявлялось снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м² (38 и 31%), <45 мл/мин/1,73 м² (С36-С5) (15,92 и 9,94%) и <30 мл/мин/1,73 м² (С4-С5) (4,24 и 2,06%), высокая и очень высокая АУ (36,6 и 28,1%), очень высокая альбуминурия (А3) (7,32 и 2,40%).

- У пациентов с СД чаще выявляли наличие хотя бы одного маркера ХБП (снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м² и/или А/Кр >30 мг/г) (54,0 и 44,35%), изолированное снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м² (17,46 и 16,27%), изолированное повышение А/Кр >30 мг/г (15,66 и 13,35%) и сочетание снижения СКФ и высокой/очень высокой АУ (20,93 и 14,71%).

- Среди пациентов с СД была ниже пропорция лиц с низким комбинированным риском прогрессирования ХБП и сердечно-сосудистых осложнений (45,2 и 53,6%), выше — с очень высоким риском (28,5 и 20%).

- Как у пациентов с, так и без СД наиболее часто встречаются сочетания маркеров ХБП, соответствующие начальным стадиям ХБП: С3аА1, С2А2 и С3аА2.

Литература

1. Coresh J. Update on the Burden of CKD. J Am Soc Nephrol 2017; 28. DOI: 10.1681/ASN.2016121374.
2. Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Clinical Guidelines "Algorithms of specialized medical care for diabetes mellitus patients". Edited by Dedov II, Shestakova MV (8th edition). Diabetes mellitus. 2017; 20 (1S): 1-112. (In Russ.) Дедов И. И., Шестакова М. В., Майоров А. Ю. и др. Клинические рекомендации "Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом". 8-й выпуск. Под редакцией И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова. Сахарный диабет. 2017; 20 (1S): 1-112. DOI: 10.14341/DM20171S8.
3. Tomilina NA, Bikbov BT. Renal replacement therapy for end-stage renal disease patients in Russian Federation, 1998-2011 (Report of the Russian Registry of Renal Replacement Therapy). Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs. 2015; 17 (1): 35-58. (In Russ.) Томилина Н. А., Бикбов Б. Т. Состояние заместительной почечной терапии при хронической почечной недостаточности в России в 1998-2011 гг. (по данным регистра Российского диализного общества). Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2015; 17 (1): 35-58. DOI: 10.15825/1995-1191-2015-1-35-58.
4. Maslova OV, Suntsov YV, Shestakova MV, et al. Prevalence of diabetic nephropathy in Russian Federation. Klinicheskaya nefrologiya. 2010; 3: 45-50. (In Russ.) Маслова О. В., Сунцов Ю. И., Шестакова М. В., и др. Распространенность диабетической нефропатии и хронической болезни почек при сахарном диабете в Российской Федерации. Клиническая нефрология. 2010; 3: 45-50.
5. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis 2002; 39 (suppl 1): S1-266. DOI: 10.1053/j.ajkd.2002.03.002.
6. KDIGO 2012 Clinical Practice Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf. DOI: 10.1007/s12555-014-0761-7.
7. Smirnov AV, Shilov EM, Dobronravov VA, et al. National guidelines. Chronic kidney disease: basic principles of screening, diagnosis, prevention and treatment approaches. Nephrology 2012; 16 (1): 89-115 (in Russ.) Смирнов А. В., Шилов Е. М., Добронравов В. А. и др. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. Нефрология 2012; 16 (1): 89-115.
8. Moiseev VS, Mukhin NA, Smirnov AV, et al. Clinical guidelines. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardioprotection. Russian Journal of Cardiology. 2014; 8 (112): 7-37. (In Russ.) Моисеев В. С., Мухин Н. А., Смирнов А. В. и др. Национальные

- рекомендации: Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардионепропротекции. Российский кардиологический журнал 2014; 8 (112): 7-37. DOI: 10.15829/1560-4071-2014-8-7-37.
9. Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296-305. DOI: 10.1056/NEJMoa041031.
10. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, et al. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*. 2010; 375 (9731): 2073-81. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60674-5.
11. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(5):7-77. (In Russ.) Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. Рекомендации ЕОК/ЕОА по диагностике и лечению дислипидемий 2016. Российский кардиологический журнал. 2017; 5 (145): 7-77. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-5-7-77
12. Oshchepkova EV, Dolgusheva IA, Zernakova IV, et al. The prevalence of renal dysfunction in arterial hypertension (in the framework of the ESSE-RF study). *Systemic Hypertension*. 2015; 12 (3): 19-24. (In Russ.) Ощенко Е. В., Долгушева Ю. А., Жернакова Ю. В. и др. Распространенность нарушения функции почек при артериальной гипертензии (по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). *Системные гипертензии*. 2015; 12 (3): 19-24.
13. Nagaytseva SS, Shvetsov MY, Shalyagin YD, et al. Risk factors for increase of albuminuria as an early marker of chronic kidney disease in different age groups. *Nephrology* 2013; 4: 58-62. (In Russ.) Нагайцева С. С., Швецов М. Ю., Шалягин Ю. Д. и др. Факторы риска повышения альбуминурии как раннего маркера хронической болезни почек в разных возрастных группах. *Нефрология*. 2013; 4: 58-62. DOI: 10.18786/2072-0505-2014-30-37-45.
14. Nagaytseva SS, Shvetsov MY, Gerasimov AN, et al. Assessment of albuminuria as a marker of chronic kidney disease in adult working population. *Almanac of Clinical Medicine*. 2014; 30: 37-45. (In Russ.) Нагайцева С. С., Швецов М. Ю., Герасимов А. Н. и др. Исследование альбуминурии как маркера хронической болезни почек у взрослого трудоспособного населения. *Альманах клинической медицины*. 2014; 30: 37-45. DOI: 10.18786/2072-0505-2014-30-37-45.
15. <https://www.usrds.org/adhrhighlights.aspx> 2017 Annual Data Report Highlights
16. Ene-Iordache B, Perico N, Bikbov B, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk in six regions of the world (ISN-KDDC): a cross-sectional study. *Lancet Glob Health* 2016; 4: e307-19. DOI: 10.1016/S2214-109X(16)00071-1.
17. Wu B, Bell K, Stanford A, et al. Understanding CKD among patients with T2DM: prevalence, temporal trends, and treatment patterns—NHANES 2007–2012. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2016; 4 (1): e000154. DOI: 10.1136/bmjdr-2015-000154.
18. Antonova TN, Bikbov BT, Gal IG, Tomilina NA. On the prevalence of chronic kidney disease among elderly people in Moscow and its connection with cardiovascular pathology. *Nefrologiya i dializ*. 2011; 13 (3): 353-4. (In Russ.) Антонова Т. Н., Бикбов Б. Т., Галь И. Г., Томилина Н. А. К вопросу о распространенности хронической болезни почек среди пожилых лиц в г. Москве и ее связи с сердечно-сосудистой патологией. *Нефрология и диализ*. 2011; 13 (3): 353-4.
19. Tuttle KR, Stein JH, DeFronzo RA. The natural history of diabetic nephropathy. *Semin Nephrol*. 1990; 10 (3): 184-93.
20. Martínez-Castelao A, Navarro-González JF, Górriz JL, de Alvaro F. The concept and the epidemiology of diabetic nephropathy have changed in recent years. *J Clin Med*. 2015; 4 (6): 1207-16. DOI: 10.3390/jcm4061207.
21. Zeni L, Norden AGW, Cancarini G, Unwin RJ. A more tubulocentric view of diabetic kidney disease. *J Nephrol*. 2017; 30 (6): 701-17. DOI: 10.1007/s40620-017-0423-9.
22. Perkins BA, Ficociello LH, Roshan B, et al. In patients with type 1 diabetes and new-onset microalbuminuria, the development of advanced chronic kidney disease may not require progression to proteinuria. *Kidney Int*. 2010; 77 (1): 57-64. DOI: 10.1038/ki.2009.399.
23. Thomas MC, Macisaac RJ, Jerums G, et al. Nonalbuminuric renal impairment in type 2 diabetic patients and in the general population (National Evaluation of the Frequency of Renal Impairment Co-existing with NIDDM [NEFRON] 11). *Diabetes Care*. 2009; 32 (8): 1497-502. DOI: 10.2337/dc08-2186.
24. Shamkhalova MSh, Trubitsina NP, Zaytseva NV, Shestakova MV. Features of renal pathology in patients with type 2 diabetes mellitus. *Difficult Patient*. 2006; 8: 73-6. (In Russ.) Шамхалова М. Ш., Трубицына Н. П., Зайцева Н. В., Шестакова М. В. Особенности почечной патологии у больных сахарным диабетом 2 типа. *Трудный пациент*. 2006; 8: 73-6.
25. Afkarian M, Zelnick LR, Hall YN, et al. Clinical manifestations of kidney disease among US adults with diabetes, 1988–2014. *JAMA*. 2016; 316 (6): 602-10. DOI: 10.1001/jama.2016.10924.
26. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes — 2017. *Diabetes Care* 2017; 40 (Suppl 1): S1-135. DOI: 10.2337/dc17-S003.
27. Brück K, Jager KJ, Dounousi E, et al. Methodology used in studies reporting chronic kidney disease prevalence: a systematic literature review. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30 (Suppl 4): iv6-16. DOI: 10.1093/ndt/gfv131.

ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ М-ХОЛИНОЛИТИКА ПРИ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПОТЕНЗИИ

Баев В. М., Агафонова Т. Ю.

Цель. Изучить влияние м-холинолитика на кровообращение, умственные работоспособность и утомляемость, самочувствие у молодых женщин с идиопатической артериальной гипотензией.

Материал и методы. Объект исследования — 20 женщин с ИАГ (САД 98 мм рт.ст. и менее) в возрасте от 19 до 32 лет. Предмет исследования — параметры кровообращения (САД, ДАД, ЧСС), умственная трудоспособность и утомляемость по методу Е. Краепелин, оценка самочувствия. В качестве экспериментального препарата применяли однократный контролируемый прием 1 таблетки.

Результаты. Через 1 ч после однократного приема препарата выявлено повышение САД с 94 (92-96) мм рт.ст. до 108 (106-112) мм рт.ст., а также ДАД и ЧСС (при $p < 0,05$); увеличение выполненных сложений на 26% ($p < 0,01$); улучшение субъективного самочувствия — у 45% женщин. Через 24 ч на улучшение субъективного самочувствия указали 85%.

Заключение. При идиопатической артериальной гипотонии у молодых женщин однократный прием м-холинолитика имеет следующие положительные эффекты: повышение САД, ДАД и умственной работоспособности (через 1 ч) и улучшение самочувствия (через 1 ч и через 24 ч).

Российский кардиологический журнал 2018, 2 (154): 102–106

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-2-102-106>

Ключевые слова: кардиология, идиопатическая артериальная гипотензия, м-холинолитик.

ФГБОУ Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера Минздрава России, Пермь, Россия.

Баев В. М.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой скорой медицинской помощи факультета ДПО, Агафонова Т. Ю. — к.м.н., доцент кафедры профилактики внутренних болезней № 1.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

VMBaev@Hotmail.com

ДАД — диастолическое артериальное давление, ИАГ — идиопатическая артериальная гипотензия, САД — систолическое артериальное давление, ЧСС — число сердечных сокращений.

Рукопись получена 28.12.2017

Рецензия получена 02.02.2018

Принята к публикации 21.02.2018

POSITIVE CLINICAL EFFECTS OF AN M-CHOLINOLYTIC IN IDIOPATHIC ARTERIAL HYPOTENSION

Baev V. M., Agafonova T. Yu.

Aim. Evaluation of an m-cholinolytic influence on blood circulation, mental performance and fatigability, self-feeling in young women with idiopathic arterial hypotension (IAH).

Material and methods. The study object were 20 females with IAH defined as systolic BP ≤ 98 mmHg, age 19-32 y.o. The study subject — circulation parameters (SBP, DBP, HR), mental performance and fatigability by E. Kraepelin, self-rate of health (self-feeling). Experimental drug was taken once as one pill.

Results. In 1 hour post one dosage of the drug, there was SBP increase from 94 (92-96) mmHg to 108 (106-112) mmHg, and DBP and HR ($p < 0,05$); increase of summations performed by 26% ($p < 0,01$); improvement of self-feeling — in 45% of participants. In 24 h, 85% reported improvement of self-feeling.

Conclusion. In idiopathic arterial hypotension in young women one dosage of the m-cholinolytic shown the following positive effects: increase of SBP, DBP and mental performance (in 1 h) and improvement of self-feeling (in 1 h and 24 h).

Russ J Cardiol 2018, 2 (154): 102–106

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-2-102-106>

Key words: cardiology, idiopathic arterial hypotension, m-cholinolytic.

E. A. Wagner Perm State Medical University of the Ministry of Health, Perm, Russia.

Идиопатическая артериальная гипотензия (ИАГ) не является редким заболеванием и встречается у 7% молодых женщин, сочетается с многочисленными жалобами и наличием структурно-функциональных изменений сердечно-сосудистой системы [1]. Ранее было показано, что при ИАГ имеются как когнитивные дефициты [2], так и трудности адаптации в повседневной жизни [1], что является значимой социальной проблемой для молодых женщин. В Северной Америке и Западной Европе хроническая артериальная гипотензия у врачей ассоциируется с ортостатической гипотензией, прогноз которой хорошо изучен, поэтому пациентов с ИАГ лечат так же, как пациентов с ортостатической гипотензией. В основном, лечение касается изменения образа жизни и диеты, а при выраженных симптомах гипотензии применяют медикаментозную терапию — альфа-адрености-

муляторы (мидодрин, этилефрин и т.д.) и минералокортикоиды (флудрокортизон) [3].

Известно, что в генезе артериальной гипотензии у молодых людей имеет ведущее значение дисфункция автономной нервной системы в виде преобладания активности парасимпатического отдела в сочетании с гипероксидазотемией [4], что напрямую формирует эффекты сердечно-сосудистой системы при гипотензии [5]. Имеются результаты немногочисленных исследований о положительном опыте использования м-холинолитика атропина при лечении острой артериальной гипотензии в условиях реанимации и интенсивной терапии [6]. Экстракт красавки густой в составе таблеток является неселективным блокатором периферических м-холинорецепторов (антихолинэргический препарат), который обычно использу-

ется в клинической практике, однако о применении м-холинолитиков при ИАГ известно мало.

Целью исследования было изучить влияние м-холинолитика на кровообращение, умственные работоспособность и утомляемость, самочувствие у молодых женщин с ИАГ.

Материал и методы

Объект исследования — 20 женщин с ИАГ в возрасте от 19 до 32 лет. Предмет исследования — параметры кровообращения, умственная трудоспособность и утомляемость, оценка самочувствия. Тип исследования — динамический с экспериментом. Период исследования октябрь-декабрь 2017г. Исследование проводилось на базе поликлиники университета (главный врач профессор Олина А.А.). Обследование проводилось в рамках планового медицинского осмотра по допуску к занятиям физической культуры студентов, интернов, ординаторов и аспирантов. Критерием ИАГ считали уровень систолического артериального давления (САД) ≤ 98 мм рт.ст. [2], отсутствие причины гипотензии. Нормальными значениями для САД был принят диапазон 120-129 мм рт.ст., для диастолического артериального давления (ДАД) — 80-84 мм рт.ст. [7]. Критерии исключения: симптоматические артериальные гипотензии, анемии, дисплазии соединительной ткани в виде синдрома Марфана, Элерса-Данло и несовершенного остеогенеза, наличие онкологических заболеваний, сахарного диабета, ожирения 2 степени и более, а также гипотиреоз, надпочечниковая недостаточность, коллагенозы, врожденные заболевания сердца и сосудов, оперированное сердце, беременность в любом сроке, наркомания, острые инфекционные заболевания на момент исследования, глаукома и непереносимость холинолитических препаратов в анамнезе.

Критерии включения и исключения применяли при осмотре женщин врачами специалистами поликлиники: терапевтом, неврологом, эндокринологом, гинекологом, офтальмологом, хирургом, дерматологом, травматологом-ортопедом. Пациентам выполнены дополнительные методы исследования — измерение веса, роста, анализы крови, мочи, электрокардиография, эхокардиография, рентгенография органов грудной клетки. За два часа до начала исследования и в течение 1 ч после начала эксперимента пациенты не употребляли пищу и жидкости, в том числе тонизирующие напитки и энергетики, не курили табак, чтобы было основным требованием к исследуемым.

В качестве экспериментального препарата применяли однократный контролируемый прием 1 таблетки м-холинолитика. 1 таблетка содержит экстракта красавки густого 0,01 г и натрия гидрокарбоната 0,3 г. Клинические эффекты препарата оценивали по динамике: САД, ДАД, числа сердечных сокращений (ЧСС); умственной работоспособности и умственной утомляемости; самочувствия.

Таблица 1

Характеристика пациентов с ИАГ, (n=20)

Параметр	Медиана, (25%-75%)
Возраст, лет	21 (20-22)
Рост, см	163 (157-166)
Вес, кг	51 (48-56)
САД, мм рт.ст.	94 (92-96)
ДАД, мм рт.ст.	65 (62-67)
ЧСС, в мин	68 (63-75)

Артериальное давление измеряли после 10-минутного отдыха, на правом плече в положении сидя (предплечье на столе) дважды: исходно, до приема м-холинолитика, и повторно, через 1 ч после приема препарата. Использовали тонометр A&D UA-777 (AGD Company Ltd., Япония, 2012). Характеристика изучаемых пациентов представлена в таблице 1.

Изучали в динамике (исходно и через 1 ч после приема) умственные работоспособность и утомляемость с помощью психоэмоциональной нагрузки (ПЭН) по методу Е. Краепелин [8]. Использовали специально разработанную авторами анкету, учитывающую самочувствие через 1 ч и через 24 ч после приема препарата.

Обследованные лица дали письменное согласие на участие в настоящем исследовании. План и дизайн исследования одобрен этическим комитетом ПГМУ (протокол № 9 от 27.10.2017г). Статистический анализ проводился с помощью программы “Statistica 6.1”. Использовали непараметрическую статистику: для сравнения количественных параметров одной группы в динамике использовали критерий Wilcoxon, сравнение долей выполняли с помощью таблиц сопряженности.

Результаты

Исследование гемодинамики в период эксперимента выявило, что у подавляющего числа пациентов после приема 1 таблетки м-холинолитика отмечается улучшение параметров гемодинамики в виде увеличения САД, ДАД и ЧСС (табл. 2). Через час после приема м-холинолитика повышение САД зафиксировано у 18 пациентов (90%). Случаев снижения САД не было. Сочетанное повышение САД, ДАД и ЧСС отмечено у 16 пациентов (80%). Снижение ДАД выявлено у 2 пациентов, урежение ЧСС — у 3 пациентов.

Сравнительный анализ результатов пробы с ПЭН до и через 1 ч после приема м-холинолитика показал, что пациентами исходно было выполнено 2201 сложение, а после приема лекарства — 2769. Таким образом, увеличение составило 26% ($p < 0,01$). Отмечено увеличение числа решенных задач как за первые 20 сек на 29% (с 268 до 345) ($p < 0,01$), так и за последние 20 сек — на 33% (с 278 до 370) ($p < 0,01$).

Результаты сравнения параметров умственной работоспособности и утомляемости в динамике пред-

Таблица 2

Показатели кровообращения пациентов с ИАГ до и через 1 ч после приема м-холинолитика, (n=20)

Параметр	Исходно	После приема	P
	Медиана (25%-75%)		
САД, мм рт.ст.	94 (92-96)	108 (106-112)	0,0001
ДАД, мм рт.ст.	65 (62-67)	73 (68-77)	0,0004
ЧСС, в мин	68 (63-75)	72 (66-76)	0,043

Примечание: p — достоверность различия.

Таблица 3

Проба с психоэмоциональной нагрузкой до и через 1 ч после приема м-холинолитика, (n=20)

Параметр	Исходно	После приема	P
	Медиана, (25%-75%)		
Выполнено сложений	106 (95-119)	139 (131-149)	0,0002
Сделано ошибок	2 (1-3)	1 (0-2)	0,07
Умственная работоспособность			
— количественная оценка	0,57 (0,51-0,65)	0,76 (0,71-0,81)	0,0003
— качественная оценка	0,01 (0,01-0,02)	0,01 (0,00-0,02)	-
Умственная утомляемость			
— количественная оценка	1,00 (0,93-1,17)	1,16 (1,04-1,24)	0,12
— качественная оценка	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	-

Примечание: p — достоверность различия.

Таблица 4

Количество ошибок у пациентов с ИАГ до и через 1 ч после приема м-холинолитика, (n=20)

Параметр	Исходно	После приема	Р
	Абс.		
Число ошибок за первые 20 сек ПЭН	6	5	0,6
Число ошибок за последние 20 сек ПЭН	3	3	1.0

Примечание: p — достоверность различия.

Таблица 5

Доли женщин, совершивших ошибки до и через 1 ч после приема м-холинолитика, (n=20)

Параметр	Исходно	После приема	P
	Абс., (%)		
Количество женщин, совершивших ошибки за все время ПЭН	17 (85%)	14 (70%)	0,015
Количество женщин, совершивших ошибки за первые 20 сек ПЭН	3 (15%)	4 (20%)	0,009
Количество женщин, совершивших за последние 20 сек ПЭН	3 (15%)	2 (10%)	0,001

Примечание: p — достоверность различия.

ставлены в таблице 3. Из-за малого количества выполненных ошибок не удалось получить качественную оценку работоспособности и утомляемости.

После приема м-холинолитика зафиксирован достоверный рост числа выполненных сложений, а также достоверный прирост умственной работоспо-

собности без повышения утомляемости. Необходимо отметить, что 2 пациента после приема м-холинолитика решили меньше задач, чем до его приема.

Общее число ошибок за период выполнения ПЭН у женщин с ИАГ до приема препарата было 45, после приема достоверно меньше — 37, что составило разницу в 17% (p<0,001). Однако число ошибок за первые и за последние 20 сек пробы не изменилось после использования препарата (табл. 4).

Вместе с тем 4 пациента после приема препарата совершили больше ошибок, чем исходно.

Прием м-холинолитика приводит к уменьшению числа женщин, выполнивших ПЭН с ошибками. Эта динамика характерна не только для общего количества ошибающихся женщин, но для тех, кто ошибся за первые и последние 20 сек пробы (табл. 5).

Анализ результатов анкетирования по изменению субъективного самочувствия после приема м-холинолитика показал, что препарат способен улучшать самочувствие молодых женщин с ИАГ. Через 1 ч после приема м-холинолитика пациенты отметили улучшение самочувствия (9 пациентов, 45%): появление бодрости и энергичности, субъективного повышения работоспособности, улучшения умственных способностей и концентрации внимания, улучшения настроения. Ухудшение самочувствия отметили 6 (30%) пациентов в виде: усиления сердцебиения, перебоев и болей в сердце, появления тревожности и волнения, которые продолжались не более 2 ч. Не заметили разницы в самочувствии 7 пациентов (35%).

Проведенное нами повторное анкетирование пациентов через 24 ч после приема препарата показало: улучшение самочувствия зафиксировано у 17 пациентов (85%), которое характеризовалось уменьшением зябкости рук и ног, увеличением работоспособности и внимания, улучшением настроения, приливом сил, уменьшением слабости, улучшением сна и легкостью пробуждения после сна, отказом от употребления кофе утром. На ухудшение самочувствия, в некоторых случаях наряду с улучшением, пожаловались 2 пациентки (10%), которые отметили появление сухости во рту, прошедшей после нескольких глотков воды; не заметили разницы в самочувствии 3 пациентки (15%).

Обсуждение

Использование адrenomиметиков в лечении симптомов гипотонии основано на данных о вегетативном дисбалансе, обусловленном преобладанием парасимпатической активности автономной нервной системы. Были попытки (не безуспешно) использовать активацию симпатoadреналовой системы с помощью симпатомиметиков (мидодрин, этилефрин и т.д.) в виде острого эксперимента [9]. При этом, отмечено повышение уровня артериального давления, ускорение экстракраниального кровотока и даже улучшение когнитивных тестов (память и внимание). Наряду с уча-

щением частоты сердечных сокращений зафиксировано падение сократительной функции сердца, что указывало на бесперспективность их использования в длительном лечении ИАГ [9]. Фактические результаты этих исследований указывают, что возможно кратковременное применение адреностимуляторов, но длительное использование может привести к истощению функционирования автономной нервной системы и тяжелым последствиям для организма.

В нашем исследовании мы практически у всех пациентов с ИАГ зафиксировали главный положительный эффект м-холинолитика достоверное увеличение параметров гемодинамики, даже с учетом однократной, небольшой дозы м-холинолитика, хотя данная доза достаточно мала для выраженного клинического эффекта и не обладала кумуляцией.

Диагностированный нами положительный клинический эффект после употребления м-холинолитика при ИАГ указывает на стимуляцию когнитивных функций, которая обусловлена, как мы предполагаем, увеличением мозгового кровотока, который отмечается под влиянием уменьшением парасимпатической активности, уменьшением нитритивного стресса и активацией симпатoadреналовой системы [10]. Увеличение сократительной функции сердца и ускорение скорости церебрального кровотока является характерной фармакологической реакцией сердечно-сосудистой системы на использование м-холинолитиков [11]. Имеются данные о том, что атропин в терапевтических дозах не угнетает центральную нервную систему, но стимулирует мозговое кровообращение и высшее церебральные центры, увеличивает частоту и глубину дыхания за счет дилатации бронхов (что очень важно для лечения гипоксии) и уменьшает брадикардию, характерную для ваготонии [12].

М-холинолитики в терапевтических дозах противодействуют периферической дилатации и резкому снижению артериального давления, создаваемому эффектами холиновых эфиров, основных медиаторов парасимпатического отдела автономной нервной системы [13]. Обычные дозы м-холинолитиков, в частности, атропина, не оказывают выраженного изменения системной гемодинамики, слегка повышают систолическое и низкое диастолическое давление. Такие дозы незначительно увеличивают сердечный выброс и уменьшают центральное венозное давление [14]. Так можно объяснить “мягкий” гемодинамический, цереброваскулярный и когнитивный эффект м-холинолитика у наблюдаемых нами пациентов с ИАГ.

При изучении параметров мозгового кровотока в ортостазе в двух группах из 10 здоровых пациентов после применения атропина и плацебо выявили, что атропин ослабляет реакцию вазодилатации головного мозга в ответ на острую ортостатическую гипотензию [15].

Наблюдаемая нами активация баланса автономной нервной системы (АНС) является не стимулиро-

ванной извне (за счет роста концентрации адреномиметиков увеличивающей мозговой кровоток и приводящей ее к еще большему истощению симпатического отдела АНС на фоне выраженной парасимпатикотонии), а за счет уменьшения преобладания последней. Именно ослабление подавляющей парасимпатической активности при ИАГ позволяет освободить симпатическую активность АНС, что мы рассматриваем как важный патофизиологический механизм для оптимизации лечения ИАГ.

Наши результаты показали, что часть пациентов, хотя и малая, не отметила изменений (прежде всего субъективных) или расценила изменения как ухудшение самочувствия после приема м-холинолитика, что может, вероятно, указывать на высокую вероятность полиэтиологичного генеза ИАГ. Ухудшение самочувствия может быть определено появлением известных побочных эффектов м-холинолитика и повышенными субъективными ощущениями к своему здоровью женщин на этом фоне. Улучшение гемодинамики в данном случае пациенты могут расценивать как беспокойство, обусловленное изменением самочувствия и угрозу их здоровья. Например, часть пациентов отметила у себя сердцебиение как признак ухудшения самочувствия, хотя случаев тахикардии (ЧСС более 90) не было зафиксировано после приема м-холинолитика. Данные жалобы, как мы считаем, возникли по причине усиления сократительной способности сердца, на данный эффект и отреагировали субъективно пациенты, что никак нельзя считать негативным эффектом м-холинолитика при ИАГ. Хотя м-холинолитик оказывает побочное действие на кровообращение — вызывает тахикардию (согласно описанию производителя).

Поэтому новым и перспективным методом лечения пациентов с ИАГ, имеющим под собой патогенетическое обоснование, может выступать применение м-холинолитических препаратов, которые изменяют регуляцию нервной системы и способствуют улучшению течения ИАГ, что сохранит здоровье и социальную активность молодых женщин с ИАГ.

Заключение

1. Однократный прием 1 таблетки м-холинолитика (с содержанием экстракта красавки густого 0,01 г) через 1 ч приводит к повышению САД у 90% пациентов с ИАГ, однако уровень нормального САД при этом не достигается. Сочетанное повышение САД, ДАД и ЧСС через 1 ч после приема зарегистрировано у 80% пациентов с ИАГ.

2. Через 1 ч после приема м-холинолитика у молодых женщин с ИАГ умственная работоспособность повышается на 26%.

3. Через 1 ч после приема м-холинолитика отмечают улучшение субъективного самочувствия 45% молодых женщин с ИАГ, через 24 ч — 85%.

Литература

1. Baev VM, Koryukina IP, Kudryavtseva EN, et al. Cardiac hypotrophy in young women with low blood pressure. *Biology and Medicine (Aligarh)* 2014; 6 (1): 1-7. http://www.biomedonline.com/Articles/Vol6_1_2014/BM-005-14_Baev_et_al.pdf.
2. Baev VM, Agafonova TYu, Samsonova OA. Mental performance and fatigue in young women with idiopathic arterial hypotension. *The Doctor* 2016, 12: 59-61. (In Russ.) Баев В.М., Агафонова, Самсонова О.А. Умственная работоспособность и утомляемость молодых женщин с идиопатической артериальной гипотензией. *Врач* 2016, 12: 59-61.
3. Ciaroni S. Faut-il avoir peur de la pression artérielle chronique constitutionnelle basse? *Rev Med Suisse* 2011; 7: 544-47.
4. Sukalo AV, Sikorski AV, Pereverzev VA. Vegetative and endothelial functions in children with primary arterial hypotension. *Vestnik of the Smolensk State Medical Academy* 2017; 16 (1): 115-20. (In Russ.) Сукало А.В., Сикорский А.В., Переверзев В.А. Вегетативная и эндотелиальная функции у детей с первичной артериальной гипотензией. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии* 2017, 16 (1): 115-20.
5. Baev VM, Agafonova TYu, Samsonova OA, et al. Isolated diastolic dysfunction as a result of hypernitricoxidemia in arterial hypotension. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2017; 5: 16-9. (In Russ.) Баев В.М., Агафонова Т.Ю., Самсонова О.А. и др. Изолированная диастолическая дисфункция как результат гипероксидазотемии при артериальной гипотензии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2017, 5: 16-9. DOI: 10.15829/1728-8800-2017-5-16-19.
6. Adams JG. *Emergency Medicine: Clinical Essentials (Expert Consult — Online and Print)*, 2nd Edition. Elsevier Health Sciences. 2012. 1888 p. Chapter 7. Cardiac Arrest Management and the Post-Cardiac Arrest Syndrome. P. 55-71. ISBN-13: 978-1437735482.
7. 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). *European Heart Journal* 2013; 34: 2159-219. DOI: 10.1093/eurheartj/eh1151.
8. Eliseev OP. Workshop on the psychology of personality. St. Petersburg: Publishing House "Peter" 2010; 507 p. (In Russ.) Елисеев О.П. Практикум по психологии личности. СПб.: Издательский дом "Питер", 2010; 507 с. ISBN 5-272-00115-X. с.104-105.
9. Duschek S, Heiss H, Buechner B, et al. Hemodynamic determinants of chronic hypotension and their modification through vasopressor application. *J Physiol Sci* 2009; 59 (2): 105-12. DOI: 10.1007/s12576-008-0015-5.
10. Becker DE. Basic and Clinical Pharmacology of Autonomic Drugs. *Anesth Prog* 2012; 59 (4): 159-69. DOI: 10.2344/0003-3006-59.4.159.
11. Lancaster R. *Pharmacology in Clinical Practice*. Elsevier. 2013. 612 p. chapter 10. Cholinergic and Anticholinergic Drugs. p.113-31. ISBN: 9781483192949.
12. Mann DL, Zipes DP, Libby P, et al. Braunwald's Heart Disease E-Book: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 10th ed. Elsevier Health Sciences. 2014. 2136 p. chapter 40. Hypotension and Syncope. P. 861-71. ISBN: 9780323290647.
13. Gahart BL, Nazareno AR. 2018 Intravenous Medications: A Handbook for Nurses and Health Professionals. 34rd. Elsevier Health Sciences. 2017. 1440 p. ISBN: 9780323298452. P.148-50.
14. Otto CM. *Textbook of Clinical Echocardiography E-Book*. 5th ed. Elsevier Health Sciences. 2016 г. 558 p. ISBN: 978-1-4557-2857-2. Chapter 6. Left and Right Ventricular Systolic Function. P.131-87.
15. Choi WJ, Lee K, Kim YK, et al. Vagolytic atropine attenuates cerebral vasodilation response during acute orthostatic hypotension. *Korean J Anesthesiol* 2015; 68 (6): 594-602. DOI: 10.4097/kjae.2015.68.6.594.

СИНДРОМ ALCAPA У ВЗРОСЛЫХ

Васильцева О. Я., Бощенко А. А., Горлова А. А., Гладких Н. Н., Завадовский К. В., Винтизенко С. И., Козлов Б. Н.

Синдром аномального отхождения левой коронарной артерии от легочной артерии (синдром ALCAPA) или синдром Bland-White-Garland относится к врожденным порокам сердца, связанным с нетипичным отхождением коронарных артерий. В подавляющем большинстве случаев эта анатомическая аномалия выявляется в детском или подростковом возрасте. Существуют мнения, что эта аномалия встречается значительно чаще, чем диагностируется. Более того, возможно она является одной из основных причин развития инфаркта миокарда (ИМ) и внезапной смерти у детей первого года жизни. В настоящей статье представлен клинический случай впервые выявленного синдрома ALCAPA у пациентки 64 лет.

Российский кардиологический журнал 2018, 2 (154): 107–114

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-2-107-114>

Ключевые слова: врожденный порок сердца, аномалия отхождения коронарных артерий.

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия.

Васильцева О. Я.* — д.м.н., с.н.с. отделения атеросклероза и хронической ИБС, Бощенко А. А. — д.м.н., с.н.с. отделения атеросклероза и хронической

ИБС, заместитель директора по научной работе, Горлова А. А. — аспирант отделения атеросклероза и хронической ИБС, Гладких Н. Н. — врач-кардиолог, к.м.н., отделения атеросклероза и хронической ИБС, Завадовский К. В. — д.м.н. руководитель лаборатории радиоизотопных методов исследования, Винтизенко С. И. — врач-рентгенолог отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения, Козлов Б. Н. — д.м.н., зав. отделением сердечно-сосудистой хирургии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
vasiltseva@cardio-tomsk.ru

ALCAPA — abnormal left coronary artery from the pulmonary artery (аномальное отхождение левой коронарной артерии от легочной артерии), ЛА — легочная артерия, ЛКА — левая коронарная артерия, ПКА — правая коронарная артерия, ЛЖ — левый желудочек, МК — митральный клапан, ЭхоКГ — эхокардиография, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма, МРТ — магниторезонансная томография, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография, АД — артериальное давление, ПНА — передняя нисходящая артерия.

Рукопись получена 19.05.2017

Рецензия получена 04.06.2017

Принята к публикации 11.09.2017

THE ALCAPA SYNDROME IN ADULTS

Vasiltseva O. Ya., Boshchenko A. A., Gorlova A. A., Gladkikh N. N., Zavadovsky K. V., Vintizenko S. I., Kozlov B. N.

Syndrome of abnormal originating of the left coronary artery from pulmonary artery (ALCAPA), or Bland-White-Garland syndrome, is an inborn heart defect of atypical coronary arteries branching. In most cases this anomaly is revealed in infancy or adolescence. Opinions exist, that the anomaly is much more prevalent than it is diagnosed. Even more, it might be a cause of myocardial infarction and sudden death of 1st year newborns. In the article, a clinical case presented of first time revealed ALCAPA in 64 year old woman.

Russ J Cardiol 2018, 2 (154): 107–114

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-2-107-114>

Key words: congenital heart defect, anomaly of coronary arteries branching.

SRl of Cardiology, Tomsk National Research Medical Center of RAS, Tomsk, Russia.

Синдром аномального отхождения левой коронарной артерии от легочной артерии (синдром ALCAPA) или синдром Bland-White-Garland относится к врожденным порокам сердца, связанным с нетипичным отхождением коронарных артерий. В подавляющем большинстве случаев эта анатомическая аномалия выявляется в детском или подростковом возрасте. Однако исторически одним из первых (в 1908г) Abott M сделано описание отхождения левой коронарной артерии от легочного ствола у 60-летней женщины. Клинические и электрокардиографические признаки данной аномалии подробно сформулированы и изложены как синдромокомплекс в 1933г американскими кардиологами Bland E, White P и Garland J.

Синдром ALCAPA составляет до 0,5% всех врожденных пороков сердца и среди пороков венечных артерий выявляется наиболее часто — в 90% всех слу-

чаев [1-3]. Частота встречаемости впервые выявленного синдрома ALCAPA у взрослых пациентов составляет 10-15%, однако информация неоднозначна. В настоящее время не представляется возможным сделать более точные эпидемиологические расчеты, объединив данные лиц разного возраста [4-9]. Существуют мнения, что эта аномалия встречается значительно чаще, чем диагностируется. Более того, возможно она является одной из основных причин развития инфаркта миокарда (ИМ) и внезапной смерти у детей первого года жизни [10-11].

Известно четыре основных анатомических варианта синдрома ALCAPA: аномальное отхождение левой, правой, обеих или добавочной коронарных артерий от легочной артерии [12]. Отхождение только правой коронарной артерии (ПКА) от ЛА встречается в единичных случаях. Оно совместимо с нормальной жизнью и очень редко приводит к клинически значимым пора-

жениям сердца. Наиболее прогностически неблагоприятны случаи отхождения обеих венечных артерий от легочной артерии (ЛА) [13]. Они приводят к гибели больных в течение первых 2 недель жизни. Чаще встречается неправильное отхождение левой коронарной артерии (ЛКА), выполняющей ведущую роль в кровоснабжении сердца [14]. Гемодинамическая ситуация порока соответствует широко известному “синдрому обкрадывания”, типичному для атеросклеротического поражения коронарных артерий. Синдром ALCAPA в 2 раза чаще встречается у лиц женского пола.

Диагностика синдрома ALCAPA включает анамнез, регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ), эхокардиографию (ЭхоКГ), ангиографическое исследование, магнитно-резонансную томографию (МРТ) и мульти-спиральную компьютерную томографию (МСКТ) сердца. У большинства пациентов присутствуют ЭКГ-признаки гипертрофии и перегрузки левых отделов сердца [14]. Во многих случаях на ЭКГ также регистрируются типичные признаки ишемии миокарда, рубцовых изменений преимущественно переднебоковой области и верхушки левого желудочка (ЛЖ). При доплер-эхокардиографическом исследовании можно выявить ряд косвенных признаков, свидетельствующих о возможном аномальном отхождении ЛКА от ЛА. Это выраженная дилатация ЛЖ (встречается в 95% случаев); снижение насосной функции ЛЖ (встречается в 68% случаев); расширение фиброзного кольца митрального клапана (МК) и недостаточность МК (встречаются в 95-97% случаев); формирование аневризмы ЛЖ (встречается в 47% случаев); уплотнение эндокарда ЛЖ (встречается в 42% случаев); расширение устья и проксимального отдела ПКА (встречается в 68% случаев); отсутствие визуализации устья ЛКА в месте ее обычного отхождения (в 100% случаев); характерный реверсный систолодиастолический поток визуализируется в проксимальном отделе латеральной стенки ЛА (встречается в 79% случаев) [15-17]. Однако наиболее точные сведения в отношении диагностики синдрома дают аортография и селективная коронарография [9]. МРТ и МСКТ сердца помогают более точно определить местоположение коронарных артерий, сопутствующую патологию сердца и сосудов [18]. Перфузионная сцинтиграфия миокарда ЛЖ используется как для диагностики, так и для оценки эффективности выполненной хирургической коррекции синдрома, которая в случае своевременного проведения значительно улучшает прогноз. При этом, чтобы избежать гипердиагностики, важно сопоставлять данные перфузионной сцинтиграфии с оценкой метаболизма миокарда по данным позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), которая позволяет выявить жизнеспособный миокард [2].

В настоящей статье представлен клинический случай впервые выявленного синдрома ALCAPA у пациентки 64 лет.

Пациентка Н. поступила в отделение “Атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца” НИИ кардиологии, Томского НИМЦ из района области с диагнозом ИБС: стенокардия напряжения II-III функциональный класс.

Жалобы:

- на одышку смешанного характера при подъеме на 2-й этаж и быстрой ходьбе, купирующуюся после 5-10 минут отдыха; давящие, сжимающие боли за грудиной на фоне одышки при подъеме на 2-й этаж и быстрой ходьбе, а также в состоянии покоя, купирующиеся 5-10 минутами отдыха. Когда симптомы не исчезали после прекращения нагрузки, пациентка принимала изокет-спрей, который снимал боли и улучшал самочувствие через 1-2 минуты.

- головные боли, сопровождающиеся общей слабостью, потливостью на фоне эпизодов повышения артериального давления (АД) до 180/90 мм рт.ст. 1-2 раза в месяц, которые она купировала приемом каптоприла, физиотенза; на фоне повышения АД частота сердечных сокращений колебалась в пределах 55-60 уд./мин.

- головные боли в затылочной области, в висках на фоне нормального АД, сопровождающиеся тошнотой и общей слабостью. Пациентка купировала их приемом анальгетиков.

Анамнез заболевания. В 2000г в период госпитализации по поводу удаления грыжи поясничного отдела позвоночника в стационаре у пациентки впервые выявлено повышение АД. После выписки гипотензивные средства (лизиноприл 5 мг, амлодипин 2,5-5 мг) принимала эпизодически.

В июле 2016г во время поездки в автобусе впервые появились интенсивные сжимающие давящие боли за грудиной, одышка, которые купировались самостоятельно в течение 10-15 минут.

После этого эпизода пациентка стала принимать назначенные лекарства регулярно (лизиноприл 5 мг, амлодипин 2,5-5 мг) и обратилась за медицинской помощью к кардиологу в поликлинику по месту жительства. К лечению добавлен изокет-спрей, который женщина стала использовать при появлении подобных приступов. Препарат снимал боли в течение 3-5 минут.

Тем не менее, самочувствие прогрессивно ухудшалось — усиливалась одышка, чаще стали беспокоить эпизоды учащенного сердцебиения, давящие боли за грудиной, повышение АД. С учетом течения заболевания женщина была направлена на госпитализацию в НИИ кардиологии Томского НИМЦ для подбора лекарственной терапии в отношении ИБС и определения дальнейшей тактики лечения.

При осмотре кардиологом: легкий цианоз губ, язык обложен у корня белым налетом. В остальном объективно не выявлено существенных особенностей. Артериальное давление (АД) 130/70 мм рт.ст., одина-

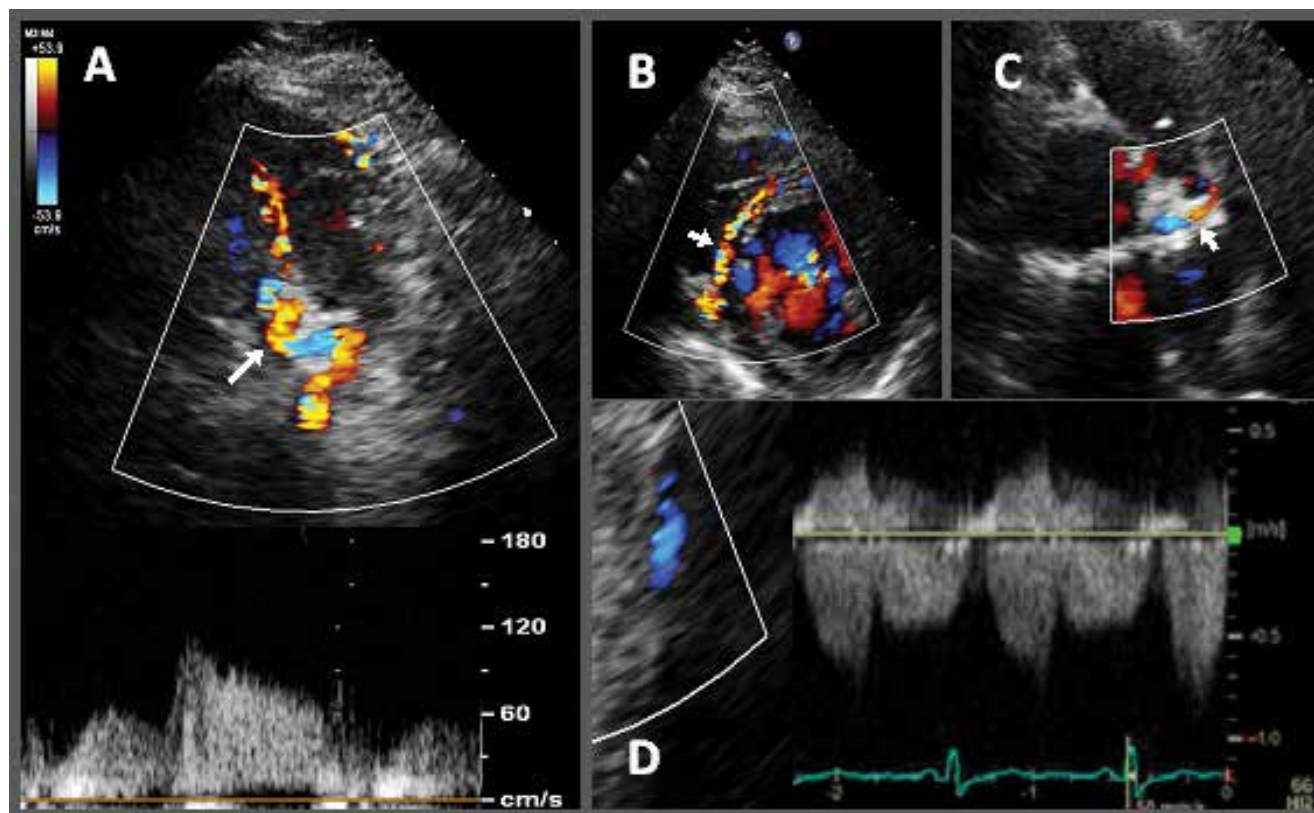


Рис. 1 (А, В, С, D). Трансторакальное ультразвуковое исследование магистральных коронарных артерий. Визуализируется гигантская извитая правая коронарная артерия (ПКА) с ускоренным коронарным кровотоком (А, нижняя панель), отходящая анатомически корректно от правого коронарного синуса Вальсальвы (А, верхняя панель); множественные расширенные коллатерали от ПКА к передней нисходящей артерии (ПНА) (В); типично отходящая от левого коронарного синуса Вальсальвы огибающая артерия (С); ретроградно заполняющаяся ПНА (D).

ково на обеих руках, частота сердечных сокращений (ЧСС) 60 в минуту.

Данные обследований

Индекс массы тела — 24,3 (вес — 67 кг, рост — 166 см).

Общие анализы крови и мочи без патологии.

Биохимический анализ крови: глюкоза 5,2 ммоль/л, мочеви́на 3,5 ммоль/л (норма 2,2-7,2 ммоль/л), калий 4,3 ммоль/л (норма 3,5-5,1 ммоль/л), общий холестерин — 3,6 ммоль/л, триглицериды 0,850 ммоль/л, АСТ 16 Ед/л, АЛТ 13 Ед/л, креатинин 87 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации — 58 мл/мин/1,73 м².

RW — отриц.; **HBsAg** — отриц., **ВИЧ** — отриц., **antiHCV** — отриц.

Свертывающая система крови: МНО 1,1 отн. ед., АЧТВ 34,2 сек., фибриноген 5,26 г/л.

Динамика АД в процессе госпитализции: 140/90-120/75 мм рт.ст.

ЭКГ: ритм синусовый, правильный. ЧСС 74/мин. ЭОС не отклонена. Переходная зона V3.

Эзофагогастродуоденоскопия: очаговый атрофический гастрит, НР-тест отрицательный.

Рентгенография грудной клетки: очаговых и инфильтративных изменений в легких не выявлено. Сердце в поперечнике не расширено, талия сердца сглажена за счет увеличения II и III дуг (правый желудочек + левое предсердие). Аорта уплотнена, с четкими контурами, синусы свободны.

Ультразвуковое дуплексное исследование сонных артерий: артерии проходимы, ход артерий прямой. Интима утолщена, узурирована, неравномерно уплотнена. Справа в бифуркации общей сонной артерии эксцентрическая рыхлая бляшка 20% просвета, слева в устье внутренней сонной артерии аналогичная бляшка 20% протяженностью 12 мм. Кровоток симметричный, магистрального типа с обеих сторон.

ЭхоКГ, заключение. Дилатация предсердий. Уплотнение створок аортального клапана; недостаточность аортального клапана 1 ст. Уплотнение кольца митрального клапана. Признаки легочной гипертензии (расчетное среднее давление в легочной артерии 31 мм рт.ст.) [19]. Глобальная сократительная функция желудочков в норме. Нарушений локальной сократимости не выявлено. Допплерографические признаки окклюзии проксимального сегмента перед-

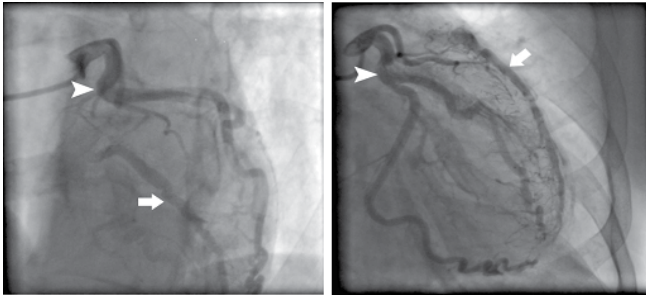


Рис. 2, 3. Ангиограмма левой коронарной артерии. Огибающая артерия (острые стрелки) отходит типично — от левого синуса Вальсавы, выражено дилатирована, имеет извитой ход и ретроградно заполняет диагональную ветвь (толстая стрелка) передней нисходящей артерии через развитую коллатераль. Антеградное и ретроградное контрастное заполнение передней нисходящей артерии не прослеживается.

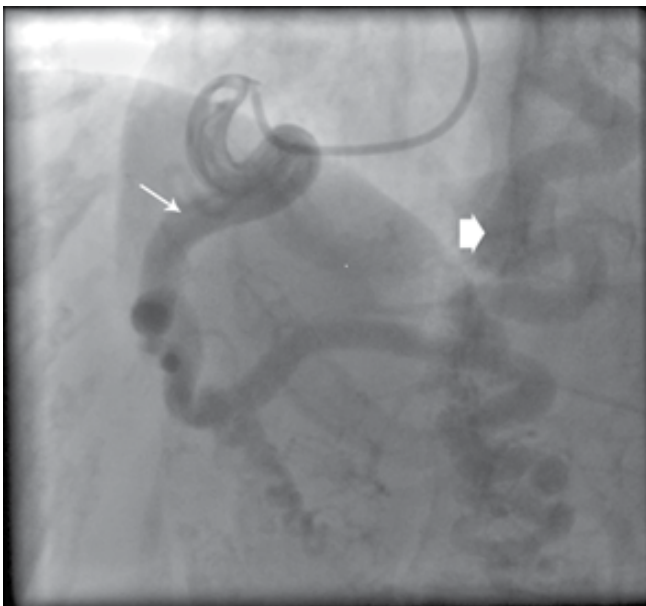


Рис. 4. Ангиограмма правой коронарной артерии. Правая коронарная артерия (тонкая стрелка) отходит типично — от правого синуса Вальсавы, выражено дилатирована, извита и ретроградно заполняет переднюю нисходящую артерию (толстая короткая стрелка) через развитый анастомоз. Передняя нисходящая артерия выражено дилатирована и извита.

ней нисходящей коронарной артерии с компенсаторным расширением и извитостью правой коронарной артерии и заполнением дистальной трети передней нисходящей артерии через систему множественных коллатералей от правой коронарной артерии. Выраженное расширение (до 7,6 мм) и извитость ствола правой коронарной артерии, кровоток в артерии ускоренный, антеградный (рис. 1).

Стресс-эхокардиография (ЭхоКГ + чреспищеводная кардиостимуляция): в исходном состоянии доплерографические признаки хронической окклюзии передней нисходящей артерии с ретроградным заполнением дистальных отделов передней нисходящей артерии по множественным коллатералям

из бассейна расширенной правой коронарной артерии. При установке электрода в пищевод ЧСС увеличилась до 90 в минуту и развилась частая экстрасистолия с эпизодами бигемении, косонисходящая депрессия сегмента ST в V_5 , V_6 глубиной до 1,5 мм, сопровождавшаяся гипокинезом апикальных и средних отделов передней и боковой стенок левого желудочка ЛЖ. В связи с этим, чреспищеводная кардиостимуляция не проводилась. Проба на скрытую коронарную недостаточность оценена как положительная по ЭКГ- и ЭхоКГ-критериям.

С учетом данных трансторакальной ЭхоКГ и стресс-ЭхоКГ, проведена коронароангиография.

Коронароангиография. Правый тип кровоснабжения. Стенозирующего атеросклероза коронарных артерий не выявлено. Обнаружена аномалия развития коронарных артерий. Устье передней нисходящей артерии отходит от легочной артерии и сообщается через коллатерали с правой коронарной артерией, а переток I диагональной артерии кровоснабжаются из огибающей артерии (рис. 2-4).

МСКТ коронарных артерий подтвердила диагноз:

Левая коронарная артерия: передняя нисходящая артерия отходит от задне-левой поверхности легочного ствола непосредственно за ушком левого предсердия. Диаметр артерии 7,5 мм. Диагональные артерии расширены, имеют выраженный извитой ход. Огибающая артерия отходит самостоятельным устьем от левого синуса Вальсавы. Диаметр артерии 5,5 мм; формирует расширение ветви тупого края (до 3 мм).

Правая коронарная артерия: Отходит типично, от правого синуса Вальсавы, имеет выраженное расширение (до 8 мм) и выраженный извитой ход. Задняя нисходящая артерия расширена (до 6 мм), имеет извитой ход (рис. 5).

Таким образом, согласно полученным данным, причиной нарушений коронарного кровотока были не атеросклеротические изменения, а врожденный порок сердца: аномальное отхождение ЛКА от легочной артерии (синдром ALCAPA). Зарегистрированные у пациентки по данным стресс-ЭхоКГ явления ишемии миокарда проявлялись клинически типичными приступами стенокардии. Однако они были обусловлены анатомическими особенностями кровоснабжения сердца, а не атеросклеротическим поражением коронарных артерий.

Диагноз:

Основное заболевание. Врожденный порок сердца. Аномальное отхождение левой коронарной артерии от легочной артерии. Гемодинамическая стенокардия.

Осложнения. ХСН 1 степени, ФК II по NYHA. Расчетное среднее давление в легочной артерии 31 мм рт.ст.

Сопутствующие заболевания. Гипертоническая болезнь II стадии, достигнутая медикаментозно сте-

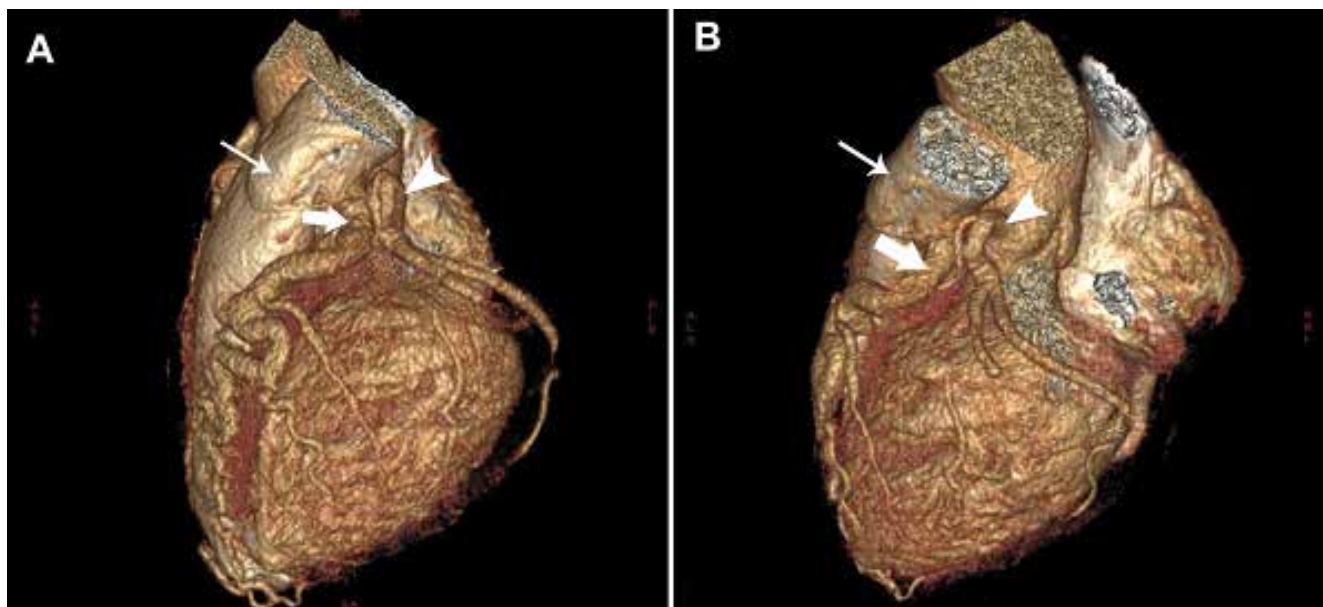


Рис. 5 (А, В). Объемная 3D реконструкция сердца. **А** — левая передне-боковая проекция. **В** — левая боковая проекция. Левая передняя нисходящая артерия отходит от легочного ствола. Огибающая артерия отходит типично — от левого синуса Вальсальвы. Коронарные артерии выражено дилатированы, имеют извитой ход. Тонкая стрелка — легочный ствол; короткая стрелка — передняя нисходящая артерия; острые стрелки (arrowhead) — устье огибающей артерии.

пень АГ 1, риск 3. Гиперхолестеринемия. Атеросклероз сонных артерий (стеноз общей сонной артерии справа 20% просвета, стеноз внутренней сонной артерии слева 20%). Хроническая ишемия головного мозга 1 степени. Хронический гастрит вне обострения. Хронический дуоденит вне обострения. Хронический панкреатит, вне обострения. Диффузный узловой зоб, клинически эутиреоз. ЖКБ. Холецистэктомия (2008г).

В связи с выявленными врожденными аномалиями пациентка была прооперирована: проведено перемещение устья передней нисходящей артерии из легочной артерии в аорту, пластика заднего синуса легочного ствола заплатой из ксеноперикарда в условиях искусственного кровообращения и анте/ретроградной холодовой кардиopleгии раствором “Кустодиол”.

Обсуждение

Традиционно принято выделять два типа синдрома ALCAPA: инфантильный (с плохо развитым коллатеральным кровоснабжением) и взрослый (с хорошо развитым коллатеральным кровоснабжением).

Инфантильный тип синдрома обычно проявляет себя в возрасте до 2-3 месяцев в виде симптомов, затрудняющих кормление ребенка: учащенным храпящим дыханием, одышкой, потливостью, бледностью кожных покровов, цианозом губ, кашлем, отрыжкой, рвотой. Это так называемая стенокардия кормления, которая может провоцироваться любым физическим усилием или интеркуррентными инфек-

циями. Более 90% детей с инфантильным типом синдрома ALCAPA при отсутствии хирургического лечения погибают в течение первого года жизни от инфаркта миокарда, тяжелой сердечной недостаточности, нарушений ритма и проводимости сердца [20, 21].

В отличие от инфантильного, при взрослом типе синдрома ALCAPA (у детей старшего возраста и взрослых) межартериальные коллатерали длительное время обеспечивают достаточное коронарное кровоснабжение. Поэтому нередко состояние пациентов много лет сохраняется стабильным, а клинические признаки в виде стенокардии напряжения и покоя появляются впервые в возрасте 3-25 лет. Единственным манифестирующим признаком аномалии у взрослых может быть недостаточность митрального клапана [22, 23]. Она объясняется несколькими причинами, нередко сочетающимися друг с другом: развитием инфаркта миокарда; рубцеванием и кальцификацией папиллярных мышц (в основном передней папиллярной мышцы); фиброэластозом эндокарда, распространяющимся на хорды, папиллярные мышцы и створки митрального клапана; дилатацией клапанного кольца со смещением папиллярных мышц и дискинезией свободной стенки ЛЖ [23, 24]. Продолжительное существование порока приводит к развитию аритмий, недостаточности кровообращения, которые в некоторых случаях сохраняются и после оперативного лечения [25]. У ряда пациентов первым проявлением синдрома ALCAPA становится внезапная коронарная смерть [26]. В отсутствии лечения прогноз при этом врожденном пороке связан

с высоким риском смерти в раннем детском (инфантильный тип) или молодом возрасте (взрослый тип) [27, 28]. Поэтому выявление синдрома ALCAPA в пожилом возрасте, как у нашей пациентки, относится скорее к казуистическим случаям.

Клинические проявления синдрома ALCAPA соответствуют синдрому обкрадывания, который ассоциируется, прежде всего, с дискомфортом за грудиной при нагрузке. Однако дифференциальная диагностика порока в разном возрасте представляет определённые особенности. Основной сложностью установления диагноза у младенцев и маленьких детей является отсутствие характерных жалоб, которые они ещё не способны сформулировать. Ведущая роль в таких случаях принадлежит внимательности родителей и опыту врача. Школьники могут более точно объяснить свои жалобы, но ввиду характерных для их возраста интенсивных физических нагрузок, синдром ALCAPA может у них впервые манифестировать внезапной сердечной смертью. Тем не менее, среди причин появления у ребёнка дискомфорта в области сердца, особенно, связанного с увеличением нагрузки следует рассматривать синдром ALCAPA.

Однако, если у детей симптомы стенокардии должны насторожить врача именно в отношении врожденной аномалии венечных артерий, то в отношении взрослых эти клинические проявления уводят от правильного диагноза. Это связано с редкостью подобной патологии и в целом в популяции, и тем более у взрослых пациентов. Значительно чаще подобные симптомы у лиц пожилого возраста обусловлены атеросклеротическим поражением венечных артерий и именно этот диагноз обычно ставится им на основании клинических проявлений. Лишь дальнейшее углубленное обследование, связанное с применением визуализирующих методов исследования, таких, как инвазивная коронарография, МСКТ — ангиография, использование перфузионной сцинтиграфии миокарда, позволяют поставить правильный диагноз.

В представленном нами случае синдром ALCAPA имитировал ИБС: стенокардию напряжения. Учитывая возраст (64 года), наличие других факторов риска, таких как артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, выявленное по данным УЗИ атеросклеротическое поражение сонных артерий, у врача были все основания предполагать, что боли в грудной клетке у пациентки связаны с коронарным атеросклерозом. Но их причиной оказался врожденный порок сердца — аномалия коронарных артерий, синдром ALCAPA. Вероятно, столь поздняя клиническая манифестация этого порока у нашей пациентки обусловлена рядом благоприятных факторов: правым типом кровоснабжения сердца, хорошим развитием коллатерального кровообращения между бассейнами

левой и правой коронарных артерий, а также длительным отсутствием других причин для появления перфузионного дефицита. Достаточно большой диаметр и надлежащее количество межартериальных коллатералей продолжительное время обеспечивали необходимую компенсацию кровотока, не давая болезни проявиться клинически. Прогрессирование артериальной гипертензии с увеличением нагрузки на левые отделы сердца привело к появлению симптомов стенокардии, которые стали поводом для углубленного обследования и установления диагноза синдрома ALCAPA.

Несмотря на некоторую общность гемодинамических нарушений при синдроме ALCAPA и ИБС, важность правильной диагностики в подобных ситуациях трудно переоценить, поскольку тактика лечения этих заболеваний значительно отличается. Если в случае наличия ИБС по результатам обследования пациента решается вопрос о предпочтении консервативного или оперативного лечения, то у лиц с синдромом ALCAPA рассматриваются только варианты хирургической коррекции порока и в ближайшее время после его верификации [29–32].

Целью кардиохирургического вмешательства является обеспечение адекватного кровоснабжения миокарда в бассейне левой венечной артерии. При наличии хорошо развитого коллатерального кровообращения между бассейнами левой и правой коронарных артерий производится перевязка устья аномальной ЛКА (лигирование фистулы коронарной артерии). Нормальная ПКА в таком случае берет на себя полную нагрузку по кровоснабжению миокарда. Обычно это вмешательство сочетается с шунтированием аномально отходящей ЛКА с помощью внутригрудных артерий (маммарокоронарное шунтирование), транслокацией устья левой коронарной артерии в аорту или соединением левой венечной артерии и аорты с помощью тоннеля внутри легочного ствола [33]. Выбор способа коррекции обусловлен особенностями анатомии порока, клиническим состоянием больного, опытом и приверженностью хирурга той или иной методике, а также хирургическим вмешательством, предпринятым на предыдущих этапах оказания медицинской помощи, если таковое было. Предпочтительным методом лечения синдрома ALCAPA в настоящее время считается создание двукоронарной системы кровоснабжения сердца путем прямой реимплантации левой коронарной артерии в аорту [23, 34]. Лучший прогноз при этом имеют лица с правым типом коронарного кровоснабжения [14].

В представленном случае на основании качественного углубленного обследования у 64-летней женщины удалось выявить анатомическую аномалию венечных артерий, имитировавшую стенокардию напряжения, и провести перемещение устья перед-

ней нисходящей артерии в аорту и пластику заднего синуса легочного ствола заплатой из ксеноперикарда в условиях искусственного кровообращения и анте/ретроградной холодовой кардиоopleгии. При повторном обследовании пациентки через 3 месяца после оперативного лечения отмечалось явное улучшение самочувствия. Боли в грудной клетке не беспокоили. Подъем на 2-й этаж и быстрая ходьба не вызывали дискомфорта за грудиной, потребности в использовании изокета не было. Сохранялась незначительная болезненность в области послеоперационного шва. По данным ЭхоКГ, отмечалась положительная динамика в виде уменьшения размеров предсердий (преимущественно правого). Расчетное среднее давление в легочной артерии составило 26,4 мм рт.ст.

По данным проведенной через 3 месяца МСКТ коронарных артерий, передняя нисходящая артерия (ПНА) отходит от восходящего отдела аорты чуть выше левого коронарного синуса. ПКА, ПНА и диагональные артерии проходимы, расширены, имеют выраженный извитой ход. При проведении скинти-

графии миокарда с ^{99m}Tc -технетрилом на фоне аденозиновой пробы отмечается гипоперфузия средних отделов боковой стенки левого желудочка до 5%, что соответствует нормальным значениям.

Заключение

Несмотря на ясность в отношении предпочтительной стратегии ведения пациентов с синдромом ALCAPA, их долгосрочный прогноз после реимплантации ЛКА в аорту требует дальнейшего изучения. Имеющиеся данные позволяют утверждать, что для отслеживания динамики состояния миокарда лучше использовать магнитно-резонансную томографию [2, 23, 35], позволяющую наиболее точно отследить локальное снижение сократительной функции миокарда ЛЖ, связанное с наличием рубцовой ткани и дефицитом перфузии в отдаленные сроки после успешной хирургической коррекции порока. Именно это исследование планируется провести через год после операции в обсуждаемом случае для проспективного наблюдения 64-летней пациентки.

Литература

- Alekseeva YuM, Potievskaya VI, Sakovich EA, et al. The rare case of the Bland-White-Garland syndrome in an adult patient. *Cardiology*; 2012; 11: 86-92 (In Russ.) Алексеева Ю. М., Потиевская В. И., Сакович Е. А. и др. Редкий случай синдрома Бланда-Уайта-Гарланда у взрослой пациентки. *Кардиология*; 2012; 11: 86-92.
- Aslanidi IP, Shurupova IV, Rogova TV, et al. Peculiarities of myocardial perfusion and metabolism in patients with an abnormal left coronary artery from the pulmonary artery from perfusion scintigraphy with ^{99m}Tc -technetrit and positron emission tomography with 18F-fluorodeoxyglucose. *Byulleten' NCSSKH im. AN Bakuleva RAMN*, 2009; 6 (10): 39-48 (In Russ.) Асланиди И. П., Шурупова И. В., Рогова Т. В. и др. Особенности перфузии и метаболизма миокарда у пациентов с аномальным отхождением левой коронарной артерии от легочной артерии по данным перфузионной скинтиграфии с ^{99m}Tc -технетрилом и позитронно-эмиссионной томографии с 18F-фтордезоксиглюкозой. *Бюллетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН*, 2009; 6 (10): 39-48.
- Cardiovascular Surgery: A Guide/Eds. VI Burakovskogo, LA Bokeriya. M., 1996. p. 340-1 (In Russ.) Сердечно-сосудистая хирургия: Руководство. Под ред. В. И. Бураковского, Л. А. Бокерия. М., 1996. с. 340-1.*
- Dodge-Khatami A, Mavroudis C, Backer CL. Anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery: collective review of surgical therapy (Review). *Ann. Thorac. Surg.* 2002; 74: 946-55. DOI: 10.1016/S0003-4975(02)03633-0.
- Murala JSK, Sankar MN, Agarwal R, et al. Anomalous origin of the left coronary artery from pulmonary artery in adults. *Asian Cardiovasc. Thorac. Ann.* 2006; 14: 38-42.
- Alexi-Meskishvili V, Berger F, Weng Y. Anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery in adults. *J Card Surg.* 1995; 10 (4): 309-15.
- Parale GP, Pawar SS. Adult Type Anomalous Left Coronary Artery from Pulmonary Artery. *J Assoc Physicians India* 2006; 54: 397-9.
- Safaa AM, Du LL, Batra R. A rare case of adult type ALCAPA syndrome: presentation, diagnosis and management. *Heart Lung Circ.* 2013; 22 (6): 444-6. DOI: 10.1016/j.hlc.2012.10.011.
- Dzhuraeva NM, Ikramov AI, Zulina TA, et al. Abnormal divergence of the left coronary artery from the pulmonary artery: assessment of the role of CT angiography of the heart (clinical case). *Medicinskaya vizualizatsiya.* 2016; 5: 36-42. (In Russ.) Джуреева Н. М., Икрамов А. И., Зулина Т. А. и др. Аномальное отхождение левой коронарной артерии от ствола легочной артерии: оценка роли КТ-ангиографии сердца (клиническое наблюдение). *Медицинская визуализация.* 2016; 5: 36-42.
- Chernogrivov AE, Chernogrivov IE, Bazylev VV. Abnormal divergence of the left coronary artery from the right branch of the pulmonary artery. *Grudnaya i serdechno-sosudistaya hirurgiya.* 2016; 58 (5): 258-67. (In Russ.) Черногровов А. Е., Черногровов И. Е., Базылев В. В. Аномальное отхождение левой коронарной артерии от правой ветви легочной артерии. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.* 2016; 58 (5): 258-67.
- Belozherov YuM. *Pediatric cardiology. M.: MEDpress-inform, 2004. 324 p. (In Russ.) Белозеров Ю. М. Детская кардиология. М.: МЕДпресс-информ, 2004. 324 с.*
- Bokeriya LA, Berishvili II. Surgical anatomy of coronary arteries. *M.: Izdatel'stvo NCSSKH im. A. N. Bakuleva RAMN*, 2003. 297 p. (In Russ.) Бокерия Л. А., Беришвили И. И. Хирургическая анатомия венечных артерий. М.: Издательство НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2003. 297 с.
- Angelini P. Anomalous Origin of the Left Coronary Artery from the Pulmonary Artery. The Location of the Ectopic Ostium and the Course of the Proximal Left Coronary Artery Make a Difference. *Tex Heart Inst J.* 2008; 35 (1): 36-7.
- Bokeriya LA, Arnautova IV, Shatalov KV. Anomalous divergence of the left coronary artery from the pulmonary artery (Bland-White-Garland syndrome): hemodynamics, clinical course and diagnosis (the current state of the problem). *Detskije bolezni serdca i sosudov.* 2012; 4: 4-12 (In Russ.) Бокерия Л. А., Арнаутова И. В., Шаталов К. В. Аномальное отхождение левой коронарной артерии от легочной артерии (синдром Бланда-Уайта-Гарланда): гемодинамика, клиническое течение и диагностика (современное состояние вопроса). *Детские болезни сердца и сосудов.* 2012; 4: 4-12.
- Drinkovic N, Margetic E, Smalcelj A, Brida V. Echocardiographic diagnosis of anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery. *Eur. J. Echocardiogr.* 2008; 9 (2): 309-10.
- Hildreth B, Junkel P, Allada V, et al. An uncommon echocardiographic marker for anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery; visualization of intracoronary collaterals within the ventricular septum. *Pediatric. Cardiol.* 2001; 22: 406-8.
- Narcisova GP, Volkova II. Ultrasonic diagnosis of Bland-White-Garland syndrome, difficulties and errors. *Sibirskij medicinskij zhurnal.* 2015; 30 (3): 49-52 (In Russ.) Нарцисова Г. П., Волкова И. И. Ультразвуковая диагностика синдрома Бланда-Уайта-Гарланда, трудности и ошибки. *Сибирский медицинский журнал.* 2015; 30 (3): 49-52.
- Makarenko VN, Yurpol'skaya LA, Rogova TV, et al. Features of computed tomography methods in the diagnosis of abnormal divergence of the left coronary artery from the pulmonary artery in patients of different ages. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya hirurgiya.* 2012; 4 (5): 88-97. (In Russ.) Макаренко В. Н., Юрпольская Л. А., Рогова Т. В. и др. Особенности методов компьютерной томографии в диагностике аномального отхождения левой коронарной артерии от ствола легочной артерии у пациентов разного возраста. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* 2012; 4 (5): 88-97.
- Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009; 30: 2493-537. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp297.
- Chandra MP, Debabrata B, Ashish G, Sudama T. ALCAPA presenting as Acute Coronary Syndrome in an Adult: An Interesting Case Report with Short Review of Literature. *Journal of Cardiovascular Disease Research.* 2015; 6 (1): 40-4. DOI: 10.5530/jcdr.2015.1.8.
- Alexi-Meskishvili V, Hetzer R, Weng Y, et al. Anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery. Early results with direct aortic reimplantation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1994; 108 (2): 354-62.
- Dahle G, Fiane AE, Lindberg HL. ALCAPA, a possible reason for mitral insufficiency and heart failure in young patients. *Scand. Cardiovasc. J.* 2007; 41: 51-8.

23. Alexi-Meskishvili V. Correction of abnormal divergence of the left coronary artery from the pulmonary artery in children. *Grudnaya i serdechno-sosudistaya hirurgiya*. 2013; 5: 42-50. (In Russ.) Алекс-Мескишвили В. В. Коррекция аномального отхождения левой коронарной артерии от легочной артерии у детей. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 2013; 5: 42-50.
24. Wesselhoeft H, Fawcett JS, Johnson AL. Anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary trunk: its clinical spectrum, pathology and pathophysiology, based on a review of 140 cases with seven further cases. *Circulation*. 1968; 38: 403-25.
25. Krupnyanko SM, Milievskaya EB, Ermolenko ML, et al. Quality of life after surgical treatment of congenital heart disease in adult patients. *Byulleten' NCSSKH im. A. N. Bakuleva RAMN*, 2014; 15 (2): 26-35. (In Russ.) Крупнянко С. М., Милюевская Е. Б., Ермоленко М. Л. и др. Качество жизни после хирургического лечения врождённых пороков сердца у взрослых пациентов. *Бюллетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН*, 2014; 15 (2): 26-35.
26. Kukreti V, Norozi K, Tweedie E, et al. Fraser Anomalous origin of left main coronary leading to sudden death artery from the right sinus of Valsalva. *Journal of Pediatric Intensive Care*. 2012; 2: 115-20. DOI: 10.3233/PIC-2012-019.
27. Muzaffar T, Ganie FA, Swamy SG, Wani N. The surgical outcome of anomalous origin of the left coronary artery from the Pulmonary artery. *Int Cardiovasc Res J*. 2014; 8 (2): 57-60.
28. Browne LP, Kearney D, Taylor MD, et al. ALCAPA: the role of myocardial viability studies in determining prognosis. *Pediatr. Radiol*. 2010; 40 (2): 163-7. DOI: 10.1007/s00247-009-1412-5.
29. Del Nido PJ, Duncan BW, Mayer JL, et al. Left ventricular assist device improves survival in children with left ventricular dysfunction after repair of anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery. *Ann. Thorac. Surg*. 1999; 67: 169-72.
30. Dodge-Khatami A, Mavroudis C, Backer CL. Anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery: collective review of surgical therapy (Review). *Ann. Thorac. Surg*. 2002; 74: 946-55.
31. El-Hamamsy I, Ibrahim M, Yacoub MH. 30-year outcome of anatomic correction of anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57 (13): 1493. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.06.064.
32. Alexi-Meskishvili V, Nasser BA, Nordmeyer S, et al. Repair of anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery in infants and children. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2011; 142: 868-74. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2011.04.006.
33. Cochrane A, Coleman D, Davis A, et al. Excellent long-term functional outcome after an operation for anomalous left coronary artery from pulmonary artery. *Thorac. Cardiovasc. Surg*. 1999; 117: 332-42.
34. Bokeriya LA, Shatalov KV, Arnautova IV. Results of surgical correction of the Bland-White-Garland syndrome. *Detskie bolezni serdca i sosudov*. 2012; 4: 13-20. (In Russ.) Бокерия Л. А., Шаталов К. В., Арнаутова И. В. Результаты хирургической коррекции синдрома Бланда-Уайта-Гарланда. *Детские болезни сердца и сосудов*. 2012; 4: 13-20.
35. Shurupova IV, Rogova TV, Aslanidi IP, et al. Positron emission tomography of the myocardium in a child with the Bland-White-Garland syndrome: diagnosis of cicatricial and reversible ischemic changes in the left ventricle. *Grudnaya i serdechno-sosudistaya hirurgiya*. 2013; 5: 44-50. (In Russ.) Шурупова И. В., Рогова Т. В., Асланиди И. П. и др. Позитронно-эмиссионная томография миокарда у ребёнка с синдромом Бланда-Уайта-Гарланда: диагностика рубцовых и обратимых ишемических изменений левого желудочка. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 2013; 5: 44-50.

АКРОМЕГАЛИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ С ДИНАМИЧЕСКОЙ ОБСТРУКЦИЕЙ ВЫНОСЯЩЕГО ТРАКТА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Шляхто Е. В.^{1,2}, Полякова А. А.^{1,2}, Семернин Е. Н.^{1,2}, Крутиков А. Н.², Оксас А. Е.¹, Цой У. А.², Далматова А. Б.², Белоусова Л. В.², Костарева А. А.^{1,2}, Гринева Е. Н.^{1,2}, Гудкова А. Я.^{1,2}

Цель. Установить с помощью метода секвенирования нового поколения генез гипертрофии миокарда у пациентки с акромегалией.

Материал и методы. Проведен стандартный клинико-лабораторный минимум, электрокардиография, суточное мониторирование электрокардиографии, эхокардиография, магнитно-резонансная томография сердца, секвенирование нового поколения на аппарате Illumina HiSeq 2000 с одномоментным анализом 108 генов, ассоциированных с идиопатической гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП) и фенокопиями ГКМП.

Результаты. В 59 лет пациентке впервые установлен диагноз асимметричной ГКМП, неструктурная форма (межжелудочковая перегородка — 19 мм, задняя стенка левого желудочка — 11 мм, градиент давления в выносящем тракте левого желудочка (ВТЛЖ) 25 мм рт.ст.). В 62 года развивается ГКМП с динамической обструкцией ВТЛЖ (градиент давления в ВТЛЖ повысился до 80 мм рт.ст.), что проявлялось прогрессирующей одышкой при физической нагрузке и потребовало проведения нехирургической редукции межжелудочковой перегородки. По данным компьютерной томографии гипофиза пациентке в 63 года установлена эндосellarная микроаденома гипофиза (образование 6,7*7,3 мм), соматотропный гормон — 53,39 мМЕ/л (норма: 0,1-20 мМЕ/л), инсулиноподобный фактор роста 1 — 359 нг/мл (норма: 118-314 нг/мл). Однако, при ретроспективном анализе доступных фотографий уже с 40 летнего возраста у пациентки определяются увеличенные в размерах кисти, стопы, хрящи носа, ушные раковины, надбровные дуги и губы, что свидетельствует о длительном течении заболевания. По результатам секвенирования нового поколения патогенные мутации не выявлены.

Заключение. В представленном наблюдении ведущим в клинической картине является развитие акромегалической кардиомиопатии, имитирующей идиопатическую ГКМП. В основе врачебной тактики должно лежать своевременное проведение этиопатогенетической терапии, способствующей предотвращению прогрессирования заболевания, а в ряде случаев и регрессии гипертрофии левого желудочка.

Российский кардиологический журнал 2018, 2 (154): 115–120

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-2-115-120>

Ключевые слова: акромегалическая кардиомиопатия, секвенирование нового поколения, пожилой возраст.

¹ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург; ²ФГБУ Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Шляхто Е. В. — академик РАН, Заслуженный деятель науки РФ, генеральный директор Президент Российского кардиологического общества, главный кардиолог Санкт-Петербурга и Северо-Западного федерального округа, Полякова А. А.* — с.н.с. НИО инфильтративных заболеваний сердца Института молекулярной биологии и генетики, м.н.с. лаборатории кардиомиопатий Института сердечно-сосудистых заболеваний, Семернин Е. Н. — к.м.н., руководитель отдела НИО инфильтративных заболеваний сердца Института молекулярной биологии и генетики, Крутиков А. Н. — в.н.с. НИО инфильтративных заболеваний сердца Института молекулярной биологии и генетики, Оксас А. Е. — к.м.н., врач функциональной диагностики, Цой У. А. — к.м.н., зав. отделом нейроэндокринологии, Далматова А. Б. — к.м.н., зав. эндокринологическим отделением, Белоусова Л. В. — зав. эндокринологическим отделением № 1, Костарева А. А. — к.м.н., директор Института молекулярной биологии и генетики, Гринева Е. Н. — д.м.н., профессор, Директор Института эндокринологии, Гудкова А. Я. — д.м.н., зав. лабораторией кардиомиопатий Института сердечно-сосудистых заболеваний, профессор кафедры факультетской терапии, в.н.с. Института молекулярной биологии и генетики.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

lica.polyakova@mail.ru

ВТЛЖ — выносящий тракт левого желудочка, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ЗС ЛЖ — задняя стенка левого желудочка, ИФР-1 — инсулиноподобный фактор роста 1, МЖП — межжелудочковая перегородка, ИММ ЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, МРТ — магнитно-резонансная томография, СМЭКГ — суточное мониторирование электрокардиографии, СТГ — соматотропный гормон, ЭКГ — электрокардиография.

Рукопись получена 08.07.2017

Рецензия получена 10.12.2017

Принята к публикации 24.12.2017

ACROMEGALIC CARDIOMYOPATHY WITH DYNAMIC OBSTRUCTION OF THE LEFT VENTRICLE OUTFLOW TRACT

Shlyakhto E. V.^{1,2}, Polyakova A. A.^{1,2}, Semernin E. N.^{1,2}, Krutikov A. N.², Oksas A. E.¹, Tsoy U. A.², Dalmatova A. B.², Belousova L. V.², Kostareva A. A.^{1,2}, Grineva E. N.^{1,2}, Gudkova A. Ya.^{1,2}

Aim. To explore genesis of the left ventricle hypertrophy in acromegaly patient, with the method of next generation sequencing.

Material and methods. Standard clinical and laboratory minimum was done, with electrocardiography, 24 hour ECG monitoring, echocardiography, magnet resonance tomography of the heart, new generation sequencing on the IlluminaHiSeq 2000 equipment with simultaneous analysis of 108 genes associated with idiopathic hypertrophic cardiomyopathy (HCM) and phenocopies of HCM.

Results. At the age 59 y.o. the female patient had been first time diagnosed with asymmetric HCM, non-obstructive type (interventricular septum 19 mm, posterior wall 11 mm, pressure gradient in outflow tract of the left ventricle (OTLV) — 25 mmHg). At the age 62 y.o. she developed HCM with dynamic obstruction of OTLV (pressure gradient in OTLV up to 80 mmHg) with progressing dyspnea on exertion, and required non-surgical reduction of interventricular septum. By the computed tomography data, at the age 63 y.o. the patient was diagnosed with endocellar

hypophysis microadenoma (a tumor 6,7*7,3 mm), somatotrophic hormone — 53,39 mU/L (normal: 0,1-20 mU/L), insulin-like growth factor 1 — 359 ng/mL (normal: 118-314 ng/mL). However, with retrospective analysis of her photos, even from the age 40 y.o. there were enlarged hands, feet, nasal cartilages, ears, lips and eyebrow arcs that witness for long lasting disease course. With the new generation sequencing, there were no pathological mutations revealed.

Conclusion. The case represents hypertrophic cardiomyopathy as a leading clinical sign in acromegalic cardiomyopathy that imitated idiopathic HCM. Patient management in such case should include on-time etiopathogenetic therapy that works against disease progression, and in some cases even for regression of the left ventricle hypertrophy.

Russ J Cardiol 2018, 2 (154): 115–120

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-2-115-120>

Key words: acromegalic cardiomyopathy, new generation sequencing, elderly.

¹Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University of the Ministry of Health, Saint-Petersburg; ²Federal Almazov North-West Medical Research Centre of the Ministry of Health, Saint-Petersburg, Russia.

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) является наиболее распространенным генетическим заболеванием миокарда. Согласно современным представлениям, ГКМП представляет собой собирательный термин, объединяющий широкий спектр генетических и негенетических заболеваний, отличающихся по этиопатогенезу и подходам к терапии. При выявлении каждого случая гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) неясного генеза, соответствующей критериям ГКМП по данным Европейских клинических рекомендаций по диагностике и лечению ГКМП от 2014г [1], необходимо проведение дифференциального диагноза между идиопатической ГКМП и фенокопиями ГКМП. В существующих классификациях кардиомиопатий в разделе ГКМП не отражены случаи ГЛЖ, обусловленные заболеваниями эндокринной системы, в частности акромегалией, имитирующие идиопатическую ГКМП [2-5]. В классификации кардиомиопатий Американской кардиологической ассоциации от 2006г, поражение сердца при эндокринных заболеваниях отнесено к рубрике вторичных кардиомиопатий.

Необходимо отметить, что ГЛЖ при идиопатической ГКМП и при акромегалии имеют общие механизмы патогенеза, обусловленные вкладом гормона роста и инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) [6, 7]. Описания случаев выраженной ГЛЖ, соответствующей определению ГКМП, в том числе с формированием обструкции выносящего тракта левого желудочка, при акромегалии представлены в российской и зарубежной литературе. При постановке диагноза у каждого конкретного пациента клиницистам необходимо ответить на вопрос: ГЛЖ при акромегалии, соответствующая критериям ГКМП, является результатом сочетания двух патологий, таких как идиопатическая ГКМП и акромегалия или же обусловлена ГЛЖ исключительно в рамках акромегалии?

В единичных работах, посвященных этой проблеме, проведен генетический анализ в 9 генах, мутации в которых являются причиной подавляющего большинства случаев развития идиопатической ГКМП, однако генетический дефект выявить не удалось. Начало внедрения в клиническую практику секвенирования нового поколения, позволяющего провести одновременный анализ большого количества генов, ассоциированных как с ГКМП, так и с фенокопиями ГКМП, открывает новые возможности диагностики и создает более доказательную базу для ответа на поставленный вопрос. Приводим

описание собственного клинического наблюдения пациентки с ГКМП.

Материал и методы

Пациентке проведен стандартный клинико-лабораторный минимум обследования, электрокардиография (ЭКГ), суточное мониторирование электрокардиографии (СМЭКГ), эхокардиография, магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца и гипофиза. Определен уровень ИФР-1 и соматотропного гормона (СТГ) в сыворотке крови. Секвенирование нового поколения выполнено на аппарате Illumina HiSeq 2000 с одномоментным анализом 108 генов, ассоциированных с идиопатической ГКМП и фенокопиями ГКМП. Выделение ДНК производилось из цельной крови с помощью коммерческого набора FlexiGeneKit с последующей обработкой 8 парами рестрикционных ферментов (25 нг на рестрикционную пару), входящих в состав набора для целевого обогащения (Haloplex). Последующая амплификация для приготовления финальных библиотек перед секвенированием проводилась при помощи высокоточной полимеразы Herculanase II Fusion (Agilent). Секвенирование (2 запуска по 250 прочтений) производилось на приборе MiSeq (Illumina, San Diego, CA) с использованием набора реагентов версий 2 и 3.

Результаты

На момент осмотра жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы пациентка не предъявляет. При объективном осмотре обращает внимание наличие увеличенных в размерах кистей, стоп, хрящей носа, ушных раковин, надбровных дуг, губ.

Анамнез заболевания, а также динамика лабораторных и инструментальных показателей представлена в хронологическом порядке в таблице 1.

Известно, что в 47 лет (1997г) заподозрена акромегалия в связи с наличием типичной клинической картины по данным объективного осмотра. Уровень СТГ в крови оставался в пределах нормальных значений. По данным МРТ гипофиза патологические образования не верифицированы. По результатам рентгенограммы костей черепа описано резкое утолщение костей черепа до 2,3 см, размер гипофиза 14*9 мм, очаговой патологической интенсивности не определяется. Полный протокол обследований для подтверждения диагноза акромегалии выполнен не был. Однако, при ретроспективном анализе доступных фотографий (с 1988г по настоящее время) уже с 40

Таблица 1

**Анамнез заболевания, результаты лабораторных и инструментальных обследований
эндокринной системы в динамике, проводимая терапия**

Год обследования	Результаты лабораторных показателей на предмет акромегалии (норма для ИФР-1 приведена с учетом возраста)	Данные инструментальных методов диагностики, проведенных по поводу акромегалии	Проводимое лечение
1997г	15.10.1997г: СТГ: 6,1 нг/мл (норма: 0-10 нг/мл)	На рентгенограмме костей черепа: резкое утолщение костей черепа до 2,3 см, гипофиз 14*9 мм	Лечение не проводилось
2010г	16.06.10г: СТГ: 21 мМЕ/л (норма: 0,1-20 мМЕ/л) ИФР-1 — не исследовали	28.06.10г: МРТ гипофиза: патологические изменения не выявлены	Выявлена ГКМП с динамической обструкцией ВТЛЖ. Нехирургическая редукция МЖП с положительным эффектом от 27.10.10г. Имплантирован постоянный электрокардиостимулятор (VVI) от 22.10.10г
2011г	2.04.11г: СТГ: 53,39 мМЕ/л (норма: 0,1-20 мМЕ/л) 17.05.11г: СТГ: 2,230 нг/мл (норма: 0,1-7,0 нг/мл) 06.06.11г: СТГ: 3,090 нг/мл (норма: 0,1-7,0 нг/мл) ИФР-1: 359 нг/мл (норма: 118-314 нг/мл)	1.09.11г — КТ гипофиза: эндосellarная микроаденома гипофиза (6,7*7,3 мм)	Начато лечение аналогами соматостатина (октреотид 20 мг 1 р. в 4 недели в/м)
2012г	1.03.12г: ИФР-1: 143,1 нг/мл (норма: 150-350 нг/мл) 26.09.12г: СТГ: 3,79 нг/мл (норма: 0,12-9,88 нг/мл)	-	Терапия прежняя
2013г	19.03.13г: СТГ: 3,62 нг/мл (норма: 0,12-9,88 нг/мл) ИФР-1: 413,80 нг/мл (норма: 30-196 нг/мл)	-	Терапия прежняя
2014г	21.03.14г: ИФР-1: 341,8 нг/мл (норма: 30-196 нг/мл) 28.11.14г: ИПФР-1: 510,3 нг/мл (норма: 91-282 нг/мл)	КТ головного мозга без в/в контрастирования: патологические образования не выявлены	Терапия прежняя
2015г	21.04.15г: ИФР-1: 527,10 нг/мл (норма: 91-282)	-	Увеличена доза аналогов соматостатина (октреотид 40 мг 1 р. в 28 дней в/м). Выявлена гепатоспленомегалия
2016г	13.05.16г: ИФР-1: 526,89 нг/мл 28.09.16г: ИФР-1: 419,58 нг/мл 27.12.16г: ИФР-1: 322,56 нг/мл (норма: 91-282)	-	Октреотид 40 мг 1 р. в 28 дней

летнего возраста (1988г) у пациентки определяются клинические проявления, типичные для акромегалии в виде увеличенных в размерах кистей, стоп, хрящей носа, ушных раковин, надбровных дуг и губ, что свидетельствует о длительном существовании данного заболевания.

В 59 лет (2007г) при проведении эхокардиографии впервые установлен диагноз ГКМП (табл. 2): асимметричная ГКМП, необструктивная форма (межжелудочковая перегородка (МЖП) — 19 мм, задняя стенка левого желудочка (ЗСЛЖ) — 11 мм, градиент давления в выносящем тракте левого желудочка (ВТЛЖ) — 25 мм рт.ст. в покое). При очередном обследовании через 3 года (2010г) развивается ГКМП с динамической обструкцией ВТЛЖ (градиент давления в ВТЛЖ — 80 мм рт.ст. при проведении пробы Валь-

сальвы), что проявлялось прогрессирующей одышкой при физической нагрузке и подтверждалось данными МРТ: резко утолщена МЖП (до 22 мм в диастолу), передняя стенка до 16 мм, умеренно утолщены боковая (11-12 мм), нижняя (12-13 мм) и задняя (11 мм) стенки. Верхушечные сегменты не утолщены. Миокард в области МЖП и других стенок ЛЖ имеет выраженную нерегулярность строения. Стенки правого желудочка не утолщены. Камеры сердца не расширены. Отмечено передне-систолическое движение передней створки митрального клапана, приводящее к сужению выносящего тракта ЛЖ. В июне 2010г повторно выполнено определение уровня СТГ в крови, выявлено повышение до 21,1 мМЕ/л (норма от 0,1 до 20 мМЕ/л), рекомендовано продолжить обследование у эндокринолога.

Таблица 2

Динамика эхокардиографических параметров

Показатель/Дата (Возраст)	05.07.07г (59 лет)	03.06.09г (61 год)	15.06.10г (62 года)	20.12.10г (62 года)	25.05.15г (67 лет)	2.06.17г (69 лет)
МЖП, мм	19	19	20	16	13	13-17 (в верхушечном сегменте МЖП)
ЗС ЛЖ, мм	15	11	10	12	12	12
ИММ ЛЖ, г/м ²	-	163	-	-	191	171
Толщина стенки ПЖ, мм	4	3	3	-	4	3,5
КДР, мм	41	47	45	46	55	57
КСР, мм	27	33	30	30	-	40
КДО, мл	105	-	-	130	137	145
КСО, мл	49	-	-	60	58	60
ЛП, мм	36	39	39	40	44	44
Индекс объема ЛП, мл/м ²	-	-	-	-	52	53
ФВ, %	53	57	68	68	55	59
Градиент в ВТ ЛЖ в покое, мм рт.ст.	-	25	25	3,5	3,8	6,0
Градиент в ВТ ЛЖ при пробе Вальсальвы, мм рт.ст.	-	-	80	7,5	14,9	15
СДЛА, мм рт.ст.	-	32	23	-	33	33

Сокращения: ПЖ — правый желудочек, КДР — конечно-диастолический размер левого желудочка, КСР — конечно-систолический размер левого желудочка, КДО — конечно-диастолический объем левого желудочка, КСО — конечно-систолический объем левого желудочка, ЛП — левое предсердие, ФВ — фракция выброса, СДЛА — среднее давление в легочной артерии.

В октябре 2010г в связи с нарастанием градиента давления в ВТЛЖ и появлением клиники хронической сердечной недостаточности определены показания для проведения нехирургической редукции гипертрофированного отдела МЖП.

Исходно на ЭКГ регистрировался синусовый ритм с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 65 в минуту, полная блокада левой ножки пучка Гиса.

По данным СМЭКГ выявлены нарушения проводимости в виде чередования полной блокады левой ножки пучка Гиса и полной блокады правой ножки пучка Гиса, транзиторная атриовентрикулярная блокада 1 степени.

По результатам коронароангиографии, выполненной перед проведением нехирургической редукции МЖП, гемодинамически значимых стенозов не обнаружено. В связи с развитием полной атриовентрикулярной блокады при проведении коронароангиографии пациентке установлен электрод временного электрокардиостимулятора с последующей имплантацией постоянного электрокардиостимулятора (VVI — однокамерная желудочковая стимуляция). 27 октября 2010г выполнена эффективная нехирургическая редукция МЖП с положительной динамикой по данным эхокардиографии. Так, в послеоперационном периоде отмечается уменьшение толщины МЖП с 19 мм до 16 мм, снижение градиента давления в ВТЛЖ с 80 мм рт.ст. до 7,5 мм рт.ст. при проведении пробы Вальсальвы (табл. 2).

В 2011г в связи с выявленным повышенным уровнем СТГ пациентка повторно обратилась к эндокри-

нологу для дообследования на предмет акромегалии. В связи с невозможностью выполнения МРТ гипофиза из-за имплантированного постоянного электрокардиостимулятора рекомендовано проведение компьютерной томографии гипофиза, по результатам которого установлена эндоселлярная микроаденома гипофиза (образование 6,7*7,3 мм). Таким образом, по результатам повторных обследований впервые верифицирована СТГ-продуцирующая микроаденома гипофиза с инфрапараселлярным ростом. Пациентка консультирована нейрохирургом. Учитывая небольшие размеры новообразования, невысокие показатели активности соматотропиномы решено проводить консервативное лечение, начато курсовое лечения аналогами соматостатина под контролем СТГ и ИФР-1 (октреотид 20 мг).

На фоне проводимого лечения (октреотид 20 мг) показатели оставались в пределах нормальных значений до 2013г. С 2013 г регистрируется повышение ИФР-1 выше референтных значений, определяемых в соответствии с возрастом. Акромегалическая кардиомиопатия характеризовалась дальнейшим снижением толщины МЖП до 13 мм, ЗСЛЖ — без существенной динамики, увеличением конечно-диастолического размера ЛЖ с 45 до 55 мм, левого предсердия с 39 мм до 44 мм, снижением фракции выброса с 68% до 55%. Остальные показатели — без выраженных изменений (табл. 2).

В 2015г пациентка повторно госпитализирована на отделение эндокринологии для оценки течения

заболевания в динамике и эффективности проводимого лечения. Проведено обследование, направленное на выявление осложнений акромегалии, по результатам которого обнаружена гепатоспленомегалия. На ЭКГ сохраняется синусовый ритм с ЧСС 64 в минуту, полная блокада левой ножки пучка Гиса. По данным СМЭКГ регистрируется желудочковая экстрасистолия 2 градации по Ryan. При проведении эхокардиографии отмечается нарастание толщины стенок: в 2016г до 14 мм и в 2017г до 17 мм в верхушечном сегменте МЖП (табл. 2). Систолическая и диастолическая функции левого желудочка, а также остальные показатели — без отрицательной динамики. Выявлена недостаточность терапии (октреотид 20 мг), в связи с чем увеличена доза аналогов соматостатина (октреотид 40 мг).

Из сопутствующей эндокринологической патологии у пациентки имеет место болезнь Грейвса, достигнут эутиреоз на фоне проводимой тиреостатической терапии (пропицил 50 мг: 1 таблетка — утро, ½ таблетки — вечер).

Для исключения идиопатической ГКМП и фенокопий ГКМП пациентке выполнено секвенирование нового поколения на аппарате Illumina HiSeq 2000 с одномоментным анализом 108 генов, включающих гены, кодирующие выработку саркомерных белков, а также ответственных за развитие фенокопий ГКМП. По результатам проведенного генетического анализа патогенные мутации не выявлены.

Таким образом, у пациентки имеет место следующий клинический диагноз:

Основной: СТГ — продуцирующая аденома гипофиза с инфрапараселлярным ростом. Акромегалия.

Осложнение: Акромегалическая кардиомиопатия. Гепатоспленомегалия. Вторичный сахарный диабет. Диабетическая нефропатия, стадия микроальбуминурии. Хроническая болезнь почек С1А2 (Скорость клубочковой фильтрации — 94 мл/мин/1,73 м²).

Сопутствующая патология: Гипертоническая болезнь III ст., риск 4. Септальная спиртовая абляция от 27.10.2010г. Полная блокада левой ножки пучка Гиса и транзиторная полная атриовентрикулярная блокада от 21.10.10г. Имплантация временного электрокардиостимулятора от 21.10.10г. Имплантация постоянного электрокардиостимулятора (VVI) от 22.10.10г.

Острое нарушение мозгового кровообращения в вертебро-базиллярном бассейне от 2008г, острое нарушение мозгового кровообращения в бассейне передней мозговой артерии от 2010г. Отосклероз III ст. Гипертоническая ангиопатия сетчатки. Начальная двусторонняя катаракта. Нарушение кровообращения левого зрительного нерва от 1997г. Кровоизлияние в стекловидное тело левого глаза. Клапанный разрыв сетчатки. Периферическая хориоретинальная дистрофия. Барьерная лазеркоагуляция сетчатки от 2008г.

Болезнь Грейвса, эутиреоз на фоне тиреостатической терапии. Хронический гастроудоденит, вне обострения. Дивертикулез сигмовидной кишки. Миома матки. Мочекаменная болезнь, хронический пиелонефрит, вне обострения. Дегенеративно-дистрофическое заболевание позвоночника.

Проводимая терапия: аналоги соматостатина, сартаны, блокаторы кальциевых каналов, дезагреганты, бигуаниды, тиреостатические препараты.

Обсуждение

В представленном клиническом случае продемонстрировано развитие у пациентки с акромегалией гипертрофии миокарда, потребовавшей проведения дифференциального диагноза между идиопатической ГКМП и ГЛЖ в рамках акромегалической кардиомиопатии. В зарубежной литературе имеется ряд схожих клинических наблюдений, описывающих формирование ГЛЖ, имитирующей идиопатическую ГКМП, при акромегалии.

Так, Abdelsalam MA, et al. (2016г) представили демонстрацию пациента 50 лет с установленным диагнозом акромегалии и ГЛЖ (толщина МЖП — 18 мм), у которого при проведении стресс-эхокардиографии с добутамином отмечалось развитие динамической обструкции ВЛЖ. Гипертрофия миокарда имела симметричный характер, при проведении МРТ данных за наличие участков отсроченного контрастирования, характерного для ГКМП, не получено, что позволило авторам сделать вывод о том, что кардиомиопатия при акромегалии имитирует идиопатическую ГКМП [2]. В работе Hradec J, et al. (1988г) показано, что у пациентов с акромегалией и повышенной активностью гормона роста имеет место увеличение индекса массы миокарда ЛЖ (ИММ ЛЖ) за счет увеличения конечно-диастолического размера левого желудочка, в то время как у пациентов с акромегалией в сочетании с артериальной гипертензией преимущественно утолщаются стенки ЛЖ по сравнению с контрольной группой. У пациентов с нормальным уровнем активности гормона роста не выявлено увеличение ИММ ЛЖ [4].

У нашей пациентки длительно существующая акромегалия без своевременно проводимой специфической терапии вызвала развитие гипертрофии миокарда с динамической обструкцией выносящего тракта левого желудочка и появление клиники хронической сердечной недостаточности, что привело к необходимости выполнения нехирургической редукции МЖП. После проведения оперативного вмешательства и начала терапии аналогами соматостатина отмечалась регрессия гипертрофии миокарда в послеоперационном периоде. Однако, в настоящее время, в связи с неудовлетворительным контролем уровня гормона роста, выявляется прогрессия гипертрофии миокарда. Анализ литературы

привел к обнаружению аналогичных зарубежных публикаций.

Так, Tokita N, et al. представили случаи развития выраженной ГЛЖ с дальнейшим прогрессированием хронической сердечной недостаточности у пациентов с акромегалией. После проведения аденомэктомии гипофиза с нормализацией уровня гормона роста до нормальных значений отмечена регрессия гипертрофии миокарда [8]. Viveiros Monteiro A, et al. (2016г) описали клинический случай развития обструктивной формы ГКМП у пациентки 73 лет с акромегалией, обусловленной микроаденомой гипофиза, прооперированной хирургическим путем в возрасте 38 лет, но с рецидивом заболевания и последующей реоперацией. В возрасте 50 лет постепенно ухудшилась толерантность к физическим нагрузкам, появилась одышка и ортопноэ, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию. По данным эхокардиографии и МРТ сердца выявлена базальная гипертрофия МЖП (19 мм), обструкция ВТЛЖ с градиентом давления 70 мм рт.ст. в покое и 120 мм рт.ст. при проведении пробы Вальсальвы, систолическое движение передней створки митрального клапана. Проведена нехирургическая редукция МЖП с положительным результатом. Авторами было осуществлено генетическое тестирование для исключения наиболее частых форм идиопатической гипертрофической кардиомиопатии [3].

В нашей работе невозможность полностью исключить наличие у пациентки ГКМП с неустой-

новленными мутациями, на долю которой приходится 25-30% в структуре ГКМП в соответствии с Европейскими клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ГКМП от 2014г [1], привело к необходимости выполнения секвенирования нового поколения. По сведениям литературы, подобные исследования ранее не выполнялись у пациентов с акромегалией и формированием ГЛЖ, соответствующей критериям ГКМП. Генетические дефекты в проанализированных генах не обнаружены, что исключает у пациентки диагноз идиопатической ГКМП и создает большую доказательную базу в пользу наличия акромегалической кардиомиопатии.

Заключение

Таким образом, в представленном наблюдении ведущим в клинической картине является развитие акромегалической кардиомиопатии, имитирующей идиопатическую ГКМП. Анализ течения заболевания и данные литературы являются основанием для практических рекомендаций, требующих мониторинга состояния сердечно-сосудистой системы при акромегалии. В основе врачебной тактики должно лежать своевременное проведение этиопатогенетической терапии, способствующей предотвращению прогрессирования заболевания, а в ряде случаев и регрессии гипертрофии левого желудочка.

Литература

1. Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. *European Heart Journal*. 2014; 35: 2733-79. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu284.
2. Abdelsalam MA, Nippoldt TB, Geske JB. Acromegaly-induced cardiomyopathy with dobutamine-induced outflow tract obstruction. *BMJ Case Rep*. 2016. DOI: 10.1136/bcr-2015-213463.
3. Viveiros Monteiro A, Fiarresga A, Cacela D. Alcohol septal ablation in obstructive acromegalic hypertrophic cardiomyopathy — a first case report. *Rev Port Cardiol*. 2016; 35 (9): 499.
4. Hradec J, Marek J, Petrásek J. The nature of cardiac hypertrophy in acromegaly: an echocardiographic study. *Cor Vasa*. 1988; 30 (3): 186-99.
5. Kawanishi H, Suda K, Mori T, et al. The heart in acromegaly: an echocardiographic study. *J. Cardiogr*. 1984; 14 (3): 459-69.
6. Li G, Borger MA, Williams WG et al. Regional overexpression of insulin-like growth factor-I and transforming growth factor-beta1 in the myocardium of patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J. Thorac Cardiovasc Surg*. 2002; 123 (1): 89-95.
7. Li G, Li RK, Mickle DA, et al. Elevated insulin-like growth factor-I and transforming growth factor-beta 1 and their receptors in patients with idiopathic hypertrophic obstructive cardiomyopathy. A possible mechanism. *Circulation*. 1998; 98 (19): II144-9.
8. Tokita N, Hasegawa S, Hirata M, et al. Fluorine-18 FDG myocardial positron emission tomographic findings before and after pituitary adenoma resection in a patient with acromegalic cardiomyopathy. *Clin Nucl Med*. 2000; 25 (8): 619-21.

НЕ VAL30MET-ТРАНСТИРЕТИНОВАЯ АМИЛОИДНАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ. ОБЗОР СВЕДЕНИЙ ЛИТЕРАТУРЫ И КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Гудкова А. Я.^{1,2}, Полякова А. А.^{1,2}, Амелин А. В.², Моисеева О. М.¹, Крутиков А. Н.¹, Тишкова В. М.¹, Грозов Р. В.¹, Рыжкова Д. В.¹, Макурова Т. В.¹, Костарева А. А.^{1,2}, Семернин Е. Н.^{1,2}, Шляхто Е. В.^{1,2}

Представлен обзор сведений литературы и клиническое наблюдение с не Val30Met-транстиретиновой амилоидной кардиомиопатией. Обсуждены алгоритмы диагностики и врачебной тактике на современном этапе.

Российский кардиологический журнал 2018, 2 (154): 121–128

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-2-121-128>

Ключевые слова: генетический транстиретиновый амилоидоз, транстиретиновая амилоидная кардиомиопатия, Val30Met мутация.

¹ФГБУ Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр Минздрава России, Санкт-Петербург; ²ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Гудкова А. Я.* — зав. лабораторией кардиомиопатий Института сердечно-сосудистых заболеваний, Полякова А. А. — с.н.с. НИО инфильтративных заболеваний сердца Института молекулярной биологии и генетики, м.н.с. лаборатории кардиомиопатий Института сердечно-сосудистых заболеваний, Амелин А. В. — д.м.н., профессор кафедры неврологии с клиникой, Моисеева О. М. — д.м.н., директор Института сердца и сосудов, зав. НИО некоронарогенных заболеваний сердца, Крутиков А. Н. — в.н.с. НИО инфильтративных заболеваний сердца Института молекулярной биологии и генетики, Тишкова В. М. — врач кардиолог, Грозов Р. В. — к.м.н., врач-патологоанатом, зав. патолого-анатомическим отделом ЛРК № 1, Рыжкова Д. В. — руководитель научно-клинического объединения

ядерной медицины, зав. НИЛ ядерной медицины НИО лучевой диагностики, д.м.н., врач-радиолог высшей категории, профессор кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации, Макурова Т. В. — клинический ординатор НИЛ ядерной медицины, Костарева А. А. — к.м.н., директор Института Молекулярной биологии и генетики, Семернин Е. Н. — к.м.н., руководитель отдела НИО инфильтративных заболеваний сердца Института молекулярной биологии и генетики, Шляхто Е. В. — академик РАН, Заслуженный деятель науки РФ, генеральный директор, Президент Российского кардиологического общества, главный кардиолог Санкт-Петербурга и Северо-Западного федерального округа.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
alexagood-1954@mail.ru

КМП — кардиомиопатия, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ТТР — транстиретин, АТТР — транстиретиновый амилоидоз, АТТР-КМП — транстиретиновая амилоидная кардиомиопатия, mt — мутантный тип, wt — нормальный, “дикий” тип, ЧСС — частота сердечных сокращений, РФП — радиофармпрепарат, Эхо-КГ — эхокардиография, ЛЖ — левый желудочек сердца, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, 99mTc-DPD — 99-технеций-3,3-дифосфоно-1,2-пропанодикарбоксилатная кислота.

Рукопись получена 25.09.2017

Рецензия получена 09.12.2017

Принята к публикации 24.12.2017

NON-VAL30MET-TRANSTHYRETIN AMYLOID CARDIOMYOPATHY. LITERATURE REVIEW AND CLINICAL CASE

Gudkova A. Ya.^{1,2}, Polyakova A. A.^{1,2}, Amelin A. V.², Moiseeva O. M.¹, Krutikov A. N.¹, Tishkova V. M.¹, Grozov R. V.¹, Ryzhkova D. V.¹, Makurova T. V.¹, Kostareva A. A.^{1,2}, Semernin E. N.^{1,2}, Shlyakheto E. V.^{1,2}

A literature review presented, with a clinical observation of non-Val30Met-transthyretin amyloid cardiomyopathy. Modern diagnostic and management algorithms discussed.

Russ J Cardiol 2018, 2 (154): 121–128

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-2-121-128>

Key words: genetic transthyretin amyloidosis, transthyretin amyloid cardiomyopathy, Val30Met mutation.

¹Federal Almazov North-West Medical Research Centre of the Ministry of Health, Saint-Petersburg; ²Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University of the Ministry of Health, Saint-Petersburg, Russia.

Амилоидоз сердца — это отложение во внеклеточном матриксе аномального фибриллярного белка (амилоида) вследствие генетических и негенетических форм системного и локального амилоидоза. В последнее десятилетие 21 века стало понятно, что системные и локальные формы амилоидоза не являются редкими заболеваниями. Диагностика амилоидной кардиомиопатии является одной из основных проблем, с которой сталкиваются врачи при лечении пациентов с прогрессирующей сердечной недостаточностью, ассоциированной с фенотипами кардиомиопатий (КМП), в первую очередь гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) и рестриктивной КМП. Это справедливо для поражения сердца при системном AL-амилоидозе, семейных и спорадиче-

ских случаях генетически обусловленного транстиретинового амилоидоза (АТТР) мутантного (mt) типа, а также вследствие конформационных изменений молекулы белка нормального, “дикого” (wt) транстиретинола при старении пациентов [1]. Нестабильность тетрамера транстиретинола (ТТР), вызванная мутациями и/или связанная с возрастом, приводит к диссоциации тетрамера ТТР на мономеры и на мономеры + C-концевые фрагменты, что вызывает неправильный фолдинг и агрегацию вариантов мономеров ТТР с образованием токсичных амилоидогенных промежуточных продуктов и амилоидных фибрилл [2, 3].

Наиболее часто наследственная транстиретиновая амилоидная кардиомиопатия (АТТР-КМП) встреча-

Таблица 1
Динамика клинических диагнозов

Динамика клинических диагнозов	
2015г (октябрь)	ИБС, постинфарктный (ИМ неизвестной давности) кардиосклероз
2016г	Миокардитический кардиосклероз. Миокардит от октября 2015г. Системный амилоидоз. ГКМП необструктивная форма. Болезнь накопления?
2017г (январь)	Транстретиновый амилоидоз с преимущественным поражением сердца, почек?, кожи. ХСН. Желудочковые нарушения сердечного ритма 5 градации по Руап, пароксизмы мономорфной желудочковой тахикардии. Варикозная болезнь вен нижних конечностей. Железодефицитная анемия.

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда.

ется при смешанном (Val30Met-АТТР, поздний дебют) и кардиомиопатическом (не Val30Met-АТТР) вариантах заболевания [4, 5]. Известны мутации, вызывающие семейные и спорадические формы заболевания, которые ассоциированы с преимущественным развитием АТТР-КМП (например, Val122Ile, Ile68Leu, Thr60Ala, Leu111Met) [6–8]. Данный вариант заболевания является наиболее сложным в плане диагностики, так как биопсия слизистой щеки, кишечника или почек неинформативна. АТТР-КМП плохо диагностируется, особенно в случаях, когда неврологическая симптоматика умеренно выражена или отсутствует. Спектр клинических проявлений варьируется от только неврологических симптомов при семейной форме заболевания в эндемичных регионах до поражения преимущественно сердечно-сосудистой системы в спорадических случаях в неэндемичных регионах [7, 8]. Заболевания, с которыми следует проводить дифференциальный диагноз при подозрении на (mt)АТТР-КМП — это случаи изолированного поражения сердца при саркоидозе, атипичные формы болезни Андерсена-Фабри, а также пациенты с изолированным или преимущественным поражением сердца при AL-амилоидозе [9]. Диагностика не Val30Met-АТТР-КМП сложна из-за редкости этой патологии, недостаточной осведомленности врачей и труднодоступности методов визуализации миокарда в широкой клинической практике.

Приводим описание собственного клинического наблюдения.

Жалобы: Пациент Ж., 63 лет, предъявляет жалобы на общую слабость, снижение толерантности к физической нагрузке, одышку, возникающую при быстрой ходьбе на расстоянии более 400 м и при подъеме на три этажа, отеки нижних конечностей до середины голеней. Перебои в работе сердца, боли ангинозного характера не описывает. Кашель с кровохарканьем, пресинкопе и синкопе отрицает. Одышка в покое, эпизоды сердечной астмы отсутствуют. Спит с низким изголовьем.

Анамнез заболевания: Ранее считал себя практически здоровым. В настоящее время — военный пенсионер, работает охранником в частной фирме. С июля 2015г стал отмечать периодическое появление к вечеру отеков нижних конечностей и одышки при физической нагрузке. В октябре 2015г заболел остро, возник приступ слабости, нехватки воздуха. Далее появилась лихорадка (максимально до 38° С), на этом фоне усилилась одышка, выросли отеки ног (до колен). По приезду в РФ обратился в поликлинику по месту жительства с последующей госпитализацией в военный госпиталь. При обследовании по данным рентгенограммы органов грудной клетки верифицирована пневмония. Клинически не исключалась тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии. Была выполнена мультиспиральная компьютерная томография легких: данных за тромбоэмболию крупных ветвей не получено. Минимальный гидроторакс справа. Уровень Д-димера не определялся. При ультразвуковой доплерографии вен нижних конечностей от 29.10.15г: варикозное расширение вен нижних конечностей, без зон текущего тромбоза. Проводилась антибактериальная терапия, назначены статины, дезагреганты, бета-адреноблокаторы, диуретики.

На фоне проводимой терапии отмечалось уменьшение проявлений сердечной недостаточности, купирование отекающего синдрома, достигнута компенсация хронической сердечной недостаточности (ХСН) на уровне I-II функционального класса.

При повторной госпитализации (01-2017г) проводился дифференциальный диагноз между миокардитическим кардиосклерозом и поражением сердца при амилоидозе. Динамика клинических диагнозов приведена в таблице 1.

Анамнез жизни: считал себя практически здоровым, служил в рядах вооруженных сил, занимался спортом (в молодости — борьбой). Артериальное давление при регулярных профилактических осмотрах 120/80 мм рт.ст.

Объективно: общее состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Телосложение правильное. Состояние питания удовлетворительное. Вес 62 кг; рост 164 см; индекс массы тела 23,05 кг/м²; площадь поверхности тела — 1,68. Кожные покровы бледные. Варикозное расширение вен нижних конечностей. Склеры обычной окраски. Видимые слизистые оболочки бледно-розовые. Сердечно-сосудистая система: пульс 66 уд./мин, ритмичный, удовлетворительного наполнения, не напряжен. Артериальное давление 110/70 мм рт.ст. Артериальное давление в положении стоя на 3 минуте: 100/65 мм рт.ст. При осмотре патологические пульсации не определяются. Аускультативно: тоны сердца приглушены, I тон >II на верхушке. Небольшой систолический шум над поверхностью сердца. Дыхание жесткое, хрипов нет. Шум трения плевры справа в нижних отделах. Отеки ног до середины голеней.

Таблица 2

Оценка функции почек

Биохимическое исследование	Исследование мочи
Мочевина 11,10> ммоль/л (2,50-8,30)	Диурез суточный 1,90 л (0,00-3,00) Суточная экскреция белка 0,34> г/сут. (0,00-0,15)
СКФ по CKD-EPI 52 мл/мин/1,73 м ² , что соответствует стадии ХБП С 3а по классификации KDIGO 2013г	Что соответствует А2 выраженности протеинурии по классификации KDIGO 2013г

Сокращения: СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ХБП — хроническая болезнь почек, CKD-EPI — Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (сотрудничество в области эпидемиологии хронических заболеваний почек), KDIGO — Kidney Disease: Improving Global Outcomes (заболевание почек: улучшение глобальных результатов лечения).

Таблица 3

Липидограмма

(динамика до и на фоне приема розувастатина)

До приема	На фоне лечения
Холестерин 4,83 ммоль/л	Холестерин 2,98 ммоль/л
Триглицериды 1,0 ммоль/л	Триглицериды 0,68 ммоль/л
Холестерин ЛПВП 0,79 ммоль/л	Холестерин ЛПВП 0,88 ммоль/л
Холестерин ЛПОНП 0,45 ммоль/л	Холестерин ЛПОНП 0,31 ммоль/л
Холестерин ЛПНП 3,59 ммоль/л	Холестерин ЛПНП 1,47 ммоль/л
Коэффициент атерогенности 5,11	Коэффициент атерогенности 2,39

Сокращения: ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ЛПОНП — липопротеиды очень низкой плотности.

ней. Щитовидная железа не увеличена. Костно-мышечная система развита удовлетворительно, движения в суставах в полном объеме. Зев чистый. Периферические лимфатические узлы не увеличены, безболезненны, эластичны при пальпации.

Данные инструментальных и лабораторных исследований.

Рентгенография органов грудной клетки: на рентгенограммах органов грудной клетки в двух проекциях свежие очаговые и инфильтративные изменения в легких не определяются. Сосудистый рисунок умеренно усилен в прикорневых отделах, тень легочной артерии расширена. Синусы свободны. Диафрагма расположена правильно, контуры ее четкие. Тень сердца с увеличением левого желудочка, левого и правого предсердий.

УЗИ органов брюшной полости: печень не увеличена. Косой вертикальный размер — 14 см. Диффузные изменения печени и поджелудочной железы. Уплотнение чашечно-лоханочной системы обеих почек.

В клиническом анализе крови и общем анализе мочи без клинически значимых отклонений. Биохимический анализ крови: Железо 9,21 мкмоль/л (10,6-28,3), Общая железосвязывающая способность 46,1 мкмоль/л (44,8-71,6).

Железодефицитная анемия легкой степени.

Оценка функции печени:

Билирубин общий 21,5 мкмоль/л (3,4-20,5)

Билирубин прямой 12,0 мкмоль/л (2,0-5,1)

Билирубин непрямой 9,5 мкмоль/л

АСТ 33,2 Ед/л (0,0-37,0)

АЛТ 28,2 Ед/л (0,0-40,0)

Аминотрансферазы в пределах нормальных значений.

Оценка функции почек представлена в таблице 2.

Коагулограмма: АЧТВ 29,0 сек (28,0-40,0)

Протромбиновое время 15,6 сек (11,0-15,0)

Протромбин (по Квику) 66,13% (80,0-120,0)

МНО 1,57 (0,65-1,11)

Липидограмма представлена в таблице 3.

Миелограмма: костный мозг умеренно богат клеточными элементами. Гранулопоэз зрелый. Эритропоэз нормобластический, сужен. Плазматические клетки в небольшом количестве, без морфологических особенностей.

Free lite assay: каппа-цепи — 23,78 мг/л (3,30-19,40), лямбда-цепи — 24,38 мг/л (5,71-26,30), отношение каппа/лямбда — 0,98 (0,26-1,65). Диагностически не значимое повышение одновременно каппа и лямбда-цепей, отношение каппа/лямбда соответствует нормальным значениям.

Белок Бенс-Джонса в моче — отрицательный.

Консультация гематолога: данных за AL-амилоидоз, моноклональную гаммапатию неопределенного значения в настоящее время не получено. Показано дообследование у кардиолога, проведение биопсии подкожно-жировой клетчатки, решение вопроса о биопсии миокарда при отсутствии данных за поражение других локализаций.

Осмотр невролога (2017г): На момент осмотра субъективных и объективных признаков сенсорной, вегетативной и моторной полинейропатии нет. Для исключения доклинических проявлений амилоидной сенсорной полинейропатии рекомендовано проведение электронейромиографии.

При **электромиографии** — без патологии.

Инструментальное обследование сердечно-сосудистой системы:

Электрокардиография (ЭКГ) — признаки не специфичны, наряду с косвенными признаками гипертрофии ЛЖ и ПЖ, а также увеличения ЛП и ПП, обращает внимание низковольтный тип ЭКГ, что продемонстрировано на рисунке 1. Гипердиагностика ИБС нередко имеет место у больных с системными формами амилоидоза: ненаращение зубца r, элевация сегмента ST; признаки субэндокардиальной ишемии (“псевдоинфарктные” изменения, инфаркт миокарда без Q); низковольтный тип ЭКГ; смещение переходной зоны влево (V6); увеличение левого и правого предсердий.

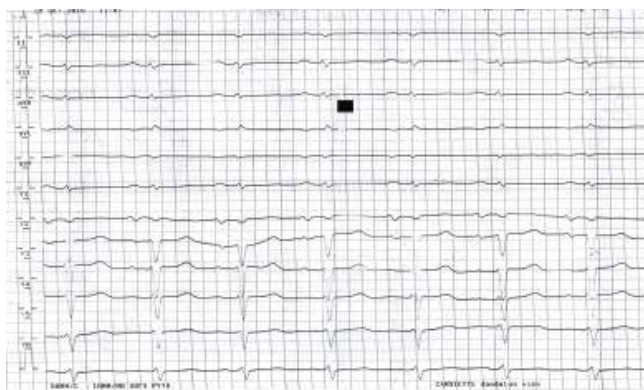


Рис. 1. ЭКГ пациента.

Суточное мониторирование ЭКГ. 03.11.2015: Синусовый ритм с частотой от 51 до 105 (средняя 67) уд./мин. Одиночные желудочковые экстрасистолы — 112 (1 градация по Ryan), одиночные наджелудочковые экстрасистолы — 114. Парные наджелудочковые экстрасистолы — 8. Групповые наджелудочковые экстрасистолы — 1. Ишемических изменений не зарегистрировано, толерантность к физической нагрузке снижена.

20.01.2017: Синусовый ритм с частотой сердечных сокращений (ЧСС) от 55 до 119 (средняя 69) уд./мин. Желудочковая экстрасистолия 5 градации по Ryan.

Пароксизм желудочковой мономорфной тахикардии 3 типа с ЧСС 175 уд./мин. Вариабельность сердечного ритма значительно снижена.

Пациент обсужден с хирургами-аритмологами: показана имплантация кардиовертера-дефибриллятора с предварительной коронароангиографией в плановом порядке для профилактики внезапной сердечной смерти.

Выполнена **стресс-эхо-КГ** от 06.11.2015: 11 МЕТ (метаболический эквивалент), ЧСС 127 уд./мин (79% от максимальной). Тест расценен как положительный. На высоте нагрузки — акинезия базальных, срединных сегментов боковой, нижней стенки, средне-заднего сегмента, гипокинезия нижнего и бокового апикальных сегментов, улучшение сократимости передне-перегородочных сегментов. До нагрузки — диффузная гипокинезия. Рекомендовано проведение коронароангиографии.

По коронароангиографии от 19.11.15г: Передняя межжелудочковая артерия — стеноз на границе средней и дистальной трети до 50%. Показаний к реваскуляризации не было.

Динамика **ЭхоКГ исследований** представлена в таблице 4 и на рисунках 2, 3.

На планарных скintiграммах (рис. 4А) грудной клетки в передней, задней и двух боковых проекциях отмечается гиперфиксация остеотропного радиофармацевтического препарата (РФП) ^{99m}Tc -пирофос-

Таблица 4

Динамика Эхо-КГ исследований

	19-11-2015	17-01-2017	05-04-2017
КДО, мл	94	93	67
КСО, мл	68	57	48
ФВ, %	24-26	24	41 (Тейхольц)
тМЖП, мм	14,5	15	Баз14,9/ср13,2/ап16,7
КДР, мм	45,4	45	48
КСР, мм	39,7	37	38
тЗСЛЖ, мм	13,3	13	13,6
ЛП, мм	45	44	51
ИММ, г/м ²	Масса 297	139	169
СДЛА, мм рт.ст.	47-50	45-50	53
ПП, мм	55*48	51*60	54*63
ПЖ, мм	27,2	4-камерная 32	Парастерн. 35
тПСПЖ, мм	5,1	6	6
Кинетика	Не изменена	Диффузная гипокинезия	
Заключение	МР 2, ТР 2, выпот 5-6 мм. Диастолическая дисфункция по псевдонормальному типу. ЛГ 2 ст.	МР 1, ТР 1. Диастолическая дисфункция по рестриктивному типу. Гипертрофия ПЖ. Снижена сократительная способность ПЖ (TAPSE 11). Выпот до 6 мм	Диффузная гипокинезия. Зернистая инфильтрация миокарда. Снижена сократительная способность ПЖ (TAPSE 1,3 см, S' 13 см/сек). Выпот до 5 мм. ЛГ 2 ст. Диастолическая дисфункция по рестриктивному типу.

Сокращения: КДО — конечно-диастолический объем ЛЖ, КСО — конечно-систолический объем ЛЖ, ФВ — фракция выброса ЛЖ, тМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, КДР — конечно-диастолический размер ЛЖ, КСР — конечно-систолический размер ЛЖ, тЗСЛЖ — толщина задней стенки ЛЖ, ЛП — размер левого предсердия, ИММ — индекс массы миокарда ЛЖ, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ПП — размер правого предсердия, ПЖ — размер правого желудочка, тПСПЖ — толщина передней стенки правого желудочка, МР — степень митральной регургитации, ТР — степень трикуспидальной регургитации, TAPSE — амплитуда систолического движения кольца трикуспидального клапана, ЛГ — легочная гипертензия.

фата в проекции сердца. На скантинитомограммах сердца отмечается повышенное накопление остеотропного РФП в миокарде левого и правого желудочков (рис. 4Б). Коэффициент дифференциального накопления сердце/контралатеральная область — 1,99. Учитывая высокие значения коэффициента дифференциального накопления сердце/контралатеральная область, высоко вероятна ТТР-связанная форма заболевания.

Выполнена биопсия подкожно-жировой клетчатки (фрагмент кожи и подкожной жировой клетчатки исследован в проходящем и поляризованном свете (использованы окраски гематоксилином и эозином, конго-красным, толуидиновым синим альциановым синим, по методу Ван Гизона), что представлено на рисунке 5 и 6: определяется очаговое отложение амилоида в глубоких отделах дермы, в подкожной жировой клетчатке, в стенке одной из мелких артерий жировой клетчатки. При иммуногистохимическом исследовании обнаружена экспрессия преальбумина.

Проводился дифференциальный диагноз между (wt-АТТР и mt-АТТР).

Генетическое исследование: обнаружена мутация Ala101Val в 3 экзоне гена ТТР.

Наследственность (рис. 7): мать — “ревматоидный артрит?” с поражением кистей рук, умерла внезапно от острой сердечной недостаточности в 74 года, отец умер от острого нарушения мозгового кровообращения в возрасте 75 лет.

Наследственность неизвестна. Многие близкие родственники погибли во время Великой отечественной войны. Можно с некоторой долей вероятности предположить наличие заболевания у матери, умершей в 74 года от сердечной недостаточности (если предположить, что имел место 2-сторонний карпальный синдром, который ошибочно трактовали как ревматоидный артрит). После выявления мутаций в гене ТТР, показано генетическое тестирование родственникам первой линии родства и наблюдение родственников, в случае, если они являются носителями патогенной мутации. Сестры и дочь являются гражданами другого государства и генетическое тестирование в данный момент для них недоступно, информация о результатах генетического тестирования у пробанда доведена до их сведения.

Обсуждение

При не Val30Met-АТТР поражение сердца в изолированном виде или более выраженное по сравнению с невропатией встречается достаточно часто, особенно в эндемических регионах, каковым, по-видимому, и является наш пациент — уроженец города Минск. Изолированное поражение сердца при mt АТТР — “трудный” диагноз, требующий проведения сложного, порой дорогостоящего обследо-

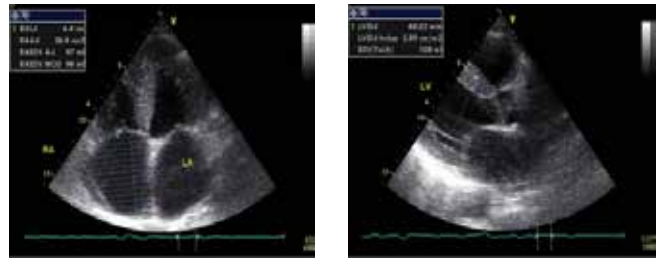


Рис. 2 и 3. Эхокардиография.

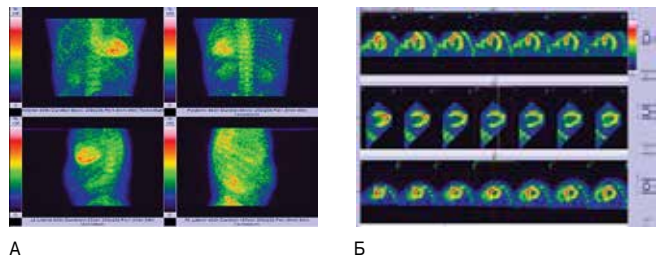


Рис. 4 (А, Б). Планарная скитинграфия (А) и однофотонная эмиссионная компьютерная томография сердца (Б).

Примечание: планарные скитинграммы грудной клетки в передней, задней и двух боковых проекциях (А). Отмечается гиперфиксация остеотропного радиофармацевтического препарата ^{99m}Tc -пирофосфата в проекции сердца. На скантинитомограммах сердца (Б) отмечается повышенное накопление остеотропного РФП в миокарде левого и правого желудочков.

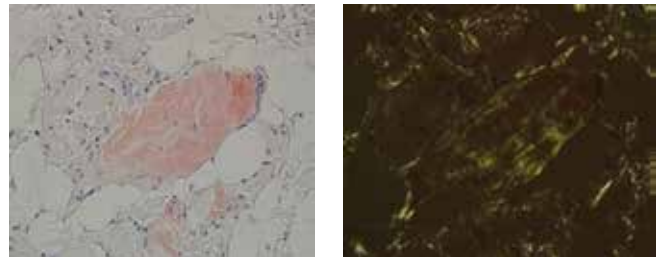


Рис. 5 и 6. Окраска масс амилоида конго красным и просмотр в поляризованном свете.

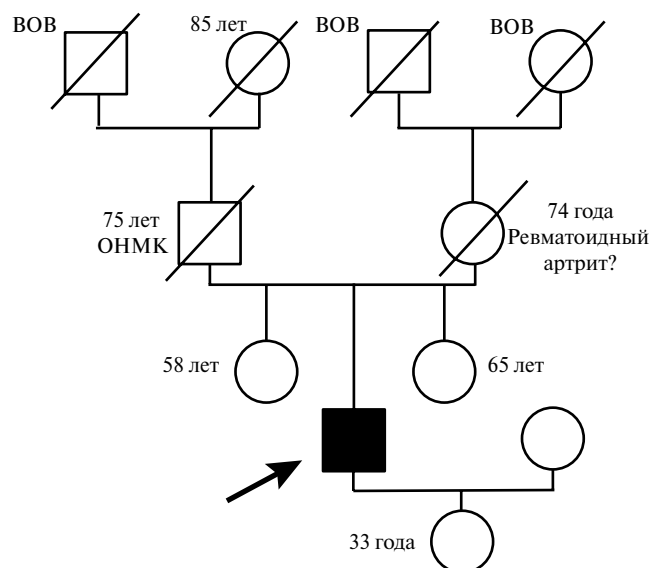


Рис. 7. Генеалогическое дерево.

Сокращения: ВОВ — Великая Отечественная война, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.

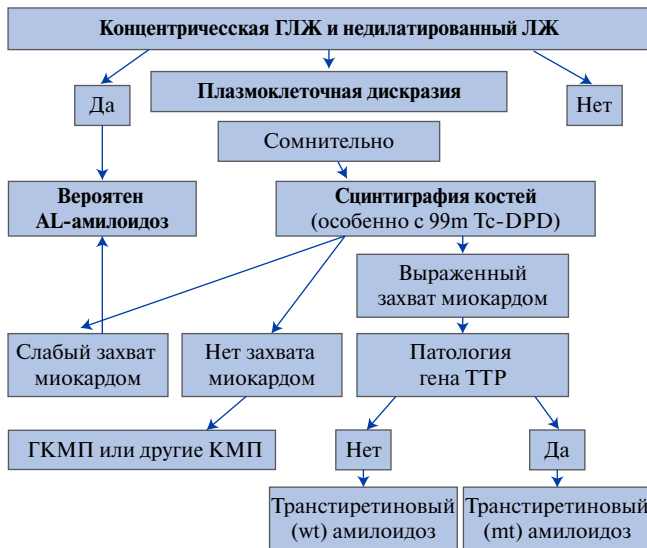


Рис. 8. Дифференциальный диагноз амилоидоза.

ния с привлечением смежных специалистов, в первую очередь, ядерных кардиологов, гематологов и неврологов. Диагноз часто устанавливается на поздних стадиях заболевания или пропускается из-за отсутствия специфических клинических и Эхо-КГ признаков. Есть серьезные основания считать, что большая часть пациентов с амилоидозом сердца (как и в демонстрируемом нами случае), до настоящего времени наблюдается под кодами других заболеваний. Основанием для предположения о возможном поражении сердца амилоидозом у нашего пациента явилась выраженная “беспричинная” симметричная гипертрофия левого и правого желудочков, подходящая под определение ГКМП, но при этом с прогрессирующей застойной сердечной недостаточностью. Ни один из отдельно взятых ЭКГ- или ЭхоКГ-признаков не является патогномичным для амилоидоза сердца, однако, аномальное соотношение вольтаж/масса (комбинация ЭКГ (низкий вольтаж) + увеличение толщины стенок левого желудочка ≥ 12 мм при ЭхоКГ) имеют чувствительность — 75%, специфичность — 67% [10].

Для установления диагноза необходимо доказать наличие отложений амилоида в биоптате и идентифицировать патогенный вариант в гене *TTP*. Возможность прижизненной диагностики амилоидной КМП (наследственной и возраст-связанной форм) стала возможна с внедрением в клиническую практику сцинтиграфии миокарда (однофотонной эмиссионной компьютерной томографии) с пирофосфатом [11]. Согласно Европейским клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ГКМП от 2014г, сцинтиграфия костей (особенно с ^{99m}Tc -DPD или однофотонная эмиссионная компьютерная томография с пирофосфатом) должна рассматриваться при

подозрении на поражение сердца амилоидозом (класс Па, уровень доказательности В) [9].

Тщательный анализ течения заболевания у таких пациентов должен включать активный поиск возможных “красных флагов”, которые могут указывать на правильный окончательный диагноз. Так, например, к группе риска относятся пациенты, которые имеют беспричинную гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ), прежде всего нарастание толщины стенок ЛЖ на фоне прогрессирования проявлений хронической сердечной недостаточности. Как стало показано в последние годы, метод остеосцинтиграфии является альтернативой, и в ряде случаев позволяет установить диагноз транстретинового амилоидоза сердца без необходимости морфологического исследования, что, несомненно, значительно расширяет возможности прижизненной диагностики.

Сцинтиграфия костей (особенно с ^{99m}Tc -DPD) позволяет дифференцировать AL- и АТТР- формы амилоидоза по интенсивности поглощения радиофармпрепарата (РФП). Сильный захват РФП наблюдается при АТТР, слабый при AL-амилоидозе. При неамилоидных формах кардиомиопатий захват РФП миокардом отсутствует, что продемонстрировано на рисунке 8.

Сцинтиграфическая картина у нашего пациента характерна для амилоидоза сердца.

При генетическом исследовании обнаружена мутация p. Ala101Val (Ala81Val) [7]. Ранее эта мутация уже была описана у пациентов в Великобритании. Важно отметить, что в описанных случаях также имело место изолированное поражение сердца [7]. Установление конкретной мутации с помощью генетического тестирования важно для оценки прогноза и выбора метода лечения [12].

Наиболее часто на практике приходится проводить дифференциальный диагноз между поражением сердца при не Val30Met транстретинном амилоидозе и преимущественным (или изолированным) поражением сердца при AL-амилоидозе. Известно, что 25% больных с наследственным АТТР-амилоидозом имеют моноклональную гаммапатию неопределенного значения (MGUS) [13, 14]. Вместе с тем пациенты могут страдать кардиальными формами AL-амилоидоза и нести генетический вариант, который не является причиной амилоидоза. Важно отметить, что при этом, наблюдаемый нами пациент не имел моноклональной гаммапатии, при исследовании уровня свободных каппа и лямбда цепей в сыворотке крови и моче методом free light assay не получено превышения концентрационных порогов легких цепей иммуноглобулинов в крови и моче [11].

Важность ранней постановки этиологического диагноза связана и с принципиально разными подходами к терапии при AL- и TTP-амилоидозах.



Рис. 9. Стратегия для специфической терапии при TTR-CAH.

Примечание: адаптировано из First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy Curr Opin Neurol. 2016 Feb; 29(Suppl 1): S14-S26.

Сокращения: ПП — противопоказания, ТП — трансплантация печени, TTR-CAH — транстиретиновая семейная амилоидная полиневропатия.

Благодаря разработке антиамилоидной терапии стали известны новые достижения в лечении Val30Met-АТТР-полинейропатии. Французский маркетинговый комитет в сентябре 2011 г дал разрешение на применение тафамидиса (Vyndaqel, Pfizer, Нью-Йорк, США) для лечения TTR-амилоидоза у взрослых пациентов с симптоматической полинейропатией стадии I [15-17].

Тафамидис также является альтернативным лечением для больных, которым противопоказана трансплантация печени. Показания для его назначения зависят от стадии болезни, возраста пациентов, длительности течения заболевания и сопутствующего поражения сердца. Эффективность препарата показана у больных с Val30Met TTR-полинейропатией. Тафамидис хорошо переносится у пациентов на I стадии, хотя могут быть побочные эффекты (желудочно-кишечные расстройства, мочеполовые инфекции) [16, 17].

Нет убедительных данных о лечении тафамидисом пациентов со стадией II или III, АТТР-полинейропатией или тех, у кого есть семейная АТТР-КМП (рис. 9).

Проводятся клинические испытания препарата дифлунисал. Дифлунисал — хорошо известное нестероидное противовоспалительное лекарство, которое, как было показано *in vitro*, может связываться с T4-связывающим сайтом на тетрамере TTR и ингибировать фибриллогенез как “нативного” wt TTR, так и мутантных вариантов TTR [8, 15, 16]

В отсутствии этиопатогенетических подходов при изолированном поражении сердца амилоидозом единственным методом лечения является симптоматическая терапия (диуретики, установка электрокардиостимулятора, кардиовертера-дефибриллятора) и трансплантация сердца-печени [15]. Вместе с тем, в настоящее время антисмысловые олигонуклеотиды проходят клиническую проверку. Этот подход к лечению АТТР в настоящее время изучается в клинических испытаниях (<http://www.clinicaltrials.gov>).

Антисмысловые олигонуклеотиды — небольшие синтетические одонитевые олигонуклеотиды, создаваемые для ингибирования синтеза “целевого” белка путем селективного связывания с РНК, кодирующей этот “целевой” белок, тем самым предотвращая трансляцию. На основе антисмысловых олигонуклеотидов уже созданы лекарства для лечения некоторых видов рака, сахарного диабета, миодистрофии Дюшена и гомозиготной семейной гиперхолестеринемии. Ожидается, что эта стратегия будет эффективной для семейной амилоидной полиневропатии и транстиретиновой (wt) кардиомиопатии, поскольку снижение транстиретина мутантного и/или “дикого” типа должно снизить эффективность агрегации TTR, которая, как считается, вызывает полинейропатию и КМП [18, 19].

Важно отметить, что семейный скрининг среди родственников первой линии родства для выявления бессимптомных носителей мутаций в гене TTR, в том числе не Val30Met, с целью диагностики ранних эта-

пов ремоделирования миокарда является первостепенной задачей. Возможность анализа особенностей клинического течения заболевания в динамике и регистрации первых признаков увеличения толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ, особенно на фоне “беспричинных” нарушений сердечного ритма и проводимости, позволит в будущем оценивать эффективность лечения, модифицирующего симптомы.

Таким образом, внедрение молекулярно-биологических и генетических исследований в клиническую практику позволило существенно расширить

представления об амилоидозе, сложившиеся со времен Рудольфа Вирхова. Ввиду многообразия этиологических факторов, патогенетических особенностей и клинических “масок” — амилоидоз по-прежнему остается “трудным диагнозом” и встречается чаще, чем диагностируется. Современная медицина в состоянии помочь таким пациентам, продлить жизнь, улучшить ее качество. Выявление семейных форм заболевания на ранней стадии уже в ближайшем будущем позволит оптимизировать врачебную тактику у пораженных членов семьи пробанда.

Литература

- Haleakala AD, Gilmore JD, Hawkins PN. System amyloidosis. *Lancet* 2016; 387: 2641-54. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01274.
- Sekijima Y, Kelly JW, Ikeda S. Pathogenesis of and therapeutic strategies to ameliorate the transthyretin amyloidosis. *Curr Pharm Des.* 2008; 14 (30): 3219-30. DOI: 10.2174/138161208786404155.
- Johnson SM, Connelly S, Fearn C, et al. The transthyretin amyloidosis: from delineating the molecular mechanism of aggregation linked to pathology to a regulatory-agency-approved drug. *J Mol Biol.* 2012; 421 (2-3): 185-203. DOI:10.1016/j.jmb.2011.12.060.
- Rapezzi C, Arbustini E, Caforio AL, et al. Diagnostic work-up in cardiomyopathies: bridging the gap between clinical phenotypes and final diagnosis. A position statement from the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 2013; 34 (19): 1448-58. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs397.
- Planté-Bordeneuve V, Said G. Familial amyloid polyneuropathy. *Lancet Neurol.* 2011; 10: 1086-97. DOI: 10.1016/S1474-4422(11)70246-0.
- Rapezzi C, Quarta CC, Riva L, et al. Transthyretin-related amyloidosis and the heart: a clinical overview. *Nat Rev Cardiol.* 2010; 7 (7): 398-408. DOI: 10.1038/nrcardio.2010.67.
- Sekijima Y, Yoshida K, Tokuda T, et al. Familial Transthyretin Amyloidosis. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, et al. ed. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle: 1993-2018. ISSN: 2372-0697
- Ando Y, Coelho T, Berk JL, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis.* 2013; 8: 31-49. DOI: 10.1186/1750-1172-8-31.
- Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2014; 35: 2733-79. DOI:10.1093/eurheartj/ehu284.
- Dubrey SW, Hawkins PN, Falk RH. Amyloid diseases of the heart: assessment, diagnosis, and referral. *Heart* 2011; 97 (1): 75-84. DOI: 10.1136/hrt.2009.190405.
- Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation.* 2016; 133: 2404-12. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021612.
- Picken MM. Amyloidosis-where are we now and where are we heading? *Arch Pathol Lab Med.* 2010; 134: 545-51. DOI: 10.1043/1543-2165-134.4.545.
- Lachmann HJ, Booth DR, Booth SE, et al. Misdiagnosis of hereditary amyloidosis as AL (primary) amyloidosis. *N Engl J Med.* 2002; 346 (23): 1786-91. DOI: 10.1056/NEJMoa013354.
- Comenzo RL, Zhou P, Fleisher M, et al. Seeking confidence in the diagnosis of systemic AL (Ig light-chain) amyloidosis: patients can have both monoclonal gammopathies and hereditary amyloid proteins. *Blood* 2006; 107 (9): 3489-91. DOI: 10.1182/blood-2005-10-4148.
- Adams D, Suhr OB, Hund E, et al. First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Curr Opin Neurol.* 2016; 29 (Suppl. 1): S14-S26. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000289.
- Maurer MS, Grogan DR, Judge DP, et al. Tafamidis in transthyretin amyloid cardiomyopathy: Effects on transthyretin stabilization and clinical outcomes. *Circ Heart Fail.* 2015; 8 (3): 519-26. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000890.
- Bulawa CE, Connelly S, Devit M, et al. Tafamidis, a potent and selective transthyretin kinetic stabilizer that inhibits the amyloid cascade. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109: 9629-34. DOI: 10.1073/pnas.1121005109.
- Johnson SM, Connelly S, Fearn C, et al. The transthyretin amyloidosis: from delineating the molecular mechanism of aggregation linked to pathology to a regulatory-agency-approved drug. *J Mol Biol.* 2012; 421 (2-3): 185-203. DOI: 10.1016/j.jmb.2011.12.060.
- Sekijima Y. Recent progress in the understanding and treatment of transthyretin amyloidosis. *J Clin Pharm Ther.* 2014; 39 (3): 225-33. DOI: 10.1111/jcpt.12145.

ГИГАНТОКЛЕТОЧНЫЙ МИОКАРДИТ НА ФОНЕ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ: ФАТАЛЬНЫЙ ТАНДЕМ

Никулина С. Ю., Шестерня П. А., Кириченко А. К., Чернова А. А., Брусенцов Д. А., Шульман В. А.

Гигантоклеточный миокардит (ГКМ) — редкое заболевание аутоиммунного генеза, в развитии которого ключевую роль играют нарушения Т-клеточного звена иммунитета. Известна ассоциация данного заболевания с различными аутоиммунными заболеваниями, опухолями, лекарственной гиперчувствительностью. В доступной литературе содержатся единичные случаи развития ГКМ у инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). В статье описан клинический случай и рассмотрены некоторые аспекты патогенеза ГКМ, позволяющие рассматривать ВИЧ-инфекцию в качестве одной из возможных причин его развития.

Российский кардиологический журнал 2018, 2 (154): 129–133

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-2-129-133>

Ключевые слова: гигантоклеточный миокардит, ВИЧ-инфекция.

ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Россия.

Никулина С. Ю. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней № 1, Шестерня П. А. — д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней № 1, Кириченко А. К. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической анатомии

им. проф. П. Г. Подзолкова, Чернова А. А. — д.м.н., доцент кафедры внутренних болезней № 1, Брусенцов Д. А. — ассистент кафедры внутренних болезней № 1, Шульман В. А. — д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней № 1.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
shesternya75@mail.ru

АД — артериальное давление, ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, ВСС — внезапная сердечная смерть, ГКМ — гигантоклеточный миокардит, ЖТ — желудочковая тахикардия, ИМ — инфаркт миокарда, КМП — кардиомиопатия, КФК — креатинфосфокиназа, ООН — организация объединенных наций, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, СН — сердечная недостаточность, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СПИД — синдром приобретенного иммунодефицита, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ФВ — фракция выброса, ЭКГ — электрокардиография, ЭМБ — эндомиокардиальная биопсия, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 26.05.2017

Рецензия получена 06.07.2017

Принята к публикации 20.07.2017

GIANT CELL MYOCARDITIS IN HIV INFECTION: A FATAL TANDEM

Nikulina S. Yu., Shesternya P. A., Kirichenko A. K., Chernova A. A., Brusentsov D. A., Shulman V. A.

Giant cell myocarditis (GCM) is a rare autoimmune disease with the leading role of T-cell disorder in its pathogenesis. The associations are known of this disease with various autoimmunities, tumors, drug hypersensitivity. In the literary data there are just single cases of HCM development in HIV infected patients. The article presents clinical case and provides some discussion on the pathogenesis of HCM, making to think of HIV infection as one of possible causes of its development.

Russ J Cardiol 2018, 2 (154): 129–133

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-2-129-133>

Key words: giant cell myocarditis, HIV infection.

V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia.

За последние годы достигнуты определенные успехи первичной профилактики инфекции вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) — глобально количество вновь заболевших в течение последних пяти лет неуклонно снижается. Объединенной программой ООН по борьбе с ВИЧ/СПИД (UNAIDS — Joint United Nations Program on HIV/AIDS) задекларирована победа над эпидемией ВИЧ к 2030г. Однако в странах Восточной Европы и Центральной Азии этот показатель продолжает увеличиваться — в 2010/2015гг первичный диагноз установлен у 120/190 тыс. человек [1]. Учитывая этот факт, а также увеличение возраста дожития за счет все более широкого применения антиретровирусной терапии, общее количество инфицированных ВИЧ в мире неуклонно растет (2010/2015гг — 33,3/36,7 млн человек).

Традиционно сердечно-сосудистые осложнения считаются поздними осложнениями ВИЧ-инфекции. Накопленный опыт свидетельствует о возможности развития следующих поражений сердца: дилатационной кардиомиопатии и миокардита, экссудативного

перикардита, тромбэндокардита, опухоли [2, 3]. При развернутой клинической картине синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД) значительную роль в поражении сердца играют оппортунистические инфекции: *Toxoplasma gondii*, *Pneumocystis carinii*, *Cryptococcus neoformans*, *Mycobacteriae* и др. Другими причинами ВИЧ-ассоциированной кардиомиопатии (КМП) в этой стадии заболевания могут быть дефицит нутриентов вследствие хронической диареи и синдрома мальабсорбции (витамин В12, селен и др.), прямое кардиотоксическое действие лекарственных препаратов [3, 4].

Несмотря на то, что патогенез развития миокардита при ВИЧ изучен далеко не полностью, известно, что поражение сердечной мышцы характерно для ВИЧ 1 типа. Вирус проникает в клетки, имеющие на мембране рецепторы CD4, а главной его мишенью являются лимфоциты, макрофаги, дендритные клетки. Есть несколько гипотез, предполагающих механизм проникновения ВИЧ в кардиомиоциты, которые не имеют CD4-рецепторов. В эксперименте

in vitro было показано прямое проникновение ВИЧ в кардиомиоциты посредством хемокиновых рецепторов 4 и 5 типов (CCR5 CXCR4); другим возможным путем является проникновение в клетки проводящей системы сердца. Однако наиболее обоснованным можно считать проникновение с помощью других кардиотропных вирусов, выполняющих роль своеобразных “переносчиков”. Практически во всех случаях ВИЧ-ассоциированной КМП выявляется коинфекция кардиотропными вирусами, зачастую сочетанная. Несмотря на достаточно широкий спектр возможных патогенов, наиболее часто выявляются вирусы Эпштейна-Барр, Коксаки, простого герпеса, парвовирус В19 [5].

При этом, ВИЧ-ассоциированный миокардит характеризуется классической морфологической картиной вирусного миокардита — лимфоцитарной инфильтрацией и отеком миокарда в сочетании с некрозом и последующим развитием фиброза. Однако повреждение кардиомиоцитов запускает сложный аутоиммунный каскад, который в условиях компрометированного иммунитета у ВИЧ-инфицированных, может иметь разнообразные клинические проявления.

Согласно современному определению, гигантоклеточный миокардит (ГКМ) является чрезвычайно редким идиопатическим миокардитом неинфекционной природы. Наряду с некротизирующим эозинофильным миокардитом и саркоидозом сердца относится к аутоиммунным миокардитам [6, 7].

Более чем за столетнюю историю заболевания (впервые морфологическую картину ГКМ — “*Uber diffuse myocarditis*” описал Saltykow S в 1905г) в литературе представлено описание отдельных клинических случаев или небольших когорт, включающих до нескольких десятков больных. До 1984г ГКМ диагностировался исключительно на аутопсии. Только с внедрением эндомикардиальной биопсии (ЭМБ) в принципе стала возможной прижизненная диагностика данного заболевания. Морфологически ГКМ характеризуется диффузной или мультифокальной воспалительной инфильтрацией лимфоцитами, эози-

нофилами и гигантскими многоядерными клетками, некрозом миокарда.

Этиология ГКМ остается неизвестной, при этом, всегда отмечалась определенная взаимосвязь с аутоиммунитетом — у каждого пятого больного имелось какое-либо аутоиммунное заболевание (язвенный колит, болезнь Крона, миастения, тиреоидит, различные ревматические заболевания и др.). В качестве возможного фона рассматриваются также опухоли (тимомы, лимфомы, рак легкого и др.) и реакции лекарственной гиперчувствительности [4, 8]. Но нигде не упоминается ВИЧ-инфекция как возможный пусковой фактор развития ГКМ.

В доступной литературе нами найдено описание двух клинических наблюдений ГКМ на фоне ВИЧ-инфекции. В одном случае миокардит был диагностирован на аутопсии у ВИЧ-инфицированного пациента [9]. Второй пример, также fulminantного течения миокардита, описан у больного, получавшего активную антиретровирусную терапию по поводу ВИЧ-инфекции [10]. Ниже представляем описание собственного клинического наблюдения.

Клинический случай. Больная А., 34 лет, доставлена бригадой скорой медицинской помощи в КМКБ № 20 им. И. С. Берзона 12.11.2016 в 16:00 с жалобами на распространенную давящую боль в грудной клетке без иррадиации, сопровождающуюся чувством нехватки воздуха, а также общую слабость и учащенное сердцебиение. Подобная симптоматика возникла впервые в жизни, длительность болевого синдрома около 2 часов.

Из анамнеза известно, что длительное время употребление инъекционных наркотиков. Страдает ВИЧ-инфекцией (наблюдалась в специализированном центре, диагноз по выписке — III стадия, противовирусную терапию не получала), хроническим вирусным гепатитом С. В сентябре-октябре 2016г дважды стационарное лечение в отделении неврологии в связи с тромбозом поперечного и сигмовидного синусов. По выпискам данных за кардиальную патологию нет: нормальная электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ) — зон гипо- и акинезии нет, полости сердца не расширены, фракция выброса (ФВ) левого желудочка 73%. За 4 дня до госпитализации повышение температуры тела до субфебрильных цифр без респираторных явлений, выраженная общая слабость, стойкое учащенное сердцебиение.

В течение двух часов нахождения в стационаре проведен широкий круг диагностических исследований. По ЭКГ при поступлении: синусовая тахикардия 125 в минуту, подъем сегмента ST в V_1 - V_4 до 2,5 мм с положительным зубцом Т, комплекс QS в отведениях V_1 - V_2 и типа rS в V_3 - V_4 (рис. 1).

Компьютерная томография органов грудной клетки: данных за острую патологию нет.

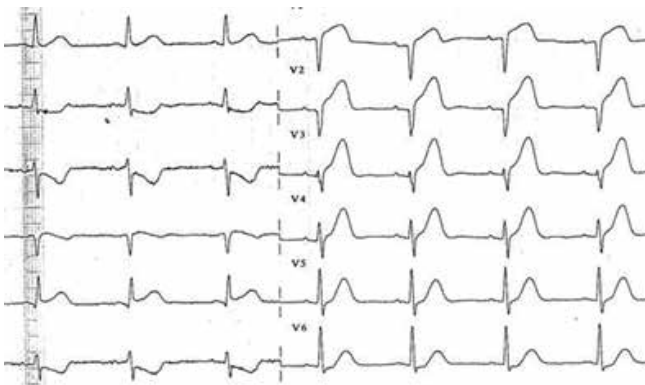


Рис. 1. ЭКГ при поступлении.

Таблица 1

Динамика лабораторных показателей

Гематология	12.11.2016	14.11.2016	Биохимия	12.11.2016	14.11.2016
Гемоглобин, г/л	104	106	глюкоза, ммоль/л	5,5	5,2
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,26	4,30	билирубин, мкмоль/л	8,8	23,4
Лейкоциты, $10^9/л$	11,14	17,0	АЛТ, ед./л	45	70
П/ядерные, %	1	3	АСТ, ед./л	94	106
С/ядерные, %	68	78	мочевина, ммоль/л	5,5	9,2
Моноциты, %	10	6	креатинин, мкмоль/л	64	66
Лимфоциты, %	18	13	калий, ммоль/л	4,2	4,8
СОЭ, мм/час	22	27	холестерин, ммоль/л	2,54	-

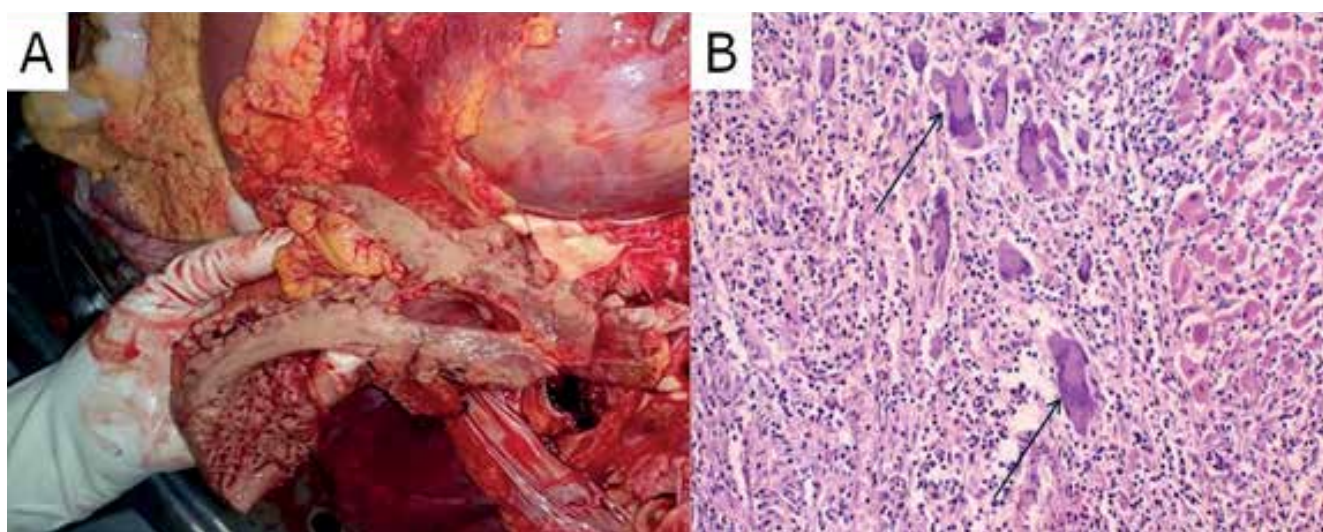


Рис. 2 (А, В). Макроскопическая (А) и микроскопическая (В) картина ГКМ (окраска гематоксилин-эозином, увеличение $\times 400$). Стрелками обозначены гигантские многоядерные клетки.

Компьютерная томография головы: умеренно выраженная гидроцефалия.

ЭхоКГ: уплотнение створок аортального клапана, преимущественно некоронарной створки (концевое утолщение некоронарной створки с гиперэхогенным включением). Митральная регургитация I степени. Гипертрофия стенок левого желудочка (ТМЖП 1,2 см ТЗСЛЖ 1,2 см). Снижение глобальной и локальной (верхушка, перегородка, передняя стенка, передне-перегородочная область) сократимости миокарда левого желудочка. ФВ 50%, СДЛА 27 мм рт.ст.

Тропонин I = 1,2 нг/мл (норма до 0,8), креатинфосфокиназа (КФК) общая 258 ед./л (норма до 195), КФК МВ-фракция 44 ед./л (норма до 25).

Коронароангиография: тип кровообращения правый, коронарные артерии не изменены.

В стационаре были назначены антиагреганты, антикоагулянты, препараты калия.

В течение двух последующих дней пациентка наблюдалась в отделении реанимации, состояние соответствовало средней степени тяжести, гемодинамически стабильна, АД на уровне легкой гипотонии

100/60 мм рт.ст., болевой синдром не рецидивировал, сохранялись выраженная общая слабость и тахикардия 90-100 в минуту. Появились признаки застойной сердечной недостаточности: одышка при незначительной физической активности, гепатомегалия — печень +2 см из-под края реберной дуги, периферических отеков не было. Динамика лабораторных показателей представлена в таблице 1.

По ЭКГ в динамике (14.11.2016): синусовая тахикардия 94 в минуту, сохранился подъем сегмента ST в V_1 - V_4 до 2 мм с положительным зубцом T и желудочковые комплексы QS в V_1 - V_2 и rS в V_3 - V_4 . Появилась неполная блокада правой ножки пучка Гиса.

14.11.2016 в 12:20 остановка кровообращения. По ЭКГ: крупноволновая фибрилляция желудочков (ФЖ). Проводились реанимационные мероприятия, успешная дефибрилляция (однократно разряд 360 Дж), но через час рецидив ФЖ с переходом в асистию.

Результаты аутопсии: венозное полнокровие и дистрофические изменения паренхиматозных органов. Отек головного мозга. Внутриаальвеолярный отек легких. Двусторонний гидроторакс по 200 мл. Острые

эрозии слизистой тонкой и толстой кишки. Очаговые некрозы эпителия извитых канальцев почек. Полости сердца не расширены, гидроперикард 50 мл. На всю толщу сердечной мышцы правого и левого желудочков, межжелудочковой перегородки миокард дряблый, пятнистый, на темно-красном фоне выступают расплывчатые полосы и пятна желто-серого цвета. При микроскопическом исследовании выявлена диффузная инфильтрация по ходу межмышечной стромы эозинофилами, лимфоцитами, плазмócитами, большое количество гигантских многоядерных клеток, очаги некроза (рис. 2).

Обсуждение

В большинстве случаев ГKM манифестирует быстропрогрессирующей СН с развитием кардиогенного шока, развитием поперечной блокады сердца или внезапной сердечной смерти (ВСС). В нашем случае смерть пациентки была аритмической. По данным Kandolin R, et al. (2015), у подавляющего большинства больных в течение периода наблюдения развивались желудочковая тахикардия (ЖТ) и ФЖ, более половины нуждались в имплантации кардиовертера [11]. В работе Ekström K, et al. (2016) частота ВСС у больных ГKM в первый год болезни составила 22%, а за пять лет наблюдения — 26%, кумулятивная частота ЖТ/ВСС — 41% и 55%, соответственно [12]. Очевидно, что большая часть больных ГKM умирает в первый год заболевания и зачастую ГKM остается не диагностированным.

Представленный клинический случай интересен также достаточно редким для миокардита вариантом псевдокоронарного болевого синдрома. Учитывая типичную окраску болевого синдрома, повышение сегмента ST и инфарктоподобные изменения по передней стенке, наличие зон гипокинеза той же локализации, повышение уровня кардиомаркеров, у пациентки был диагностирован острый инфаркт миокарда (ИМ). Интактные коронарные артерии по данным ангиографии, анамнез тромботических осложнений за два месяца до поступления, наркомания, изменения створок аортального клапана (нельзя было исключить перенесенный эндокардит) логично укладывались в гипотезу ИМ 2 типа. Наблюдения последних лет демонстрируют нередкую мимирию ЭКГ под классические инфарктные признаки, что наряду с повышением кардиоспецифичных маркеров создает значительные трудности в диагностике миокардита [6, 7]. Однако необходимо учитывать, что при миокардите их повышение не столь значительно, как при ИМ. В отличие от вирусных миокардитов, при ГKM взаимосвязь между тяжестью заболевания и повышением уровня тропонина не выявлена [13].

Согласно современным рекомендациям, при отсутствии других причин, которыми могло бы быть объяснено состояние пациентки, при исключении

острого коронарного синдрома прежде всего должен быть заподозрен ГKM [6, 7]. Прижизненная диагностика ГKM возможна исключительно при гистологическом исследовании биоптата. Вероятность успешного результата существенно повышается при проведении бивентрикулярной ЭМБ или повторных трансвенозных исследований [11, 14]. В этом случае своевременно начатая агрессивная иммуносупрессивная терапия, включающая комбинированное использование глюкокортикоидов и цитостатиков (циклоsporин, азатиоприн, сиролимус, микофенолата мофетил), способна существенно изменить потенциально фатальный исход. Пятилетняя выживаемость без трансплантации сердца больных ГKM в эру иммуносупрессивной терапии достигает 52% [11]. Учитывая состояние иммунитета, риск вторичных инфекций, активное лечение ГKM у ВИЧ-инфицированных фактически невозможно. Такой тандем представляется абсолютно фатальным.

Определенный интерес представляют механизмы, лежащие в основе развития ГKM на фоне ВИЧ-инфекции. В условиях торможения иммунной системы, дисбаланса Т-хелперов 1 и 2 типа, истощения популяции Т-лимфоцитов CD4+ возможен широкий спектр иммунных нарушений, зависящий от стадии инфекционного процесса. Наличие инфицированных тканевых макрофагов, повышение уровня цитокинов (прежде всего интерлейкина 2 и фактора некроза опухоли) могут представлять субстрат для развития патологического процесса, что косвенно подтверждается экспериментальным воспроизведением ГKM у животных. При этом, ГKM по-прежнему остается загадкой, дальнейшее изучение этого редкого заболевания возможно только в рамках глобального регистра [8].

Современной тенденцией является увеличение частоты именно острых форм миокардита, нередко являющихся манифестацией ВИЧ-инфекции [5, 15]. Так, по данным Shaboodien G, et al. (2014), частота острого миокардита у ВИЧ-инфицированных достигает 21% [5]. Учитывая неблагоприятную эпидемиологическую обстановку можно с уверенностью предполагать все большее количество случаев острого миокардита у данной категории лиц. Латентная и субклиническая стадии ВИЧ-инфекции могут длиться продолжительный период, в течение которого чрезвычайно важна настороженность врача в отношении развития кардиальных осложнений. Скрининг ВИЧ-ассоциированной КМП и миокардита должен обязательно включать регулярное проведение ЭхоКГ. Однако, с клинической точки зрения остаются не решенными вопросы не только интерпретации полученных результатов, но и кратности скринингового обследования. В любом случае, ведение данной категории пациентов должно быть коллегиальным, с участием кардиолога.

Литература

- UNAIDS report: Global AIDS update 2016. Available from: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/global-AIDS-update-2016_en.pdf.
- Yakushin SS, Filippov EV. HIV infection and cardiovascular complications. The clinician 2011; 2: 6-12. (In Russ.) Якушин С.С., Филиппов Е.В. ВИЧ-инфекция и сердечно-сосудистые осложнения. Клиницист 2011, 2: 6-12.
- Lumsden RH, Bloomfield GS. The causes of HIV-associated cardiomyopathy: a tale of two worlds. BioMed Research International 2016. <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2016/8196560/>.
- Shostak NA, Klimenko AA, Shemenkova VS, et al. Non-rheumatic myocarditides. The clinician 2015; 3: 46-51. (In Russ.) Шостак Н.А., Клименко А.А., Шеменкова В.С. и др. Неревматические миокардиты. Клиницист 2015, 3: 46-51.
- Shaboodien G, Maske C, Wainwright H, et al. Prevalence of myocarditis and cardiotropic virus infection in Africans with HIV-associated cardiomyopathy, idiopathic dilated cardiomyopathy and heart transplant recipients: a pilot study: cardiovascular topic. Cardiovascular Journal of Africa 2013; 6: 218-23.
- Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. European Heart Journal 2013; 34: 2636-48.
- Guidelines for the management of myocarditis. Eurasian Heart Journal 2015; 3: 5-17. (In Russ.) Клинические рекомендации по диагностике и лечению миокардитов. Евразийский кардиологический журнал 2015; 3: 5-17.
- Noutsias M, Tschöpe C. Giant cell myocarditis: still a conundrum. The need for a worldwide registry. European Journal of Heart Failure 2016; 12: 1459-61. DOI: 10.1002/ejhf.648
- Pavlikova EP, Petrochenkova MV, Teraz YaM, et al. Giant cell myocarditis with fulminant pericarditis in HIV infection. Terapevticheskiy arkhiv 2007; 11: 45-8. (In Russ.) Павликова Е.П., Петроченкова М.В., Тераз Я.М. и др. Гигантоклеточный миокардит с перикардитом фульминантного течения на фоне ВИЧ-инфекции. Терапевтический архив 2007, 11: 45-8.
- Ikeda Y, Inomata T, Nishinarita R, et al. Giant cell myocarditis associated with multiple autoimmune disorders following highly active antiretroviral therapy for human immunodeficiency virus type 1 infection. International Journal of Cardiology 2016; 1: 79-81. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.01.061
- Kandolin R, Lehtonen J, Salmenkivi K, et al. Diagnosis, treatment and outcome of giant-cell myocarditis in the era of combined immunosuppression. Circulation: Heart Failure 2013; 6: 15-22.
- Ekström K, Lehtonen J, Kandolin R, et al. Incidence, risk factors and outcome of life-threatening ventricular arrhythmias in giant cell myocarditis. Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology 2016; 9: e004559.
- Gilotra NA, Minkove N, Bennett MK, et al. Lack of relationship between serum cardiac troponin I level and giant cell myocarditis diagnosis and outcomes. Journal of Cardiac Failure 2016; 7: 583-5. DOI: 10.1016/j.cardfail.2015.12.022
- Stiermaier T, Föhrenbach F, Klingel K, et al. Biventricular endomyocardial biopsy in patients with suspected myocarditis: Feasibility, complication rate and additional diagnostic value. International Journal of Cardiology 2017; 230: 364-70. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.12.103
- Kiselnik D, Wolak A, Abu-Shakra M, et al. Acute myocarditis and myopathy as presenting manifestations of human immunodeficiency virus infection. The Israel Medical Association Journal 2015; 8: 524-5.

АТОРВАСТАТИН — 20 ЛЕТ В БОРЬБЕ ЗА ЖИЗНЬ

Гоголашвили Н. Г.^{1,2}

Обсуждается эффективность и безопасность аторвастатина в снижении риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Российский кардиологический журнал 2018, 2 (154): 134–149

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-2-134-149>

Ключевые слова: статины, аторвастатин, атеросклероз, сердечно-сосудистые заболевания, клинические исследования.

¹НИИ медицинских проблем Севера — обособленное подразделение ФИЦ КНЦ СО РАН, Красноярск; ²ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. Ф. В. Войно-Ясенецкого МЗ РФ, Красноярск, Россия.

Гоголашвили Н. Г. — д.м.н., г.н.с., зав. кардиологическим отделением клиники; профессор кафедры кардиологии и функциональной диагностики.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
gng1963@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, БКС — большие кардиоваскулярные события, ВПН — верхний предел нормы, ВСУЗИ — внутрисосудистое ультразвуковое исследование, вч-СРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ИМснСТ — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ИМбнСТ — инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, МИ — мозговой инсульт, ОКС — острый коронарный синдром, ООАБ — относительный объем атеросклеротической бляшки, ОР — относительный риск, ОХС — общий холестерин, ПОФП — послеоперационная фибрилляция предсердий, СД 2 типа — сахарный диабет 2 типа, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СПВ — скорость пульсовой волны, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ТИМ — толщина интима-медиа, ФВ — фракция выброса, ХБП — хроническая болезнь почек, ХС-ЛПНП — холестерин — липопротеины низкой плотности, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, IL-6 — интерлейкин-6, NT-pro BNP — N-терминальный про-мозговой натрийуретический пептид.

Рукопись получена 15.01.2018

Рецензия получена 17.01.2018

Принята к публикации 23.01.2018

ATORVASTATIN — 20 YEARS IN THE STRUGGLE FOR LIFE

Gogolashvili N. G.^{1,2}

The efficacy and safety of atorvastatin discussed for the decrease of cardiovascular complications development.

Russ J Cardiol 2018, 2 (154): 134–149

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-2-134-149>

Key words: statins, atorvastatin, atherosclerosis, cardiovascular diseases, clinical trials.

¹SRI of Medical Problems of the North — Separate Division of FITZ KSC SB RAS, Krasnoyarsk, Russia; ²V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia.

Одним из наиболее эффективных средств профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) являются ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А редуктазы (ГМГ-КоА редуктазы) — статины. Ярким представителем этого класса препаратов является аторвастатин. В 2017г исполнилось 20 лет с появления в клинической практике оригинального аторвастатина. В США это препарат появился под торговым наименованием LIPITOR, в России препарат стал известен как Липримар® (Пфайзер, США). Несмотря на появление в последующем других препаратов этого класса (розувастатин, питавастатин), аторвастатин остается одним из наиболее эффективных и широко используемых статинов как в Российской Федерации, так и во всем мире.

Данная статья посвящена анализу доказательной базы оригинального аторвастатина (Липримар®).

Исследования по влиянию на липидный профиль

На данный момент аторвастатин является одним из наиболее сильных препаратов этого класса в отношении влияния на уровень атерогенных липидных фракций. В одной из первых публикаций был показан выраженный эффект аторвастатина в отношении

уровня липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП). Аторвастатин назначался в дозах 2,5 мг, 5 мг, 10 мг, 20 мг, 40 мг и 80 мг в течение 6 нед. Уровень снижения ХС-ЛПНП составил, соответственно: 25%, 29%, 41%, 44,3%, 49,7% и 61% от исходного уровня [1].

В дальнейшем было проведено огромное количество исследований с аторвастатином как в сравнении с плацебо, так и в сравнении с другими препаратами этого класса [2–5]. В рамках данных исследований аторвастатин оказывал выраженный липидмодулирующий эффект против плацебо и как правило превосходил по эффективности препараты сравнения. Так, в исследовании CHALLENGE [6] было включено 1732 пациента с гиперхолестеринемией и уровнем триглицеридов до 6,8 ммоль/л. Эффективность и безопасность аторвастатина в дозе 10 мг/сут. и 80 мг/сут. сравнивалась с эффективностью и безопасностью симвастатина в дозах 20 мг/сут. и 80 мг/сут., соответственно, длительность исследования составила 6 нед. Аторвастатин достоверно более выраженно снижал уровень ХС-ЛПНП от исходного: аторвастатин 10 мг (37,1%) против симвастатина 20 мг (35,4%) ($p=0,0097$), и аторвастатин 80 мг (53,4%) против симвастатина 80 мг (46,7%) ($p<0,0001$). Аторвастатин в обеих дози-

ровках также оказывал более выраженное влияние на уровень общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ) в сравнении с дозировками симвастатина ($p < 0,05$ во всех случаях).

Ситуация изменилась с появлением в клинической практике розувастатина. С целью изучения липидмодулирующих возможностей последнего было выполнено большое количество исследований, препаратом сравнения в рамках которых достаточно часто выступал аторвастатин [7-13]. В большинстве подобных исследований розувастатин несколько превосходил аторвастатин во влиянии на уровень ХС-ЛПНП [7-11]. Однако в ряде исследований достоверных различий при сравнении отдельных доз аторвастатина и розувастатина не отмечалось. В частности, в исследовании STELLAR (Statin Therapies for Elevated Lipid Levels compared Across doses to Rosuvastatin) гиполипидемическая эффективность розувастатина в дозах 10, 20, 40 мг/сут. сравнивалась с эффективностью аторвастатина 10, 20, 40 или 80 мг/сут., симвастатина 10, 20, 40 или 80 мг/сут. и правастатина 10, 20 или 40 мг/сут. у пациентов с гиперхолестеринемией. В этом открытом рандомизированном исследовании участвовал 2431 пациент. В группу розувастатина было рандомизировано 643 пациента, в группу аторвастатина 641 пациент. Длительность исследования составила 6 нед. Достоверными считались различия при значении $p < 0,002$. Розувастатин в дозе 10 мг/сут. оказал более выраженный эффект в отношении ХС-ЛПНП в сравнении с аторвастатином в дозе 10 мг/сут., в дозе 20 мг/сут. более выраженный эффект, чем аторвастатин в дозах 20 мг/сут. и 40 мг/сут. В то же время, отсутствовали достоверные различия в степени снижения ХС-ЛПНП на дозах розувастатина 10 мг/сут. и аторвастатина 20 мг/сут., а эффект максимальных доз препаратов (40 мг/сут. розувастатина и 80 мг/сут. аторвастатина) оказался сопоставим: 55% и 51% от исходного уровня, соответственно, ($p < 0,006$). Оба препарата с одинаковой эффективностью снижали уровень ТГ. Розувастатин в дозе 40 мг снизил уровень ТГ на 26,1% от исходного, аторвастатин в дозах 40 мг и 80 мг на 26,8% и 28,2%, соответственно [12, 13].

В исследование van Himbergen T, et al. [14] было включено 135 пациентов, розувастатин назначался в дозе 40 мг/сут., аторвастатин в дозе 80 мг/сут., длительность исследования составила 6 нед. В данном исследовании розувастатин и аторвастатин показали одинаковую эффективность в снижении уровня ХС-ЛПНП: 55% и 53% от исходного ($p = 0,333$). Уровень ОХС снизился на 40% от исходного в обеих группах, уровень ТГ на 36% и 33%, соответственно ($p = 0,738$).

Не было выявлено преимуществ розувастатина 40 мг перед аторвастатином 80 мг и в раннем мета-анализе Law MR, et al. [15]. Согласно результатам этого мета-анализа розувастатин 40 мг снижал уровень ХС-ЛПНП на 53%, аторвастатин 80 мг на 55%

от исходного уровня. Однако с накоплением данных сравнительных исследований, в более поздних мета-анализах некоторое преимущество розувастатина перед аторвастатином в снижении уровня ХС-ЛПНП было показано [16-18]. В то же время, сильных различий в эффекте этих препаратов в отношении ХС-ЛПНП, как правило, не наблюдается. Так, в мета-анализе Weng TC, et al. было показано, что только розувастатин и аторвастатин в суточных дозах 10 мг/20 мг и выше могут снизить уровень ХС-ЛПНП на 40% и более. Также было показано статистически значимое, но довольно небольшое преимущество розувастатина (различия между отдельными статинами во влиянии на уровень ХС-ЛПНП составляли менее 7%) [16]. Таким образом, аторвастатин является одним из наиболее сильных статинов современности.

По данным Кокрановского обзора [19], аторвастатин в дозах 10-80 мг снижает уровень ХС-ЛПНП на 31,7-51,7%, что соответствует современным требованиям к гиполипидемической терапии у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска [20-21].

Влияние на маркеры воспаления

На данный момент имеется огромное количество исследований, в которых изучалось влияние аторвастатина на отдельные маркеры воспаления. Во многих сравнительных исследованиях аторвастатина с розувастатином оценивалось влияние этих препаратов как на параметры липидного спектра, так и на маркеры воспаления, в частности, на уровень высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ). В исследовании COMETS (A Comparative study with rosuvastatin in subjects with METabolic Syndrome) изучалось влияние розувастатина в дозах 10-20 мг и аторвастатина в дозах 10-20 мг на уровень вч-СРБ у больных с метаболическим синдромом. В исследование был включен 401 пациент (165 — розувастатин, 157 — аторвастатин, 79 — плацебо) с уровнем ХС-ЛПНП $\geq 3,36$ ммоль/л и риском сердечно-сосудистых событий $> 10\%$ в течение 10 лет. Длительность исследования составила 12 нед. Статистически значимого различия между группами в степени влияния на концентрацию вч-СРБ, которая на терапии любым из двух статинов снижалась на 28-29%, выявлено не было [22]. В исследовании ANDROMEDA [23] изучалось влияние розувастатина в дозах 10 мг-20 мг и аторвастатина в дозах 10-20 мг на уровень вч-СРБ у больных с СД 2 типа. В это исследование длительностью 16 нед. было включено 509 больных. В группе розувастатина отмечалось более выраженное снижение уровня ХС-ЛПНП в сравнении с аторвастатином: 57% и 46%, соответственно ($p < 0,001$). В то же время, уровень вч-СРБ достоверно не различался между группами. Снижение уровня вч-СРБ составило 40% и 34%, соответственно, ($p = 0,139$). Анало-

гичные результаты были показаны в ряде других исследований [24–26]. Таким образом, в большинстве сравнительных исследований во влиянии на вч-СРБ аторвастатин не уступал розувастатину, несмотря на более выраженный гиполипидемический эффект последнего.

В исследовании CAP (Comparative Atorvastatin Pleiotropic effects) был показан дозозависимый эффект аторвастатина в отношении вч-СРБ [27]. В исследование было включено 339 пациентов; к дозе 10 мг/сут. было рандомизировано 170 пациентов, к дозе 80 мг/сут. — 169 пациентов. Через 5 нед. терапии снижение уровня вч-СРБ составило 35,9% от исходного уровня в группе аторвастатина 10 мг/сут. и 52,7% в группе 80 мг/сут. ($p < 0,001$). Данные различия сохранялись и через 26 нед. терапии: 34,8% и 51,3%, соответственно, ($p < 0,001$). В исследовании Liu Z, et al. [28] также был показан дозозависимый эффект аторвастатина у больных с острым коронарным синдромом (ОКС) и чрескожными коронарными вмешательствами (ЧКВ). Уровень вч-СРБ в группе пациентов, получавших дозу аторвастатина 40 мг/сут., через 3 мес. терапии был достоверно ниже, в сравнении с группой, получавшей аторвастатин в дозе 20 мг/сут. (исходный уровень вч-СРБ между группами значимо не различался). Еще более выраженный эффект был показан в подгруппе пациентов с СД 2 типа [29]. В исследовании Qu Y, et al. [30], было показано влияние больших доз аторвастатина не только на уровень вч-СРБ, но и на уровень другого маркера воспаления — интерлейкина-6 (IL-6). Назначение 80 мг аторвастатина перед некардиальным оперативным вмешательством пациентам со стабильными формами ИБС, с последующим приемом препарата в послеоперационном периоде, привело к снижению уровня вч-СРБ на 30,4% от исходного уровня в группе аторвастатина и только на 17,4% в группе контроля; уровень IL-6 также снижался достоверно в группе аторвастатина: 30,9% и 19,7% от исходного уровня ($p < 0,001$ в обоих случаях). В исследовании Gavazzoni M, et al., результаты которого вышли в свет в 2017г, был показан дозозависимый эффект аторвастатина как на уровень вч-СРБ, так и на уровень IL-6 [31]. В исследование было включено 52 пациента с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМспСТ) рандомизированных к приему аторвастатина 80 мг/сут. и 20 мг/сут. Исходно группы значимо не различались по уровню изучаемых показателей. Через 1 мес. в группе аторвастатина 80 мг/сут. значимо ниже отмечался, как уровень вч-СРБ (0,04 мг/дл против 0,36 мг/дл, $p = 0,001$), так и уровень IL-6 ($1,12 \pm 0,93$ пг/мл против $3,13$ пг/мл, $p = 0,03$).

Влияние на состояние сосудистой стенки

В двух мета-анализах был показан вазопротективный эффект статинов, заключающийся в снижении

скорости пульсовой волны (СПВ) [32, 33]. В частности, по данным опубликованного в 2017 году мета-анализа Upala S, et al. на фоне терапии статинами отмечалось достоверное снижение СПВ в аорте (стандартизованная разница средних $2,31$ м/с, 95% ДИ $1,15$ – $3,47$) [33].

С аторвастатином был выполнен целый ряд исследований, посвященных данной проблеме. В исследовании Orr JS, et al. назначение аторвастатина 80 мг/сут. пациентам с ожирением в течение 12 нед. привело к снижению СПВ в аорте с 1099 см/сек до 932 см/сек, $p < 0,05$ [34]. Wang J, et al. оценили влияние терапии аторвастатином в течение 6 мес. на СПВ у пациентов с СД 2 типа и гиперхолестеринемией [35]. На фоне приема аторвастатина в дозе 20 мг/сут. отмечалось достоверное снижение СПВ на 10,63% от исходного уровня ($p < 0,001$). В двойное слепое рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование Kanaki AI, et al. было включено 50 пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и гиперхолестеринемией. Пациенты рандомизировались к приему аторвастатина 10 мг/сут. или плацебо. Длительность исследования составила 26 нед. На момент окончания исследования, в группе аторвастатина отмечалось достоверное снижение СПВ в аорте ($9,0$ м/с против $10,9$ м/с; $p < 0,001$) и индекса аугментации ($24,9\%$ против $28,8\%$; $p < 0,001$) [36]. В ранее упомянутом исследовании Gavazzoni M, et al. был показан дозозависимый эффект аторвастатина на состояние функции эндотелия, оцениваемой на основании индекса реактивной гиперемии [31]. Исходно значение этого показателя в группе аторвастатина 80 мг/сут. составило $1,56$, в группе аторвастатина 20 мг/сут. — $1,54$, $p = 0,9$. Через 1 мес. терапии в группе высокой дозы отмечалось увеличение значения индекса реактивной гиперемии до $1,96$, в группе средней дозы аторвастатина до $1,72$ ($p = 0,002$). Аналогичные результаты были получены и в ряде других исследований [37–39].

Исследования по оценке прогрессии атеросклероза в сосудистом русле

На данный момент очевидна возможность статинов замедлять прогрессирование и вызывать регресс атеросклероза. Наиболее высокую эффективность при этом показывают режимы высокой интенсивности использования этих препаратов. По данным мета-анализа Tang X, et al. [40], именно высокие дозы статинов вызвали статистически значимый регресс атеромы (стандартизованная разница средних: $-0,27$; 95% ДИ: $-0,43$ до $-0,12$; $p = 0,0006$) через 6 мес. терапии. Данный эффект отмечался и через 12 мес. терапии (стандартизованная разница средних: $-0,14$; 95% ДИ: $-0,25$ до $-0,03$; $p = 0,01$). Через 6 мес. интенсивного режима терапии регресс атеромы наблюдался как у пациентов достигших целевого уровня ХС-ЛПНП ($< 1,8$ ммоль/л; стандартизованная разница средних:

ЛИПРИМАР®

ОРИГИНАЛЬНЫЙ АТОРВАСТАТИН

Зарегистрирован в 118 странах.
Изучен более чем у 80 000 пациентов
в рамках 400 клинических исследований¹

Для выбора Липримара у него есть много веских причин.
Знакомьтесь, вот семь из них!



**СНИЖАЕТ РИСК СМЕРТИ И ДОКАЗАННО ПРЕДОТВРАЩАЕТ
ИНФАРКТЫ И ИНСУЛЬТЫ у широкого спектра пациентов²-⁷**

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ЛИПРИМАР®

Торговое название: Липримар®. **Международное непатентованное название:** аторвастатин. **Регистрационный номер:** П N014014/01. **Фармакологические свойства:** аторвастатин – селективный конкурентный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы. Синтетическое гиполипидемическое средство. **Показания к применению:** **Гиперхолестеринемия:** – в качестве дополнения к диете для снижения повышенного общего холестерина, ХС-ЛПНП, апо-В и триглицеридов у взрослых, подростков и детей в возрасте 10 лет и старше с первичной гиперхолестеринемией, включая семейную гиперхолестеринемию (гетерозиготный вариант) или комбинированную (смешанный) гиперлипидемию (соответственно тип IIa и IIb по классификации Фредриксона), когда ответ на диету и другие немедикаментозные методы лечения недостаточны; – для снижения повышенного общего холестерина, ХС-ЛПНП у взрослых с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией в качестве дополнения к другим гиполипидемическим методам лечения (например, ЛПНП-аферез) или если такие методы лечения недоступны. **Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний:** – профилактика сердечно-сосудистых событий у взрослых пациентов, имеющих высокий риск развития первичных сердечно-сосудистых событий, в качестве дополнения к коррекции других факторов риска; – вторичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИБС с целью снижения смертности, инфарктов миокарда, инсультов, повторных госпитализаций по поводу стенокардии и необходимости в реваскуляризации. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к любому компоненту препарата; активное заболевание печени или повышение активности «печеночных» трансаминаз в плазме крови неясного генеза более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы; беременность; период грудного вскармливания; женщины детородного возраста, не использующие адекватные методы контрацепции; возраст до 18 лет, за исключением гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии (применение противопоказано у детей в возрасте до 10 лет); одновременное применение с фузидовой кислотой; врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. С осторожностью применяют у пациентов, злоупотребляющих алкоголем; у пациентов, имеющих в анамнезе заболевания печени; у пациентов с наличием факторов риска развития рабдомиолиза. При беременности и в период кормления грудью Липримар® противопоказан. **Способ применения и дозы:** внутрь, в любое время суток независимо от приема пищи. Доза препарата варьируется от 10 мг до 80 мг 1 раз в сутки и титруется с учетом концентрации ХС-ЛПНП, цели терапии и индивидуального ответа на проводимую терапию. **Максимальная суточная доза – 80 мг.** Первичная гиперхолестеринемия и комбинированная (смешанная) гиперлипидемия: рекомендуемая доза – 10 мг 1 раз в сутки; гомозиготная семейная гиперхолестеринемия: рекомендуемая доза – 80 мг 1 раз в сутки. Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия: начальная доза составляет 10 мг в сутки. Дозу следует подбирать индивидуально и оценивать актуальность дозы каждые 4 недели с возможным повышением до 40 мг в сутки. Доза может быть увеличена до максимальной – 80 мг в сутки. **Применение у детей с 10 до 18 лет при гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии:** рекомендуемая начальная доза – 10 мг 1 раз в сутки. Доза может быть увеличена до 20 мг в сутки. У пациентов с недостаточностью функции печени дозу необходимо снижать, при регулярном контроле активности «печеночных» трансаминаз: аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ); у пациентов с недостаточностью функции почек и у пожилых пациентов коррекция дозы не требуется. **Побочные действия:** Липримар® обычно хорошо переносится; побочные реакции, как правило, легкие и преходящие: головная боль, боль в горле, носовое кровотечение, запор, метеоризм, диспепсия, тошнота, диарея, миалгия, артралгия, боль в конечностях, судороги мышц, припухлость суставов, боль в спине, мышечно-скелетные боли, отклонение от нормы результатов «печеночных» тестов (АСТ и АЛТ), повышение активности сывороточной креатинфосфокиназы (КФК), аллергические реакции, гиперлипидемия, назофарингит. **Форма выпуска:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг, 20 мг, 40 мг и 80 мг. По 14, 30 и 100 таблеток в картонной упаковке. **Срок годности:** 3 года. **Условия отпуска:** по рецепту. **Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата Липримар П N014014/01-190216.**

1. Внутренние данные компании «Пфайзер». 2. Sever P. et al. Lancet 2003; 361: 1149-58. 3. Colhoun H.M. et al. Lancet 2004; 364: 685-96. 4. Athyros V.G. et al. Current Medical Research and Opinion 2002; 18:220-228. 5. Schwartz G.G. et al. JAMA 2001; 285: 1711-1718. 6. Amarencu P. et al. N Eng J Med 2006; 223: 549-559. 7. Инструкция по медицинскому применению препарата Липримар, П N014014/01-190216.



Пфайзер. Россия, 123112, Москва, Пресненская набережная, д. 10.
Тел.: +7 (495) 287 50 00, факс: +7 (495) 287 53 00. www.pfizer.com



ЛИПРИМАР®
аторвастатин

Сила. Доказательство. Уверенность.

PP-18-005-0143 10.03.2017

-0,16; 95% ДИ: -0,29 до -0,03; $p=0,02$), так и у пациентов, не достигших последнего: (стандартизованная разница средних: -0,21; 95% ДИ: -0,32 до -0,09; $p=0,0007$).

Аторвастатин доказал возможность замедления прогрессирования и регресса атеросклероза в целом ряде крупных исследований. В исследовании ESTABLISH (Early Statin Treatment in Patients With Acute Coronary Syndrom Demonstration of the Beneficial Effect on Atherosclerotic Lesions by Serial a Gear Artery Coronary Event) 70 больных с ОКС, которым было произведено стентирование коронарных артерий, рандомизировались в группу аторвастатина (20 мг/сут.) или плацебо. Исходно и через 6 мес. было проведено внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ) коронарных артерий. У пациентов, принимавших аторвастатин, уровень ХС-ЛПНП понизился на 41,7%, в контрольной группе — на 7% ($p<0,0001$). Объем атеромы в группе больных, получавших аторвастатин, уменьшился на $13,1\pm 12,8\%$, в то время как в контрольной группе отмечалось увеличение на $8,7\pm 14,9\%$ ($p<0,0001$) [41].

Интересные данные о дозозависимом влиянии аторвастатина на толщину фиброзной покрышки атеросклеротической бляшки были получены в исследовании EASY-FIT (Effect of AtorvaStatin therapY on Fbrous cap Thickness in coronary atherosclerotic plaque as assessed by optical coherence tomography).

В исследование было включено 70 пациентов с нестабильной стенокардией. Пациенты были рандомизированы к терапии аторвастатином в дозе 20 мг/сут. и в дозе 5 мг/сут. Состояние фиброзной покрышки атеросклеротической бляшки оценивалось методом оптической когерентной томографии, которая выполнялась всем пациентам исходно и через 12 мес. терапии [42]. Увеличение толщины фиброзной покрышки достоверно чаще наблюдалось в группе аторвастатина 20 мг/сут., в сравнении с группой аторвастатина 5 мг/сут.: 69% и 17%, соответственно; $p<0,001$). Увеличение толщины фиброзной покрышки коррелировало со снижением уровней ХС-ЛПНП ($R=-0,450$; $p<0,001$), вч-СРБ ($R=-0,276$; $p=0,033$) и матриксной металлопротеиназы-9 ($R=-0,502$; $p<0,001$).

В ходе целого ряда исследований, влияние аторвастатина на атеросклероз оценивалось в сравнении с другими представителями этого класса.

В рандомизированное двойное слепое исследование ASAP было включено 325 пациентов с семейной гиперхолестеринемией [43]. Пациенты были рандомизированы в группу аторвастатина 80 мг/сут. (160 пациентов) и в группу симвастатина 40 мг/сут. (165 пациентов). Длительность исследования составила 2 года. Оценивалась динамика показателя толщины интимы-медиа (ТИМ) сонных артерий с помощью ультразвукового исследования.

Исходно группы не различались по величине оцениваемого показателя. Через 2 года терапии в группе аторвастатина отмечалось значимое уменьшение значения ТИМ: (-0,031 мм, 95% ДИ -0,007 до -0,055; $p=0,0017$), а в группе симвастатина достоверное увеличение этого показателя: (0,036 мм, 95% ДИ 0,014 до 0,058; $p=0,0005$). Различия между группами также были достоверны ($p=0,0001$).

В исследовании REVERSAL (Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering) оценивалось прогрессирование атеросклероза в течение 18 мес. на фоне приема двух различных статинов: аторвастатина 80 мг/сут. и правастатина 40 мг/сут. В исследование были включены 654 пациента, с ангиографическими стенозами коронарных артерий 20% и более, уровнем ХС-ЛПНП 3,2-5,4 ммоль/л. В окончательный анализ было включено 502 пациента (249 в группе правастатина и 253 в группе аторвастатина). За время наблюдения уровень ХС-ЛПНП снизился до 2,8 ммоль/л (-25,2%) в группе правастатина и до 2,0 ммоль/л (-46,3%) в группе аторвастатина ($p<0,0001$). Было выявлено снижение уровня вч-СРБ на 5,2% в группе правастатина и на 36,4% в группе аторвастатина ($p<0,0001$). В группе аторвастатина прогрессирование атеросклероза не наблюдалось. Первичная конечная точка — относительный объем атеросклеротической бляшки (ОАБ) в группе аторвастатина несколько уменьшился — на 0,4% ($p=0,98$). В группе правастатина отмечалось прогрессирование атеросклероза: значение ОАБ увеличилось на 2,7% ($p=0,001$) [44, 45]. Таким образом, в исследовании REVERSAL аторвастатин в дозе 80 мг/сут. замедлил прогрессирование атеросклеротических изменений коронарных артерий.

Наибольший интерес для сравнения влияния отдельных статинов на течение атеросклероза представляют результаты исследования SATURN (Study of Coronary Atheroma by Intravascular Ultrasound: Effect of Rosuvastatin versus Atorvastatin), в рамках последнего сравнивались возможности аторвастатина и розувастатина.

Исследование SATURN — проспективное, рандомизированное, многоцентровое, двойное слепое исследование, выполненное с целью изучения сравнительного влияния розувастатина в дозе 40 мг/сут. и аторвастатина в дозе 80 мг/сут. на течение коронарного атеросклероза по данным ВСУЗИ. В исследование включались пациенты в возрасте 18-75 лет, имевшие стеноз от 20% до 50% хотя бы одной коронарной артерии. Длительность исследования составила 104 нед. Исходно и по окончании исследования выполнялось ВСУЗИ коронарных артерий. В качестве первичной конечной точки анализировался ОАБ. В исследование было включено 1385 пациентов: 694 в группу розувастатина и 691 в группу аторвастатина. Закончили исследование 1039 пациентов: 520 в группе розувастатина и 519 в группе аторвастатина.

На момент окончания исследования в группе розувастатина отмечался более низкий уровень ХС-ЛПНП, чем в группе аторвастатина: 1,62 ммоль/л и 1,82 ммоль/л ($p < 0,001$), и более высокий уровень ХС ЛПВП: 1,30 ммоль/л и 1,26 ммоль/л, соответственно ($p = 0,01$). Но несмотря на более выраженный гиполипидемический эффект розувастатина, достоверных различий между группами в отношении первичной конечной точки выявлено не было. В группе розувастатина ООАБ уменьшился на 1,22% (95% ДИ: -1,52 до -0,90), в группе аторвастатина на 0,99% (95% ДИ: -1,19 до -0,63). Регресс атеросклероза наблюдался одинаково часто: у 63,2% пациентов, получавших аторвастатин, и у 68,5% пациентов, получавших розувастатин ($p = 0,07$). Частота побочных эффектов между группами также достоверно не различалась [46].

В ходе исследования Yokohama-ACS (The Yokohama Assessment of Fluvastatin, Pravastatin, Pitavastatin and Atorvastatin in Acute Coronary Syndrome) методом ВСУЗИ коронарных артерий оценивалось влияние аторвастатина 20 мг/сут., питевастатина 4 мг/сут., правастатина 10 мг/сут. и флувастатина 30 мг/сут. на объем атеросклеротической бляшки у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС). В исследование было включено 102 пациента, длительность исследования составила 10 мес. Значимое уменьшение объема атеросклеротической бляшки отмечалось в группах аторвастатина и питевастатина. При этом, эффект аторвастатина был более выраженным (среднее процентное изменение объема составило -11,18%, $p < 0,05$ в сравнении с исходным, в группе питевастатина только -8,19%) [47].

Исследования по влиянию на клинические исходы (“твердые” конечные точки)

Влияние аторвастатина на клинические исходы изучалось в многочисленных крупных многоцентровых исследованиях, в самых разных группах пациентов. На данный момент, аторвастатин несомненно обладает наиболее обширной доказательной базой [48, 49].

Первичная профилактика

С аторвастатином было выполнено два крупных исследования по первичной профилактике.

В исследование ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm) — липид-снижающую ветвь исследования ASCOT было включено 10305 пациентов с артериальной гипертензией и уровнем ОХС $\leq 6,5$ ммоль/л. В группу аторвастатина (10 мг/сут.) было рандомизировано 5168 пациентов, в группу плацебо 5137 пациентов [50]. Первичная конечная точка — нефатальный инфаркт миокарда (ИМ) и смерть от ИБС наблюдалась у 1,9% пациентов в группе аторвастатина и у 3,0% пациентов в группе плацебо, снижение риска в группе аторвастатина

составило 36% ($p = 0,0005$). Кроме того, в группе аторвастатина отмечалось снижение частоты мозгового инсульта (МИ) на 27%, потребности в операциях реваскуляризации на 21%, общей смертности на 13%. Липид-снижающая ветвь ASCOT была прекращена досрочно ввиду выраженного, статистически значимого снижения частоты первичной конечной точки и инсульта в группе аторвастатина [51, 52].

В исследовании CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) аторвастатин в дозе 10 мг/сут. назначался пациентам с СД 2 типа. В группу аторвастатина было рандомизировано 1428, в группу плацебо 1410 пациентов. Уровень ХС-ЛПНП составлял 4,14 ммоль/л и менее. Первичная конечная точка — наступление одного из событий: смерть от ИБС, нефатальный ИМ, успешная реанимация, госпитализация с нестабильной стенокардией, реваскуляризация, МИ. Вышеперечисленные события достоверно реже наблюдались в группе аторвастатина (5,8%), по сравнению с группой плацебо (9,0%) ($p = 0,001$). Также в группе аторвастатина отмечалось достоверное снижение частоты МИ на 48% и острых коронарных событий на 36%. Эффект аторвастатина не зависел от исходного уровня ХС-ЛПНП: достоверное снижение частоты первичной конечной точки наблюдалось как в группе пациентов с уровнем ХС-ЛПНП 3,06 ммоль/л и выше, так и в группе с уровнем ХС-ЛПНП менее 3,06 ммоль/л [53].

Вторичная профилактика

В исследованиях по вторичной профилактике аторвастатин изучался в самых разных популяциях пациентов и в очень широком диапазоне доз.

В исследование MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering) было включено 3086 пациентов с ОКС без подъема сегмента ST. В группу аторвастатина 80 мг/сут. было рандомизировано 1538 пациентов, в группу плацебо 1548 пациентов. Первичная конечная точка (смерть, нефатальный ИМ, остановка сердца с последующей успешной реанимацией, повторная ишемия миокарда, требовавшая экстренной повторной госпитализации) в группе аторвастатина отмечалась у 14,8% пациентов, в группе плацебо у 17,4% пациентов ($p = 0,048$). В сравнении с плацебо аторвастатин снизил риск повторных эпизодов ишемии (6,2% и 8,4%; $p = 0,02$), а также на 51% риск развития любого МИ (0,78% и 1,55%, соответственно; $p = 0,04$) [54, 55].

В исследование PROVE IT—TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22) было включено 4162 пациентов с ОКС, рандомизированных к приему аторвастатина 80 мг/сут. или правастатина 40 мг/сут. Первичная конечная точка (смерть, ИМ, нестабильная стенокардия, потребовавшая госпитализации, реваскуляризация, инсульт) за 2 года наблю-

дения достоверно реже отмечалась в группе atorvastatina (22,4%) в сравнении с группой pravastatina (26,3%) ($p=0,005$), снижение риска составило 16% [56]. Исследования MIRACL и PROVE IT–TIMI 22 сыграли крайне важную роль в формировании стратегии гиполипидемической терапии у пациентов с ОКС. Использование высоких доз статинов, и в первую очередь atorvastatina, у этой категории пациентов рекомендуется именно на основании результатов данных исследований [20, 21]. В отдельных исследованиях оценивалось влияние больших доз atorvastatina на течение ОКС. Так, в исследование Shehata M, et al. было включено 100 пациентов с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST (ИМбпST) ранее не получавших статины. Пациенты были рандомизированы к приему atorvastatina в дозе 20 мг/сут. или 80 мг/сут. Более интенсивный режим назначения atorvastatina обусловил значимое снижение уровня N-терминального про-мозгового натрийуретического пептида (NT-pro BNP). Исходно группы не различались по уровню данного показателя. Однако, уровень NT-pro BNP был достоверно ниже в группе atorvastatina 80 мг/сут. как после выполнения ЧКВ: 118 пг/мл и 235 пг/мл, $p=0,013$, так и через 3 мес. терапии: 44 пг/мл и 71 пг/мл, $p=0,0003$. Кроме того, в группе высокой дозы atorvastatina через 3 мес. отмечалось значительное увеличение фракции выброса левого желудочка с 53% до 63% ($p=0,02$), а также наблюдались достоверные различия в значении этого показателя в сравнении с менее интенсивным режимом терапии [57].

Эффективность atorvastatina изучалась и у больных с хроническими формами ИБС. Дизайн большинства таких исследований основывался на сравнении “агрессивной” терапии atorvastатином, подразумевавшей титрацию доз препарата до достижения целевых уровней ХС-ЛПНП [58–60], либо назначение его сразу в высоких дозах [61, 62], в сравнении со стандартной терапией.

В исследовании TNT (Treating to New Target) оценивалась эффективность и безопасность интенсивного режима (аторвастатин 80 мг/сут.) и стандартного режима терапии (аторвастатин 10 мг/сут.). В исследование был включен 10001 пациент со стабильной ИБС и уровнем ХС-ЛПНП менее 3,4 ммоль/л. В группу стандартной терапии было рандомизировано 5006 пациентов, в группу интенсивной терапии 4995 пациентов. Медиана наблюдения составила 4,9 года. На момент окончания исследования уровень ХС-ЛПНП в группе стандартной терапии составил 2,6 ммоль/л, в группе интенсивной терапии 2,0 ммоль/л. Первичная конечная точка (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, остановка сердца с последующей реанимацией, фатальный и нефатальный МИ) наблюдалась у 10,9% больных, принимавших 10 мг atorvastatina и у 8,7% больных,

принимавших дозу 80 мг/сут. ($p<0,001$). Снижение риска составило 22% [61, 62]. В остальных исследованиях “агрессивная” терапия atorvastатином была также более эффективной в сравнении со стандартной терапией в отношении клинических исходов [58–60].

Процедуры реваскуляризации

В настоящее время основным методом реваскуляризации у больных ишемической болезнью сердца являются чрескожные коронарные вмешательства. Целесообразность использования статинов в данной клинической ситуации совершенно очевидна. Большое количество исследований с atorvastатином у пациентов с ЧКВ делает выбор последнего весьма мотивированным [63].

Исследование ARMYDA (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty) [64] стало одним из первых исследований, в которых оценивалась эффективность статинов, а именно atorvastatina, на риск развития периоперационного ИМ — перипроцедурного прогностически неблагоприятного осложнения [65]. В исследование было включено 153 пациента со стабильной ИБС, не принимавших статины, и с планируемым ЧКВ. За 7 дней до ЧКВ пациенты рандомизировались к приему atorvastatina в дозе 40 мг/сут. или плацебо. После ЧКВ все пациенты получали atorvastатин в дозе 40 мг/сут. Исходно, а также через 8 и 24 часа после ЧКВ определялись уровни КФК-МВ, TnI, миоглобина. Первичной конечной точкой была частота развития перипроцедурного ИМ, диагностируемого в случае повышения значений КФК-МВ выше 2 верхних пределов нормы (ВПН). К вторичным конечным точкам относили любое повышение выше нормальных значений КФК-МВ, TnI, миоглобина, а также оценивалась частота больших кардиоваскулярных событий (смерть, ИМ, потребность в повторной реваскуляризации) в течение 1 мес. наблюдения. В группе atorvastatina частота ИМ составила 5%, в группе плацебо — 18% ($p=0,025$). В группе atorvastatina достоверно реже отмечалось повышение всех маркеров некроза миокарда выше нормальных значений: 12% и 35% для КФК-МВ ($p=0,001$), 20% и 48% для TnI ($p=0,0004$), 22% и 51% для миоглобина ($p=0,0005$). Частота больших кардиоваскулярных событий в течение 1 мес. наблюдения также была достоверно ниже в группе atorvastatina по сравнению с группой плацебо: 5% и 18%, соответственно, ($p=0,025$) [64].

В исследование Naples (Novel Approaches for Preventing or Limiting Events) II было включено 668 пациентов со стабильной стенокардией и планируемым ЧКВ [66]. Рандомизация в группу atorvastatina в дозе 80 мг/сут. или в группу контроля, получавшую ранее назначенную терапию проводилась за 24 часа до ЧКВ. После вмешательства все больные получали atorvastатин в дозе 20 мг/сут. Определение уровней

КФК-МВ, Tn I проводилось исходно, через 8 и 24 часа после вмешательства. Первичной конечной точкой была частота перипроцедурного ИМ, диагностируемого при изолированном повышении уровня КФК-МВ выше 3 ВПН или в сочетании с ангинозным синдромом, изменениями сегмента ST, зубца T. Вторичными конечными точками были выбраны: частота повышения уровней Tn I более 3 ВПН и частота нежелательных событий (смерть, ИМ, потребность в повторной реваскуляризации). Как и в исследовании ARMYDA, назначение аторвастатина привело к достоверному снижению частоты перипроцедурного ИМ в сравнении с контролем: 9,5% и 15,8%, соответственно, (ОР 0,56; 95% ДИ: 0,35-0,89; $p=0,014$). Частота повышения уровней TnI выше 3 ВПН составила 26,6% в группе аторвастатина и 39,1% в группе контроля (ОР 0,56; 95% ДИ 0,40-0,78; $p=0,001$). Комбинированная конечная точка (смерть, ИМ, потребность в повторной реваскуляризации) была зарегистрирована у 10% пациентов в группе аторвастатина и 15,7% пациентов группы контроля (ОР 0,63; 95% ДИ 0,39-0,95; $p=0,029$).

С аторвастатином были выполнены также исследования у больных с ОКС, которым ЧКВ выполнялось в ранние сроки от развития заболевания.

В рандомизированное плацебо-контролируемое исследование ARMYDA-ACS (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Damage During Angioplasty — Acute Coronary Syndromes) был включен 171 пациент с ОКС без подъема сегмента ST [67]. Пациенты рандомизировались к приему аторвастатина в дозе 80 мг за 12 часов до ЧКВ и 40 мг за 2 часа перед ЧКВ ($n=86$) или плацебо ($n=85$). После выполнения ЧКВ все пациенты принимали аторвастатин в дозе 40 мг/сут. До процедуры ЧКВ, а также через 8 и 24 часа после вмешательства определялись уровни КФК-МВ, TnI, миоглобина. Первичной конечной точкой была определена сумма событий: смерть, ИМ, потребность в повторной реваскуляризации в течение 30 дней от проведения вмешательства. За 30 дней наблюдения первичная конечная точка отмечалась у 5% пациентов в группе аторвастатина и 17% пациентов в группе плацебо ($p=0,01$). Из отдельных компонентов первичной конечной точки значительно реже в группе аторвастатина регистрировался ИМ: 5% и 15% ($p=0,04$). Кроме того, в группе аторвастатина по сравнению с группой плацебо более редко наблюдалось повышение уровней КФК-МВ (7% и 27%; $p=0,001$) и TnI (41% и 58%; $p=0,039$), соответственно. Снижение риска неблагоприятных событий в группе аторвастатина по данным мультивариабельного анализа составило 88% (ОР 0,12; 95% ДИ 0,05-0,50; $p=0,004$).

Возможности аторвастатина у пациентов с ЧКВ не ограничиваются снижением риска развития перипроцедурного ИМ. В исследовании REMEDY-EPSC

был продемонстрирован дозозависимый эффект аторвастатина в отношении торможения процессов образования неинтимы, а, следовательно, профилактики рестеноза стента. В данное исследование было включено 100 пациентов с СД 2 типа и имплантированными стентами, выделяющими лекарства (СВЛ).

Пациенты были рандомизированы к режиму высокой интенсивности (аторвастатин 80 мг/сут.) и режиму средней интенсивности (аторвастатин 20 мг/сут.). Площадь и объем неинтимы оценивались методом оптической когерентной томографии через 3 мес. терапии. В группе аторвастатина 80 мг/сут. отмечалась как меньшая площадь (0,68 против 1,22 мм²; $p=0,001$), так и меньший объем (13,10 против 20,19 мм³; $p=0,042$) неинтимы [68].

В исследовании Liu W, et al. назначение высокой дозы аторвастатина (40 мг) пациентам с ИМспST перед ЧКВ значимо снижало частоту феномена no-reflow [69].

В отдельных исследованиях сравнивалась эффективность аторвастатина с другими статинами.

Наиболее интересным из таких исследований является исследование ROMA II (Comparison of high reloading ROsuvastatin and Atorvastatin pretreatment in patients undergoing elective PCI to reduce the incidence of Myocardial periprocedural necrosis), в ходе которого оценивалось влияние больших предпроцедурных доз аторвастатина и розувастатина на риск развития перипроцедурного ИМ и больших кардиоваскулярных событий (БКС). В исследование было включено 350 пациентов с планируемым ЧКВ, рандомизированных к приему за 24 часа до процедуры розувастатина 40 мг и аторвастатина 80 мг. При выписке пациентам соответствующих групп рекомендовали принимать розувастатин 20 мг/сут. и аторвастатин 40 мг/сут. Кроме того, была сформирована контрольная группа (100 пациентов) регулярно принимавших статины, но не получавших нагрузочную дозу до ЧКВ [70]. Частота перипроцедурного ИМ (повышение КФК — МВ более 3 ВПН) была достоверно выше в контрольной группе в сравнении с группами розувастатина и аторвастатина как через 12 часов: 25,0% против 7,1% ($p=0,003$), против 6,1% ($p=0,0001$), соответственно, так и через 24 часа: 29,2% против 8,9% ($p=0,001$), против 8,3% ($p=0,0001$), соответственно. Значимых различий между группами аторвастатина и розувастатина выявлено не было. За 12 мес. наблюдения частота БКС (кардиальная смерть, перипроцедурный ИМ, спонтанный ИМ, реваскуляризация, МИ, повторная госпитализация) была значительно выше в контрольной группе в сравнении с группами розувастатина и аторвастатина: 41,0% против 11,4%, против 12,0%, соответственно ($p=0,001$). Достоверных различий между аторвастатином и розувастатином не отмечалось. Таким образом, в этом исследовании аторвастатин не уступал розувастатину в эффек-

тивности предупреждения перипроцедурного ИМ и БКС.

В исследование Im E, et al. было включено 2000 пациентов с выполненным ЧКВ и имплантированными СВЛ. Пациенты поровну были рандомизированы в группу atorvastatina 40 мг/сут. и pravastatina 20 мг/сут. Частота первичной конечной точки (смерть от всех причин, ИМ, реваскуляризация, тромбоз стента, МИ, реваскуляризация на периферических артериях, госпитализация по поводу кардиальных событий) оценивалась через 1 год наблюдения [71]. В группе atorvastatina первичная конечная точка была зарегистрирована у 2,5%, в группе pravastatina у 4,1% пациентов (ОР 0,58; 95% ДИ, 0,36-0,92; $p=0,018$).

В 2017 году были опубликованы результаты мета-анализа Lu C, et al. в ходе которого оценивались возможности atorvastatina у больных с ЧКВ [72]. В данный мета-анализ было включено 12 исследований, 2801 пациент. Назначение высокой дозы atorvastatina перед ЧКВ в сравнении с контролем приводило к значимому снижению риска развития перипроцедурного ИМ на 38% (ОР 0,62, 95% ДИ 0,49-0,78), риска кардиоваскулярных событий на 35% (ОР 0,65, 95% ДИ 0,50-0,84). Также был проанализирован эффект нагрузочной дозы atorvastatina в зависимости от предшествующего приема статинов. Atorvastatin значимо снижал риск перипроцедурного ИМ как у пациентов, исходно получавших статины: на 45% (ОР 0,55, 95% ДИ 0,34-0,88), так и у пациентов, не получавших статины до ЧКВ: на 36% (ОР 0,64, 95% ДИ 0,50-0,83).

Необходимо отметить, что благоприятные эффекты atorvastatina, назначаемого перед операциями реваскуляризации продемонстрированы не только у пациентов с ЧКВ.

В исследовании ARMYDA-3 изучалась эффективность atorvastatina у больных с перенесенным коронарным шунтированием в профилактике возникновения фибрилляции предсердий [73], развитие которой ассоциирует с увеличением риска неблагоприятных исходов [74, 75]. Назначение atorvastatina в дозе 40 мг/сут. за 7 дней до операции КШ в сравнении с плацебо достоверно снижало частоту послеоперационной фибрилляции предсердий (35% против 57%; $p=0,003$). Результаты ARMYDA-3 инициировали целый ряд исследований, целью которых было изучения влияния статинов на риск послеоперационной фибрилляции предсердий (ПОФП). В 2015г были опубликованы данные Кокрановского обзора, согласно которому статины снижали риск ПОФП на 46%: ОР 0,54, 95% ДИ 0,43-0,67; $p<0,01$ [76]. В ряде мета-анализов оценивалось не только влияние статинов на риск ПОФП, но и анализировались возможности отдельных статинов. Так, в мета-анализе Elgendy IY, et al.

(12 исследований, 2980 пациентов) статины, в целом, снизили риск развития ПОФП на 58%: ОР 0,42, 95% ДИ 0,27-0,66; $p<0,0001$. В мета-анализ были включены исследования с atorvastatinом и розувастатином, что позволило оценить возможности каждого из них в отдельности. Риск ПОФП достоверно снижал только atorvastatin: на 65% (ОР 0,35, 95% ДИ 0,25-0,59, $p<0,0001$). Значимого снижения риска ПОФП при назначении розувастатина не наблюдалось (ОР 0,69, 95% ДИ 0,28-1,71, $p=0,42$) [77]. Аналогичные результаты были получены в опубликованном в 2017г мета-анализе Yuan X, et al. (20 исследований с atorvastatinом, симвастатином, розувастатином, 4338 пациентов). Назначение статинов в предоперационном периоде привело к снижению риска возникновения ПОФП на 50% (ОР 0,50, 95% ДИ 0,34-0,73, $p=0,0004$). Однако достоверное снижение риска ПОФП на 55% отмечалось только при назначении atorvastatina (ОР 0,45, 95% ДИ 0,29-0,70, $p=0,0003$). Значимого снижения риска ПОФП не наблюдалось при использовании в предоперационном периоде симвастатина (ОР 0,31, 95% ДИ 0,03-3,09, $p=0,32$) и розувастатина (ОР 0,77, 95% ДИ 0,24-2,43, $p=0,65$) [78].

Благоприятные эффекты atorvastatina у пациентов с коронарным шунтированием не ограничиваются снижением риска ПОФП. В ретроспективном когортном исследовании Nenna A, et al. было продемонстрировано, что предоперационное назначение atorvastatina наряду со снижением частоты ПОФП (19,7% и 28,6%, $p=0,011$) приводило к достоверному снижению частоты больших кровотоений (5,7% и 19,7%; ОР 0,2495 ДИ 0,14-0,41, $p<0,001$), а также к снижению объема кровопотери (705,6 мл против 874,0 мл, $p<0,001$). Был также показан дозозависимый эффект atorvastatina в отношении объема кровопотери. У пациентов, получавших большие дозы atorvastatina (40-80 мг) объем кровопотери был достоверно меньше, чем у пациентов, получавших atorvastatin в дозах 10-20 мг: 675,5 мл и 787,8 мл, соответственно, $p<0,001$ [79]. В исследовании Xia J, et al. был продемонстрирован кардиопротективный эффект нагрузочной дозы atorvastatina у пациентов со стабильными формами ИБС при проведении экстренных некардиальных хирургических вмешательств. В исследование было включено 500 пациентов со стабильной ИБС, регулярно получавших статины. Пациенты рандомизировались к нагрузочной дозе atorvastatina 80 мг за 2 часа до операции или к плацебо. Первичная конечная точка (кардиальная смерть, ИМ, незапланированная реваскуляризация) за 30 дней наблюдения достоверно реже отмечалась в группе atorvastatina: 2,4% и 8%, $p=0,0088$. Также значительно реже в группе atorvastatina регистрировался ИМ и фибрилляция предсердий [80].

Хроническая сердечная недостаточность

В настоящее время отсутствуют убедительные данные, демонстрирующие возможность статинов улучшать прогноз у больных с ХСН. Результаты двух крупных многоцентровых проспективных исследований у пациентов с ХСН любой этиологии (GISSI-HF) и ишемической этиологии (CORONA) оказались нейтральными [81, 82]. В исследовании CORONA розувастатин достоверно снижал риск любой госпитализации, в том числе по поводу ХСН, однако не снижал риск развития БКС [82, 83].

В то же время, в отдельных обсервационных исследованиях, было показано влияние терапии аторвастатином на улучшение выживаемости пациентов с ХСН. В исследовании Vrtovec B, et al. 110 пациентов с ХСН и ФВ <30% были рандомизированы к аторвастатину 10 мг/сут. или плацебо, длительность наблюдения составила 1 год. В группе аторвастатина, отмечалось достоверное снижение смерти от всех причин: 16% против 36% ($p=0,017$), внезапной сердечной смерти: 5% против 22% ($p=0,012$) [84]. В отдельных исследованиях была показана возможность аторвастатина снижать риск отдельных событий, ассоциированных с ХСН. Здесь заслуживают упоминания результаты вторичных анализов исследований TNT и IDEAL. Во вторичном анализе исследования TNT госпитализации по поводу ХСН достоверно реже отмечались у пациентов, получавших аторвастатин в дозе 80 мг/сут. по сравнению с группой аторвастатина 10 мг/сут.: 2,4% против 3,3% (ОР 0,74, 95% ДИ 0,59-0,94; $p=0,0116$). Преимущество большой дозы аторвастатина было более выражено у пациентов с исходной ХСН: 10,6% против 17,3% (ОР 0,59, 95% ДИ 0,40-0,88; $p=0,009$) [85]. Во вторичном анализе исследования IDEAL аторвастатин в дозе 80 мг/сут. в сравнении с симвастатином 20-40 мг/сут. снижал риск развития новых случаев ХСН на 26% (ОР 0,74, 95% ДИ 0,57-0,97; $p=0,03$) [86]. Duan HY, et al. при назначении аторвастатина пациентам с ХСН и сниженной ФВ отмечалось улучшение клинической симптоматики, достоверное повышение значения ФВ, а также значимое снижение NT-proBNP и отдельных маркеров воспаления в сравнении с контролем [87]. Аналогичные результаты были получены Гришаевым СЛ, et al., но уже у пациентов с ХСН и сохранной ФВ [88].

В 2010г был опубликован мета-анализ Xu M, et al., объединивший результаты 7 рандомизированных исследований аторвастатина у больных с ХСН. Согласно результатам этого мета-анализа, аторвастатин снижал риск смерти от всех причин на 61% (ОР 0,39, 95% ДИ 0,21-0,71; $p=0,002$), кардиоваскулярной смерти на 72% (ОР 0,28, 95% ДИ 0,12-0,63; $p=0,002$), внезапной смерти на 76% (ОР 0,24, 95% ДИ 0,08-0,71; $p=0,01$), госпитализации по поводу ХСН на 70% (ОР 0,30, 95% ДИ 0,18-0,52; $p<0,001$) [89].

По данным мета-анализа Wang JQ, et al. (15 исследований, 45110 пациентов с ХСН), терапия статинами приводила к снижению общей смертности на 29% (ОР 0,71, 95% ДИ 0,61-0,83; $p<0,001$), инфаркта миокарда на 20% (ОР 0,80, 95% ДИ 0,66-0,97; $p=0,02$), госпитализации по поводу ХСН на 16% (ОР 0,84, 95% ДИ 0,74-0,96; $p=0,01$). Аторвастатин был более эффективен, в сравнении с объединенной группой других статинов. Терапия статинами не снижала риск кардиоваскулярной смерти, внезапной смерти, смерти от прогрессирования ХСН [90].

Менее оптимистичными оказались результаты крупного мета-анализа Preiss D, et al. (17 исследований, 132568 пациентов), опубликованного в 2015г. По данным этого мета-анализа терапия статинами у больных с ХСН приводила к значимому снижению риска развития нефатального ИМ (ОР 0,74, 95% ДИ 0,70-0,78), первой госпитализации с ХСН без летального исхода (ОР 0,90, 95% ДИ 0,84-0,97), а также комбинированной конечной точки (смерть и госпитализации с ХСН без летального исхода) (ОР 0,92, 95% ДИ 0,85-0,99). Однако, достоверного снижения риска смерти от всех причин не отмечалось (ОР 0,97, 95% ДИ 0,80-1,17) [91]. Некоторые авторы считают, что такие выраженные различия в результатах перечисленных мета-анализов могут быть обусловлены различными возможностями липофильных (в том числе аторвастатина) и гидрофильных статинов. Липофильные статины лучше проникают в кардиомиоциты и за счет этого могут быть более эффективны у пациентов с ХСН [92]. Серьезным аргументом в пользу этого мнения могут быть результаты мета-анализа Liu G, et al. (13 РКИ, только липофильные статины, 1532 пациента с ХСН). Терапия липофильными статинами снижала риск смерти от всех причин на 47% (ОР 0,53, 95% ДИ 0,38-0,73; $p<0,001$), кардиоваскулярной смерти на 34% (ОР 0,66, 95% ДИ 0,44-0,99; $p<0,001$), госпитализации по поводу ХСН на 40% (ОР 0,60, 95% ДИ 0,45-0,80; $p=0,04$), а также приводила к значимому увеличению ФВ на 3,91% ($p<0,001$) [93].

Большой интерес представляют результаты двух мета-анализов Bonsu KO, et al. посвященных сравнению эффектов липофильных статинов (в том числе аторвастатина) и гидрофильного розувастатина.

В рамках опубликованного в 2015г мета-анализа (19 исследований, 6214 пациентов), было показано преимущество липофильных статинов во влиянии на ФВ левого желудочка (стандартизованная разница средних: 4,54, 95% ДИ 4,16-4,91; $p<0,001$), на уровень мозгового натрийуретического пептида (стандартизованная разница средних: -1,60, 95% ДИ от -2,56 до -0,65; $p<0,001$), вч-СРБ (стандартизованная разница средних: -1,13, 95% ДИ от -1,54 до -0,72; $p<0,001$) и IL-6 (стандартизованная разница средних: -3,75, 95% ДИ от -4,77 до -0,72; $p<0,001$) [94]. В ходе мета-

анализа, опубликованного в 2016г (13 исследований, 10 966 пациентов) оценивалась частота отдельных клинических исходов. Липофильные статины превосходили розувастатин в снижении риска общей смертности: снижение риска на 50% (ОР 0,50, 95% ДИ 0,11-0,89; $p=0,01$), кардиоваскулярной смерти: снижение риска на 39% (ОР 0,61, 95% ДИ 0,25-0,97; $p=0,009$), госпитализации по поводу ХСН: снижение риска на 48% (ОР 0,52, 95% ДИ 0,21-0,83; $p=0,0005$) [95].

Таким образом результаты перечисленных исследований и мета-анализов позволяют предположить большую эффективность аторвастатина у пациентов с ХСН. Однако для подтверждения этого предположения необходимо проведение крупных рандомизированных клинических исследований.

Другие сосудистые заболевания

В исследовании SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) оценивалось влияние терапии аторвастатином в дозе 80 мг/сут., в сравнении с плацебо на частоту цереброваскулярных (первичная конечная точка) и кардиоваскулярных (вторичная конечная точка) событий у больных с МИ или транзиторной ишемической атакой (ТИА) в анамнезе. Была показана достоверно более низкая частота первичной цереброваскулярной конечной точки (фатальный или нефатальный МИ) в группе аторвастатина в сравнении с плацебо (11,2% и 13,1%, соответственно, $p=0,03$). Большие кардиоваскулярные события отмечались в группе аторвастатина в 14,1%, в группе плацебо в 17,2% ($p=0,002$). Снижение рисков по первичной и вторичной конечным точкам составило 16% и 20%, соответственно [96].

По данным мета-анализа Zhong P, et al., целью которого была оценка эффективности различных статинов во вторичной профилактике цереброваскулярных событий, именно аторвастатин наиболее эффективно снижал риск повторных мозговых катастроф: снижение риска на 41% (ОР 0,59, 95% ДИ 0,49-0,72) [97].

В ретроспективном исследовании Foley TR, et al. оценивалась сравнительная эффективность режима высокой интенсивности терапии статинами (в том числе аторвастатином 40-80 мг/сут.) и режима меньшей/средней интенсивности у пациентов с симптомным поражением периферических артерий. Использование режима высокой интенсивности привело к достоверному снижению риска смерти от всех причин: (0,52, 95% ДИ 0,33-0,81; $p=0,004$) и снижению риска БКС (0,58, 95% ДИ 0,37-0,92; $p=0,02$) [98].

Безопасность аторвастатина

у больных с хронической болезнью почек

Хроническая болезнь почек (ХБП) имеет высокую распространенность как у пациентов с отдельными

сердечно-сосудистыми заболеваниями, так и в популяциях в целом, существенно увеличивая риск неблагоприятных клинических исходов [99, 100]. В ряде мета-анализов показана возможность статинов благоприятно влиять на функцию почек [101], а также снижать риск неблагоприятных исходов у пациентов с ХБП, не получающих диализ [102].

Аторвастатин неоднократно демонстрировал высокую эффективность и безопасность у больных с ХБП [103]. Возможности последнего в этой группе больных обусловлены особенностями фармакокинетики — менее 2% от принятой дозы препарата выводится почками [104], что делает возможным безопасное применение аторвастатина у больных с ХБП, без коррекции дозы в зависимости от стадии ХБП [105].

Возможности улучшения функции почек на фоне терапии аторвастатином у пациентов с ХБП были продемонстрированы в ходе вторичных анализов крупных исследований [106-108].

В ходе вторичного анализа исследования CARDS (Collaborative AtoRvastatin Diabetes Study) оценивался эффект аторвастатина в дозе 10 мг/сут. у пациентов с СД и ХБП в сравнении с плацебо. Исходно ХБП отмечалась у 970 пациентов (34%): в группе аторвастатина у 482 пациентов, в группе плацебо у 488 пациентов. Аторвастатин в дозе 10 мг/сут. увеличивал СКФ в среднем на 0,18 мл/мин/1,73 м² в год (95% ДИ 0,04-0,32; $p=0,01$). В группе больных с исходной альбуминурией на фоне терапии аторвастатином отмечалось уменьшение скорости снижения СКФ на 0,38 мл/мин/1,73 м² в год (95% ДИ 0,04-0,72; $p=0,03$). Таким образом, СКФ увеличивалась у пациентов с нормоальбуминурией и замедлялось снижение СКФ у пациентов с альбуминурией [106].

Позитивное влияние аторвастатина на функцию почек, но уже в дозе 80 мг/сут. против плацебо было показано в *post hoc* анализе исследования SPARCL. Из 1600 пациентов с ХБП, 789 получали аторвастатин, 811 — плацебо. У пациентов с исходной ХБП в группе аторвастатина уровень СКФ увеличился на $4,24 \pm 0,60$ мл/мин/1,73 м², в группе плацебо только на $2,53 \pm 0,60$ мл/мин/1,73 м²; $p=0,008$ [107].

Дозозависимый эффект аторвастатина на СКФ был показан в ходе *post hoc* анализа исследования TNT. Из 10001 пациента, включенного в данное исследование, ХБП исходно была выявлена у 3078 человек: 1492 в группе аторвастатина 10 мг/сут. и 1586 в группе аторвастатина 80 мг/сут. За 5 лет наблюдения в группе пациентов с более интенсивным режимом терапии отмечался более выраженный прирост СКФ: 9,9% и 6,6% от исходного уровня; $p<0,0001$. В группе пациентов с исходной ХБП, увеличение СКФ до 60 мл/мин/1,73 м² и более, значительно чаще отмечалось в группе с более интенсивным режимом терапии: 45,6% и 37,8%; $p<0,0001$ [108].

Благоприятный профиль безопасности аторвастатина в дозе 80 мг/сут. в отношении почек был продемонстрирован в двух рандомизированных проспективных исследованиях PLANET I и PLANET II у пациентов с исходной умеренной протеинурией и гиперхолестеринемией. В PLANET I включали пациентов с СД 1 и 2 типов (включено 325 человек), в PLANET II — пациентов без СД (включено 220 человек). Критерием протеинурии было отношение “белок мочи/креатинин мочи” 500–5000 мг/г. Пациенты рандомизировались к аторвастатину 80 мг/сут., розувастатину 10 мг/сут., розувастатину 40 мг/сут. Продолжительность наблюдения составила 52 нед. Эффективность лечения оценивали по динамике отношения “белок мочи/креатинин мочи”.

В исследовании PLANET I аторвастатин снизил уровень протеинурии на 13% от исходного уровня; $p=0,033$, значение СКФ при этом значимо не менялось: $-1,61$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$; $p=0,21$. У лиц без СД (PLANET II) действие аторвастатина на почечную функцию было аналогичным: снижение уровня протеинурии составило 24% от исходного уровня; $p=0,003$, значимого влияния на значение СКФ также не отмечалось: $-1,74$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$; $p=0,28$.

По объединенным данным исследований PLANET I и PLANET II аторвастатин, в отличие от розувастатина, снизил уровень протеинурии на 18% от исходного уровня; $p=0,0003$, уровень СКФ значимо не снижался: $-1,67$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$; $p=0,097$. Также был проведен *post hoc* анализ исследования PLANET I, в ходе которого было оценено влияние терапии аторвастатином на уровень СКФ, определяемое на основании уровня цистатина С. Данный анализ также показал безопасность терапии аторвастатином в дозе 80 мг/сут. у пациентов с СД и ХБП. Снижение уровня СКФ, определенной на основании уровня цистатина С, было статистически незначимым: $-0,9$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$; $p=0,69$. По объединенным данным розувастатин в обеих дозах не влиял на уровень протеинурии, однако значимо снижал уровень СКФ [109].

Благоприятный профиль безопасности аторвастатина в отношении почек был продемонстрирован и ряде мета-анализов как в сравнении с плацебо [110], так и в сравнении с розувастатином [111, 112].

Так, в мета-анализ Savarese G, et al. было включено 23 исследования с данными 29147 пациентов [112]. По результатам всего анализа в группе плацебо отмечалось значимое снижение СКФ по сравнению с пациентами, получавшими статины: стандартизированная разница средних составила 0,056; 95% ДИ 0,028–0,083; $p<0,01$. Достоверное снижение СКФ в группах плацебо отмечалась как в сравнении с аторвастатином: стандартизированная разница средних 0,084; 95% ДИ 0,008–0,161; $p=0,031$, так и в сравнении с розувастатином: стандартизированная разница средних 0,052; 95% ДИ 0,022–0,081; $p=0,001$.

Однако, при анализе исследований включавших исключительно пациентов с ХБП значимое повышение СКФ наблюдалось только на фоне терапии аторвастатином: стандартизированная разница средних 0,246; 95% ДИ 0,024–0,468; $p=0,03$.

Кроме данных о влиянии аторвастатина на функцию почек, имеются и многочисленные данные, о влиянии последнего на клинические исходы у пациентов с ХБП. В *post hoc* анализе исследования ESTABLISH, было показано снижение частоты неблагоприятных исходов на фоне терапии аторвастатином у пациентов с ХБП на 47% (ОР 0,53; 95% ДИ 0,28–0,97; $p=0,04$) [113].

В исследовании CARDS аторвастатин в дозе 10 мг/сут. в группе больных с ХБП достоверно снижал частоту первичной конечной точки: 5,19% и 8,61%, соответственно, (ОР 0,58; 95% ДИ 0,36–0,96; $p=0,03$), а также частоту инсульта: 1,24% и 3,07%; $p=0,04$ [106].

В ходе субанализа исследования TNT оценивалось влияние интенсивного и умеренного режима терапии аторвастатином в группе пациентов с ХБП на возникновение клинических исходов. В группе пациентов с ХБП первичная конечная точка отмечалась достоверно реже при интенсивном режиме терапии аторвастатином, в сравнении с умеренным режимом: 9,3% и 13,4%, соответственно. Снижение риска составило 32% (ОР 0,68; 95% ДИ 0,55–0,84; $p=0,0003$). Значимо снижалась и частота клинических исходов, отнесенных к вторичным конечным точкам. Риск развития любого кардиоваскулярного события снизился на 24% (ОР 0,76; 95% ДИ 0,67–0,86), больших коронарных событий на 35% (ОР 0,65; 95% ДИ 0,51–0,83), цереброваскулярных событий на 34% (ОР 0,66; 95% ДИ 0,49–0,89), госпитализаций по поводу ХСН на 46% (ОР 0,54; 95% ДИ 0,38–0,77). Частота побочных эффектов значимо не отличалась у пациентов с ХБП при обоих режимах терапии, в сравнении с пациентами без ХБП [114].

Безопасность аторвастатина

Наряду с многочисленными данными об эффективности аторвастатина имеются многочисленные данные и о высокой безопасности препарата. Наиболее показательными в этом отношении являются результаты исследования SPARCL [96] по двум причинам. Во-первых, в окончательный анализ этого исследования были включены данные о 2365 пациентах, получавших максимальную дозу аторвастатина (80 мг/сут.) с медианой наблюдения 4,9 года. Во-вторых, исследование SPARCL было плацебо-контролируемым исследованием. Таким образом, результаты этого исследования предоставляют нам данные о безопасности длительного приема максимальной дозы аторвастатина в сравнении с плацебо. Частота основных побочных эффектов в группе аторвастатина была сопоставима с группой плацебо: отмена терапии

ввиду серьезных побочных эффектов составила 17,5% в группе atorvastatina и 14,5% в группе плацебо. Частота мышечных осложнений также была сопоставима: миалгия отмечалась у 5,5% и 6,0%, миопатия у 0,3% и 0,3%, рабдомиолиз у 0,1% и 0,1% пациентов в группе atorvastatina и плацебо, соответственно. Не различалась и частота повышения КФК (>10 ВПН в двух последовательных измерениях). В группе atorvastatina отмечалось только более частое повышение трансаминаз: 2,2% и 0,5%, соответственно. Однако повышение трансаминаз характерно для всех статинов [115]. Кроме того, существует четко отработанный алгоритм действий врача при выявлении данного побочного эффекта [21]. С учетом широкого диапазона доз atorvastatina, используемых в клинической практике, необходимо упомянуть о результатах мета-анализа Newman C, et al. в рамках которого оценивалась безопасность двух доз atorvastatina (10 мг и 80 мг) в сравнении с плацебо [116]. Процент пациентов, имевших 1 и более побочное явление был сопоставим между группами. Частота побочных явлений, ассоциированных с лечением составила: 2,4%, 1,8%, и 1,2% в группах atorvastatina 10 мг, atorvastatina 80 мг и плацебо, соответственно. Миалгия, ассоциированная с лечением, в соответствующих группах отмечалась у 1,4%, 1,5% и 0,7% пациентов. Не наблюдалось случаев рабдомиолиза. Повышение трансаминаз выше 3 ВПН было зарегистрировано в 0,1%, 0,6% и 0,2% случаев, соответственно. Частота побочных явлений, ассоциированных с лечением была одинакова в обеих группах atorvastatina. Аналогичные результаты были получены и в более позднем мета-анализе Li H, et al., целью которого было сравнение безопасности дозы atorvastatina 80 мг/сут. против меньших доз atorvastatina или плацебо [117]. По данным этого мета-анализа при использовании большой дозы atorvastatina достоверно чаще отмечалось только повышение тран-

саминаз. Риск повышения КФК, мышечных осложнений, в том числе рабдомиолиза, между группами значимо не различался. Высокая безопасность atorvastatina во всем диапазоне применяемых доз обуславливает достаточно высокую приверженность к приему этого препарата [118].

Заключение

Кардиопротективные и церебропротективные эффекты статинов обусловлены не только липидснижающим эффектом, но и каскадом плеiotропного действия. В многочисленных исследованиях Липримар® показывал выраженный гиполипидемический, противовоспалительный, вазопротективный, антиатеросклеротический эффект, и самое главное — улучшал прогноз пациентов.

На данный момент оригинальный atorvastatin обладает обширной доказательной базой, имеет самый большой перечень зарегистрированных показаний к применению, включающий как первичную, так и вторичную профилактику ССЗ.

Следует отметить, что подавляющая часть накопленных данных в отношении atorvastatina была получена при использовании оригинального atorvastatina (Липримар®). Это касается как рандомизированных клинических исследований (ALLIANCE, CARDS, GREACE, SPARCL, TNT), так и большинства мета-анализов, в которые чаще всего включались результаты именно рандомизированных исследований. Таким образом, экстраполяция имеющихся данных на генерические формы atorvastatina представляется не вполне обоснованной.

Конфликт интересов. Статья подготовлена при финансовой поддержке компании Пфайзер. В статье выражена позиция автора, которая может отличаться от позиции компании Пфайзер.

Литература

1. Nawrocki JW, Weiss SR, Davidson MH et al. Reduction of LDL cholesterol by 25% to 60% in patients with primary hypercholesterolemia by atorvastatin, a new HMG-Ko-A reductase inhibitor. *Arteriosclerosis Thromb Vascular Biology* 1995; 15: 678-682. DOI: 10.1161/01.ATV.15.5.678.
2. Jones P, Kafonek, Laurora I, Hunninghake D, for the CURVES Investigators. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES Study). *Am J Cardiology* 1998; 81 (5): 582-7. DOI: 10.1016/S0002-9149(97)00965-X.
3. Farnier M, Portal JJ, Maigret P. Efficacy of atorvastatin compared with simvastatin in patients with hypercholesterolemia. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2000; 5 (1): 27-32. DOI: 10.1177/107424840000500104.
4. Olsson AG, Eriksson M, Johnson O, et al. A 52-week, multicenter, randomized, parallel-group, double-blind, double-dummy study to assess the efficacy of atorvastatin and simvastatin in reaching low-density lipoprotein cholesterol and triglyceride targets: The Treat-to-Target (3T) study. *Clinical Therapeutics* 2003; 25 (1): 119-38. DOI: 10.1016/S0149-2918(03)90015-4.
5. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJP, et al. High dose atorvastatin vs usual dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction. *JAMA* 2005; 294 (19): 2437-45. DOI: 10.1001/jama.294.19.2437.
6. Karalis DG, Ross AM, Vacari RM, et al. Comparison of efficacy and safety of atorvastatin and simvastatin in patients with dyslipidemia with and without coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2002; 89 (6): 667-71. DOI: 10.1016/S0002-9149(01)02337-2.
7. Clearfield MB, Amerena J, Bassand JP, et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin 10 mg and atorvastatin 20 mg in high-risk patients with hypercholesterolemia—Prospective study to evaluate the Use of Low doses of the Statins Atorvastatin and Rosuvastatin (PULSAR). *Trials* 2006; 7: 35. DOI: 10.1186/1745-6215-7-35.
8. Berne C, Siewert-Delle A and URANUS study investigators. Comparison of rosuvastatin and atorvastatin for lipid lowering in patients with type 2 diabetes mellitus: results from the URANUS study. *Cardiovasc Diabetol* 2005; 4: 7. DOI: 10.1186/1475-2840-4-7.
9. Schuster H, Barter P, Stender S, et al. MERCURI 1 Study Group. Effects of switching statins on achievement of lipid goals: Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin Therapy (MERCURY I) study. *Am Heart J* 2004; 147: 705-12. DOI: 10.1016/j.ahj.2003.10.004.
10. Ballantyne CM, Bertolami M, Hernandez Garcia HR, et al. Achieving LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B target levels in high-risk patients: Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin therapy (MERCURY II). *Am Heart J* 2006; 151: 975. e1-e9. DOI: 10.1016/j.ahj.2005.12.013.
11. Leiter LA, Rosenson RS, Stein E et al. Efficacy and safety of rosuvastatin 40 mg versus atorvastatin 80 mg in high-risk patients with hypercholesterolemia: Results of the POLARIS study. *Atherosclerosis* 2007; 194: e154-64. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.12.001.
12. Jones PH, Davidson MH, Stein E, et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial). *Am J Cardiol* 2003; 92: 152-60. DOI: 10.1016/S0002-9149(03)00530-7.

13. McKenney JM, Jones PH, Adamczyk MA, et al. Comparison of the efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin in achieving lipid goals: results from the STELLAR trial. *Curr Med Res Opin* 2003; 19: 689-98. DOI: 10.1185/030079903125002405.
14. van Himbergen T, Matthan NR, Resteghini N, et al. Comparison of the effects of maximal dose atorvastatin and rosuvastatin therapy on cholesterol synthesis and absorption markers. *J Lipid Res*. 2009; 50 (4): 730-9. DOI: 10.1194/jlr.P800042-JLR200.
15. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2003; 326 (7404): 1423. DOI: 10.1136/bmj.326.7404.1423.
16. Weng TC, Yang YH, Lin SJ, Tai SH. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. *J Clin Pharm Ther*. 2010; 35 (2): 139-51. DOI: 10.1111/j.1365-2710.2009.01085.x.
17. Karlson BW, Palmer MK, Nicholls SJ et al. Doses of rosuvastatin, atorvastatin and simvastatin that induce equal reductions in LDL-C and non-HDL-C: Results from the VOYAGER meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2016; 23 (7): 744-7. DOI: 10.1177/2047487315598710.
18. Karlson BW, Palmer MK, Nicholls SJ, et al. Effects of age, gender and statin dose on lipid levels: Results from the VOYAGER meta-analysis database. *Atherosclerosis*. 2017; 265: 54-9. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.08.014.
19. Adams SP, Tsang M, Wright JM. Lipid-lowering efficacy of atorvastatin. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; (3): CD008226. DOI: 10.1002/14651858.CD008226.pub3.
20. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014; 129 (25 Suppl 2): S1-45. DOI: 10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a.
21. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. Authors/Task Force Members; Additional Contributor. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016; 37 (39): 2999-3058. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw272.
22. Stalenhoef AF, Ballantyne CM, Sarti C, et al. A COmparative study with rosuvastatin in subjects with METabolic Syndrome: results of the COMETS study. *Eur Heart J* 2005; 26: 2664-72. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi482.
23. Betteridge DJ, Gibson JM, Sager PT. Comparison of Effectiveness of Rosuvastatin Versus Atorvastatin on the Achievement of Combined C-Reactive Protein (<2 mg/L) and Low-Density Lipoprotein Cholesterol (<70 mg/dl) Targets in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (from the ANDROMEDA Study). *Am. J Cardiol* 2007; 100 (8): 1245-48. DOI: 10.1016/j.amjcard.2007.05.044.
24. Sindhu S, Singh K, Salman M, et al. Effects of atorvastatin and rosuvastatin on high-sensitivity C-reactive protein and lipid profile in obese type 2 diabetes mellitus patients. *J Pharmacol Pharmacother*. 2011; 2 (4): 261-5. DOI: 10.4103/0976-500X.85954.
25. Qu HY, Xiao YW, Jiang GH, et al. Effect of atorvastatin versus rosuvastatin on levels of serum lipids, inflammatory markers and adiponectin in patients with hypercholesterolemia. *Pharm Res*. 2009; 26 (4): 958-64. DOI: 10.1007/s11095-008-9798-6.
26. Thongtang N, Otokozawa S, Himbergen TV, et al. Effects of maximal atorvastatin and rosuvastatin treatment on markers of glucose homeostasis and inflammation. *Am J Cardiol*. 2011; 107 (3): 387-92. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.09.031.
27. Bonnet J, McPherson R, Tedgui A, et al. CAP Investigators. Comparative effects of 10-mg versus 80-mg Atorvastatin on high-sensitivity C-reactive protein in patients with stable coronary artery disease: results of the CAP (Comparative AtorvastatinPleiotropic effects) study. *Clin Ther*. 2008; 30 (12): 2298-313. DOI: 10.1016/j.clinthera.2008.12.023.
28. Liu Z, Joerg H, Hao H, et al. Efficacy of High-Intensity Atorvastatin for Asian Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Ann Pharmacother*. 2016; 50 (9): 725-33. DOI: 10.1177/1060028016654722.
29. Liu Z, Xu Y, Hao H, et al. Efficacy of high intensity atorvastatin versus moderate intensity atorvastatin for acute coronary syndrome patients with diabetes mellitus. *Int J Cardiol*. 2016; 222: 22-6. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.07.140.
30. Qu Y, Wei L, Zhang H. Inhibition of inflammation mediates the protective effect of atorvastatin reload in patients with coronary artery disease undergoing noncardiac emergency surgery. *Coron Artery Dis*. 2014; 25 (8): 678-84. DOI: 10.1097/MCA.000000000000143.
31. Gavazzoni M, Gorga E, Derosa G, et al. High-dose atorvastatin versus moderate dose on early vascular protection after ST-elevation myocardial infarction. *Drug Des Devel Ther*. 2017; 11: 3425-34. DOI: 10.2147/DDDT.S135173.
32. Rizos EC, Agouridis AP, Elisaf MS. The effect of statin therapy on arterial stiffness by measuring pulse wave velocity: a systematic review. *Curr Vasc Pharmacol*. 2010; 8: 638-44. DOI: 10.2174/157016110792006950.
33. Upala S, Wirunsawanya K, Jaruvongvanich V, Sanguankee A. Effects of statin therapy on arterial stiffness: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trial. *Int J Cardiol*. 2017; 227: 338-41. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.11.073.
34. Orr JS, Dengo AL, Rivero JM, Davy KP. Arterial destiffening with atorvastatin in overweight and obese middle-aged and older adults. *Hypertension*. 2009; 54: 763-8. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.138248.
35. Wang J, Xu J, Zhou C, et al. Improvement of arterial stiffness by reducing oxidative stress damage in elderly hypertensive patients after 6 months of atorvastatin therapy. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2012; 14 (4): 245-9. DOI: 10.1111/j.1751-7176.2012.00600.x.
36. Kanaki AI, Sarafidis PA, Georgianos PI, et al. Effects of low-dose atorvastatin on arterial stiffness and central aortic pressure augmentation in patients with hypertension and hypercholesterolemia. *Am J Hypertens*. 2013; 26 (5): 608-16. DOI: 10.1093/ajh/hps09.
37. Davenport C, Ashley DT, O'Sullivan EP, et al. The Effects of Atorvastatin on Arterial Stiffness in Male Patients with Type 2 Diabetes. *J Diabetes Res*. 2015; 2015: 846807. DOI: 10.1155/2015/846807.
38. Castejon R, Castañeda A, Sollet A, et al. Short-term atorvastatin therapy improves arterial stiffness of middle-aged systemic lupus erythematosus patients with pathological pulse wave velocity. *Lupus*. 2017; 26 (4): 355-64. DOI: 10.1177/0961203316662719.
39. Tuchkov AA, Gogolashvili NG, Yaskevich RA. Especially the influence of short — term therapy with high doses of statins on characteristics of the pulse wave in elderly patients with coronary artery disease. *Clinical Gerontology* 2017; 23 (9-10): 68-70. (In Russ.) Тучков А.А., Гоголашвили Н.Г., Яскевич Р.А. Особенности влияния кратковременной терапии высокими дозами статинов на характеристики пульсовой волны у пожилых больных с ИБС. *Клиническая геронтология* 2017; 23 (9-10): 68-70.
40. Tang X, Yang Y, Luo S, et al. The effect of statin therapy on plaque regression following acute coronary syndrome: a meta-analysis of prospective trials. *Coron Artery Dis*. 2016; 27 (8): 636-49. DOI: 10.1097/MCA.0000000000000403.
41. Okazaki S, Yokoyama T, Miyauchi K, et al. Early Statin Treatment in Patients With Acute Coronary Syndrome. Demonstration of the Beneficial Effect on Atherosclerotic Lesions by Serial Volumetric Intravascular Ultrasound Analysis During Half a Year After Coronary Event: The ESTABLISH Study. *Circulation* 2004; 110: 1061-8. DOI: 10.1161/01.CIR.0000140261.58966.A4.
42. Komukai K, Kubo T, Kitabata H, et al. Effect of atorvastatin therapy on fibrous cap thickness in coronary atherosclerotic plaque as assessed by optical coherence tomography: the EASY-FIT study. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64 (21): 2207-17. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.08.045.
43. Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H, et al. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2001; 357: 577-81. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)04053-8.
44. Nissen S, Tuzcu M, Schoenhagen P, et al. REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis. *JAMA* 2004; 291 (9): 1071-80. DOI: 10.1001/jama.291.9.1071.
45. Nissen SE. Effect of intensive lipid lowering on progression of coronary atherosclerosis: evidence for an early benefit from the Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering (REVERSAL) trial. *Am J Cardiol*. 2005; 96 (5A): 61F-68F. DOI: 10.1016/j.amjcard.2005.07.013.
46. Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PhJ, et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med* 2011; 365: 2078-87. DOI: 10.1056/NEJMoA1110874.
47. Matsushita K, Hibi K, Komura N et al. Effects of 4 Statins on Regression of Coronary Plaque in Acute Coronary Syndrome. *Circ J*. 2016; 80 (7): 1634-43. DOI: 10.1253/circj.CJ-15-1379.
48. Gogolashvili NG. Atorvastatin or rosuvastatin? Select from the perspective of evidence-based medicine. *Kardiologia*. 2012; 51 (7): 84-92. (In Russ.) Гоголашвили Н.Г. Аторвастатин или розувастатин? Выбор с позиции доказательной медицины. *Кардиология* 2012; 51 (7): 84-92.
49. DiNicolantonio JJ, Lavie CJ, Serebrany VL, O'Keefe JH. Statin wars: the heavyweight match — atorvastatin versus rosuvastatin for the treatment of atherosclerosis, heart failure, and chronic kidney disease. *Postgrad Med*. 2013; 125 (1): 7-16. DOI: 10.3810/pgm.2013.01.2620.
50. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al. Rationale, design, methods and baseline demography of participants of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. ASCOT investigators. *J Hypertens*. 2001; 19 (6): 1139-47.
51. Sever PS, Dahlöf B, Poulter N, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial — Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149-58. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)12948-0.
52. Sever PS, Poulter NR, Dahlöf B, et al. Different Time Course for Prevention of Coronary and Stroke Events by Atorvastatin in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA). *Am J Cardiol* 2005; 96: 39F-44F. DOI: 10.1016/j.amjcard.2005.06.025.
53. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685-96. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)16895-5.
54. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 1711-8. DOI: 10.1001/jama.285.13.1711.
55. Waters DD, Schwartz GG, Olsson AG, et al. Effects of atorvastatin on stroke in patients with unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction. *Circulation* 2002; 106: 1690-5. DOI: 10.1161/01.CIR.0000031568.40630.1C.

56. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al.; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. N Engl J Med. 2004; 350 (15): 1495-504. DOI: 10.1056/NEJMoa040583.
57. Shehata M, Samir A, Dardiri M. Prognostic impact of intensive statin therapy on N-terminal pro-BNP level in non-ST-segment elevation acute myocardial infarction patients. J Interv Cardiol. 2017; 30 (6): 514-521. DOI: 10.1111/joic.12427.
58. Athyros VG, Papageorgiou AA, Mercouris BR, et al. Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goal versus 'usual' care in secondary coronary heart disease prevention. The GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) study. Curr Med Res Opin 2002; 18: 220-8.
59. Athyros VG, Mikhailidis DP, Papageorgiou AA, et al. Effect of atorvastatin on high density lipoprotein cholesterol and its relationship with coronary events: a subgroup analysis of the GREek Atorvastatin and Coronary heart-disease Evaluation (GREACE) Study. Curr Med Res Opin 2004; 20 (5): 627-37.
60. Koren MJ, Hunnigake DB. Clinical outcomes in managed-care patients with coronary heart disease treated aggressively in lipid-lowering disease management clinics. The ALLIANCE study. J Am Coll Cardiol 2004; 44: 1772-9. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.07.053.
61. Waters DD, Guyton JR, Herrington DM, et al. Treating to New Targets (TNT) study: does lowering low-density lipoprotein cholesterol levels below currently recommended guidelines yield incremental clinical benefit? Am J Cardiol 2004; 93: 154-8. DOI: 10.1016/j.amjcard.2003.09.031.
62. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. N Engl J Med. 2005; 352 (14): 1425-35. DOI: 10.1056/NEJMoa050461.
63. Gogolashvili NG. Statins and percutaneous coronary intervention. Focus on atorvastatin. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2014; 10 (4): 438-43. (In Russ.) Гоголашвили НГ. Статины и чрескожные коронарные вмешательства. Фокус на аторвастатин. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2014; 10 (4): 438-43.
64. Pasceri V, Patti G, Nusca A, et al. Randomized trial of atorvastatin for reduction of myocardial damage during coronary intervention: results from the ARMYDA (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty) study. Circulation 2004; 110: 674-8. DOI: 10.1161/01.CIR.0000137828.06205.87.
65. Testa L, Van Gaal WJ, Biondi Zoccai GG, et al. Myocardial infarction after percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of troponin elevation applying the new universal definition. QJM 2009; 102 (6): 369-78. DOI: 10.1093/qjmed/hcp005.
66. Briguori C, Visconti G, Focaccio A, et al. Novel approaches for preventing or limiting events (NAPLES) II trial impact of a single high loading dose of atorvastatin on periprocedural myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2009; 54: 2157-63. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.07.005.
67. Patti G, Pasceri V, Colonna G, et al. Atorvastatin pretreatment improves outcomes in patients with acute coronary syndromes undergoing early percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA- ACS randomized trial. J Am Coll Cardiol 2007; 49: 1272-8. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.02.025.
68. Briguori C, Quintavalle C, D'Alessio F, et al. Impact of statin therapy intensity on endothelial progenitor cells after percutaneous coronary intervention in diabetic patients. The REMEDY-EPC late study. Int J Cardiol. 2017; 244: 112-8. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.06.087.
69. Liu W, Zou Z, Jiang H, et al. Clinical effect of preoperative high-dose atorvastatin against no-reflow after PCI. Exp Ther Med. 2017; 13 (1): 97-102. DOI: 10.3892/etm.2016.3910.
70. Sardella G, Lucisano L, Mancone M, et al. Comparison of high re-loading Rosuvastatin and Atorvastatin pretreatment in patients undergoing elective PCI to reduce the incidence of Myocardial periprocedural necrosis. The ROMA II trial. Int J Cardiol. 2013; 168 (4): 3715-20. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.06.017.
71. Im E, Cho YH, Suh Y, et al. High-intensity Statin Treatments in Clinically Stable Patients on Aspirin Monotherapy 12 Months After Drug-eluting Stent Implantation: A Randomized Study. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2017. pii: S1885-5857(17)30317-1. DOI: 10.1016/j.rec.2017.06.008.
72. Lu C, Jia H, Wang Z. High-dose atorvastatin reduces the risk of cardiovascular events in patients with percutaneous coronary intervention. Oncotarget. 2017; 8 (41): 70356-65. DOI: 10.18632/oncotarget.19701.
73. Patti G, Chello M, Candura D, et al. Randomized trial of atorvastatin for reduction of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery: results of the ARMYDA-3 study. Circulation 2006; 114: 1455-61. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.621763.
74. Tsai YT, Lai CH, Loh SH, et al. Assessment of the Risk Factors and Outcomes for Postoperative Atrial Fibrillation Patients Undergoing Isolated Coronary Artery Bypass Grafting. Acta Cardiol Sin. 2015; 31 (5): 436-43. DOI: 10.6515/ACS20150609A.
75. Todorov H, Janssen I, Honndorf S, et al. Clinical significance and risk factors for new onset and recurring atrial fibrillation following cardiac surgery — a retrospective data analysis. BMC Anesthesiol. 2017; 17 (1): 163. DOI: 10.1186/s12871-017-0455-7.
76. Kuhn EW, Slottosch I, Wahlers T, Liakopoulos OJ. Preoperative statin therapy for patients undergoing cardiac surgery. Cochrane Database Syst Rev. 2015; 8: CD008493. DOI: 10.1002/14651858.CD008493.pub3.
77. Elgendy IY, Mahmoud A, Huo T, et al. Meta-analysis of 12 trials evaluating the effects of statins on decreasing atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. Am J Cardiol. 2015; 115 (11): 1523-8. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.02.053.
78. Yuan X, Du J, Liu Q, Zhang L. Defining the role of perioperative statin treatment in patients after cardiac surgery: A meta-analysis and systematic review of 20 randomized controlled trials. Int J Cardiol. 2017; 228: 958-66. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.11.116.
79. Nenna A, Lusini M, Spadaccio C, et al. Preoperative atorvastatin reduces bleeding and blood products use in patients undergoing on-pump coronary artery bypass grafting. J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2017; 18 (12): 976-82. DOI: 10.2459/JCM.0000000000000550.
80. Xia J, Qu Y, Shen H, Liu X. Patients with stable coronary artery disease receiving chronic statin treatment who are undergoing noncardiac emergency surgery benefit from acute atorvastatin reloan. Cardiology. 2014; 128 (3): 285-92. DOI: 10.1159/000362593.
81. Gissi-HF Investigators, Tavazzi L, Maggioni AP, et al. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2008; 372: 1231-9. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61240-4.
82. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. N Engl J Med 2007; 357: 2248-61. DOI: 10.1056/NEJMoa0706201.
83. Rogers JK, Jhund PS, Perez AC, et al. Effect of rosuvastatin on repeat heart failure hospitalizations: the CORONA Trial (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure). JACC Heart Fail 2014; 2: 289-97. DOI: 10.1016/j.jchf.2013.12.007.
84. Vrtovec B, Okrajsek R, Golcnik A, et al. Atorvastatin therapy may reduce the incidence of sudden cardiac death in patients with advanced chronic heart failure. J Card Fail. 2008; 14: 140-4. DOI: 10.1016/j.cardfail.2007.10.013.
85. Khush KK, Waters DD, Bittner V, et al. Effect of high-dose atorvastatin on hospitalizations for heart failure: subgroup analysis of the Treating to New Targets (TNT) study. Circulation. 2007; 115 (5): 576-83. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.625574.
86. Strandberg TE, Holme I, Faergeman O, et al. IDEAL Study Group. Comparative effect of atorvastatin (80 mg) versus simvastatin (20 to 40 mg) in preventing hospitalizations for heart failure in patients with previous myocardial infarction. Am J Cardiol. 2009; 103 (10): 1381-5. DOI: 10.1016/j.amjcard.2009.01.377.
87. Duan HY, Liu DM, Qian P, et al. Effect of atorvastatin on plasma NT-proBNP and inflammatory cytokine expression in patients with heart failure. Genet Mol Res. 2015; 14 (4): 15739-48. DOI: 10.4238/2015.December.1.25.
88. Grishaev SL, Filippov AE, Obrezan AG, et al. Effect of atorvastatin therapy on the clinical course of chronic heart failure of non-ischemic origin. Vestnik SPbSU. Series 11. Medicine, 2016; issue 4: 15-25. (In Russ.) Гришаев С Л, Филиппов А Е, Обрезан А Г и соавт. Влияние терапии аторвастатином на клиническое течение хронической сердечной недостаточности неишемического генеза. Вестник СПбГУ. Серия 11. Медицина. 2016; 4: 15-25. DOI: 10.21638/11701/spbu11.2016.402.
89. Xu M, Yuan G, Wei F. Effect of atorvastatin in patients with chronic heart failure — insights from randomized clinical trials. Arch Med Sci. 2010; 6 (6): 866-73. DOI: 10.5114/aoms.2010.19293.
90. Wang JQ, Wu GR, Wang Z, et al. Long-term Clinical Outcomes of Statin Use for Chronic Heart Failure: A Meta-analysis of 15 Prospective Studies. Heart Lung Circ. 2014; 23 (2): 105-13. DOI: 10.1016/j.hlc.2013.07.012.
91. Preiss D, Campbell RT, Murray HM, et al. The effect of statin therapy on heart failure events: a collaborative meta-analysis of unpublished data from major randomized trials. Eur Heart J. 2015; 36 (24): 1536-46. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv072.
92. Westman PC, Lipinski MJ. The use of statins in patients with heart failure: more questions than answers. J Thorac Dis. 2015; 7 (10): 1687-90. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.10.47.
93. Liu G, Zheng XX, Xu YL, et al. Effects of lipophilic statins for heart failure: a meta-analysis of 13 randomised controlled trials. Heart Lung Circ. 2014; 23 (10): 970-7. DOI: 10.1016/j.hlc.2014.05.005.
94. Bonsu KO, Reidpath DD, Kadirvelu A. Effects of Statin Treatment on Inflammation and Cardiac Function in Heart Failure: A Meta-Analysis and Adjusted Indirect Comparison of Randomized Trials. Cardiovasc Ther. 2015; 33 (6): 338-46. DOI: 10.1111/1755-5922.12150.
95. Bonsu KO, Reidpath DD, Kadirvelu A. Lipophilic Statin Versus Rosuvastatin (Hydrophilic) Treatment for Heart Failure: a Meta-Analysis and Adjusted Indirect Comparison of Randomised Trials. Cardiovasc Drugs Ther. 2016; 30 (2): 177-88. DOI: 10.1007/s10557-015-6636-z.
96. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, et al; Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med. 2006; 355 (6): 549-59. DOI: 10.1056/NEJMoa061894.
97. Zhong P, Wu D, Ye X, et al. Secondary prevention of major cerebrovascular events with seven different statins: a multi-treatment meta-analysis. Drug Des Devel Ther. 2017; 11: 2517-26. DOI: 10.2147/DDDT.S135785.
98. Foley TR, Singh GD, Kokkinidis DG, et al. High-Intensity Statin Therapy Is Associated With Improved Survival in Patients With Peripheral Artery Disease. J Am Heart Assoc. 2017; 15; 6 (7). pii: e005699. DOI: 10.1161/JAHA.117.005699.
99. Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. N Engl J Med 2004; 351 (13): 1296-305. DOI: 10.1056/NEJMoa041031.
100. Masoudi FA, Plomondon ME, Magid DJ, et al. Renal insufficiency and mortality from acute coronary syndromes. Am Heart J 2004; 147 (4): 623-29. DOI: 10.1016/j.ahj.2003.12.010.

101. Nikolic D, Banach M, Nikfar S, et al. Lipid and Blood Pressure Meta-Analysis Collaboration Group. A meta-analysis of the role of statins on renal outcomes in patients with chronic kidney disease. Is the duration of therapy important? *Int J Cardiol.* 2013; 168 (6): 5437-47. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.08.060.
102. Palmer SC, Craig JC, Navaneethan SD, et al. Benefits and harms of statin therapy for persons with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012; 157 (4): 263-75. DOI: 10.7326/0003-4819-157-4-201208210-00007.
103. Gogolashvili NG. Safety issues of atorvastatin usage in patients with a chronic kidney disease. *Journal of Atherosclerosis and dyslipidamias* 2016; 24 (3): 15-30. (In Russ.) Гоголашвили НГ Вопросы безопасности аторвастатина у больных с хронической болезнью почек. *Атеросклероз и дислипидемии.* 2016; 24 (3): 15-30.
104. ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению препарата ЛИПРИМАР® П N014014/01. <https://www.pfizer.ru/products/allproducts>
105. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardio — nephroprotection strategies. Recommendations by the Joint Expert Committee of the Russian Society of Cardiology (RSC), the Scientific Society of Russian Nephrologists (SSRN), the Russian Association of Endocrinologists (RAE), the Russian Society of Hypertension (RSH), the Russian National Atherosclerosis Society (RNAS), and the Russian Scientific Society of Internal Medicine (RSSIM) Moiseev VS, Mukhin NA, Smirnov AV et al. *Russian Journal of Cardiology* 2014; 8 (112): 7-37. (In Russ.) Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. Клинические рекомендации. Моисеев ВС, Мухин НА, Смирнов АВ и соавт. *Российский кардиологический журнал.* 2014; 8 (112): 7-37. DOI: 10.15829/1560-4071-2014-8-7-37.
106. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. CARDS Investigators. Effects of atorvastatin on kidney outcomes and cardiovascular disease in patients with diabetes: an analysis from the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Am J Kidney Dis* 2009; 54 (5): 810-9. DOI: 10.1053/j.ajkd.2009.03.022.
107. Amarenco P, Callahan A^{3rd}, Campese VM, et al. Effect of high-dose atorvastatin on renal function in subjects with stroke or transient ischemic attack in the SPARCL trial. *Stroke.* 2014; 45 (10): 2974-82. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.005832.
108. Shepherd J, Kastelein JJ, Bittner V, et al. Treating to New Targets Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin on renal function in patients with coronary heart disease: The Treating to New Targets (TNT) Study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2 (6): 1131-9. DOI: 10.2215/CJN.04371206.
109. de Zeeuw D, Anzalone DA, Cain VA, et al. Renal effects of atorvastatin and rosuvastatin in patients with diabetes who have progressive renal disease (PLANET I): a randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015; 3 (3): 181-90. DOI: 10.1016/S2213-8587(14)70246-3.
110. Takagi H, Umemoto T. A meta-analysis of randomized trials for effects of atorvastatin on renal function in chronic kidney disease. *Int J Cardiol.* 2011; 152 (2): 242-4. DOI: 10.1016/j.ijcard.2011.06.107.
111. Wu Y, Wang Y, An C, et al. Effects of rosuvastatin and atorvastatin on renal function: meta-analysis. *Circ J.* 2012; 76 (5): 1259-66. DOI: 10.1253/circj.CJ-11-1385.
112. Savarese G, Musella F, Volpe M, et al. Effects of atorvastatin and rosuvastatin on renal function: A meta-analysis. *Int J Cardiol* 2013; 167 (6): 2482-9. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.05.010.
113. Dohi T, Miyauchi K, Okazaki S, et al. Long-term impact of mild chronic kidney disease in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary interventions. *Nephrol Dial Transplant.* 2011; 26 (9): 2906-11. DOI: 10.1093/ndt/gfq820.
114. Shepherd J, Kastelein JJ, Bittner V, et al. TNT (Treating to New Targets) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with coronary heart disease and chronic kidney disease: the TNT (Treating to New Targets) study. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51 (15): 1448-54. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.11.072.
115. Collins R, Reith C, Emberson J, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet.* 2016; 388 (10059): 2532-61. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31357-5.
116. Newman C, Tsai J, Szarek M, et al. Comparative Safety of Atorvastatin 80 mg versus 10 mg derived from analysis of 49 completed trials in 14236 patients. *Am J Cardiology* 2006; 97: 61-7. DOI: 10.1016/j.amjcard.2005.07.108.
117. Li H, Wang C, Zhang S, et al. Safety Profile of Atorvastatin 80 mg: A Meta-Analysis of 17 Randomized Controlled Trials in 21,910 Participants. *Drug Saf.* 2016; 39 (5): 409-19. DOI: 10.1007/s40264-016-0394-0.
118. Guglielmi V, Bellia A, Pecchioli S, et al. Effectiveness of adherence to lipid lowering therapy on LDL-cholesterol in patients with very high cardiovascular risk: A real-world evidence study in primary care. *Atherosclerosis.* 2017; 263: 36-41. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.05.018.

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ОКС И ЧКВ



ИЗУЧЕННАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТА, ЗАЩИТА ДЛЯ ПАЦИЕНТА¹



КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ*

Состав. Пасругрел гидрохлорид 5,49/10,98 мг, соответствует пасругрелу (ононанин) 5,00/10,00 мг.

Показания к применению. Для предупреждения тромбоцитарных осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), которым планируется чрескожная коронарная ангиопластика: пациентам с нестойбильной стенокардией (НЧ) или инфарктом миокарда без подъема сегмента ST (ИМБПСТ), которым планируется чрескожная коронарная ангиопластика. Пациентам с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМСПСТ), которым планируется первичная или отложенная чрескожная коронарная ангиопластика. Для предупреждения тромбоза стента при остром коронарном синдроме (ОКС).

Способ применения и дозы. Внутрь, независимо от приема пищи. Недостаточно изучены случаи применения препарата. Пациенты, принимающие препарат, также должны ежедневно принимать ацетилсалициловую кислоту (75–325 мг). У пациентов с ОКС, которым была проведена чрескожная коронарная ангиопластика, преждевременное прекращение терапии любым антиагрегантом может привести к повышению риска тромбоза, инфаркта миокарда или смерти. Рекомендуется лечение продолжительностью до 12 месяцев, если не возникнут показания для отмены препарата. Пациенты с массой тела <60 кг: прием начинают с однократной нагрузочной дозы 60 мг. Далее принимают ежедневную поддерживающую дозу 5 мг. Пациенты в возрасте 75 лет или старше: прием начинают с однократной нагрузочной дозы 60 мг. Далее в качестве альтернативы ежедневной поддерживающей дозе 10 мг может рассматриваться ежедневная поддерживающая доза 5 мг.

Пациенты с почечной недостаточностью: коррекция дозы не требуется. Пациенты с печеночной недостаточностью: для пациентов с умеренной печеночной недостаточностью коррекция дозы не требуется (класс A и B по шкале Чайлд-Пью). Дети и подростки не рекомендуются, так как данные об эффективности и безопасности отсутствуют.

Противопоказания. Установленная повышенная чувствительность к пасругрелу или к любому компоненту входящему в состав препарата; острые или хронические заболевания желудочно-кишечного тракта (патологические кровотечения, например, при язвенной болезни), сопровождающиеся нарушением мозгового кровообращения (ТИАМ) или инсульта в анамнезе; тяжелая печеночная недостаточность (класс C по шкале

Чайлд-Пью); дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; возраст до 18 лет; планируемое срочное АКС; в связи с тем, что это связано с более высоким риском послеоперационного кровотечения. При проведении планового АКС рекомендуется отменить препарат (за 7 дней до планируемой операции) отмена пасругрела.

Особые указания. Тромбоцитарная тромбоцитопеническая пурпура (ТПП) может возникнуть не менее чем через 2 недели после начала приема препарата. ТПП – серьезное заболевание, которое может привести к летальному исходу и требующее срочного лечения, включая плазмаферез. ТПП характеризуется тромбоцитопенией, неврологическими нарушениями, нарушением функции почек и лихорадкой. Хирургические вмешательства. Пациентам рекомендуется сообщать врачам, в том числе стоматологам, о применении пасругрела перед назначением плановых операций и до того, как будут назначены другие препараты. Увеличение частоты кровотечений в 3 раза и их тяжести может наблюдаться у пациентов с АКС в течение 7 дней после отмены пасругрела. Риск кровотечения. Пациенты с пониженным артериальным давлением, тем, кому недавно была проведена коронарная ангиопластика, пациентам с АКС или другим хирургическим процедурам необходимо обследовать на наличие кровотечений, даже при отсутствии явных признаков. У пациентов с ИМБПСТ, принимавших нагрузочную дозу пасругрела в среднем за 4 часа перед диагностической коронарной ангиографией, увеличивался риск больших и малых кровотечений по сравнению с пациентами, принимавшими нагрузочную дозу пасругрела во время чрескожной коронарной ангиопластики. Гиперчувствительность, включая ангионевротический отек. Сообщалось о случаях гиперчувствительности, включая ангионевротический отек, у пациентов, принимавших пасругрел, в том числе у пациентов с реакцией гиперчувствительности к другим тиазидопиридинам в анамнезе.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами. Варфарин: с осторожностью в связи с возможностью увеличения риска кровотечения. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП): одновременный прием не исследовался. В связи с возможностью увеличения риска кровотечения, применение НПВП и пасругрела должно проводиться с особой осторожностью. Лекарственные средства, метаболизирующиеся изоферментом CYP2B6. Пасругрел – слабый ингибитор изофермента CYP2B6. У здоровых субъектов препарат на 23 % снижает эффект гидроксифлуорида – метаболита бупропиона, образующего изофермент CYP2B6. Такой эффект может быть клинически выраженным только тогда, когда препарат применяется совместно с препаратами, имеющими узкое терапевтическое окно и метаболизирующимися исключительно изоферментом CYP2B6 (например, с циклофосфидом или эфавирензом). Другие

виды сочетанного применения препаратов: можно одновременно применять с препаратами, метаболизирующимися изоферментом CYP2B6, включая статины, или с препаратами, являющимися индукторами или ингибиторами изофермента CYP2B6. Также можно одновременно применять с ацетилсалициловой кислотой, гепарином, дигоксидом и препаратами, повышающими pH желудочного сока, включая ингибиторы протонной помпы и блокаторами H2-гистаминовых рецепторов.

Беременность и период грудного вскармливания.

Клинических исследований не проводилось. Неизвестно, выделяется ли пасругрел с грудным молоком. Должно быть принято решение, прекратить ли кормление или прекратить прием препарата, принимая во внимание соотношение польза/риск при назначении препарата кормящей женщине. Пасругрел может назначаться во время беременности, только если потенциальная польза для матери оправдывает потенциальный риск для плода. Влияние на способность управлять автомобилем и выполнять работы, требующие высокой скорости психических и физических реакций*. Не установлено.

Побочные действия.

Побочные эффекты, выявленные в ходе клинических исследований (при лечении острого коронарного синдрома).

Кровотечения не связанные с АКС: большие кровотечения по классификации ТММ (угрожающие жизни, в том числе: фатальные, клинически выраженные ВЧК, требующие инфузионных препаратов, требующие хирургического вмешательства, требующие переливания крови (≥ 4 единицы)), малые кровотечения по ТММ. Кровотечения, связанные с АКС: большие кровотечения по классификации ТММ, малые кровотечения по классификации ТММ, повторная операция, переливание ≥ 5 единиц крови, кровоизлияние в мозг.

Побочные реакции геморагического характера. Нарушения со стороны органов зрения. Не часто (>0,1% и <1%): кровоизлияние в глаз. Нарушения со стороны сосудов. Часто (>1% и <10%): гематома. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения. Часто (>1% и <10%): новое кровоизлияние; нечасто (>0,1% и <1%): кровоизлияние. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта. Часто (>1% и <10%): желудочно-кишечное кровоизлияние; нечасто (>0,1% и <1%): ректальное кровоизлияние, кровотечение из десны, кровавый стул (гематоэзис), забрюшинное кровоизлияние. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей. Часто (>1% и <10%): экхимоз. Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей. Часто (>1% и <10%): гематурия. Общие расстройства и нарушения в месте введения. Часто (>1% и <10%): гематома в месте пункции сосуда, кровоизлияние в месте пункции.

Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций. Часто (>1% и <10%): ушиб; нечасто (>0,1% и <1%): подкожная гематома, кровоизлияние после проведения процедуры.

Побочные реакции негеморагического характера. Нарушения со стороны крови и лимфатической системы. Часто (>1% и <10%): анемия; редко (>0,01% и <0,1%): тромбоцитопения (содержание тромбоцитов <50 × 10⁹/л). Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей. Часто (>1% и <10%): сыпь. При использовании стандартных режимов дозирования пасругрела пациенты, перенесшие ранее инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА), имеют больший риск развития инсульта или ТИА, чем пациенты с отсутствием этих заболеваний в анамнезе.

Спонтанные побочные реакции. Реакции гиперчувствительности, включая ангионевротический отек, встречались с частотой >0,01% и <0,1%. Тромбоцитарная пурпура встречается с частотой <0,01%.

Передозировка. Фармакологические свойства*. Антиагрегантное средство; является антагонистом рецепторов класса P2Y₁₂ к аденозиндифосфату (АДФ) и в результате этого ингибирует активацию и агрегацию тромбоцитов.

Форма выпуска: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

*Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

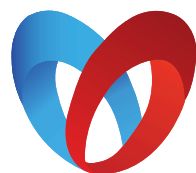
АО «Сервиз», Россия, www.serviz.ru

Номер регистрационного удостоверения: ЛП-000675 от 05.07.2017.

По лицензии Давича Санкио Нозери Европ ГмбХ.

Эффиент®
пасругрел таблетки

1. Robert Wilcox et al. Current Medical Research and Opinion, 30:11, 2193-2205. 2. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2007;357(20):2001–15. 3. Sameer D. Saini, Philip Schoenfeld, Kellee Kaulbach, Marla C. Dubinsky. Effect of Medication Dosing Frequency on Adherence in Chronic Diseases (Влияние частоты приема лекарственных препаратов на соблюдение плана лечения при хронических заболеваниях). 2009;06(01) 4. Эффиент. Инструкция по применению.



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

VI МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ «РОССИЙСКИЕ ДНИ СЕРДЦА»

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, УЛ. АККУРАТОВА, Д. 2
ФГБУ «НМИЦ ИМ. В. А. АЛМАЗОВА» МИНЗДРАВА РОССИИ

19–21 АПРЕЛЯ 2018 ГОДА

www.scardio.ru



Российское
кардиологическое
общество



КОНГРЕСС РОССИЙСКОГО КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА

Кардиология 2018 –
профессиональное образование,
наука и инновации

24–25 МАРТА 2018 | ВОЛГОГРАД