



РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

В НОМЕРЕ:

Морфология электрофизиологических нарушений миокарда при постинфарктной аневризме и желудочковой тахикардии

Нарушения ритма у больных с морфологически документированным миокардитом

Эпикардальная моно- и бивентрикулярная электрокардиостимуляция в лечении нарушений проводимости

Экстренная катетерная абляция электрического шторма у больных с имплантированными кардиовертерами-дефибрилляторами

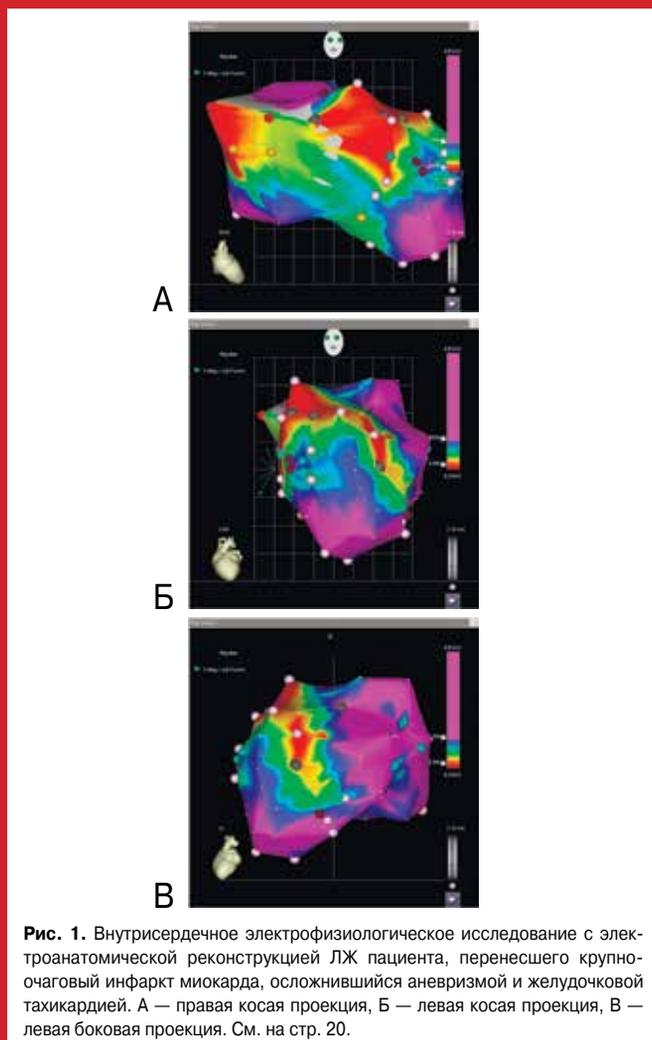
Криобаллонная абляция в российских центрах интервенционного лечения фибрилляции предсердий: результаты первого национального опроса

Ускоренный идиовентрикулярный ритм: история изучения

Желудочковая экстрасистолия у детей

В ФОКУСЕ:

Нарушения ритма сердца



ВЕНАРУС®

Препарат, которому доверяют!*



ПРАВИЛЬНЫЙ ВЫБОР В ЛЕЧЕНИИ ВАРИКОЗА

Показания:

- ✓ Венозная недостаточность нижних конечностей функциональной и органической природы (ощущение тяжести в ногах, боль, судороги, трофические нарушения)
- ✓ Острый и хронический геморрой

Режим дозирования:

- ✓ При венозно-лимфатической недостаточности: по 2 таблетки в сутки**
- ✓ При остром геморрое: по 6 таблеток в сутки - 4 дня, затем по 4 таблетки в сутки - 3 дня

* Препарат Венарус® лауреат общенационального рейтинга народного доверия Марка № 1 в России 2014

** Приказ МЗ и СР РФ от 14 мая 2007 г. № 333 об утверждении стандарта медицинской помощи больным с варикозным расширением вен нижних конечностей без язвы и воспаления (при оказании специализированной помощи).

ВЕНАРУС® на основе биофлавоноидов — диосмина и гесперидина

Рег. уд.: ЛСР-002282/08 от 01.04.2008
На правах рекламы.

ЗАО «ФП «ОБОЛЕНСКОЕ»
www.obolensk.ru

СООТВЕТСТВУЕТ ТРЕБОВАНИЯМ GMP



obv pharm

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ У СПЕЦИАЛИСТА



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**

**Российский индекс научного
цитирования (SCIENCE INDEX): 3,143**
импакт-фактор (РИНЦ 2014) 1,134

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

Информация о подписке:
www.rosocardio.ru/ru/subscription.html
Объединенный каталог "Пресса России":
42432 — для индивидуальных подписчиков,
42433 — для предприятий и организаций
Зарубежная подписка:
To enter subscription it is necessary to address
to one of the partners of JSC "MK-Periodica"
in your country or to JSC "MK-Periodica"
directly: www.periodicals.ru

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

**Ответственность за достоверность рекламных
публикаций несет рекламодатель**

Отдел рекламы Леонтьева Е. В.
тел.: +7 (499) 323—53—88,
e-mail: leontyeva.silicea@yandex.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.,
Иванова А. Е.

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

© Российский кардиологический журнал

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 11 (127) 2015

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)
Галавич А. С. (Казань)
Карпов Р. С. (Томск)
Карпов Ю. А. (Москва)
Козилова 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)
Искендеров Б. Г. (Пенза)
Караськов А. М. (Новосибирск)
Колпаков Е. В. (Москва)
Концевая А. В. (Москва)

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)
Ревшвили 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)

Лебедев Д. С. (Санкт-Петербург)

Некрасова Л. И.
Таратухин Е. О.
Родионова Ю. В.
Рыжова Е. В.

Лебедев Д. С. (Санкт-Петербург)
Либис Р. А. (Оренбург)
Недогода С. В. (Волгоград)
Недбайкин А. М. (Брянск)
Палеев Ф. Н. (Москва)
Покровский С. Н. (Москва)
Периуков И. В. (Воронеж)
Протасов К. В. (Иркутск)
Тюрин Т. В. (Ленинградская область)
Худеева Е. А. (Владивосток)
Шульман В. А. (Красноярск)
Щекотов В. В. (Пермь)

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

Издательство:

ООО "Силицея-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

Russian Citation Index (SCIENCE INDEX): 3,143
Impact-factor (RCI-2014) 1,134

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

Archive: www.roscardio.ru, cardio.medi.ru/66.htm

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

Subscription: www.roscardio.ru/ru/subscription.html
Catalog *PRESSA ROSSII*:
42432 — Personal, 42433 — Corporate
Catalog *MK-Periodica*:
To enter subscription it is necessary to address
to one of the partners of JSC “MK-Periodica”
in your country or to JSC “MK-Periodica”
directly: www.periodicals.ru

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 Leontyeva Elena
tel.: +7 (499) 323—53—88,
e-mail: leontyeva.silicea@yandex.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.,
Ivanova A. E.

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

© Russian Journal of Cardiology

RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

№ 11 (127) 2015

founded in 1996

EDITOR-IN-CHIEF

ASSOCIATE EDITORS

Alekyan B. G. (Moscow)
At'kov O. Yu. (Moscow)
Belenkov Yu. N. (Moscow)
Boytsov S. A. (Moscow)
Vasyuk Yu. A. (Moscow)
Vojevoda M. I. (Novosibirsk)
Galjavich A. S. (Kazan')
Karpov R. S. (Tomsk)
Karpov Yu. A. (Moscow)
Kozjolova 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)
Iskenderov B. G. (Moscow)
Karaskov A. M. (Novosibirsk)
Kolpakov E. V. (Moscow)
Kontsevaya A. V. (Moscow)

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. (Rjazan)

Lebedev D. S. (St-Petersburg)

Nekrasova L. I.

Taratukhin E. O.

Rodionova Yu. V.
Ryzhova E. V.

Lebedev D. S. (St-Petersburg)
Libis R. A. (Orenburg)
Nedogoda S. V. (Volgograd)
Nedbaikin A. M. (Brjansk)
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)
Schekotov V. V. (Perm)

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	7	Address to the readers
НОВОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ		CLINICAL MEDICINE NEWS
Обзор зарубежных новостей клинической медицины	8	Clinical medicine updates: a review of international news
ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ		ORIGINAL ARTICLES
ОТ АНАТОМИИ И ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИИ К ДИАГНОЗУ		FROM ANATOMY AND ELECTROPHYSIOLOGY TO THE DIAGNOSIS
Адамян К. Г., Тунян Л. Г., Чилингарян А. Л. Изменения эхокардиографических параметров левого предсердия у пациентов с диастолической дисфункцией левого желудочка и эпизодами мерцания предсердий	9	Adamyany K. G., Tunyan L. G., Chilingaryan A. L. Echocardiographic parameters of the left atrium in diastolic dysfunction of the left ventricle and episodes of atrial fibrillation
Рубаненко О. А., Фатенков О. В., Хохлунов С. М. Фибрилляция предсердий при кардиохирургических вмешательствах с использованием искусственного кровообращения и на работающем сердце	13	Rubanenko O. A., Fatenkov O. V., Khokhlunov S. M. Atrial fibrillation in cardiovascular interventions in on-pump and off-pump regimens
Бабокин В. Е., Роговская Ю. В., Шипулин В. М., Баталов Р. Е., Попов С. В. Морфология электрофизиологических нарушений миокарда при постинфарктной аневризме и желудочковой тахикардии	18	Babokin V. E., Rogovskaya Yu. V., Shipulin V. M., Batalov R. E., Popov S. V. The morphology of electrophysiological disorders of myocardium in postinfarction aneurysm and ventricular tachycardia
Хашчевская Д. А., Митрофанова Л. Б., Игнатьева Е. С., Зверев Д. А., Лебедев Д. С., Моисеева О. М. Нарушения ритма у больных с морфологически документированным миокардитом	23	Khashchevskaya D. A., Mitrofanova L. B., Ignatieva E. S., Zverev D. A., Lebedev D. S., Moiseeva O. M. Rhythm disorders in morphologically confirmed myocarditis
Лебедев Д. И., Злобина М. В., Гуля М. О., Савенкова Г. М., Криволапов С. Н., Попов С. В. Новые методы отбора пациентов с неишемической кардиомиопатией для проведения сердечной ресинхронизирующей терапии	29	Lebedev D. I., Zlobina M. V., Gulya M. O., Savenkova G. M., Krivolapov S. N., Popov S. V. Novel methods of patients selection for the cardiac resynchronizing therapy in non-ischemic cardiomyopathy
Хушматов Ш. С., Махмудов Р. Р., Мавлянов С. М. Сравнительное изучение инотропной и антиаритмической активности флавоноидов — кверцетина, рутина и (+)-катехина	35	Khushmatov Sh. S., Makhmudov R. R., Mavlyanov S. M. Comparison of inotropic and antiarrhythmic activity of flavonoids — quercetin, rutin and (+)-catechin
Дземешкевич С. Л., Цыпленкова В. Г., Фролова Ю. В., Воронина Т. С., Эттингер А. П. Посттрансплантационная кардиомиопатия: энергетический аппарат кардиомиоцитов в сроки до 25 лет после ортотопической трансплантации сердца	42	Dzemeshevich S. L., Tsyplenkova V. G., Frolova Yu. V., Voronina T. S., Ettinger A. P. Post-transplantation cardiomyopathy: energy-producing particle of cardiomyocytes at the terms up to 25 years of orthotopic heart transplantation
Баланова Ю. А., Концевая А. В., Лукьянов М. М., Кляшторный В. Г., Кузнецов А. С., Калинина А. М., Бойцов С. А. Избыточная смертность населения в Москве в зимний период и ее экономическое значение в 2007-2014 гг	46	Balanova Yu. A., Kontsevaya A. V., Lukyanov M. M., Klyashtorny V. G., Kuznetsov A. S., Kalinina A. M., Boytsov S. A. Excessive mortality in winter in Moscow and its economic value during the years 2007-2014

КЛИНИКА И ЛЕЧЕНИЕ

CLINIC AND TREATMENT

Осадчий Ан. М., Каменев А. В., Карузин С. В., Щербак С. Г., Лебедев Д. С.
Эпикардальная моно- и бивентрикулярная электрокардиостимуляция в лечении нарушений проводимости у пациентов с нормальной систолической функцией

52 *Osadchiy An. M., Kamenev A. V., Karuzin S. V., Shcherbak S. G., Lebedev D. S.*
Epicardial mono- and biventricular electrocardiostimulation in treatment of conduction disorders in normal systolic function

Татарский Р. Б., Михайлов Е. Н., Лебедева В. К., Лебедев Д. С.
Экстренная катетерная абляция электрического шторма у больных с имплантированными кардиовертерами-дефибрилляторами

57 *Tatarsky R. B., Mikhailov E. N., Lebedeva V. K., Lebedev D. S.*
Urgent catheter ablation of the electrical storm in patients with implanted cardioverter-defibrillator

Сумин А. Н., Безденежных А. В., Иванов С. В., Барбараш О. Л.
Индекс массы тела у больных ишемической болезнью сердца и непосредственные результаты коронарного шунтирования

63 *Sumin A. N., Bezdenezhnykh A. V., Ivanov S. V., Barbarash O. L.*
Body mass index in ischemic heart disease and short-term outcomes of coronary bypass grafting

Зыков М. В., Кашталап В. В., Быкова И. С., Хрячкова О. Н., Калаева В. В., Шафранская К. С., Каретникова В. Н., Барбараш О. Л.
Клиническое и прогностическое значение сывороточного интерлейкина-18 у больных инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST

70 *Zykov M. V., Kashtalap V. V., Bykova I. S., Khryachkova O. N., Kalaeva V. V., Shafranskaya K. S., Karetnikova V. N., Barbarash O. L.*
Clinical and predictive value of serum interleukine-18 in ST elevation myocardial infarction

Олесин А. И., Литвиненко В. А., Константинова И. В., Шлапакова А. В.
Возможность использования противоритмических препаратов II класса и модулированной кинезотерапии в качестве первичной профилактики фибрилляции предсердий у больных с метаболическим синдромом

75 *Olesin A. I., Litvinenko V. A., Konstantinova I. V., Shlapakova A. V.*
A possibility to use antiarrhythmic medications from II class and modulated kinesitherapy as primary prevention of atrial fibrillation in metabolic syndrome patients

Ситникова М. Ю., Леявина Т. А., Галенко В. Л.
Стратегии терапии ангинозного синдрома у больных сердечной недостаточностью с некоронарогенным поражением миокарда: применение триметазида

81 *Sitnikova M. Yu., Lelyavina T. A., Galenko V. L.*
Management of angina attacks in heart failure due to noncoronary heart disease: trimetazidine usage

НАЦИОНАЛЬНЫЕ РЕГИСТРЫ

NATIONAL REGISTERS

Михайлов Е. Н., Лебедев Д. С., Покушалов Е. А., Давтян К. В., Иванецкий Э. А., Нечепуренко А. А., Косоногов А. Я., Колунин Г. В., Морозов И. А., Термосесов С. А., Майков Е. Б., Хомутинин Д. Н., Еремин С. А., Майоров И. М., Романов А. Б., Шабанов В. В., Шатахтян В. С., Цивковский В. Ю., Пацюк А. В., Ревিশвили А. Ш., Шляхто Е. В.
Криобаллонная абляция в Российских центрах интервенционного лечения фибрилляции предсердий: результаты первого национального опроса

86 *Mikhailov E. N., Lebedev D. S., Pokushalov E. A., Davtyan K. V., Ivanitsky E. A., Nechepurenko A. A., Kosonogov A. Ya., Kolunin G. V., Morozov I. A., Termosesov S. A., Maykov E. B., Khomutinin D. N., Eremin S. A., Mayorov I. M., Romanov A. B., Shabanov V. V., Shatachtsyan V. S., Tsivkovsky V. Yu., Patsyuk A. V., Revishvili A. Sh., Shlyakhto E. V.*
Cryoballoon ablation in Russian sites of interventional atrial fibrillation management treatment: results of the first nationwide survey

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

LITERATURE REVIEWS

Трешкур Т. В., Чмелевский М. П., Цуринова Е. А.
Ускоренный идиовентрикулярный ритм: история изучения

92 *Treshkur T. V., Chmelevsky M. P., Tsurinova E. A.*
Accelerated idioventricular rhythm: history of research

Олейников В. Э., Хромова А. А., Гусаковская Л. И., Сергацкая Н. В., Романовская Е. М.
Аторвастатин у больных с острой и хронической формой ишемической болезни сердца

98 *Oleynikov V. E., Khromova A. A., Gusakovskaya L. I., Sergatskaya N. V., Romanovskaya E. M.*
Atorvastatin in acute and chronic kinds of ischemic heart disease

Небиволол 5 мг № 14, 28

Небилет®



Преимущество препарата Небилет® – ДВОЙНОЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ¹

НЕБИЛЕТ® – β_1 -адреноблокатор с дополнительными вазодилатирующими свойствами¹

Улучшает метаболические параметры у пациентов с АГ, имеющих СД 2 типа^{*2}

Риск новых случаев возникновения СД 2 типа у пациентов с АГ, сравним с плацебо³



Краткая инструкция по применению препарата Небилет®. МНН: небиволол. Фармакотерапевтическая группа: селективный блокатор бета-1-адренорецепторов. **Показания к применению:** артериальная гипертензия; ИБС: профилактика приступов стенокардии напряжения; хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии). **Способ применения и дозы:** внутрь, один раз в сутки, желательно в одно и то же время, независимо от приема пищи, заливая достаточным количеством воды. Средняя суточная доза для лечения АГ и ИБС – 2,5 – 5 мг/сут. Максимальная суточная доза – 10 мг/сут. Препарат Небилет может применяться как в монотерапии, так и в сочетании с другими антигипертензивными средствами. Лечение ХСН необходимо начинать с медленного увеличения дозы до достижения индивидуальной оптимальной поддерживающей дозы. Начальная доза при этом – 1,25 мг/сут. Далее осуществляется титрование доз до 2,5 – 5 мг/сут, а затем до 10 мг/сут (максимальная суточная доза). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому компоненту препарата; острая сердечная недостаточность; хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации (требующая внутривенного введения препаратов, обладающих положительным инотропным действием); выраженная артериальная гипотензия (САД менее 90 мм рт. ст.); синдром слабости синусового узла, включая синоаурикулярную блокаду; атриовентрикулярная блокада 2 и 3 степ. (без наличия искусственного водителя ритма); брадикардия (ЧСС менее 60 уд./мин); кардиогенный шок; феохромоцитом (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов); метаболический ацидоз; тяжелые нарушения функции печени; бронхоспазм и бронхиальная астма в анамнезе; тяжелые облитерирующие заболевания периферических сосудов («перемежающая хромота», синдром Рейно); миастения; депрессия; непереносимость лактозы, дефицит лактазы и синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не изучены). **С осторожностью:** почечная недостаточность; сахарный диабет; гиперфункция щитовидной железы; аллергические заболевания в анамнезе; псориаз; ХОБЛ; АВ-блокада 1 степ.; стенокардия Принцметала (вазоспастическая); возраст старше 75 лет. **Побочные эффекты:** (частые; более подробную информацию см. в инструкции препарата): головная боль; головокружение; повышенная утомляемость; слабость; парестезии; тошнота; запор; диарея.

* По данным постмаркетингового наблюдательного исследования YESTONO

¹ инструкция по применению препарата (03.04.2011, с изм. вкл. 04.06.12)

² Schmidt A.C. et al. Blood pressure-lowering effect of nebivolol in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus. The YESTONO study. Clin Drug Invest. 2007; 841-849.

³ Agabiti Rosei E. et al.; Drugs 2007; 67(8) 1097-1107

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини» 123317, Москва, Пресненская набережная, дом 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б. Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01; <http://www.berlin-chemie.ru> Подробная информация по препарату содержится в инструкции по применению Небилет® П №011417/01-030411

Отпускается по рецепту врача. Информация для специалистов здравоохранения. RU_Neb_02_2015. Одобрено 09.2015

**BERLIN-CHEMIE
МЕНАРИНИ**

ЛЕКЦИЯ

LECTURE

Кручина Т. К., Васичкина Е. С., Новик Г. А.
Желудочковая экстрасистолия у детей

104 *Kruchina T. K., Vasichkina E. S., Novik G. A.*
Ventricular arrhythmia in children

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

CLINICAL CASES

Лебедев Д. С., Термосесов С. А., Лебедева В. К., Любимцева Т. А.
Случай фокусной предсердной тахикардии из области ушка левого предсердия

111 *Lebedev D. S., Termosesov S. A., Lebedeva V. K., Lyubimtseva T. A.*
A case of focal atrial tachycardia from the left atrial appendage

Осадчий Ан. М., Каменев А. В., Агарков М. В., Павлова Н. Е., Власенко С. В., Лебедева С. В., Щербак С. Г., Лебедев Д. С.
Мультидисциплинарный подход при имплантации ресинхронизирующих устройств в лечении пациентов с хронической сердечной недостаточностью

114 *Osadchiy An. M., Kamenev A. V., Agarkov M. V., Pavlova N. E., Vlasenko S. V., Lebedeva S. V., Shcherbak S. G., Lebedev D. S.*
Multidisciplinary approach to implantation of resynchronizing devices

Миронов Н. Ю., Гориева Ш. Б., Голицын С. П.
Неожиданные трудности в лечении длительно персистирующей мерцательной аритмии

116 *Mironov N. Yu., Gorieva Sh. B., Golitsyn S. P.*
Unexpected difficulties in long persisting atrial fibrillation treatment

Червякова Г. А., Шарипов Р. А.
Влияние тиреоидных расстройств на сердечно-сосудистую систему: клинический пример

118 *Chervyakova G. A., Sharipov R. A.*
The influence of thyroid disorders on cardiovascular system: clinical case

Уважаемые коллеги!

Вы держите в руках очередной номер Российского кардиологического журнала, посвященный нарушениям ритма сердца. Это становится уже доброй традицией — в конце года уделять внимание такой важной теме в кардиологии, как нарушения ритма сердца.

Нарушения ритма сердца являются одной из важных проблем современной кардиологии. Они могут быть и самостоятельным заболеванием, и осложнением почти всех кардиологических заболеваний, усугубляя их течение, ухудшая прогноз. Всем известна связь нарушений ритма и проводимости с внезапной сердечной смертью — “убийцей №1” в современном мире.

Возможности современной аритмологии сегодня гораздо шире, чем “формальная нормализация частоты сердечного ритма”. Это — современные физиологичные кардиостимуляторы с возможностью дистанционного мониторинга за состоянием имплантированного аппарата и состоянием пациента, имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы как наиболее эффективный способ профилактики и лечения внезапной сердечной смерти, современные методы интервенционного лечения фибрилляции предсердий и желудочковых тахикардий, кардиоресинхронизирующая терапия для лечения сердечной недостаточности и огромный арсенал диагностических средств, позволяющий выявить не только саму аритмию, но ее причину, и многое, многое другое.

Номер посвящен широкому кругу вопросов, связанных с аритмологией. Открывает номер раздел, посвященный анатомо-физиологическим аспектам нарушений ритма, современной диагностике, позволяющей выявить первопричины нарушений ритма, применить как медикаментозное, так и инвазивное этиотропное лечение.

Во втором разделе освещены вопросы оптимизации электротерапии аритмий и сердечной недостаточности, возможности катетерного лечения “электрического шторма” — жизнеопасного осложнения у больных с кардиовертерами-дефибрилляторами, возможности реваскуляризации при многососудистом поражении коронарных артерий, вопросы медикаментозной терапии.

Номер содержит новый раздел — “Национальные регистры”, в котором представлены первые результаты национального кооперативного исследования



по криобаллонной изоляции легочных вен в лечении фибрилляции предсердий. Проведен анализ данных всех российских клиник, использующих данную современную методику. Надеемся, этот раздел будет полезен и интересен как клиницистам, так и исследователям.

Традиционные обзоры литературы и лекция посвящены истории изучения ускоренного идиовентрикулярного ритма, проблеме экстрасистолии у детей, клиническим аспектам применения аторвастатина при ишемической болезни сердца.

Один из наиболее интересных разделов — “Клинические случаи” содержит описание наблюдения редкого вида предсердной тахикардии и успешного ее радикального устранения катетерной аблацией, эффективности командного подхода в интервенционном лечении аритмий, влияния патологии щитовидной железы на сердечно-сосудистую систему.

Мы надеемся, что публикуемые материалы окажутся полезными для специалистов, позволят расширить представления о нарушениях ритма сердца, объединить усилия в профилактике, диагностике и лечении аритмий.

Заведующий НИО аритмологии ФГБУ СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова МЗ РФ,
Председатель Санкт-Петербургского отделения
Всероссийского общества аритмологов, д.м.н., профессор
Лебедев Дмитрий Сергеевич

ОБЗОР ЗАРУБЕЖНЫХ НОВОСТЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Беспрецедентное лонгитюдное исследование проведено в Беркли (США). В течение 50 лет проводилось наблюдение за женщинами, начинавшееся их перипартальным периодом. Целью исследования было отследить взаимосвязь между течением беременности и родами с развитием сердечно-сосудистых заболеваний. Включались женщины с 1959 по 1967гг (средний возраст 26 лет), всего было включено 14062 участницы. Наблюдение завершилось в 2011г (средний возраст 66 лет). Ключевыми предикторами сердечно-сосудистой смерти были наличие артериальной гипертензии (отношение рисков (ОР) 3,5), глюкозурия (ОР 4,2), развитие преэклампсии (ОР 2,0), снижение уровня гемоглобина во втором и третьем триместрах (ОР 1,7). Рождение ребёнка до 34 недель также было серьёзным прогностическим фактором будущей смерти от сердечно-сосудистых причин в сочетании с одним из других факторов, повышая её шанс в 4–7 раз.

(По данным: *Circulation*, 2015)

Французские исследователи Maura, et al. (2015) провели национальное медико-административное исследование терапии антикоагулянтами в целях предотвращения кардиоэмболий. Основным вопросом было, эквивалентна ли безопасность и эффективность терапии антагонистами витамина К (АВК) и “новыми” пероральными препаратами. Всего было проанализировано более 30 тыс. амбулаторных случаев наивных по антикоагулянтам пациентов, которым впервые назначался один из препаратов: АВК, дабигатран или ривароксабан. Наблюдение в рамках исследования велось до 3 месяцев. Было обнаружено, что ни по отношению к развитию кровотечений, ни по отношению к тромбозам, статистически достоверная разница между лечением АВК и дабигатраном либо ривароксабаном отсутствовала. Авторы уточняют, что эти данные требуют от врачей не меньшей осторожности при назначении “новых” препаратов, чем при применении АВК.

(По данным: *Circulation*, 2015)

Для поддержания приверженности пациентов здоровому образу жизни разрабатываются различные методики. Среди них — отправка коротких текстовых сообщений (SMS). Chow, et al. (2015) провели исследование эффективности подобного подхода в австралийском протоколе TEXT ME (Tobacco, EXercise and dieT MESSAGES), включившем 710 человек с подтверждённой коронарной болезнью сердца (средний возраст 58 лет; 82% мужчин; 53% курильщики). В группе вмешательства пациенты получали 4 SMS в неделю в течение полугодия. В сообщениях были советы, напоминания, моральная поддержка изменений образа жизни. Сообщения были пациент-специфические в соответствии с клиническими данными конкретного участника. Контрольная группа

получала стандартную помощь по модификации образа жизни. К концу исследования выяснилось, что в группе вмешательства достоверно ниже стал уровень холестерина липопротеидов низкой плотности, сильнее снизилась масса тела и повысился средний уровень физической активности. Насколько эти изменения повлияют на долгосрочный прогноз, ещё предстоит оценить.

(По данным: *JAMA*, 2015)

К вопросу влияния потребления шоколада на сердечно-сосудистые заболевания обращаются британские учёные Kwok, et al. (2015). Они наблюдали 20951 человека с 1993 по 2008гг (в среднем 11,9 лет), собирая данные об их пищевых пристрастиях. Информация о потреблении шоколада стала предметом анализа. Показано, что суммарный риск (отношение рисков, ОР) сердечно-сосудистых заболеваний и событий для тех, кто потреблял шоколад постоянно, был 0,88. Эти данные также были подтверждены в мета-анализе, включившем данные 157809 участников. Также обнаружено, что более высокое количество шоколада существенно снижает риск сердечно-сосудистой смерти (ОР 0,71). Авторы заключают, что хотя о профилактическом эффекте шоколада говорить рано, его всё же можно не бояться потреблять тем, кто озабочен профилактикой сердечно-сосудистой патологии.

(По данным: *Heart*, 2015)

Показано влияние терапии антидепрессантами во время беременности на развитие персистирующей лёгочной гипертензии у новорождённых. Huybrechts, et al. (2015) опросили 128950 беременных, из которых 3,4% указали, что имели хотя бы одно назначение антидепрессантов в поздние сроки беременности. Из них 2,7% применяли селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), 0,7% — другие препараты. Шанс наличия персистирующей лёгочной гипертензии у ребёнка при приёме матерью СИОЗС был в полтора раза выше (отношение шансов, ОШ — 1,51), чем без антидепрессантов. Для не-СИОЗС величина ОШ была 1,4. При обчёте данных не по всей выборке, а по женщинам с установленной депрессией, величины ОШ снизились, однако превышали единицу: для СИОЗС 1,10, для не-СИОЗС 1,02.

(По данным: *JAMA*, 2015)

По данным исследования MATRIX (бивалирудин или высокомолекулярный гепарин во время стентирования по поводу острого коронарного синдрома), количество сердечно-сосудистых событий, как и нежелательных явлений, не было выше в группе бивалирудина по сравнению с гепарином. Введение и отсутствие введения бивалирудина после чрескожного вмешательства не различались по количеству повторных реваскуляризации, тромбозов стента и суммарным событиям.

(По данным: *N Engl J Med*, 2015)

ИЗМЕНЕНИЯ ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА И ЭПИЗОДАМИ МЕРЦАНИЯ ПРЕДСЕРДИЙ

Адамян К. Г., Тунян Л. Г., Чилингарян А. Л.

Цель. Изучить параметры деформации левого предсердия (ЛП) для определения функциональности предсердий у лиц с диастолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) и хотя бы с одним известным эпизодом пароксизмального МП или персистентного МП с нормальными объемами предсердий.

Материал и методы. Проведено контролируемое исследование у 45 пациентов с диастолической дисфункцией ЛЖ и хотя бы с одним известным эпизодом пароксизмального (ПКМП) или персистентного мерцания предсердий (ПСМП) с нормальными объемами предсердий, путем изучения ЭхоКГ параметров максимальной деформации и других показателей ЛП для определения функциональности предсердий в условиях дисфункции ЛЖ.

Результаты. По данным исследования, у пациентов с синусовым ритмом и эпизодами ПКМП и ПСМП объемы ЛП и параметры максимальной деформации отличаются от таковых у здоровых лиц. При этих формах МП ЛП работает с большей перегрузкой. Пациенты с эпизодами ПКМП и ПСМП имеют, по данным 96ч. ЭКГ мониторингования, большее количество суправентрикулярных экстрасистол.

Заключение. У пациентов с МА параметры деформации ЛП отличаются между группами пациентов с ПКМП и ПСМП и являются более благоприятными при ПКМП.

Российский кардиологический журнал 2015, 11 (127): 9–12
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-11-9-12>

Ключевые слова: мерцание предсердий, деформация, диастолическая дисфункция.

НИИ кардиологии, Ереван, Армения.

Адамян К. Г. — академик Академии наук РА, член президиума Академии наук, президент Ассоциации кардиологов Армении, член президиума Ассоциации кардиологов СНГ, заслуженный деятель науки РА, лауреат Государственной премии РА в области науки и техники, основоположник и руководитель кардиологической службы Армении, заведующий кафедрой кардиологии постдипломного образования Ереванского государственного медицинского университета им. М. Гераци, главный консультант директора НИИ кардиологии, научный руководитель инфарктного отделения НИИ кардиологии, Тунян Л. Г.* —

к.м.н., научный сотрудник инфарктного отделения НИИ кардиологии, преподаватель кафедры кардиологии постдипломного образования Ереванского государственного медицинского университета им. М. Гераци, Чилингарян А. Л. — д.м.н., научный сотрудник инфарктного отделения НИИ кардиологии, руководитель рабочей группы по острым коронарным синдромам Армянской ассоциации кардиологов, преподаватель кафедры ЕРГМУ, преподаватель кафедры кардиологии постдипломного образования Ереванского государственного медицинского университета им. М. Гераци.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
lusine@tunyan.com

A — скорость предсердного сокращения, АД — артериальное давление, ВАФ — продолжительность активной функции ЛП, ВПМД — продолжительность резервуарной функции ЛП, ВПРФ — продолжительность проточной функции ЛП, ДД ЛЖ — диастолическая дисфункция левого желудочка, E — скорость раннего диастолического наполнения, E₁ — скорость движения латеральной части митрального кольца в фазу раннего диастолического наполнения, E₂ — скорость движения медиальной части митрального кольца в фазу раннего диастолического наполнения, ИМТ — индекс массы тела, ИОЛ-Пакт — индекс объема активного опорожнения ЛП, ИОЛПмакс — индексы резервуарного объема ЛП, ИОЛПмин — минимального объема ЛП индексы, ИОЛПобщ — индекс объема общего опорожнения ЛП, ИОЛПпо — индекс объема пассивного опорожнения ЛП, ИОЛПпр — индекс проточного объема, ИОЛПр — индексы проточного объема ЛП, КГ — контрольная группа, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, МДЛП — максимальная деформация (strain) ЛП, МП — мерцание предсердий, ПК — пароксизмальное МП, ПС — персистентное МП, ТГ — триглицериды, ФАО — фракция активного опорожнения ЛП, ФОЛП — фракция общего опорожнения ЛП, ФПО — фракция пассивного опорожнения ЛП, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Рукопись получена 17.06.2015

Рецензия получена 19.06.2015

Принята к публикации 26.06.2015

ECHOCARDIOGRAPHIC PARAMETERS OF THE LEFT ATRIUM IN DIASTOLIC DYSFUNCTION OF THE LEFT VENTRICLE AND EPISODES OF ATRIAL FIBRILLATION

Adamyan K. G., Tunyan L. G., Chilingaryan A. L.

Aim. To study the parameters of left atrium (LA) deformation for evaluation of left atrium deformation in diastolic dysfunction of the left ventricular (LV) and at least one known episode of paroxysmal AF or persisting AF with normal volumes of atriums.

Material and methods. The controlled study is performed in 45 patients with diastolic dysfunction of the LV and at least one known episode of paroxysmal (PXAF) or persisting (PSAF) atrial fibrillation with normal chambers volumes, by studying of EchoCG parameters of maximum deformation and other parameters of the LA for definition of atrial functioning in the conditions of LV dysfunction.

Results. By the data obtained in the study, in sinus rhythm patients and episodes of PXAF and PSAF, volumes of the LA and parameters of maximum deformity do differ from those in healthy individuals. Within these conditions LA works with more

overload. Patients with PXAF and PSAF have, by 96 h EXG monitoring, more supraventricular extrasystoles.

Conclusion. In AF patients the parameters of LA differ among the groups of patients with PSAF and PXAF and are more benign in PXAF.

Russ J Cardiol 2015, 11 (127): 9–12

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-11-9-12>

Key words: atrial fibrillation, deformity, diastolic dysfunction.

SRI of Cardiology, Erevan, Armenia.

Мерцание предсердий (МП) является независимым фактором смертности, заболеваемости и низкого качества жизни [1, 2]. МП является самой частой формой длительной аритмии, которая имеется у 1,0-1,5% населения с увеличением его встречаемости в будущем [3], что определяет МП как новую эпидемию.

И, хотя самой частой причиной возникновения МП является пожилой возраст, МП является многофакторной аритмией и многие патологические состояния с развитием диастолической дисфункции желудочков, перегрузки предсердий, воспалительных заболеваний могут привести к ее развитию [4]. Лечение основного заболевания часто не излечивает МП, и оно требует специфического, часто малоэффективного, лечения [5].

Пароксизмальная и персистентная формы МП имеют тенденцию к повторению и часто, протекая бессимптомно, переходят в постоянную форму, которая снижает функциональную способность сердца и увеличивает риск тромбоэмболий. Наличие надежных предикторов перехода двух форм МП в постоянную позволит установить более внимательное наблюдение за этими больными и обеспечит лучшую профилактику постоянной формы МП. Это особенно важно у лиц с определенной сердечно-сосудистой патологией, при которой МП может значительно снизить эффективность работы желудочков и привести к сердечной недостаточности, резко ухудшающей прогноз.

На сегодняшний день надежные предикторы возникновения МП при нормальных объемах предсердий отсутствуют. Мы провели исследование у лиц с диастолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) и хотя бы с одним известным эпизодом пароксизмального МП (ПКМП) или персистентного МП (ПСМП) с нормальными объемами предсердий, исследуя параметры деформации для определения функциональности предсердий в условиях дисфункции ЛЖ.

Материал и методы

В исследование включены 45 пациентов, из которых 23 с пароксизмальным и 22 — с персистентным МП, в возрасте 64 ± 7 лет, а также 45 здоровых лиц того же возраста в качестве контрольной группы.

Всем больным проведено эхокардиографическое исследование на аппарате GE Vivid 7 Dimension двумя исследователями, с вычислением межисследовательского отклонения всех показателей (среднее значение — $0,93 \pm 0,2$). Исследование проведено в парастернальной длинной и апикальной 2-х и 4-х камерной позициях. Все измерения были усреднены для трех сердечных циклов.

Скорость раннего диастолического наполнения и предсердного сокращения, а также E/A были вычислены по ДопплерКГ в апикальной 4-х камерной позиции на уровне смыкания митрального клапана, скорость движения латеральной (E_{m1}) и медиальной частей (E_{m2}) митрального кольца в фазу раннего диастолического наполнения, E_m как $(E_{m1} + E_{m2})/2$ и E/ E_m были вычислены тканевой ДопплерКГ в апикальной 4-камерной позиции.

ДД ЛЖ определялась как $E/A < 1,0$, время изоволюметрического расслабления > 80 мсек, время спада пика E > 280 мсек и $E/E_m > 10$.

Индексы резервуарного, проточного и минимального объемов левого предсердия (ЛП) были измерены в момент открытия митрального клапана (ИОЛПмакс), в начале зубца P (ИОЛПр) и во время закрытия митрального клапана (ИОЛПмин), соответственно.

Также вычислены индекс объема пассивного опорожнения ЛП (ИОЛПпо), как $ИОЛПмакс - ИОЛПр$, фракция пассивного опорожнения ЛП (ФПО), как $ИОЛПпо/ИОЛПмакс$, индекс проточного объема (ИОЛПпр), как $ИУОЛЖ - (ИОЛПмакс - ИОЛПмин)$, индекс объема активного опорожнения ЛП (ИОЛПакт), как $ИОЛПр - ИОЛПмин$, фракция активного опорожнения ЛП (ФАО), как $ИОЛПакт/ИОЛПр$, индекс объема общего опорожнения ЛП (ИОЛПобщ), как $ИОЛПмакс - ИОЛПмин$, фракция общего опорожнения ЛП (ФОЛП), как $ИОЛПобщ/ИОЛПмакс$.

Продолжительность резервуарной функции, как время до пика максимальной деформации ЛП (ВПМД), продолжительность проточной (ВПРФ) и активной (ВАФ) функций ЛП, ВПРФ/ВАФ, а также максимальная деформация (strain) ЛП (МДЛП) были измерены тканевой ДопплерКГ в режиме продольной деформации (longitudinal strain) в апикальной 4-х камерной позиции (рис. 1). Метки были установлены между средней и нижней частью межпредсердной перегородки, боковой стенки ЛП, передней и задней стенок ЛП. На каждой стенке измерялись два смежных сегмента с получением кривых ПДЛП. Полученные значения показателей 8 сегментов были усред-

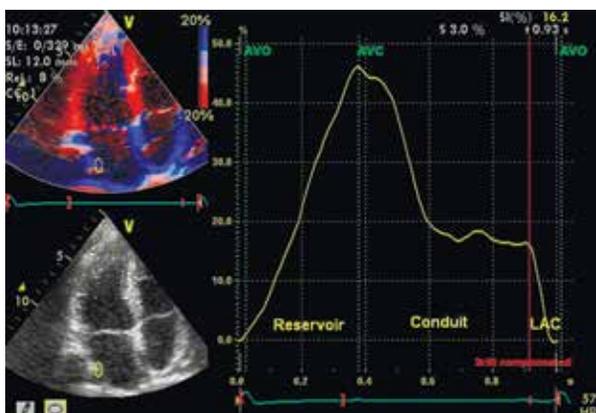


Рис. 1. Определение показателей продольной деформации левого предсердия.

Таблица 1

Показатели исследуемых групп пациентов

	ПКМП	ПСМП	КГ	р
Возраст	48±6	47±7	47±7	НД
Пол М/Ж	58/25	58/23	58/23	НД
Окружность талии (см)	88±7/75±5	89±5/71±4	89±5/71±4	НД
ИМТ (кг/м ²)	25±3	23±4	24±4	НД
Адсис (мм рт.ст.)	110±8	108±7	108±7	НД
АДдиаст (мм рт.ст.)	75±7	72±5	72±5	НД
ЧСС (уд./мин)	76±8	74±6	74±6	НД
Глюкоза (мг/дл)	90±8	87±6	87±6	НД
Общий холестерин (мг/дл)	181±23	179±21	179±21	НД
ЛПВП (мг/дл)	52±9	53±8	53±8	НД
ЛПНП (мг/дл)	115±21	113±20	113±20	НД
ТГ (мг/дл)	127±70	125±68	125±68	НД

Сокращения: НД — результаты недостоверны, ЧСС — частота сердечных сокращений, ИМТ — индекс массы тела, АД — артериальное давление, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ТГ — триглицериды, КГ — контрольная группа.

Таблица 3

Данные ЭКГ мониторингирования

	ПКМП	ПСМП	КГ	р
СЭС (час ⁻¹)	23/час	25/час	9/час	<0,001
ЖЭС (час ⁻¹)	5/час	7/час	6/час	НД
SDNN	97,15±32,36	95,18±31,27	96,25±31,32	НД
ЭИ (мин)	4	3	5	НД

Сокращения: СЭС — суправентрикулярная экстрасистолия, ЖЭС — желудочковая экстрасистолия, SDNN — показатель вариабельности сердечного ритма, ЭИ — эпизоды ишемии, КГ — контрольная группа.

нены. Измерения не учитывались, если угол измерения превышал 30 градусов.

Всем обследуемым проводилось 96-часовое ЭКГ мониторингирование для выявления аритмий и ишемии, а также определения вариабельности сердечного ритма.

Статистический анализ проведен по программе SPPS. Значения параметров представлены как $M \pm m$. Были применены тест Стьюдента (t) и U тест. Значение $p < 0,05$ было принято статистически достоверным.

Результаты

Пациенты с пароксизмальным и персистентным МП, а также контрольной группы имели одинаковые исходные характеристики (табл. 1)

Индексы объемов ЛП, находясь в пределах нормы [6], не отличались у пациентов с ПКМП и ПСМП, но достоверно отличались по сравнению с контрольной группой (табл. 2).

В группах ПКМП и ПСМП достоверное различие наблюдалось только в параметрах деформации ЛП.

Таблица 2

Структурные и функциональные показатели ЛП

	ПКМП	ПСМП	КГ	р
ИОЛПмакс (мл/м ²)	36,3±2,7	37,9±2,3	26,7±1,9	<0,05
ИОЛПр (мл/м ²)	28,3±1,7	29,7±2,0	18,1±1,8	<0,05
ИОЛПмин (мл/м ²)	13,7±1,9	12,8±1,9	8,6±1,1	<0,05
ИОЛПпо (мл/м ²)	8,3±1,6	7,4±1,7	13,9±1,3	<0,05
ИОЛПпр (мл/м ²)	21,4±4,3	21,8±4,6	22,0±5,1	НД
ИОЛПакт (мл/м ²)	12,8±1,3	13,1±1,5	9,3±0,6	<0,01
ИОЛПобщ (мл/м ²)	23,6±2,7	22,8±2,9	20,1±1,8	НД
ФПО (%)	22,7±3,1	20,1±2,8	52,4±6,3	<0,05
ФАО (%)	45,6±4,1	44,2±3,8	43±3,2	НД
ФОЛП (%)	65±7	61±4	75±9	НД
ВПМД (мсек)	472±65	474±65	493±72	<0,05
ВПРФ (мсек)	423±82	405±74*	462±85	<0,05
ВАФ (мсек)	98±22	119±19*	92±13	<0,05
ВПРФ/ВАФ	4,7±0,8	2,7±0,3**	5,7±1,2	<0,01
МДЛП (%)	15,4±3,0	15,7±3,3	19,6±5,7	<0,05

Примечание: * — $p < 0,05$ между группами с МП, ** — $p < 0,01$ между группами с МП.

Сокращения: ЛП — левое предсердие, ВАФ — продолжительность активной функции ЛП, ВПМД — продолжительность резервуарной функции ЛП, ВПРФ — продолжительность проточной функции ЛП, ИОЛПакт — индекс объема активного опорожнения ЛП, ИОЛПмакс — индексы резервуарного объема ЛП, ИОЛПмин — минимального объема ЛП индексы, ИОЛПобщ — индекс объема общего опорожнения ЛП, ИОЛПпо — индекс объема пассивного опорожнения ЛП, ИОЛПпр — индекс проточного объема, ИОЛПр — индексы проточного объема ЛП, КГ — контрольная группа, МДЛП — максимальная деформация (strain) ЛП, ФАО — фракция активного опорожнения ЛП, ФОЛП — фракция общего опорожнения ЛП, ФПО — фракция пассивного опорожнения ЛП.

Соотношение ВПРФ/ВАФ было наиболее достоверным параметром.

ЭКГ мониторингирование в течение 96 часов выявило достоверно большее число суправентрикулярных экстрасистол в обеих группах с МП по сравнению с контролем. Остальные параметры во всех группах не отличались (табл. 3).

Обсуждение

МП является самой частой формой аритмии и причиной одной трети госпитализаций по поводу нарушений сердечного ритма и повышающей риск инсульта в пять раз [7].

Несмотря на известные факторы риска МП, такие как артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, сахарный диабет, возраст, гипертиреозидизм, [7], она может возникнуть спонтанно, без известных на сегодняшний день предикторов, и быть непосредственной причиной смерти [8].

В данном исследовании изучали структурно-функциональные изменения ЛП у пациентов с диастолической дисфункцией ЛЖ, ПКМП и ПСМП, в сравнении со здоровыми индивидами того же возраста.

По нашим данным, объемы ЛП у пациентов с ПКМП и ПСМП отличались от таковых контроль-

ной группы. Объемы ЛП не отличались между группами пациентов с МП. Это может быть объяснено наличием диастолической дисфункции ЛЖ, а также определенным ремоделированием ЛП после эпизодов МП. Наши данные подтверждают многие исследования, указывающие на то, что, несмотря на наличие синусового ритма, у пациентов с преходящими эпизодами МП максимальный и минимальный объемы ЛП повышены [9-11], что, в свою очередь, является фактором риска последующих эпизодов МП [12, 13]. ИОЛПпо и ФПО были больше в контрольной группе, что указывает на лучшее опорожнение ЛП в диастолу ЛЖ в условиях отсутствия диастолической дисфункции. ИОЛПакт был выше у пациентов с эпизодами МП, что указывает на более активную работу ЛП в фазу предсердного сокращения для обеспечения адекватного наполнения ЛЖ, недостаточно наполненного в раннюю диастолу из-за наличия диастолической дисфункции. ИОЛПр был больше у пациентов с МП опять-таки из-за неполного опорожнения ЛЖ, что, в свою очередь, повышает постнагрузку ЛП. Повышенная постнагрузка и повышенная сократимость ЛП в позднюю диастолу создают условия ее хронической перегрузки.

По данным нашего исследования, параметры деформации ЛП были единственными отличающимися показателями между группами пациентов с ПКМП и ПСМП. ВПМД, ВПРФ, ВАФ и ВПРФ/ВАФ достоверно отличались у пациентов обеих групп по сравнению с контрольной группой. Однако ВПРФ было выше в группе с ПКМП по сравнению с ПСМП,

что указывает на более короткую проточную фазу у пациентов с ПСМП. ВАФ было ниже в группе ПСМП по сравнению с ПКМП, что, по-видимому, указывает на наличие более слабой работы ЛП у пациентов с ПСМП. ВПРФ/ВАФ был самым достоверно отличающимся показателем между группами ПКМП и ПСМП и был выше в группе ПКМП, что указывает на меньшее значение сокращения ЛП для наполнения ЛЖ.

Наши данные позволяют предположить, что у пациентов с эпизодами ПСМП, несмотря на наличие синусового ритма, ЛП работает в условиях большей перегрузки по сравнению с пациентами с ПКМП.

Данные 96-часового ЭКГ мониторинга не выявили в группах наличие МП. Однако в группах с ПКМП и ПСМП количество суправентрикулярных экстрасистол было достоверно выше по сравнению с контрольной группой. Количество желудочковых экстрасистол, вариабельность сердечного ритма и эпизоды ишемии были одинаковы во всех группах.

Заключение

У пациентов с синусовым ритмом и эпизодами ПКМП и ПСМП объемы ЛП отличаются от таковых у здоровых лиц. При этих формах МП ЛП работает с большей перегрузкой.

Пациенты с эпизодами ПКМП и ПСМП имеют большее количество суправентрикулярных экстрасистол. Параметры деформации ЛП отличаются между группами пациентов с ПКМП и ПСМП и являются более благоприятными при ПКМП.

Литература

1. Thrall G, Lane D, Carroll D, et al. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med* 2006; 119:448.
2. Heeringa J, van der Kuip D, Hofman A, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006; 27: 949-53
3. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 2007; 28: 2803-17.
4. Schnabel R, Sullivan L, Levy D, et al. Development of a risk score for atrial fibrillation (Framingham Heart Study): a community-based cohort study. *Lancet* 2009; 373: 739-45.
5. Rivero-Ayerza M, Scholte op Reimer W, Lenzen M, et al. New-onset atrial fibrillation is an independent predictor of in-hospital mortality in hospitalized heart failure patients: results of the EuroHeart Failure Survey. *European Heart Journal*; 2008 29, 1618-24 doi:10.1093/eurheartj/ehn217
6. Aune E, Baekkevar M, Roislien J, et al. Normal reference ranges for left and right atrial volume indexes and ejection fractions obtained with real-time three-dimensional echocardiography. *European Journal of Echocardiography*; 2009, 10, 738-44.
7. Fuster V, Ryden L, Cannom D, et al. ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *Circulation*. 2006; 114(7): e257-354.
8. Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Health Statistics. Multiple Cause of Death File (1999-2004). 2007 CDC WONDER. Series 20 No. 2J.
9. Abhayaratna W, Seward J, Appleton C. Left atrial size: physiologic determinants and clinical applications. *J Am Coll Cardiol*. 47; 2006: 2357-63.
10. Schoonderwoerd BA, van Gelder IC. Electrical and structural remodeling: role in the genesis and maintenance of atrial fibrillation. *Prog Cardiovasc Dis*. 48; 2005: 153-68.
11. Neuberger H, Mewis C, Verheule S, et al. Management of atrial fibrillation in patients with heart failure// *Eur Heart J* 2007; 28: 2558-77.
12. Leung D, Boyd A, Ng A, et al. Echocardiographic evaluation of left atrial size and function: current understanding, pathophysiologic correlates, and prognostic implications. *Am Heart J* 2008; 156: 1056-64.
13. Suzuki S, Sagara K, Otsuka T, et al. Usefulness of frequent supraventricular extrasystoles and a high CHADS2 score to predict first-time appearance of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2013 Jun 1; 111(11): 1602-7.

ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ ПРИ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ И НА РАБОТАЮЩЕМ СЕРДЦЕ

Рубаненко О. А.¹, Фатенков О. В.¹, Хохлунов С. М.^{1,2}

Цель. Оценить распространенность послеоперационной фибрилляции предсердий (ПОФП) при проведении коронарного шунтирования (КШ) в условиях искусственного кровообращения (ИК) или на работающем сердце.

Материал и методы. Обследовано 469 больных ишемической болезнью сердца, поступивших для проведения КШ. Пациенты разделены на 2 группы: в 1 группе (389 пациентов, 77% — мужчины, средний возраст — 61,1±8,0 лет) КШ проводилось в условиях ИК, во 2 группе — на работающем сердце (80 пациентов, 80% — мужчины, средний возраст — 58,4±8,0 лет).

Результаты. В раннем послеоперационном периоде ФП возникла у 17,7% пациентов в 1 группе, у 7,5% — во 2 группе. При многофакторном анализе отношение шансов для времени пережатия аорты более 36 минут составило 1,8 (95% ДИ, 1,0-3,3, p=0,04), для времени ишемии более 19 минут — 2,0 (95% ДИ, 1,1-3,8, p=0,02), для возраста более 59 лет — 2,7 (95% ДИ, 1,5-5,0, p=0,001), для передне-заднего размера левого предсердия более 39 мм — 3,7 (95% ДИ, 2,1-6,4, p<0,0001), при ФВ ЛЖ менее 55% — 1,8 (95% ДИ, 1,1-3,2, p=0,03). В то же время отношение шансов для времени ИК более 56 минут составило 1,4 (95% ДИ, 0,6-3,1, p=0,4) и значение p стало недостоверным.

Заключение. В нашей работе показана большая распространенность ПОФП при проведении КШ с использованием ИК по сравнению с операцией на работающем сердце. Значимыми показателями, определяющими возникновение аритмии, явились возраст, передне-задний размер ЛП, ФВ ЛЖ, время пережатия аорты и ишемии.

Российский кардиологический журнал 2015, 11 (127): 13–17

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-11-13-17>

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, коронарное шунтирование, искусственное кровообращение, работающее сердце.

¹ГБОУ ВПО Самарский государственный медицинский университет МЗ РФ, Самара; ²ГБУЗ Самарский областной клинический кардиологический диспансер, Самара, Россия.

Рубаненко О. А.* — к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии, Фатенков О. В. — д.м.н., зав. кафедрой факультетской терапии, доцент, Хохлунов С. М. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии и кардиохирургии ИПО, главный врач.

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

ИК — искусственное кровообращение, КШ — коронарное шунтирование, ПОФП — послеоперационная фибрилляция предсердий, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ФП — фибрилляция предсердий, ЛП — левое предсердие, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ДИ — доверительный интервал, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ИМТ — индекс массы тела, ф.кл. — функциональный класс, иАПФ/АРА — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/антагонисты рецепторов ангиотензина II, КСР ЛЖ — конечно-систолический размер левого желудочка, КДР ЛЖ — конечно-диастолический размер левого желудочка, КСО ЛЖ — конечно-систолический объем левого желудочка, КДО ЛЖ — конечно-диастолический объем левого желудочка, ЗС ЛЖ — задняя стенка левого желудочка, МЖП — межжелудочковая перегородка, ПЖ — правый желудочек, ЛКА — левая коронарная артерия, СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

Рукопись получена 02.06.2015

Рецензия получена 24.08.2015

Принята к публикации 31.08.2015

ATRIAL FIBRILLATION IN CARDIOVASCULAR INTERVENTIONS IN ON-PUMP AND OFF-PUMP REGIMENS

Rubanenko O. A.¹, Fatenkov O. V.¹, Khokhlunov S. M.^{1,2}

Aim. To evaluate the prevalence of post-operation atrial fibrillation (POAF) in coronary artery bypass (CBG) on-pump or off-pump regimens.

Material and methods. Totally, 469 patients studied with ischemic heart disease admitted for CBG (389 patients, 77% — males, mean age — 61,1±8,0 y.) had on-pump CBG, and 2nd group — off-pump (80 patients, 80% — males, mean age — 58,4±8,0 y.).

Results. In early post-operation period AF developed in 17,7% of patients in the 1st group, in 7,5% in the 2nd. Multifactor analysis showed the odds ratio for the aorta clumping time more than 36 mins as 1,8 (95% CI, 1,0-3,3, p=0,04), for ischemia time more than 19 mins — 2,0 (95% CI, 1,1-3,8, p=0,02), for the age more than 59 y. — 2,7 (95% CI, 1,5-5,0, p=0,001), for the front-back size of the left atrium more than 39 mm — 3,7 (95% CI, 2,1-6,4, p<0,0001), for the LVEF less than 55% — 1,8 (95% CI, 1,1-3,2, p=0,03). However the odds ratio for cardiopulmonary bypass more than 56 mins was 1,4 (95% CI, 0,6-3,1, p=0,4) and "p" value got non-significant.

Conclusion. In our study we showed higher prevalence of POAF in CBG as on-pump comparing to off-pump regimen. The most valuable parameter predetermining arrhythmia development were age, front-back size of the left atrium, LVEF, duration of aorta clumping and duration of ischemia.

Russ J Cardiol 2015, 11 (127): 13–17

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-11-13-17>

Key words: atrial fibrillation, coronary bypass grafting, cardiopulmonary bypass, on-pump and off-pump coronary bypass.

¹SBEI HPE Samara State Medical University of the Healthcare Ministry, Samara;

²SBHI Samara Region Clinical Cardiological Dispensary, Samara, Russia.

Исследования показывают, что два метода реваскуляризации миокарда (в условиях искусственного кровообращения (ИК) или на работающем сердце без ИК) отличаются различной частотой смертности и инвалидизации пациентов, особенно при

наличии высокого риска [1]. Вышеуказанные исходы часто обусловлены развитием послеоперационных осложнений — таких, как когнитивные нарушения, почечная недостаточность и кровопотеря, определяющих различные сроки длительно-

сти искусственной вентиляции легких и продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии [2].

В большинстве предыдущих исследований было подтверждено, что коронарное шунтирование (КШ) на работающем сердце является безопасным альтернативным способом реваскуляризации миокарда [3]. Предполагалось, что выполнение КШ без использования ИК может снизить риск развития послеоперационных осложнений. Между тем, операции на работающем сердце отличаются технической сложностью, обусловленной неблагоприятными условиями динамической нестабильности операционного поля и сохраненным кровотоком в коронарных артериях, а также трудностями в позиционировании сердца при некоторых вариантах его анатомии [4].

В литературе существуют противоречивые сведения о безопасности применения ИК. Так, некоторые исследования показали преимущества операции с использованием ИК в разных возрастных группах и с различными сопутствующими заболеваниями [3], либо не выявили каких-либо отрицательных последствий в связи с ИК [1], в то время как по данным других авторов следует, что такой подход связан со значительными осложнениями — такими как легочные функциональные изменения, в частности, с повышением проницаемости легочных капилляров, что может привести к развитию острого респираторного дистресс-синдрома, дисбалансу газового состава артериальной крови [5], увеличения случаев инсульта [6].

Кроме того, актуальным остается вопрос о влиянии ИК на риск возникновения послеоперационной фибрилляции предсердий (ПОФП), поскольку данное нарушение ритма увеличивает частоту развития инсульта, способствует прогрессированию сердечной недостаточности, ухудшает качество жизни. Имеющиеся в литературе данные немногочисленны и противоречивы, что обуславливает необходимость проведения исследований, направленных, в том числе, на поиск факторов, ассоциируемых с развитием ПОФП у данной категории пациентов.

Цель работы — оценить распространенность ПОФП при проведении КШ в условиях ИК или на работающем сердце без использования ИК.

Материал и методы

В исследование включено 469 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), последовательно поступившие для выполнения операции КШ в Самарский областной кардиологический диспансер в период с 15.01.2013 по 29.03.2015гг.

Критерии исключения: острые состояния ИБС, пороки сердца, выраженные нарушения функции печени и почек, онкологические заболевания, острое нарушение мозгового кровообращения, коагулопатии.

Всем больным выполнялось стандартное предоперационное обследование, включавшее лабораторные и инструментальные методы исследования. Эхокардиография проводилась на аппаратах Logiq — 5 и 7 (США) в М-, В- и D- режимах. Регистрация эпизодов ФП в раннем послеоперационном периоде осуществлялась при мониторном наблюдении в палатах отделения реанимации и интенсивной терапии и с помощью регистрации ЭКГ в 12 стандартных отведениях.

Пациенты были разделены на 2 группы: в 1 группе (389 пациентов, 77% мужчин, средний возраст — $61,1 \pm 8,0$ лет) КШ проводилось стандартным доступом срединной стернотомии в условиях ИК и антеградной кардиopleгии через корень аорты с постоянной кровяной антеградной перфузией, во 2 группе — на работающем сердце без ИК (80 пациентов, 80% мужчин, средний возраст — $58,4 \pm 8,0$ лет).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.1. Оценка полученных данных произведена методами непараметрической статистики ввиду неподчинения данных закону нормального распределения. Среди методов непараметрической статистики использовался критерий U Манна-Уитни. Для расчета отношения шансов использовался метод бинарной логистической регрессии. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

В раннем послеоперационном периоде ФП возникла у 17,7% пациентов в 1 группе, и у 7,5% — во 2 группе.

Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Распространенность ПОФП в 1 группе была значимо выше, чем во 2 группе. Пациенты, подвергшиеся КШ с использованием ИК, были достоверно старше по сравнению с больными, оперированными на работающем сердце ($61,1 \pm 8,0$ лет против $58,4 \pm 8,0$, $p = 0,006$). При сравнении групп не выявлено различий по клиническим характеристикам. Среди эхокардиографических показателей достоверно отличались передне-задний размер левого предсердия (ЛП) и ФВ ЛЖ. В 1 группе ЛП был больше, а ФВ ЛЖ ниже, чем во 2 группе ($39,3 \pm 4,6$ мм против $36,9 \pm 3,5$ мм, $p < 0,001$ и $58,1 \pm 8,7\%$ против $60,8 \pm 8,4\%$, $p = 0,01$, соответственно). Количество шунтов среди больных, подвергавшихся КШ с использованием ИК, было достоверно больше по сравнению с больными, оперированными на работающем сердце ($2,8 \pm 0,8$ против $1,3 \pm 0,6$, $p < 0,001$). У больных 1 группы время пережатия аорты, ИК и ишемии составили $37,5 \pm 13,7$ мин, $63,0 \pm 18,6$ мин и $15,6 \pm 9,3$ мин, соответственно. Из лабораторных показателей обращает внимание значимое снижение эритроцитов ($3,8 \pm 0,48 \times 10^{12}/л$ против $4,2 \pm 0,83 \times 10^{12}/л$, $p < 0,001$) и гемоглобина

Таблица 1

Клинико-инструментальная и хирургическая характеристика пациентов (M±m)

	I группа (n=389)	II группа (n=80)	p
Мужчины, n (%)	301 (77,0%)	64 (80,0%)	0,491
Возраст, лет	61,1±8,0	58,4±8,0	0,006
Курение, n (%)	284 (73,0%)	55 (69,0%)	0,165
ИМТ >30, n (%)	265 (68,0%)	46 (57,0%)	0,055
Функциональный класс стенокардии			
I ф.кл.	34 (8,7%)	4 (5%)	0,07
II ф.кл.	93 (23,9%)	26 (32,5%)	0,245
III ф.кл.	246 (63,2%)	47 (58,8%)	0,37
IV ф.кл.	16 (4,1%)	3 (3,8%)	0,16
Перенесенный инфаркт миокарда, n (%)	276 (71,0%)	56 (70,0%)	0,334
Артериальная гипертензия, n (%)	356 (92,0%)	68 (85,0%)	0,468
Функциональный класс ХСН			0,812
I ф.кл.	0 (0%)	0 (0%)	1,0
II ф.кл.	369 (94,8%)	74 (92,5%)	0,33
III ф.кл.	20 (5,2%)	6 (7,5%)	0,28
IV ф.кл.	0 (0%)	0 (0%)	1,0
Сахарный диабет, n (%)	85 (22,0%)	11 (13,8%)	0,09
Нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, n (%)	9 (3,2%)	2 (4,0%)	0,08
Атеросклероз артерий н/к, n (%)	105 (27,0%)	42 (52,5%)	0,052
Патология дыхательной системы*, n (%)	57 (14,7%)	14 (17,5%)	0,324
Заболевания щитовидной железы**, n (%)	9 (2,3%)	1 (1,3%)	0,06
Медикаментозная терапия до операции			
бета-адреноблокаторы, n (%)	361 (93%)	75 (94%)	0,256
иАПФ/АРА, n (%)	346 (89%)	73 (91%)	0,248
антагонисты кальция, n (%)	27 (7%)	2 (3%)	0,325
нитраты, n (%)	171 (44%)	32 (40%)	0,453
диуретики, n (%)	58 (15%)	6 (7%)	0,09
статины, n (%)	319 (82%)	64 (80%)	0,286
ацетилсалициловая кислота, n (%)	385 (99%)	80 (100%)	0,47
клопидогрел, n (%)	38 (9,8%)	60 (75,0%)	0,001
Передне-задний размер ЛП, мм	39,3±4,6	36,9±3,5	<0,001
ФВ ЛЖ, %	58,1±8,7	60,8±8,4	0,01
КСР ЛЖ, мм	36,7±7,4	33,8±6,1	0,06
КДР ЛЖ, мм	53,5±6,7	51,4±5,4	0,06
КСО ЛЖ, мл	58,9±28,0	49,5±19,8	0,08
КДО ЛЖ, мл	125,6±42,6	113,7±34,2	0,23
ЗС ЛЖ, мм	10,9±1,7	10,0±2,6	0,055
МЖП, мм	10,8±1,9	10,2±1,7	0,134
Размер ПЖ, мм	28,1±3,2	27,8±2,7	0,57
Давление в легочной артерии	27,6±6,4	26,5±6,0	0,244
Ствол ЛКА ≥50%	59 (15,2%)	9 (11,3%)	0,17
Количество шунтов	2,8±0,8	1,3±0,6	<0,001
Время ИК, мин	63,0±18,6	-	<0,05
Время пережатия аорты, мин	37,5±13,7	-	<0,05
Время ишемии, мин	15,6±9,3	-	<0,05
Креатинин, мкмоль/л	104,3±23,0	103,1±26,7	0,691
СКФ	65,6±15,9	74,0±9,6	0,37
Калий, ммоль/л	4,7±0,9	4,0±0,3	0,265
Эритроциты после операции, x10 ¹² /л	3,8±0,48	4,2±0,83	<0,001
Гемоглобин после операции, г/л	115,2±14,7	127,4±21,0	0,007
Фибриноген после операции, г/л	4,7±1,3	5,6±1,7	0,007
ПОФП	69 (17,7%)	6 (7,5%)	0,02
Количество койко-дней	21,1±7,3	19,5±4,9	0,025

Примечание: * — хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, ** — диффузно-узловой зоб, гипотиреоз, тиреотоксикоз, эутиреоз, хронический аутоиммунный тиреоидит.

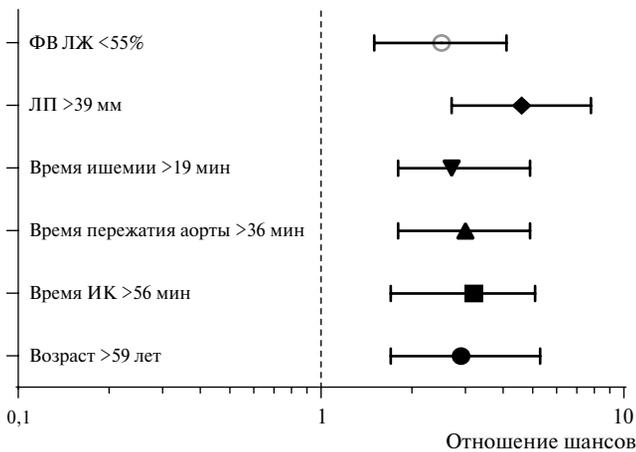


Рис. 1. Параметры, влияющие на развитие ПОФП (однофакторный анализ).

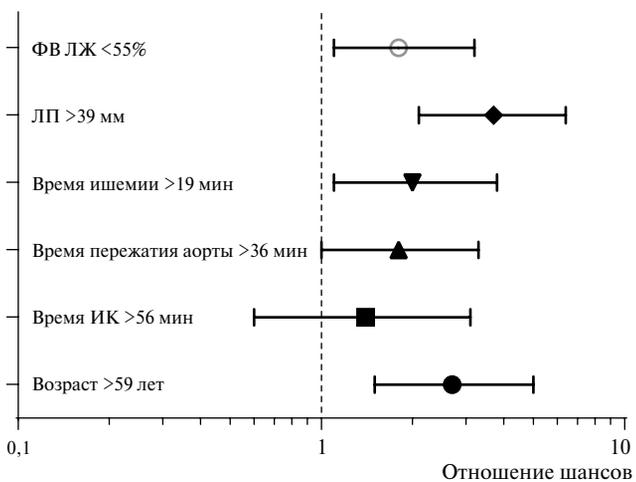


Рис. 2. Параметры, влияющие на развитие ПОФП (многофакторный анализ).

(115,2±14,7 г/л против 127,4±21,0, p=0,007) в 1 группе и повышение фибриногена во 2 группе (5,6±1,7 г/л против 4,7±1,3 г/л, p=0,007).

При проведении однофакторного регрессионного анализа, включающего показатели, достоверно различающиеся между группами пациентов, отношение шансов развития ФП в послеоперационном периоде КШ для возраста более 59 лет составило 2,9 (95% ДИ, 1,7-5,3, p=0,0001), размера ЛП более 39 мм — 4,6 (95% ДИ, 2,7-7,8, p<0,0001), для ФВ ЛЖ менее 55% — 2,5 (95% ДИ, 1,5-4,1, p=0,0005), для времени ИК более 56 минут — 3,2 (95% ДИ, 1,7-5,1, p<0,001), времени пережатия аорты более 36 минут — 3,0 (95% ДИ, 1,8-4,9, p<0,0001), для времени ишемии более 19 минут — 2,7 (95% ДИ, 1,8-4,9, p=0,001) (рис. 1).

После выполнения многофакторного анализа (рис. 2) предсказательная ценность сохранилась для следующих параметров: возраста более 59 лет — 2,7 (95% ДИ, 1,5-5,0, p=0,001), размера левого предсердия более 39 мм — 3,7 (95% ДИ, 2,1-6,4, p<0,0001),

ФВ ЛЖ менее 55% — 1,8 (95% ДИ, 1,1-3,2, p=0,03), времени пережатия аорты более 36 минут — 1,8 (95% ДИ, 1,0-3,3, p=0,04), для времени ишемии более 19 минут — 2,0 (95% ДИ, 1,1-3,8, p=0,02). В то же время для времени ИК более 56 минут — 1,4 (95% ДИ, 0,6-3,1, p=0,4) значение p стало недостоверным.

Обсуждение

В настоящее время выполнение операции КШ в условиях ИК, как известно, имеет свои достоинства и недостатки. К недостаткам данного метода можно отнести фактор гипотермии, который является агрессивным фактором реваскуляризации миокарда: на фоне ИК изменяется проницаемость мембран миокардиальных клеток в ответ на гуморальные факторы, активируемые при хирургическом воздействии и повреждении при канюляции предсердий [4]. Негативное воздействие ИК проявляется большей частотой развития ПОФП по сравнению с оперативным вмешательством на работающем сердце, чему и посвящено проведенное исследование.

В нашей работе распространенность ПОФП составила 17,7% при операции с использованием ИК и 7,5% — на работающем сердце, что подтверждается данными других авторов [1]. В то же время Altarabsheh SE, et al. указывает на отсутствие достоверных различий в частоте новых случаев ФП между группами на ИК и без такового у больных в возрасте 80 лет [2]. В работе Moller CH, et al. показано, что на работающем сердце меньше частота возникновения ПОФП по сравнению с использованием ИК, однако при анализе минимальных квантилей, оцениваемый показатель значимо не различался [4]. Roscitano A, et al. продемонстрировал, что в сравниваемых группах частота возникновения ПОФП была сопоставима [8].

Учитывая большую встречаемость ПОФП в группе пациентов с ИК, нами проводился поиск предикторов развития аритмии. В нашей работе не выявлено достоверных различий по клиническим характеристикам пациентов, что совпадает с другими исследованиями [4, 13]. В то же время в исследовании Piccini JP, et al. выявлена корреляция между IV функциональным классом ХСН и ПОФП [9]. Но среди обследуемых нами пациентов ХСН IV функционального класса не встречалась. Больные 1 группы были старше, при этом одно- и многофакторный анализ показал существенный вклад возраста в развитие ПОФП, что согласуется с другими авторами [10].

По данным нашего исследования, среди оцениваемых эхокардиографических показателей ФВ ЛЖ и передне-задний размер ЛП показали значимые различия между группами пациентов. При проведении бинарной логистической регрессии указанные параметры вносили вклад в развитие ПОФП, что подтверждено другими данными [11] и отличается от резуль-

татов Ashes CM, et al., где выявлено негативное влияние только диастолической дисфункции на развитие ПОФП, а также от работы Shimony A, et al., который, наряду с увеличенным индексом объема ЛП, показал значимое влияние измененного индекса работы миокарда правого желудочка [12].

Нами продемонстрировано, что у пациентов в группе КШ на аппарате ИК среднее количество шунтов оказалось достоверно больше, чем в группе на работающем сердце, что показано Kara I, et al. [13], и отличает наши данные от работы Roscitano A, et al. [8], в которой не выявлено достоверных различий при разных методах реваскуляризации. Однако количество шунтов при операции КШ, по нашим данным, не оказывает значимого влияния на риск развития ПОФП.

Из изучаемых хирургических показателей длительное пережатие аорты и ишемия способствуют увеличению частоты возникновения ФП после реваскуляризации миокарда, что выявлено Bidar E, et al. [14]. В тоже время Kaw R, et al. показали, что наряду со вре-

менем пережатия аорты время ИК достоверно коррелировало с риском развития ПОФП, но в нашей работе вышеуказанное положение не подтвердилось [15].

В проведенном исследовании в группе кардиохирургических вмешательств с использованием ИК продолжительность койко-дней была значимо больше по сравнению с группой на работающем сердце, что согласуется с данными Kara I, et al. [13] и отличается от работы Davoodi S, et al. [1], где не было показано достоверной разницы между пациентами по количеству койко-дней.

Заключение

У пациентов с ишемической болезнью сердца, подвергающихся КШ, проведение операции в условиях искусственного кровообращения достоверно ассоциировалось с более частым возникновением ПОФП, независимыми предикторами которой являлись возраст, размер левого предсердия, фракция выброса левого желудочка, время пережатия аорты и ишемии.

Литература

1. Davoodi S, Karimi A, Ahmadi SH, et al. Early outcome of off-pump versus on-pump coronary revascularization. *Pan Afr Med J* 2014; 17: 309.
2. Altarabsheh SE, Deo SV, Rababa'h AM, et al. Off-Pump Coronary Artery Bypass Reduces Early Stroke in Octogenarians: A Meta-Analysis of 18,000 Patients. *Ann Thorac Surg*. 2015; 99(5): 1568-75.
3. Chaudhry UA, Harling L, Rao C, et al. Off-pump versus on-pump coronary revascularization: meta-analysis of mid- and long-term outcomes. *Ann Thorac Surg*. 2014; 98(2): 563-72.
4. Moller CH, Steinbrüchel DA. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting. *Curr Cardiol Rep*. 2014; 16(3): 455.
5. Huffmyer JL, Groves DS. Pulmonary complications of cardiopulmonary bypass. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2015; 29(2): 163-75.
6. Takagi H, Watanabe T, Mizuno Y, et al. A meta-analysis of large randomized trials for mid-term major cardio- and cerebrovascular events following off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2014; 18(4): 522-4.
7. Wang J, Gu C, Gao M, et al. Comparison of the incidence of postoperative neurologic complications after on-pump versus off-pump coronary artery bypass grafting in high-risk patients: A meta-analysis of 11 studies. *Int J Cardiol*. 2015; 185: 195-7.
8. Roscitano A, Benedetto U, Capuano F, et al. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass: does number of grafts performed represent a selection bias in comparative studies? Results from a matched cohort comparison. *Ital Heart J*. 2005; 6(9): 740-4.
9. Piccini JP, Zhao Y, Steinberg BA, et al. Comparative effectiveness of pharmacotherapies for prevention of atrial fibrillation following coronary artery bypass surgery. *Am J Cardiol*. 2013; 112(7): 954-60.
10. Tatsuiishi W, Adachi H, Murata M, et al. Postoperative hyperglycemia and atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery. *Circ J*. 2015; 79(1): 112-8.
11. Gungor H, Eryilmaz U, Akgullu C, et al. Preoperative poor coronary collateral circulation can predict the development of atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery. *Coron Artery Dis*. 2013; 24(7): 572-6.
12. Shimony A, Afilalo J, Flynn AW, et al. Usefulness of right ventricular dysfunction to predict new-onset atrial fibrillation following coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol*. 2014; 113(6): 913-8.
13. Kara I, Cakalagaoglu C, Ay Y, Al Salehi S, et al. Reoperative coronary artery bypass surgery: the role of on-pump and off-pump techniques on factors affecting hospital mortality and morbidity. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2013; 19(6): 435-40.
14. Bidar E, Maesen B, Nieman F, et al. A prospective randomized controlled trial on the incidence and predictors of late phase post-operative atrial fibrillation up to 30 days and the preventive value of bi-atrial pacing. *Heart Rhythm*. 2014; 11(7): 1156-62.
15. Kaw R, Hernandez AV, Masood I, et al. Short- and long-term mortality associated with new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011; 141(5): 1305-12.

МОРФОЛОГИЯ ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ МИОКАРДА ПРИ ПОСТИНФАРКТНОЙ АНЕВРИЗМЕ И ЖЕЛУДОЧКОВОЙ ТАХИКАРДИИ

Бабокин В. Е.¹, Роговская Ю. В.^{2,3}, Шипулин В. М.², Баталов Р. Е.^{2,3}, Попов С. В.²

Цель. Изучение морфологии миокарда левого желудочка (ЛЖ) в зонах с нарушениями проведения электрического потенциала у больных с постинфарктной аневризмой сердца и желудочковой тахикардией.

Материал и методы. Произведено микроскопическое и морфометрическое исследование 78 фрагментов миокарда ЛЖ, полученных во время хирургической реконструкции ЛЖ из зон с различной электрической проводимостью от 19 больных с постинфарктным ремоделированием ЛЖ и хронической сердечной недостаточностью. Для определения электрической проводимости всем больным было выполнено электрофизиологическое исследование сердца. В зонах с нормальной электрической проводимостью (1 группа) величина электрического потенциала была более 1,5 мВ, в переходной зоне (2 группа) — 0,5-1,5 мВ, в зоне «электрического рубца» — менее 0,5 мВ (3 группа). Зона с нулевым значением электрического потенциала составила 4 группу.

Результаты. Во фрагментах миокарда из переходной зоны и зоны «электрического рубца» по сравнению с участками миокарда с нормальными значениями электрического потенциала отмечались более выраженный склероз эндокарда и миокарда, атрофия и дегенеративные изменения кардиомиоцитов. В зоне «электрического рубца» отмечалась большая выраженность описанных изменений, чем в переходной зоне. Участки миокарда с нулевым значением электрического потенциала отличались от участков с нормальным и низким значением электрического потенциала более выраженным жировым замещением миокарда.

Заключение. Переход от нормального электрического потенциала к электрическому рубцу определяют выраженность фиброза эндокарда, фиброза и липоматоза миокарда, дегенеративных изменений кардиомиоцитов.

Ключевые слова: электрофизиологическое исследование, постинфарктное ремоделирование миокарда, аритмия.

¹ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва; ²НИИ Кардиологии, Томск; ³Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск, Россия.

Бабокин В. Е.* — к.м.н., руководитель кардиохирургического отделения, Роговская Ю. В. — к.м.н., зав. патологоанатомическим отделением, с.н.с. лаборатории трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины, Шипулин В. М. — д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, руководитель отделения сердечно-сосудистой хирургии, Баталов Р. Е. — к.м.н., с.н.с. отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, н.с. лаборатории трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины, Попов С. В. — д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, руководитель отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): babokin@bk.ru

АЛЖ — аневризма левого желудочка, ВС ЭФИ — внутрисердечное электрофизиологическое исследование сердца, ЗДП — зона двойного потенциала, ЗЗП — зона замедленного проведения, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛЖ — левый желудочек сердца, ФВ — фракция выброса, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 19.10.2015

Рецензия получена 21.10.2015

Принята к публикации 27.10.2015

Российский кардиологический журнал 2015, 11 (127): 18–22

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-11-18-22>

THE MORPHOLOGY OF ELECTROPHYSIOLOGICAL DISORDERS OF MYOCARDIUM IN POSTINFARCTION ANEURYSM AND VENTRICULAR TACHICARDIA

Babokin V. E.¹, Rogovskaya Yu. V.^{2,3}, Shipulin V. M.², Batalov R. E.^{2,3}, Popov S. V.²

Aim. To study morphology of the left ventricle (LV) myocardium in zones with disordered conduction of electrical potential in patients with post infarction aneurysm of the heart and ventricular tachycardia.

Material and methods. The microscopic and morphometric investigations performed of 78 fragments of LV myocardium, obtained during LV reconstruction from zones with different electrical conductivity, from 19 patients with post infarction LV remodeling and chronic heart failure. For electrical conductivity all patients underwent electrophysiological study of the heart. In the zones with normal conduction (1 group) the value of electrical potential was more than 1,5 mV, in transient zone (2 group) — 0,5-1,5 mV, in «electrical scar» zone — less than 0,5 mV (3 group). The zone with zero value of electrical potential got to the 4th group.

Results. In transient zone of myocardium pieces and «electrical scar» zone, comparing to those from normal electrical potential, there were more significant sclerosis of endocardium and myocardium, atrophy and degeneration of cardiomyocytes. In «electrical scar» zone there was more significant value of these

changes than in transitory zone. Areas of myocardium with zero value of the potential differed from the zones with normal and low values of electrical potential by more significant replacement of myocardium by fat tissue.

Conclusion. Transition from normal electrical potential to electrical scar do determine the severity of endocardial fibrosis, and myocardial lipomathosis, degeneration of cardiomyocytes.

Russ J Cardiol 2015, 11 (127): 18–22

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-11-18-22>

Key words: electrophysiological study, post infarction remodeling of myocardium, arrhythmia.

¹Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI), Moscow; ²Ri Cardiology, Tomsk; ³National Research Tomsk State University, Tomsk, Russia.

Развитие постинфарктной аневризмы левого желудочка (АЛЖ) значительно ухудшает выживаемость больных ишемической болезнью сердца (ИБС) из-за сопутствующих осложнений, самым

грозным из которых является желудочковая тахикардия [1, 2]. Перенесенный инфаркт приводит к структурным изменениям миокарда [3-5], которые, в свою очередь, могут быть причиной электро-

физиологических нарушений [6-8], ведущих к фатальным осложнениям [1, 9].

Проведенное клиничко-морфологическое исследование ставило целью выявить структурные изменения постинфарктного миокарда левого желудочка (ЛЖ) и их связь с электрофизиологическим состоянием миокарда. Морфологические доказательства необратимости процесса ремоделирования миокарда и электрофизиологических нарушений могут предполагать лишь одно возможное дальнейшее лечение желудочковых нарушений ритма — резекцию патологического очага.

Материал и методы

Исследовано 78 фрагментов миокарда ЛЖ у 19 больных обоего пола в возрасте $57,1 \pm 8,8$ лет с постинфарктным ремоделированием ЛЖ и хронической сердечной недостаточностью III-IV функционального класса по NYHA. Все пациенты перенесли крупноочаговый трансмуральный передний инфаркт миокарда давностью $3,96 \pm 2,4$ года с формированием зубца Q, осложнившийся аневризмой верхушки, верхушечных сегментов межжелудочковой перегородки и передней стенки ЛЖ.

Критериями включения служили: фракция выброса ЛЖ (ФВ) менее 40%, конечный диастолический объем ЛЖ 180 мл и более, индекс нарушения локальной сократимости 2 и более. ЭхоКГ исследования в двухмерном режиме по стандартной методике из парастернальной и апикальной позиций выполнены на ультразвуковых системах VIVID 7 Dimension (GE Healthcare) с использованием матричного секторного фазированного датчика M4S (1,5-4,3 МГц). Конечный диастолический и конечный систолический объемы определяли по Simpson с последующим вычислением ФВ ЛЖ. Зоны электрической проводимости определялись до хирургического лечения во время внутрисердечного электрофизиологического исследования сердца (ВС ЭФИ) с электроанатомической реконструкцией ЛЖ с помощью навигационной системы CARTO XP [10]. Нарушения электрофизиологии определяли величиной электрического потенциала каждого из 17 сегментов ЛЖ по аналогии с ЭхоКГ и магнитно-резонансной томографией сердца [11, 12].

Зоной с нормальной электрической проводимостью считалась зона с электрическим потенциалом более 1,5 mV (1 группа биопсийного материала), на рисунке 1 обозначена фиолетовым цветом. Переходная зона — зона с электропотенциалом от 0,5 до 1,5 mV составила 2 группу, обозначена желто-зелено-синим цветом на рисунке 1. Зона “электрического рубца” — менее 0,5 mV, вошла в 3 группу и обозначена на рисунке 1 красным цветом. Зона с нулевым значением электрического потенциала составила 4 группу — серый цвет на рисунке 1. Дополнительно определялись зоны с нарушенной локальной про-

димостью: зоны замедленного проведения (ЗЗП) (розовые точки на рисунке 1) и двойного потенциала (ЗДП) (голубые точки на рисунке 1), способные вызвать re-entry и запустить желудочковую тахикардию. В ходе операции Дора [9] с эндокардэктомией и венстрикулопластикой осуществлялся забор фрагментов миокарда из сегментов ЛЖ всех четырех групп, ориентируясь на данные ВС ЭФИ и макроскопические особенности поврежденного эндомиокарда.

Парафиновые срезы фрагментов миокарда, окрашенные гематоксилином и эозином и пикрофуксином (по Ван Гизону) исследованы на светооптическом уровне с помощью микроскопа Axio Lab. A1 Carl Zeiss (Германия). В ходе морфологического исследования в баллах (от 0 до 4) оценены следующие показатели: наличие и распространенность липоматоза стромы миокарда, выраженность гипертрофии, дистрофии и миоцитолитизиса кардиомиоцитов, наличие и выраженность ветвления и дисконфлексации мышечных волокон, склероз эндокарда и миокарда, периваскулярный склероз, наличие и выраженность воспаления в очагах склероза, пикноз ядер и полиплоидия кардиомиоцитов [3]. Измерения площади поперечного сечения кардиомиоцитов, паренхиматозно-стромального отношения, толщины стенок мелких интрамуральных артерий, их радиуса, с последующим вычислением индекса Керногана (отношение толщины стенки артерии к её радиусу) выполнены с помощью программы “ВидеоТест-Мастер Морфология 4.0”.

Статистическая обработка включала проведение однофакторного дисперсионного анализа, тестов Колмогорова-Смирнова и Manna-Whitney, корреляционного анализа (Spearman). Во всех процедурах статистического анализа уровень значимости p принимался равным 0,05, соответственно доверительная вероятность (p дов) = 0,95. Результаты представлены как $M \pm SD$, где M — среднее арифметическое, SD — среднеквадратичное отклонение.

Результаты

Проведенное исследование показало наличие взаимосвязи между локальными нарушениями электрофизиологических свойств миокарда, определяемыми при электроанатомической реконструкции ЛЖ и морфологическими характеристиками кардиомиоцитов, стромально-сосудистого компонента соответствующего участка миокарда биопсийного материала, взятого во время операции на открытом сердце у больных с постинфарктной аневризмой (табл. 1).

Зона миокарда ЛЖ, определенная во время ВС ЭФИ как зона с нормальными значениями электрического потенциала (более 1.5 mV) (1 группа) характеризовалась умеренно выраженным склерозом эндокарда, слабо выраженным диффузным и периваскулярным склерозом, слабо выраженной

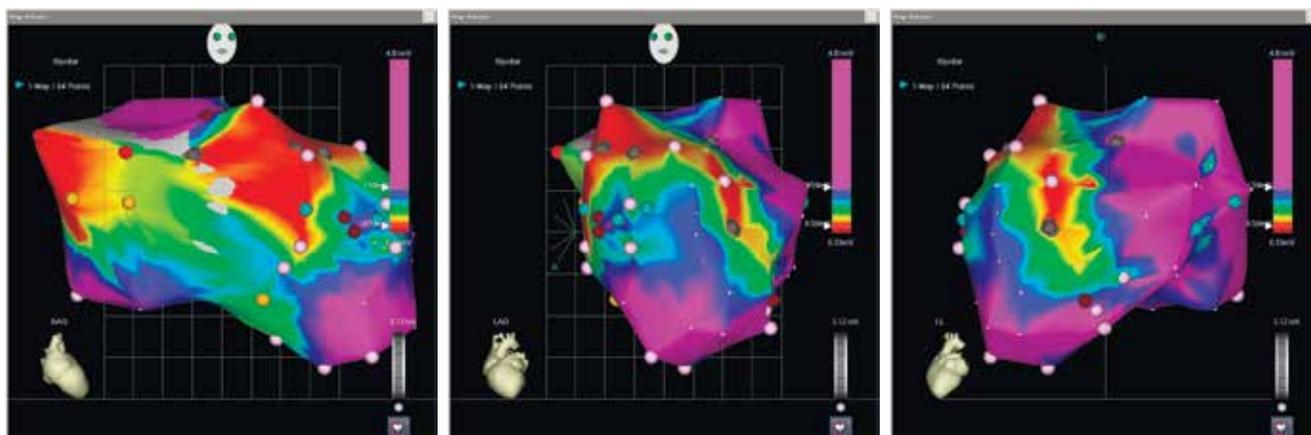


Рис. 1. Внутрисердечное электрофизиологическое исследование с электроанатомической реконструкцией ЛЖ пациента, перенесшего крупноочаговый инфаркт миокарда, осложнившийся аневризмой и желудочковой тахикардией. **А** — правая косая проекция, **Б** — левая косая проекция, **В** — левая боковая проекция. Рисунок в цветном исполнении дублируется на обложке журнала.

Таблица 1

Морфологическое состояние миокарда в участках с различными значениями электрического потенциала

Параметр	Норма (>1,5mV) 1 группа M±SD	Переходная зона (0,5-1,5mV) 2 группа M±SD	Электрический рубец (<0,5mV) 3 группа M±SD	“Абсолютный ноль” (0mV) 4 группа M±SD	F	p
Паренхиматозно-стромальное отношение (мкм ² /мкм ²)	3,23±1,44	2,45±0,91 p ₁ =0,026	2,66±1,19	3,63±0,56	2,13	0,11
Склероз эндокарда (баллы)	2,1±0,79	2,73±1,04 p ₁ =0,022	3,6±0,58 p ₁ =0,001 p ₂ =0,0013		6,39	<0,001
Диффузный склероз миокарда (баллы)	1,61±0,58	2,31±0,86 p ₁ =0,001	2,75±0,62 p ₁ =0,001	2,0±0	7,28	<0,001
Периваскулярный склероз (баллы)	1,6±0,5	2,08±0,72 p ₁ =0,013	2,18±0,6 p ₁ =0,015	2,0±0	3,01	0,03
Липоматоз (баллы)	0,22±0,52 p ₃ =0,015	0,16±0,45 p ₃ =0,01	0,42±1,16 p ₃ =0,046	1,5±0,91		
Выраженность воспаления в очагах склероза (баллы)	1,45±0,76	1,3±1,11	0,67±0,78 p ₁ =0,034	1,5±2,12	2,58	0,06
Атрофия кардиомиоцитов (баллы)	1,04±0,48	1,53±0,62 p ₁ =0,004	1,75±0,62 p ₁ =0,001	1,0±0,67	1,74	0,17
“Ветвление” мышечных волокон (баллы)	1,0±0,79	1,36±0,83	1,88±0,83 p ₁ =0,015	1,0±1,0	2,27	0,09
Пикноз ядер кардиомиоцитов (баллы)	0,79±0,54	1,24±0,51 p ₁ =0,008	1,25±0,71	0,5±0,09	3,59	0,02
Полиплоидия кардиомиоцитов (баллы)	1,4±0,75	0,79±0,62 p ₁ =0,003	0,63±0,52 p ₁ =0,007	0,5±0,1	4,59	0,006

Примечание: p₁ — по отношению к норме, p₂ — по отношению к переходной зоне, p₃ — по отношению к зоне “абсолютного нуля”.

воспалительной реакцией в очагах склероза, наличием атрофии единичных мышечных волокон, “ветвлением” отдельных мышечных волокон, пикнозом ядер единичных кардиомиоцитов, наличием небольшого количества 2-х ядерных (полиплоидных) кардиомиоцитов.

Во фрагментах миокарда, взятых из переходной зоны (0,5-1,5 mV) (2 группа) по сравнению с участками миокарда с нормальными значениями электри-

ческого потенциала отмечались более выраженный склероз эндокарда, диффузный и периваскулярный миокардиосклероз, меньшие значения паренхиматозно-стромального отношения, более выраженная атрофия мышечных волокон, большее число кардиомиоцитов с пикнотичными ядрами, меньшее количество полиплоидных кардиомиоцитов.

Зона “электрического рубца” со значением электрического потенциала менее 0,5 mV (3 группа)

характеризовалась более выраженными, чем в переходной зоне и зоне с нормальными значениями электрического потенциала, склерозом эндокарда, диффузным и периваскулярным склерозом, менее выраженной воспалительной реакцией в очагах склероза, более выраженной атрофией кардиомиоцитов и ветвлением мышечных волокон, меньшим количеством 2-х ядерных кардиомиоцитов (рис. 2).

В участках миокарда с нулевым значением электрического потенциала (4 группа), по сравнению с тремя описанными выше зонами, регистрировался более выраженный липоматоз (жировое замещение миокарда) (рис. 3). По другим исследуемым параметрам статистически значимых различий выявлено не было.

В целом, участки миокарда с наличием патологии проведения, выявленной при ВС ЭФИ (группы 2-4), отличались от участков с нормальным значением электрического потенциала (группа 1) наличием рексиса ядер кардиомиоцитов (нормальное проведение 0 баллов, патология проведения — $0,47 \pm 0,51$ балла; $p=0,004$) и вакуолизацией цитоплазмы кардиомиоцитов (нормальное проведение $0,6 \pm 0,51$ балла; патология проведения — $2,0 \pm 1,26$ балла; $p=0,008$) (рис. 2).

Также при исследовании патологических зон было выявлено, что зоны замедленного проведения и двойного потенциала имели в большем количестве рексис ядер кардиомиоцитов ($p=0,004$) и вакуолизацию цитоплазмы ($p=0,008$) с достоверным отличием от зон, где они не выявлялись. Полиплоидные кардиомиоциты, в свою очередь, достоверно ($p=0,05$) реже выявлялись в ЗЗП и ЗДП, чем в зонах с нормальным электрическим потенциалом.

Обсуждение

Как показало проведённое нами исследование, нормальное значение электрического потенциала может регистрироваться в патологически изменённых участках миокарда.

Наличие слабо выраженных склеротических изменений, атрофии единичных кардиомиоцитов, ветвления единичных мышечных волокон, умеренно и слабо выраженной полиплоидии кардиомиоцитов не препятствует сохранению нормальной электрической активности миокарда. Зоны с низким значением электрического потенциала (переходная, зона электрического рубца), характеризовались более выраженным склерозом эндокарда и стромы миокарда, наличием дегенеративных изменений кардиомиоцитов (наличие карioreксиса, большее количество кардиомиоцитов с пикнотизированными ядрами и наличием вакуолей в цитоплазме), нарушением регенераторных (более выраженное “ветвление”, менее выраженная полиплоидия) и адаптивных (более выраженная атрофия) процессов в миокарде. Наличие дегенеративных изменений кардиомиоцитов вероятно препятствует проведе-

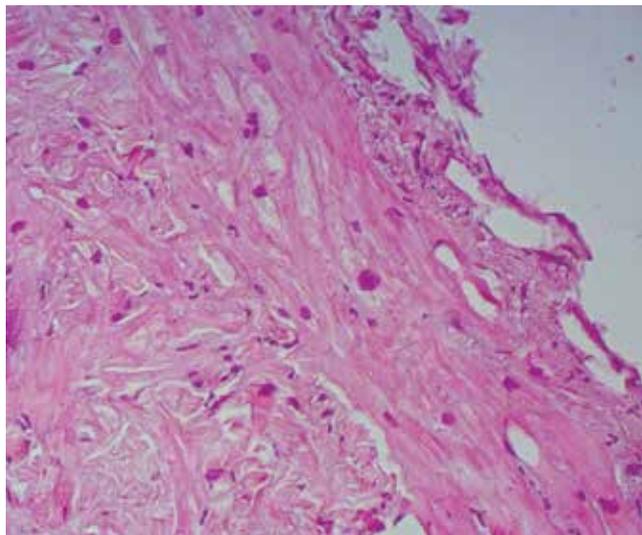


Рис. 2. Выраженный фиброз стромы миокарда и дегенеративные изменения кардиомиоцитов в зоне электрического рубца. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$.

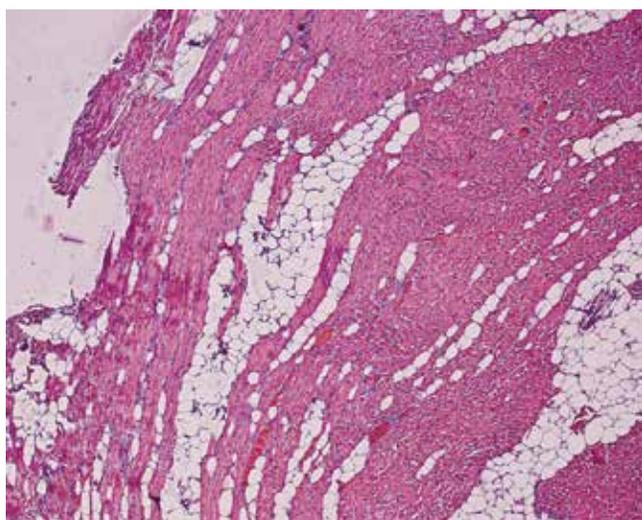


Рис. 3. Жировое замещение миокарда в зоне с нулевым электрическим потенциалом. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 50$.

нию электрического потенциала по мышечному волокну, а наличие фиброза препятствует проведению электрического потенциала от одного мышечного волокна к другому.

Интересно, что в зонах с низкими значениями электрического потенциала, воспалительная реакция в очагах склероза была выражена слабее, чем в зонах с нормальными значениями электрического потенциала. Выраженность воспалительной реакции в очагах заместительного склероза свидетельствует о давности их образования. Исходя из этого, можно предположить, что более “зрелая” соединительная ткань обладает более выраженным электрическим сопротивлением.

Обращает внимание, что в зоне “абсолютного нуля” отмечалось жировое замещение миокарда,

в то время как выраженность склероза статистически не отличалась от зон с нормальными значениями электрического потенциала. Это можно объяснить большим электрическим сопротивлением жировой ткани.

Зоны замедленного проведения и двойного потенциала характеризовались наличием рексиса ядер кардиомиоцитов и вакуолизацией цитоплазмы в отличие от зон, где они не выявлялись. Рексис ядер является эквивалентом некроза, это и объясняет замедленное проведение электрического потенциала, либо его отсутствие через подобную зону. Полиплоидные кардиомиоциты, в свою очередь, реже выявлялись в ЗЗП и ЗДП и чаще встречались в зонах с нормальным электрическим потенциалом, что говорит о нарушениях регенерации патологических зон миокарда.

Литература

- Dor V, Civaia F, Alexandrescu C, et al. Favorable effects of left ventricular reconstruction in patients excluded from the Surgical Treatments for Ischemic Heart Failure (STICH) trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 141 (4): 905-16.
- Babokin V, Shipulin V, Batalov R, et al. Surgical ventricular reconstruction with endocardectomy along radiofrequency ablation-induced markings. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 146 (5): 1133-8.
- Aminova HK, Mitrofanova LB. Nomenclature and histopathology atlas of myocardium: Manual. SPb., 1994. 16 p. Russian. (Аминова Х.К., Митрофанова Л.Б. Номенклатура и атлас гистопатологии миокарда: методическое пособие. СПб., 1994. 16 с.)
- Dor V, Di Donato M, Civaia F. Post myocardial infarct left ventricular remodeling: Role of magnetic resonance imaging for the assessment of its patho-physiology and of its regression after ventricular reconstruction. *Thoracic and cardiovascular surgery* 2014; 3: 14-27. Russian (Дор В, Ди Донато М, Сивая Ф. Постинфарктное ремоделирование левого желудочка: магнитно-резонансная томография для оценки патофизиологии после реконструкции левого желудочка. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2014; 3: 14-27).
- Rogovskaya JV, Pavlukova EN, Paderov JM, et al. Relationship between the morphological condition of left ventricle and degree of abnormality contracting walls in patient with IHD with left ventricular heavy dysfunction. *Siberian medical journal* 2011; 26 (3) V.1: 115-8. Russian (Роговская Ю.В., Павлюкова Е.Н., Падеров Ю.М. и др. Морфологическое состояние левого желудочка в зависимости от степени нарушения локальной сократимости у больных ишемической болезнью сердца с тяжелой левожелудочковой дисфункцией. Сибирский медицинский журнал 2011; 26 (3) Выпуск 1: 115-8).
- Vogunezkii AA, Usov VY, Babokin VE. Magnetic resonance imaging with contrast enhancement: prognostic role in determining the arrhythmogenic focus. *Bulletin of Siberian Medicine* 2014; 13 (1): 98-102. Russian (Богунецкий А.А., Усов В.Ю., Бабокин В.Е. Магнитно-резонансная томография сердца с контрастным усилением: прогностическая роль в определении аритмогенного очага. Бюллетень сибирской медицины. 2014; 13 (1): 98-102).
- Babokin VE, Minin SM, Gutor SS, et al. Concordance of electrophysiological and perfusion abnormalities in the left ventricular myocardium in post infarction aneurisms with ventricular tachycardia. *Almanach of Clinical Medicine* 2015; 38: 11-8. Russian (Бабокин В.Е., Минин С.М., Гутор С.С. и др. Сопряженность электрофизиологических и перфузионных изменений миокарда левого желудочка при постинфарктных аневризмах с желудочковой тахикардией. Альманах клинической медицины 2015; 38: 11-8).
- Babokin VE, Shipulin VM, Antonchenko IV, et al. Radiofrequency labels in surgical treatment of left ventricle postinfarction aneurysms and ventricular tachycardias. *Thoracic and cardiovascular surgery* 2011; 5: 23-8. Russian (Бабокин В.Е., Шипулин В.М., Антонченко И.В. и др. Радиочастотные метки в хирургическом лечении больных с постинфарктной аневризмой левого желудочка и желудочковыми тахикардиями. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия 2011; 5: 23-8).
- Dor V, Civaia F, Alexandrescu C, et al. The post-myocardial infarction scarred ventricle and congestive heart failure: The preeminence of magnetic resonance imaging for preoperative, intraoperative, and postoperative assessment. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 136 (6): 1405-12.
- Kautzner J, Kirstein Pedersen A, Peichl P. *Electroanatomical mapping of the heart*. Remedica Publishing, 2006. 160 p.
- Nartsissova GP. Segmental structure of the heart. Segments of the left and right ventricles in assessing regional function. *Circulatory and cardiac pathology* 2010; 4: 93-5. Russian (Нарциссова Г.П. Сегментарное строение сердца. Сегменты левого и правого желудочков в оценке региональной функции. Патология кровообращения и кардиохирургия 2010; 4: 93-5).
- Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart: a statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation* 2002; 105: 539-42.

Заключение

На основании обнаруженных изменений миокарда доказано, что переход от нормального электрического потенциала к электрическому рубцу определяют выраженность фиброза эндокарда, фиброза и липоматоза миокарда, дегенеративных изменений кардиомиоцитов. Кроме того, в зонах замедленного проведения выявлены нарушения регенераторных и адаптивных процессов в миокарде.

Выявленные морфологические изменения миокарда объясняют наличие патологических электрофизиологических зон, способных вызвать фатальные желудочковые нарушения ритма, что доказывает необходимость хирургического лечения данной патологии.

НАРУШЕНИЯ РИТМА У БОЛЬНЫХ С МОРФОЛОГИЧЕСКИ ДОКУМЕНТИРОВАННЫМ МИОКАРДИТОМ

Хашцевская Д. А., Митрофанова Л. Б., Игнатьева Е. С., Зверев Д. А., Лебедев Д. С., Моисеева О. М.

Цель. Выявить факторы, определяющие прогноз больных с морфологически документированным миокардитом, в дебюте которого зарегистрированы нарушения ритма.

Материал и методы. Обследовано 75 пациентов с лимфоцитарным миокардитом, 22 пациента с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП). Всем пациентам проводилось стандартное эхокардиографическое обследование, магнитно-резонансная томография сердца с контрастным усилением, эндомиокардиальная биопсия, молекулярно-биологическое исследование на вирусный геном, стандартное лабораторное обследование и определение профиля аутоантител в сыворотке крови. В контрольную группу вошли 30 практически здоровых пациентов.

Результаты. Не установлено достоверных различий между группами с и без нарушений ритма по активности воспалительного процесса и частоте выявления вирусного генома в миокарде у больных с миокардитом. Установлено сходство профиля аутоантител у больных с ДКМП и миокардитом, протекающим с нарушениями ритма, что, вероятно, связано с фиброзными изменениями в миокарде.

Заключение. Процесс возникновения нарушений ритма у больных с воспалительными заболеваниями миокарда имеет сложную многофакторную природу, связанную с прямым повреждающим действием инфекционного агента, развитием аутоиммунных реакций и структурным ремоделированием миокарда. На прогноз больных с миокардитом влияет не характер нарушений ритма, а наличие структурных изменений в миокарде, ассоциированных со снижением его глобальной сократительной способности.

Российский кардиологический журнал 2015, 11 (127): 23–28

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-11-23-28>

Ключевые слова: миокардит, нарушения ритма.

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

Хашцевская Д. А. — н.с. НИО некоронарогенных заболеваний сердца, Митрофанова Л. Б. — д.м.н., зав. НИЛ патоморфологии, Игнатьева Е. С. — врач отделения магнитно-резонансной томографии, Зверев Д. А. — к.м.н., зав. НИЛ интервенционной кардиологии, Лебедев Д. С. — д.м.н., зав. НИО аритмологии, Моисеева О. М.* — д.м.н., зав. НИО некоронарогенных заболеваний сердца.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

moiseeva@almazovcentre.ru

AAT — аутоантитела, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, МРТ — магнитно-резонансная томография, ЭМБ — эндомиокардиальная биопсия, HLA-DR — главный комплекс гистосовместимости II класса, NT-proBNP — N-терминальный мозговой пропептид.

Рукопись получена 26.10.2015

Рецензия получена 27.10.2015

Принята к публикации 03.11.2015

RHYTHM DISORDERS IN MORPHOLOGICALLY CONFIRMED MYOCARDITIS

Khashchevskaya D. A., Mitrofanova L. B., Ignatieva E. S., Zverev D. A., Lebedev D. S., Moiseeva O. M.

Aim. To reveal the factors determining prognosis in patients with morphologically documented myocarditis presented with rhythm disorders.

Material and methods. Totally, 75 patients studied with lymphocyte infiltration myocarditis, 22 patients with dilated cardiomyopathy (DCMP). All patients underwent standard echocardiographic investigation, enhanced magnetic-resonance tomography, endomyocardial biopsy, viral genome molecular test, standard laboratory panel and autoantibodies profile in blood serum. Control group included 30 almost healthy individuals.

Results. There were no established differences between the groups with or without rhythm disorders by the activity of inflammatory process and prevalence of viral genome finding in myocarditis patients. The similarity was found for autoantibodies profile in DCMP and myocarditis with rhythm disorders that probably related to fibrous changes in myocardium.

Conclusion. The course of arrhythmia development in inflammatory myocardium diseases has complicated multifactorial nature related to a direct harm by infection, to development of autoimmune reactions and structural remodeling of myocardium. Not the arrhythmias influence prognosis, but structural changes in myocardium associated with the decrease of its global contractility.

Russ J Cardiol 2015, 11 (127): 23–28

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-11-23-28>

Key words: myocarditis, arrhythmia.

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

Типичным клиническим проявлением “современного” морфологически документированного миокардита остается левожелудочковая сердечная недостаточность, которая встречается у 57-64% больных с гигантоклеточным миокардитом, у 31-69% больных с лимфоцитарным миокардитом и у 40-46% пациентов с саркоидозом сердца (гранулематозный миокардит) [1, 2]. Вместе с тем у 18% больных с воспалительными заболеваниями миокарда регистрируются нарушения ритма, приводящие к развитию неблагоприятных событий [3]. В частности, по данным аутопсийных исследований пациентов, умерших вне-

запно, в 8,6% случаев подтвержден диагноз миокардита, тогда как в популяции до 35 лет частота этой патологии в структуре внезапной смерти может достигать 15% [4, 5]. Течение острого миокардита с суправентрикулярными нарушениями ритма, как правило, благоприятно. Напротив, желудочковые нарушения ритма, если они своевременно не диагностируются и не лечатся, нередко приводят к фатальным событиям [6]. И даже успешные реанимационные мероприятия не снижают риск повторных жизнеопасных нарушений ритма вследствие электрического ремоделирования миокарда [7].

Цель настоящего исследования — выявить факторы, определяющие прогноз больных с морфологически документированным миокардитом, в дебюте которого зарегистрированы нарушения ритма.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе СЗФМИЦ им. В.А.Алмазова с сентября 2011г по март 2015г и носило проспективный характер. В исследование включены 75 пациентов с лимфоцитарным миокардитом, документированным на основании анализа гистологических и иммуногистохимических данных в соответствии с утвержденными положениями Рабочей группы по заболеваниям миокарда и перикарда Европейского общества кардиологов [8]. В качестве группы сравнения обследовано 22 пациента с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП), у которых имелись суправентрикулярные и/или желудочковые нарушения ритма. Клиническая характеристика групп представлена в таблице 1. В контрольную группу вошли 30 практически здоровых пациентов — доноров крови, средний возраст которых составил $33,8 \pm 9,3$ лет.

Всем пациентам проводилось стандартное эхокардиографическое обследование на аппарате Vivid 7 (GE, США). Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с контрастным усилением (гадовист Gd-DO3A 0,2 мл/кг массы тела) выполнялась на высокопольном Magnetom Trio A Tim 3,0 T (Siemens). Для оценки воспалительных изменений в миокарде использовались диагностические МРТ-критерии миокардита (Lake Louise Consensus Criteria): фокальное или глобальное повышение интенсивности МР-сигнала на 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 фиброза в миокарде) [9].

Для исключения или подтверждения диагноза воспалительного заболевания миокарда всем больным проводилась эндомиокардиальная биопсия (ЭМБ). Биоптаты миокарда фиксировали 10% забуференным формалином. Парафиновые срезы 2-3 мкм окрашивали гематоксилин-эозином, по ван Гизону с эластикой (Masson elastic trichrome) для оценки стромального компонента, толуидиновым синим и азур-эозином для качественной и количественной оценки воспалительных инфильтратов. Для выявления воспалительных изменений в миокарде выполнялся иммуногистохимический анализ на антигены главного комплекса гистосовместимости II класса (HLA-DR, clone LN3, Leica, 1:300) и иммунофенотипические маркеры лимфоцитов (CD-3, поликлональные антитела, DAKO, 1:800; CD45, clone 2B11+PD7/26, DAKO, 1:1200) и макро-

фагов (CD-68, clone PG-M1, DAKO, 1:1000). Экспрессия HLA-DR оценивалась в баллах: 1 балл — экспрессия антигена на единичных клетках воспалительного инфильтрата, 2 балла — на всех клетках инфильтрата, 3 балла — на всех клетках инфильтрата и на эндотелии некоторых сосудов, 4 балла — на всех клетках инфильтрата, на эндотелии сосудов и вдоль всех капилляров. Активный миокардит диагностировался при наличии некрозов кардиомиоцитов и воспалительного инфильтрата, включающего не менее 14 лейкоцитов на 1 мм^2 , из них не более 4 моноцитов и $\geq 7 \text{ CD3}^+$ Т-лимфоцитов на мм^2 [8].

Вирусный геном определялся путем полимеразной цепной реакции методом ПЦР-исследования (или, в случае РНК-содержащих вирусов, методом ПЦР после обратной транскрипции) нуклеиновых кислот, выделенных из препаратов эндомиокардиальных биопсий.

С помощью стандартизованных иммуноферментных тест-систем группы ЭЛИ-ТЕСТ (МИЦ “Иммункулус”, Москва, Россия) в сыворотке крови пациентов анализировали профили иммунореактивности маркерных кардиотропных аутоантител (ААТ), направленных к антигену цитоскелета кардиомиоцитов CoM-02, цитоплазматическому антигену кардиомиоцитов CoS-05-40, антигену NO-синтазы (NOS) и коллагену. Все белковые антигены выделялись на базе лаборатории МИЦ “Иммункулус” с помощью общепринятых хроматографических методов. Кроме того, определяли содержание ААТ к двум пептидным фрагментам белка-транслокатора адениновых нуклеотидов (ANT-1 и ANT-2), белку р53, миозин-связывающему белку MyBPC, M_2 -холинорецепторам и фрагменту внеклеточной петли β_1 -адренорецептора. Синтез пептидных фрагментов белков был выполнен компанией “Peptide 2.0 Inc” (Chantilly, США). Пептидный фрагмент внеклеточной петли β_1 -адренорецептора был любезно предоставлен профессором С.Н. Покровским (Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, Москва). Среднюю индивидуальную иммунореактивность сывороток и нормализованное содержание ААТ к каждому из антигенов оценивали согласно инструкции производителя, используя компьютерную программу, прилагаемую к тест-наборам. В работе оценивали индивидуальные особенности “профилей” (паттерн интегральной аутореактивности пациента) [10].

Уровень С-реактивного белка определяли ультрачувствительным иммунотурбидиметрическим методом, тропонина I (Roche Diagnostics) и интерлейкина-6 (e-Bioscience, BMS213) иммуноферментными методами с помощью стандартных наборов. Для оценки сывороточной концентрации N-терминального мозгового пропептида (NT-проBNP) применялся электрохемилюминесцентный метод с исполь-

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов исследуемых групп

Показатели	Нарушения ритма M±σ n=61	Без нарушений ритма M±σ n=14	M±σ n=22
Возраст, лет	38,7±12,9	42,6±14,5	39,1±13,5
Пол, м:ж	42:19	12:2	17:5
ИМТ, кг/м ²	25,0±4,4	24,9±8,5	25,8±4,6
Симптомы СН, % (n)	61% (37)	57% (8)	95% (21)**
IVФК СН, % (n)	36% (22)	57% (8)*	50% (11)**
ФП-ТП, % (n)	20% (12)	–	50% (11)*
Желудочковые нарушения ритма, % (n)	90% (55)	–	68% (15)
Результаты эхокардиографического исследования			
Левое предсердие, мм	41,3±6,8	47,5±6,2 ^{††}	51,1±6,2***
КДР ЛЖ, мм	60,0±14,1	65,6±9,1	67,2±13,1*
КСР ЛЖ, мм	48,9±15,7	53,9±9,7	57,3±14,9*
ФВ по Симпсону, %	42,7±18,1	35,8±7,9	27,7±10,8***
Результаты магнитно-резонансной томографии сердца с контрастным усилением			
Позднее контрастное усиление, % (n)	90% (55)	86% (12)	77% (17)
Позднее контрастное усиление + отек миокарда на T2-ВИ	41% (25)	36% (5)	0*
Данные лабораторного обследования MQ [25;Q75]			
С-реактивный белок, мг/л	4,0 [1,34;8,65]	2,27 [1,54;9,0]	4,2 [1,67;7,0]
Интерлейкин-6, пг/мл	0,80 [0,56;1,58]	0,73 [0,46;1,08]	1,36 [0,56;2,82]
NT-proBNP, пг/мл	1108 [61;3727]	401 [358;2434]	2280* [1760;4600]

Примечание: достоверность различий по сравнению с группой ДКМП: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$; достоверность различий по сравнению с группой миокардита без нарушений ритма: ^{††} — $p < 0,01$.

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, СН — сердечная недостаточность, ФК — функциональный класс, ФП-ТП — фибрилляция-трепетание предсердий, КДР ЛЖ — конечно-диастолический размер левого желудочка, КСР ЛЖ — конечно-систолический размер левого желудочка, ФВ — фракция выброса, T2-ВИ — T2-взвешенное изображение.

зованием стандартных тест-систем (Roche Diagnostic) и анализатора Elecsys.

Статистическую обработку данных проводили с использованием прикладных статистических программ Statistica for Windows ver. 10.0 (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA). Для показателей, имеющих приблизительно нормальное распределение, результаты представлены в виде среднего арифметического значения (M), среднеквадратичного отклонения (σ) и количества признаков в группе (n), в остальных случаях — в виде медианы и квартилей. Критерий значимости устанавливался на уровне $p < 0,05$. Для выявления независимого влияния на количественные показатели качественных факторов была использована процедура однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA), для показателей с распределением, отличным от нормального, — непараметрические критерии: медианный и Краскела-Уоллиса. Для анализа комбинированной конечной точки за начало отсчета была принята дата выполнения ЭМБ, а за окончание — дата смерти пациента или дата трансплантации сердца. С помощью построения кривых Каплана-Майера была описана выживаемость пациентов с миокардитом и ДКМП.

Перед включением в исследование все пациенты подписывали информированное согласие,

одобренное этическим комитетом СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова.

Результаты

В дебюте заболевания в 81% случаев у больных с миокардитом регистрировались желудочковые нарушения ритма, в том числе жизнеопасные: желудочковая тахикардия и/или фибрилляция желудочков (41%) (табл. 1). Суправентрикулярные нарушения ритма выявлены у 20% больных с миокардитом. Наряду с аритмией, симптомы сердечной недостаточности присутствовали у 65% больных. МРТ-признаки воспалительного поражения миокарда выявлены у 41% больных с нарушениями ритма и у 36% больных без нарушений ритма. Повышение сывороточного уровня тропонина I (медиана 0,800 нг/мл, Q25-0,123 и Q75-6,88 нг/мл) отмечено у 28% пациентов с миокардитом. Принципиальных различий в концентрации интерлейкина-6 и С-реактивного белка у больных с миокардитом и ДКМП выявлено не было. Только у пациентов с нарушениями ритма на фоне воспалительного заболевания миокарда уровень натрийуретического пропептида в сыворотке крови имел тенденцию к повышению и приближался к высоким значениям данного показателя у больных с ДКМП.

Таблица 2

Результаты гистологического, иммуногистохимического и молекулярнобиологического исследования эндомикардиальной биопсии

Показатели	Миокардит		ДКМП n=22	Достоверность различий
	с НР n=61	без НР n=14		
Некрозы кардиомиоцитов, % (n)	36% (22)	36% (5)	4,5% (1)	$\chi^2=9,9$ p=0,007
Признаки хронизации, % (n)	90% (55)	86% (12)	100% (22)	$\chi^2=7,6$ p=0,02
CD45 ⁺ -клетки, M [Q25-Q75]	20 [15;27]	20 [20;24]	7 [5;11]	p<0,001
CD3 ⁺ -клетки, M [Q25-Q75]	18 [15;21]	18 [16;19]	4 [3;7]	p<0,001
CD68 ⁺ -клетки, M [Q25-Q75]	16 [5;20]	22 [18;30]	8 [5;12]	p<0,05
HLA-DR, M [Q25-Q75]	4 [3;4]	4 [3;4]	2 [2;3]	p<0,001
Наличие вирусного генома, % (n)	38% (23)	36% (5)	32% (7)	нд

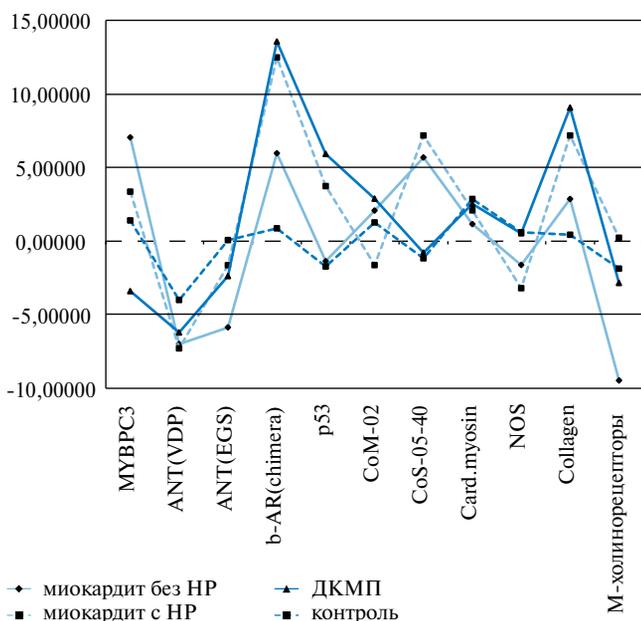


Рис. 1. Профиль аутоантител у больных с миокардитом и ДКМП.
Сокращения: MYBPC3 — миозин-связывающий протеин С, ANT — белок транслокатора адениновых нуклеотидов, b-AR — β_1 -адренорецептор, p53 — транскрипционный фактор, регулирующий клеточный цикл, CoM-02 — антиген цитоскелета кардиомиоцитов CoS-05-40 — цитоплазматический антиген кардиомиоцитов, Card.myosin — сердечный миозин, NOS — NO-синтаза, Collagen — коллаген.

Воспалительная инфильтрация с некрозами кардиомиоцитов, которая, согласно Далласским критериям, позволяла диагностировать активный миокардит, в равной степени наблюдалась у больных без и с нарушениями ритма (табл. 2). Фиброзные изменения в биоптатах миокарда, выявленные у более 80% больных с миокардитом, свидетельствовали о хронизации воспалительного процесса. Достоверных различий по количеству клеток воспаления, инфильтрирующих миокард, у больных без и с нарушениями

ритма получено не было. В отличие от ДКМП в обеих группах больных с миокардитом отмечена экспрессия HLA-DR как на клетках воспаления, так и на эндотелиальных клетках. Группы не различались по частоте выявления вирусного генома в биоптатах миокарда.

Существует мнение, что сывороточный уровень ААТ может быть ранним и весьма специфическим маркером возникновения патологического процесса в том или ином органе. В пользу этой теории свидетельствует тот факт, что пациенты с миокардитом, включенные в настоящее исследование, имели специфический, по сравнению с группой практически здоровых доноров крови, “профиль” ААТ (рис. 1). Отличительной особенностью больных с миокардитом было появление пиков иммунореактивности ААТ к саркомерным (MyBPC), цитоскелетным (CoM-02) и цитоплазматическим (CoS-05-40) белкам кардиомиоцитов, а также пиков ААТ к NO-синтазе и белкам транслокатора адениновых нуклеотидов ANT. Высокий уровень ААТ к β_1 -адренорецепторам у больных с ДКМП и миокардитами, протекающими с нарушениями ритма, указывает на их роль в патогенезе сердечной недостаточности и нарушений ритма. Более низкие значения уровней ААТ к NO-синтазе и белкам транслокатора адениновых нуклеотидов ANT указывали на развитие эндотелиальной и митохондриальной дисфункции у больных с миокардитом.

Среди факторов, определяющих прогноз больных с лимфоцитарным миокардитом, ключевое значение имело не наличие желудочковых нарушений ритма, а степень снижения фракции выброса (рис. 2).

Обсуждение

Возникновение нарушений ритма при миокардитах связывают как с прямым повреждающим действием инфекционного агента, так и с развитием аутоиммунного процесса вследствие “молекулярной

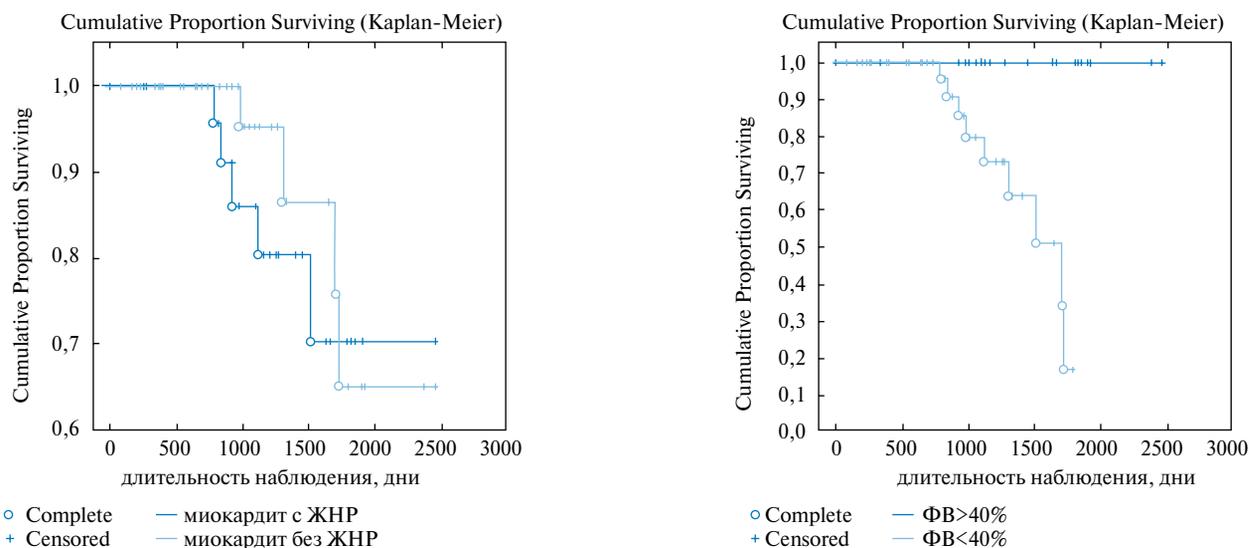


Рис. 2. Выживаемость и потребность в трансплантации сердца у больных с лимфоцитарным миокардитом в зависимости от наличия желудочковых нарушений ритма (ЖНР) (Long-Rank test $p=0,673$) и снижения фракции выброса (ФВ) левого желудочка (Long-Rank test $p=0,001$).

мимикрии” и перекрестной иммунореактивности. Кальциевый дисбаланс, повреждение межклеточных контактов, изменение функции цитоскелетного белка дистрофина под влиянием протеолитических ферментов энтеровирусов, а также проаритмогенное действие цитокинов приводит к электрической нестабильности миокарда [11]. Развитие репаративного фиброза в ответ на повреждение миокарда знаменует переход заболевания в фазу ремоделирования миокарда и сердечной недостаточности и создает новые условия для возникновения нарушений ритма по механизму re-entry. В ряде случаев нельзя исключить, что миокардит служит лишь “маской” для таких первичных кардиомиопатий, как ДКМП, аритмогенная кардиомиопатия и/или каналопатия.

Кардиоспецифические ААТ могут оказывать дополнительное воздействие на структурно-функциональные изменения в сердце при воспалительных заболеваниях миокарда. В частности, присутствие ААТ может нарушать кальциевый гомеостаз и функциональное состояние митохондрий [12]. В условиях гиперкатехоламинемии ААТ к β_1 -адренорецепторам могут индуцировать апоптоз кардиомиоцитов, тем самым способствуя дилатации полостей сердца. Кроме того, связывание циркулирующих ААТ с β_1 -адренорецепторами на поверхности $CD3^+$ -лимфоцитов приводит к их активации и увеличению продукции интерферона- γ , играющего важную роль в патогенезе воспалительных заболеваний миокарда [13]. В рамках феномена “молекулярной мимикрии” между β_1 -адренорецепторами и α -миозином возникают перекрестные реакции, которые также способствуют β_1 -адренорецептор-зависимому повреждению кардиомиоцитов. Как правило, появление ААТ к β_1 -адренорецепторам сопряжено с ростом аутоантител M_2 -холинорецепторам. Последние обладают

негативным хроно- и инотропных действием, а также оказывают ингибирующее влияние на активность аденилатциклазы [14]. Выявленный в настоящем исследовании рост уровня ААТ к M_2 -холинорецепторам у больных с нарушениями ритма на фоне воспалительных заболеваний миокарда, вероятно, способствует прогрессированию сердечной недостаточности у этой категории больных. В ряде случаев ААТ выполняют защитную функцию. В частности, продемонстрированное в настоящей работе снижение уровня антимиохондриальных ААТ ААТ, возможно, связано с подавлением интерлейкин-17-ассоциированного воспаления и уменьшением пролиферации $CD19^+$ -В-клеток [15]. Нельзя также исключить, что утрата защитных функций ААТ к цитоскелетным белкам (CoM-02), вызванная снижением их уровня, предрасполагает к возникновению нарушений ритма у больных с миокардитом.

Вирусная инфекция — наиболее частая причина развития миокардита. В зависимости от клинической выборки, вирусный геном выявляется у 23-68% больных с миокардитом и у 40% больных с ДКМП [8]. Презентация вирусных антигенов вызывает активацию противовирусного иммунитета, направленного на элиминацию вируса. Сходство эпитопов вирусных антигенов и белков кардиомиоцитов, так называемый феномен “молекулярной мимикрии”, приводит к появлению перекрестных реакций и продукции аутоантител, характерных для второй фазы патологического процесса. Тождественность “профилей” ААТ у больных с ДКМП и миокардитом указывает на общность патогенетических механизмов ремоделирования миокарда. В пользу этого представления свидетельствует и одинаковая частота выявления вирусного генома в биоптатах миокарда обследованных нами пациентов. Очевидным лимитирующим в данной работе факто-

ром является включение в исследование больных с преимущественно хроническим течением миокардита, что также оказывало влияние на паттерн ААТ.

Существует мнение, что активный, по гистологическим данным, миокардит сопровождается большей частотой развития жизнеопасных желудочковых нарушений ритма (27%), чем пограничный миокардит (12,5%), нередко ассоциированный с большей дилатацией левого желудочка [2]. Наряду с этим, находим не менее убедительные доказательства, что нарушения ритма при миокардите чаще возникают в результате структурных изменений миокарда и реже встречаются в его дебюте [1]. Подтверждением данной гипотезы служат и результаты настоящей работы, в которой не выявлено связи между активностью воспалительного процесса и появлением аритмий. Не установлено также негативного влияния персистирующей вирусной инфекции на частоту развития нарушений ритма.

Литература

- Okura Y, Dec GW, Hare JM, et al. A clinical and histopathologic comparison of cardiac sarcoidosis and idiopathic giant cell myocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41(2): 322-9.
- Angelini A, Crosato M, Boffa GM, et al. Active versus borderline myocarditis: clinicopathological correlates and prognostic implications. *Heart.* 2002; 87(3): 210-5.
- Hufnagel G, Pankuweit S, Richter A, et al. The European Study of Epidemiology and Treatment of Cardiac Inflammatory Diseases (ESETCID). *Herz.* 2000; 25(3): 279-85.
- Fabre A, Sheppard MN. Sudden adult death syndrome and other non-ischaemic causes of sudden cardiac death. *Heart* 2006; 92(3): 316-20.
- Basso C, Carturan E, Corrado D, et al. Myocarditis and dilated cardiomyopathy in athletes: diagnosis, management, and recommendations for sport activity. *Cardiol Clin* 2007; 25(3): 423-9.
- D'Ambrosio A, Patti G, Manzoli A, et al. The fate of acute myocarditis between spontaneous improvement and evolution to dilated cardiomyopathy: a review. *Heart.* 2001; 85(5): 499-504.
- Darbar D. Genomics, heart failure and sudden cardiac death. *Heart Fail Rev.* 2010; 15(3): 229-38.
- Caforio AL, 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.
- Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, et al. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: a JACC white paper. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 53(17): 1475-87.
- Poletaev AB. Physiological immunology (natural autoantibodies and problems of nanomedicine). М: МИКЛОШ, 2010, p. 217. Russian (Поletaев А.Б. Физиологическая иммунология (естественные аутоантитела и проблемы наномедицины). М: МИКЛОШ, 2010, 217с).
- Baksi AJ, Kanaganayagam GS, Prasad SK. Arrhythmias in viral myocarditis and pericarditis. *Card Electrophysiol Clin.* 2015; 7(2): 269-81.
- Kallwellis-Opara A, Dörner A, Poller WC, et al. Autoimmunological features in inflammatory cardiomyopathy. *Clin Res Cardiol.* 2007; 96(7): 469-80.
- Du Y, Yan L, Wang J, et al. β 1-adrenoceptor autoantibodies from DCM patients enhance the proliferation of T lymphocytes through the β 1-AR/cAMP/PKA and p38 MAPK pathways. *PLoS One.* 2012; 7(12): 52911.
- Stavakis S, Kem DC, 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(3): 331-6.
- Yuan J, Yu M, Lin QW, et al. Neutralization of IL-17 inhibits the production of anti-ANT autoantibodies in CVB3-induced acute viral myocarditis. *Int Immunopharmacol.* 2010; 10(3): 272-6.

Заключение

Таким образом, процесс возникновения нарушений ритма у больных с воспалительными заболеваниями миокарда имеет сложную многофакторную природу, связанную с прямым повреждающим действием инфекционного агента, развитием аутоиммунных реакций, электрическим и структурным ремоделированием миокарда. Неблагоприятный прогноз больных с миокардитом определяется не характером нарушений ритма, а наличием структурных изменений в миокарде, ассоциированных со снижением его глобальной сократительной способности.

Благодарности. Авторы выражают искреннюю благодарность профессору А. Б. Полетаеву за помощь в организации исследования профиля аутоантител. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова.

НОВЫЕ МЕТОДЫ ОТБОРА ПАЦИЕНТОВ С НЕИШЕМИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ СЕРДЕЧНОЙ РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

Лебедев Д. И., Злобина М. В., Гуля М. О., Савенкова Г. М., Криволапов С. Н., Попов С. В.

Цель. Изучить различные методы отбора пациентов для сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) и оценить возможность их применения в клинической практике для повышения эффективности проводимого лечения.

Материал и методы. В исследование включено 88 пациентов (пац.) с диагнозом дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) в возрасте от 32 до 75 лет (55 ± 12), СН III ФК по NYHA, фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) составила $30,1 \pm 3,8\%$, дистанция 6-минутной ходьбы — $290,5 \pm 64,3$ м, конечно-диастолический объём (КДО) — $220,7 \pm 50,9$ мл, внутривентрикулярная и межжелудочковая диссинхрония более 120 мс. На этапе отбора пациенты были разделены на 3 группы: в первой — 28 пациентов — был оценен дефект метаболизма миокарда (ДММ) с использованием радионуклидных методов; во второй — 24 пациента — оценивалась систолическая скорость фиброзного кольца трикуспидального клапана (Спж); третья — 36 пациентов — группа контроля.

Результаты. Контрольное обследование было проведено через 1 год. Клиническими респондерами СРТ оказались 69 пациентов (78,5%), не ответили на СРТ — 19 (21,5%). При оценке каждого метода отбора было выявлено, что в первой группе было 3 (10,7%) нереспондера, во второй группе — 6 (25%), в третьей — 10 (27,7%) пациентов, не ответивших на СРТ. В первой группе респондерами оказались 25 (89,3%) пациентов, у которых до проведения СРТ ДММ ЛЖ был менее 15%, если же он превышал 15%, пациенты являлись нереспондерами. Во второй группе респондерами оказалось 18 (75%) пациентов, у которых до СРТ Спж была более 10 см/с, в среднем — $12,5 \pm 2,1$, ($p=0,0001$).

Заключение. 1. Сохранение метаболизма миокарда (ДММ ЛЖ менее 15%) является предиктором эффективности СРТ у больных ДКМП. 2. Спж является независимым предиктором ответа на СРТ и позволяет с чувствительностью 85% и специфичностью 83% выявить респондеров СРТ на этапе отбора. 3. При отборе пациентов для проведения СРТ целесообразно комплексное использование всех приведенных методов, что повысит эффективность проводимого лечения.

Российский кардиологический журнал 2015, 11 (127): 29–34
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-11-29-34>

Ключевые слова: неишемическая кардиомиопатия, сердечная ресинхронизирующая терапия, тяжелая сердечная недостаточность.

НИИ Кардиологии, Томск, Россия.

Лебедев Д. И.* — к.м.н., врач-хирург отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма и электрокардиостимуляции, Злобина М. В. — к.м.н., врач-ФДС отделения функциональной диагностики, Гуля М. О. — врач-рентгенолог лаборатории радионуклидных методов исследования, Савенков Г. М. — к.м.н., врач-хирург отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма и электрокардиостимуляции, Криволапов С. Н. — врач анестезиолог-реаниматолог отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма и электрокардиостимуляции, Попов С. В. — д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, руководитель отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма и электрокардиостимуляции.

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

ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ДМ — дефект метаболизма, ДП — дефект перфузии, КДИ — конечно-диастолический индекс, КДО — конечно-диастолический объём, КСО — конечно-систолический объём, ЛЖ — левый желудочек, ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, УО — ударный объём, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, РФП — радиофармпрепарат, Спж — систолическая скорость фиброзного кольца трикуспидального клапана, ФК СН — функциональный класс сердечной недостаточности, ПЖ — правый желудочек, СРДП — средний размер дефекта перфузии.

Рукопись получена 26.10.2015

Рецензия получена 27.10.2015

Принята к публикации 03.11.2015

NOVEL METHODS OF PATIENTS SELECTION FOR THE CARDIAC RESYNCHRONIZING THERAPY IN NON-ISCHEMIC CARDIOMYOPATHY

Lebedev D. I., Zlobina M. V., Gulya M. O., Savenkova G. M., Krivolapov S. N., Popov S. V.

Aim. To study a range of selection methods for cardiac resynchronizing therapy (CRT) and to evaluate the possibility of their application in clinical practice for treatment improvement.

Material and methods. Totally 88 patients studied with the diagnosis dilation cardiomyopathy (DCMP) at the age 32-75 y.o. (55 ± 12), HF III NYHA, ejection fraction (EF) of the LV (LV) was $30,1 \pm 3,8\%$, distance in 6-minute walking test — $290,5 \pm 64,3$ m, end-diastolic volume (EDV) — $220,7 \pm 50,9$ ml, intra- and interventricular dyssynchrony was more than 120 ms. At the stage of selection the patients were separated to 3 groups: first — 28 patients — the defect of myocardium metabolism (DMM) was assessed using radionuclide methods; second — 24 patients — systolic velocity assessed of fibrous annulus of tricuspid valve of the right ventricle (Srv); third — 36 patients — controls.

Results. Control assessments were done in 1 year. Clinical responders for CRT were 69 patients (78,5%), not responded to CRT — 19 patients (21,5%). In assessment by the each method of selection it was revealed that in the 1st group there were 3 (10,7%) nonresponders, 6 (25%) in 2nd group, 10 (27,7%) in the 3rd. In the 1st group the responders were 25 (89,3%) of patients, whose LV DMM before CRT was

15%. If it was more than 15%, patients were nonresponders. In the second group the responders were 18 (75%) of patients, whose Srv before CRT was more than 10 m/s, in average — $12,5 \pm 2,1$, ($p=0,0001$).

Conclusion. 1. Maintaining of myocardium metabolism (DMM LV less than 15%) is a predictor of CRT efficacy in DCMP patients. 2. Srv is an independent predictor of the CRT response and makes it with the sensitivity 85% and specificity 83% to reveal the responders to CRT at the stage of selection. 3. While selecting patients to CRT it is aimful to use all described methods together to improve quality of treatment.

Russ J Cardiol 2015, 11 (127): 29–34

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-11-29-34>

Key words: nonischemic cardiomyopathy, cardiac resynchronizing therapy, severe heart failure.

RI Cardiology, Tomsk, Russia.

Прогрессирование хронической сердечной недостаточности (ХСН) — один из основных вариантов драматического развития структурной патологии сердца. По оценке экспертов, распространенность ХСН в европейской популяции колеблется от 0,4 до 2% [1]. Медикаментозная терапия пациентов этой сложной группы, к сожалению, не всегда оказывается успешной, а хирургические методы лечения (кардиомиопластика, имплантация искусственного желудочка, трансплантация сердца и др.) не нашли широкого применения по причине недостаточной эффективности, наличия ряда осложнений, либо невозможности охвата большого круга пациентов. Одним из новых перспективных способов лечения ХСН является метод сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) путем бивентрикулярной электрической стимуляции. СРТ способствует восстановлению координации сокращения и расслабления желудочков сердца, что, в конечном итоге, увеличивает продолжительность жизни пациентов с ХСН и замедлением желудочковой проводимости [1]. Основными эффектами СРТ считаются: улучшение клинического состояния пациента на фоне нормализации фазовой структуры сердечного цикла и, связанное с этим, обратное ремоделирование камер сердца [2-4]. Однако примерно у 30% лиц из общего числа пролеченных пациентов данный вид терапии не приводит к желаемому результату [5]. Таким образом, несмотря на существенный прогресс в лечении ХСН, поиск факторов, влияющих на эффективность данного вида лечения, и разработка новых методов диагностики для отбора кандидатов для СРТ является важной задачей в решении проблемы лечения ХСН.

Цель исследования — изучить различные методы отбора пациентов для СРТ и оценить возможность их применения в клинической практике для повышения эффективности проводимого лечения.

Материал и методы

В исследование включено 88 пациентов с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) (54 мужчин и 34 женщины, средний возраст — 55 ± 12 лет). Всем больным на базе отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции (рук. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН С. В. Попов) НИИ кардиологии был выполнен полный комплекс клинико-лабораторных и инструментальных исследований, включавший в себя сбор анамнеза, клиническое наблюдение, ЭКГ, биохимический и морфологический анализы крови, рентгенографию и ЭхоКГ. ЭхоКГ проводилась в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации эхокардиографии, по общепринятой методике в М-, В-, Д- режимах, цветного картирования и в режиме тканевой импульсно-волновой доплерографии на ультразвуковой диагностической системе EnVisor

CV HDI фирмы Philips с применением фазированного датчика 2,5 МГц. Для оценки сократимости левого желудочка (ЛЖ) помимо фракции выброса (ФВ) (по методу Симпсона) определяли индекс сократимости, рассчитанный по формуле $1/(PEP/ET)$, где PEP-период предызгнания, ET-период изгнания в аорте. Оценивали наличие внутри- и межжелудочковой диссинхронии методом тканевой импульсно-волновой доплерографии от фиброзных колец АВ-клапанов, определяя интервал между началом комплекса QRS ЭКГ и началом систолической скорости в миокардиальном сегменте. Критерии включения пациентов в исследование — рекомендации по электрокардиостимуляции и СРТ ESC 2013 [1].

У всех пациентов, включенных в исследование, имелась СН III ФК по NYHA, ФВ ЛЖ составляла $30,1 \pm 3,8\%$, дистанция 6-минутной ходьбы — $290,5 \pm 64,3$ м, конечно-диастолический объем (КДО) — $220,7 \pm 50,9$ мл, внутривентрикулярная и межжелудочковая диссинхрония более 120 мс. Всем пациентам до проведения СРТ и через год проводилось суточное мониторирование ЭКГ. На этапе отбора для проведения СРТ пациенты были разделены на 3 группы.

Первую составили 28 больных, которым до имплантации кардиоресинхронизирующего аппарата методами радионуклидной индикации были изучены метаболизм и перфузия миокарда. Перфузионную однофотонно-эмиссионную компьютерную томографию (ОФЭКТ) миокарда с ^{99m}Tc -метоксиизобутилизонитрилом (^{99m}Tc -МИБИ) выполняли в состоянии функционального покоя через 2 часа после внутривенной инъекции 740-925 МБк РФП. Метаболическую томосцинтиграфию миокарда проводили через 3-4 дня после оценки перфузии. Исследование выполняли натощак или не ранее 3 часов после легкого завтрака. Предварительно в течение 2-3 дней осуществляли блокаду щитовидной железы стабильным йодом (по 5 капель раствора Люголя 3 раза в день). Запись метаболической ОФЭКТ осуществляли через 15 минут (раннее исследование) и через 4 часа (отсроченное исследование) после инъекции 111-370 МБк ^{123}I -ФМПДК. Лучевая нагрузка не превышала предельно допустимую дозу.

Согласно рекомендациям Европейского общества ядерной медицины [7], нарушения аккумуляции радионуклидных индикаторов в миокарде выражали интегральным показателем, называемым “дефект перфузии” или “дефект метаболизма”, который позволяет одновременно оценить как площадь области сниженного накопления РФП, так и интенсивность его включения в каждом из 17 сегментов полярной карты миокарда ЛЖ.

Выраженность локальных нарушений перфузии или метаболизма ЛЖ представляли в баллах, которые

рассчитывали следующим образом: 0 — аккумуляция РФП в миокард более 70% от максимального; 1 — незначительно (55-70%) выраженные, 2 — умеренно (40-55%) выраженные, 3 — выраженные (25-40%) и 4 — резко выраженные (менее 25%) дефекты накопления индикатора. Дефекты перфузии и метаболизма, выраженные в процентах от максимально возможной гипоперфузии (или гипометаболизма) в каждом сегменте, определяли путем деления суммарного количества баллов на 68, что соответствует максимально возможной сумме баллов в каждом из 17 сегментов (17×4).

Вторую группу составили 24 пациента, у которых оценивалась систолическая скорость фиброзного кольца трикуспидального клапана (Спж). Для оценки систолической функции ПЖ измеряли Спж на стороне свободной стенки ПЖ методом импульсной тканевой доплерографии (TDI).

Третью группу составили 36 пациентов, которые являлись группой контроля.

Клиническое и лабораторное обследование пациентов выполняли до имплантации СРТ и через 12 месяцев на фоне бивентрикулярной стимуляции. Имплантацию кардиоресинхронизирующего устройства проводили по стандартной методике для бивентрикулярной электрокардиостимуляции [1]. Критерием положительного ответа на СРТ (группа “респондеров”) считалось увеличение ФВ ЛЖ на 15% и более, КДО ЛЖ на 15% и более через 12 месяцев после установки ресинхронизирующего устройства. Пациентов, у которых данные показатели не изменялись, увеличивались или уменьшались менее чем на 15%, относили к группе “нереспондеров”.

Результаты

Контрольное обследование было проведено через 1 год. Важно отметить, что все пациенты, включенные в исследование, субъективно отмечали улучшение: ФК СН уменьшился с III до II, дистанция 6-минутной ходьбы увеличилась с 290,5±64,3 м до 377,2±45,3 м ($p \leq 0,001$). Однако, при оценке ультразвуковой динамики было выявлено, что, клиническими респондерами СРТ оказались 69 (78,5%) пациентов, не ответили на проводимую терапию 19 (21,5%) больных. Среди респондеров наблюдалась положительная клиническая динамика: увеличилась ФВ ЛЖ с 30,1±3,8% до 42,8±4,8% ($p \leq 0,001$), уменьшился КДО ЛЖ с 220,7±50,9 до 197,9±47,8 мл ($p \leq 0,005$). Среди тех пациентов, которые не ответили на проводимую терапию, динамика была следующей: практически не изменилась ФВ ЛЖ с 30,1±3,8% до 33,8±3,8% ($p \leq 0,001$), увеличился КДО ЛЖ с 220,7±50,9 до 227,8±27,8 мл ($p \leq 0,001$).

Оценивая каждый метод отбора, выявили, что в первой группе было 3 (10,7%) нереспондера, во второй группе — 6 (25%), в третьей, контрольной

Таблица 1

Сцинтиграфические показатели у пациентов с СН до и после СРТ

Показатели	До СРТ		После СРТ		p											
	Гиперреспондеры (N=10) 1	Респондеры (N=11) 2	Нереспондеры (N=7) 3	Гиперреспондеры (N=10) 4	1-2	1-3	2-3	4-5	4p-6	5-6	1-4	2-5	3-6			
ФВ ЛЖ (%)	22,09±6,98	24,10±10,33	22,60±6,11	44,55±9,20	НД	НД	НД	0,001	0,001	0,018	0,001	0,001	0,001	0,041		
КДО (мл)	251,45±57,69	284,30±113,58	295,20±80,49	183,27±76,42	НД	НД	НД	НД	НД	НД	0,002	НД	НД	НД		
КСО (мл)	197,27±52,75	227,80±118,49	234,80±82,25	107,45±45,93	НД	НД	НД	НД	0,022	НД	0,001	НД	НД	НД		
УО (мл)	54,36±22,92	53,20±112,96	60,60±12,44	80,30±28,19	НД	НД	НД	0,012	0,012	0,012	0,003	НД	НД	НД		
ВЖД ЛЖ (мс)	100,90±43,78	145,51±59,15	107,48±99,12	65,66±22,89	НД	НД	НД	0,018	0,003	НД	0,002	0,003	НД	НД		
ВЖД ПЖ (мс)	113,60±83,04	104,18±23,69	73,00±23,26	80,23±30,37	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД		
МЖД (мс)	74,34±75,3	95,04±61,14	47,74±41,31	33,60±32,1	НД	НД	НД	НД	НД	НД	0,001	0,007	НД	НД		
СРДП (%)	13,64±3,47	16,5±9,98	18,40±11,39	4,09±3,65	НД	НД	НД	0,001	0,003	НД	0,003	НД	НД	НД		
СРДМ Р (%)	13,73±4,10	18,00±12,76	22,00±8,12	-	НД	НД	НД	-	-	-	-	-	-	-		
СРДМ ОТСР (%)	14,73±5,46	18,90±10,06	20,00±7,58	-	НД	0,016	НД	-	-	-	-	-	-	-		

Сокращения: ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, КДО — конечно-диастолический объем левого желудочка, КСО — конечно-систолический объем левого желудочка, УО — ударный объем левого желудочка, ВЖД ЛЖ — внутривентрикулярная диссинхрония левого желудочка, ВЖД ПЖ — внутривентрикулярная диссинхрония правого желудочка, МЖД — межжелудочковая диссинхрония, СРДП — средний размер дефекта перфузии, СРДМ Р — средний размер дефекта метаболизма на раннем исследовании, СРДМ ОТСР — средний размер дефекта метаболизма на отсроченном исследовании, НД — различия недостоверны.

группе, — 10 (27,7%) пациентов, не ответивших на СРТ.

В группе пациентов, у которых до имплантации кардиоресинхронизирующего аппарата методами радионуклидной индикации были изучены метаболизм и перфузия миокарда, респондерами оказались 25 (89,3%) человек. На этапе оценки результатов пациенты ретроспективно были разделены на три группы. Включение в группы проводили на основании прироста ФВ ЛЖ по данным радионуклидной томографики через 12 месяцев после проведения СРТ. В первую группу вошли 10 пациентов, у которых ФВ ЛЖ после лечения увеличилась более чем на 10% (“гиперреспондеры”), во вторую группу были включены 11 больных с приростом ФВ более 5%, но менее 10% (“респондеры”) и 3-ю группу составили 7 человек, ФВ ЛЖ у которых не изменилась либо ухудшилась по сравнению с дооперационными значениями (“нереспондеры”).

Выделенные группы исходно не различались между собой по клиническому статусу. Кроме того, до проведения СРТ не было выявлено статистически значимых различий между группами по гемодинамическим показателям (ФВ, КДО, КСО, УО), по показателям внутри- и межжелудочковой диссинхронии, а также по размеру дефекта перфузии (табл. 1). Однако исходный размер дефекта метаболизма на отсроченных скантинграммах во второй группе (“нереспондеры”) был больше 15% тогда как у пациентов первой группы (“гиперреспондеры”) он был менее 15% ($p=0,016$).

После СРТ у пациентов первой группы наблюдалось улучшение показателей сердечной гемодинамики. Так, ФВ ЛЖ увеличилась в 2 раза, УО ЛЖ — в 1,5 раза, КДО ЛЖ уменьшился на 27%, а КСО ЛЖ — на 46% по сравнению с исходными значениями. При этом было выявлено уменьшение показателя внутрижелудочковой диссинхронии ЛЖ и среднего размера дефекта перфузии на 35% и 70%, соответственно, (табл. 1). Кроме того, отмечалась положительная тенденция со стороны показателей межжелудочковой диссинхронии и внутрижелудочковой диссинхронии ПЖ (табл. 1).

Во второй группе больных после лечения ФВ ЛЖ возрастала в 1,2 раза, при этом параметры межжелудочковой и внутрижелудочковой диссинхронии ЛЖ уменьшались на 39% и 60%, соответственно (табл. 1). Со стороны других скантинграфических показателей (КДО ЛЖ, КСО ЛЖ, УО ЛЖ, внутрижелудочковая диссинхрония ПЖ, СРДП) хотя достоверных изменений не было, мы отмечали незначительную тенденцию к их улучшению ($p>0,05$).

В третьей группе пациентов наблюдалось снижение ФВ ЛЖ в 1,4 раза по сравнению с исходными значениями. Кроме того, имела место тенденция к ухудшению таких скантинграфических показателей,

как КСО, внутрижелудочковая диссинхрония ЛЖ и ПЖ, а также среднего размера дефекта перфузии (табл. 1). При этом со стороны КДО, УО и межжелудочковой диссинхронии отмечались положительные, но статистически незначимые изменения.

Таким образом, выделенные нами группы пациентов достоверно различались между собой после СРТ по ФВ ЛЖ, УО, среднему размеру дефекта перфузии и внутрижелудочковой диссинхронии ЛЖ (табл. 1).

В группе больных, у которых оценивалась Spj до СРТ, респондерами оказалось 18 (75%) пациентов, те у которых до СРТ Spj была более 10 см/с, в среднем $12,5\pm 2,1$, ($p=0,0001$).

В контрольной группе значимых различий между пациентами, ответившими и не ответившими на проводимую бивентрикулярную стимуляцию, до имплантации СРТ выявлено не было.

Обсуждение

На сегодняшний день СРТ, безусловно, является эффективным методом лечения пациентов с электро-механической диссинхронией и тяжелой СН, рефрактерной к оптимальной медикаментозной терапии. Рандомизированные многоцентровые клинические исследования доказали клиническую эффективность данного метода лечения через 6 мес. и более после имплантации ресинхронизирующих кардиостимуляторов [6]. Однако в последнее время стало появляться все больше публикаций, которые заявляют процент нереспондеров от 30 до 45% [8]. Это является важной проблемой современного здравоохранения и порождает вопрос о том, достаточны ли те показания, которыми мы пользуемся при отборе пациентов для проведения этого метода лечения тяжелой медикаментозно резистентной ХСН.

Проблема “респондеров” и “нереспондеров” до сих пор остается актуальной. В нашем исследовании через 6-12 мес. после СРТ у 21,5% пациентов не отмечалось улучшения ФВ ЛЖ, в связи с чем они были отнесены в группу “нереспондеров”. Это согласуется с данными других исследований, где этот процент составляет от 20 до 45%, в зависимости от выбора критериев отбора пациентов.

По данным ОФЭКТ с ^{123}I -ФМПДК, выполненной до СРТ, нами было показано, что у “нереспондеров” наблюдалось более выраженное нарушение миокардиального метаболизма по сравнению с пациентами группы “гиперреспондеров”. Следует также отметить, что различия по величине дефекта метаболизма между “нереспондерами” и пациентами, у которых прирост ФВ ЛЖ после СРТ составил не более 10%, были минимальны. Мы считаем, что наиболее выраженный ответ на СРТ в группе “гиперреспондеров” связан с относительной сохранностью метаболических процессов в миокарде ЛЖ. При этом, вероятно, в данной группе не было столь выраженного сниже-

ния уровня энергообеспечения миокарда и угнетения утилизации макроэргических соединений, что создало благоприятные условия для наиболее выраженного ответа на проводимое лечение.

Полученная зависимость между эффектом СРТ и размером дефекта метаболизма позволяет, по нашему мнению, использовать последний в качестве критерия при назначении СРТ пациентам с СН.

В представленном исследовании наибольший эффект в улучшении контрактильной функции ЛЖ наблюдался в группе пациентов, у которых прирост ФВ ЛЖ после СРТ составил более 10%. Эти данные согласуются с результатами исследования ACEIs, где признаки обратного ремоделирования и наибольшее снижение относительного риска смерти достигалось при увеличении ФВ ЛЖ более чем на 10% [9]. Данный факт, по-видимому, может быть связан с тем, что у “гиперреспондеров” имело место менее выраженное нарушение метаболизма по сравнению с группами “респондеров” и “нереспондеров”.

Таким образом, радионуклидные показатели сократимости и перфузии миокарда позволяют оценить эффективность СРТ у пациентов с ХСН. При этом выраженность нарушения метаболизма жирных кислот может быть использована в качестве критерия для установки ресинхронизирующего устройства: дефект метаболизма миокарда менее 15% является предиктором эффективности СРТ у пациентов с ДКМП. Это предположение подтверждается работами отечественных авторов, занимающихся проблемой поиска предикторов эффективности СРТ [10, 11].

Среди ЭхоКГ-предикторов успешности применения СРТ важное значение имеет наличие детектируемой различными ультразвуковыми методиками внутри- и межжелудочковой диссинхронии. Однако 30% больных ХСН не отвечают адекватно на терапию СРТ, несмотря на наличие диссинхронии. Вполне возможно, что ответ или отсутствие ответа на бивентрикулярную стимуляцию включает в себя несколько взаимосвязанных механизмов (наличие жизнеспособного миокарда, степень фиброза, местоположение стимулирующего электрода), а не единый механизм диссинхронии ЛЖ.

Безусловно, что желудочковая диссинхрония является важнейшей детерминантой хорошего ответа на бивентрикулярную стимуляцию. Однако существуют и другие факторы, влияющие на эффект СРТ, в частности, сохранность систолической функции ПЖ. У нереспондеров отмечалась его дисфункция до имплантации бивентрикулярного стимулятора в виде снижения Спж. Данная группа пациентов имела более высокие значения систолического давления в ПЖ (СДПЖ) и размеры ПЖ.

В ходе корреляционного анализа по результатам нашего исследования было обнаружено, что существует достоверная прямая корреляция между систоли-

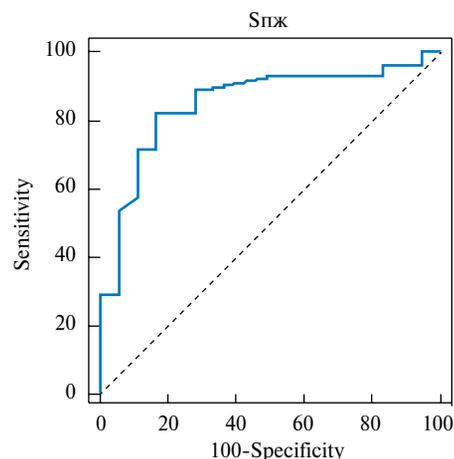


Рис. 1. ROC-кривая Спж.

Примечание: AUC — 0,85, 95% ДИ (0,71–0,93), $p < 0,0001$, cut off < 10 чувствительность 85%, специфичность 83%.

ческой скоростью движения свободной стенки ЛЖ и Спж $r = 0,7$ ($p < 0,001$) [12]. Эти данные подтверждают факт о важности межжелудочкового взаимодействия. Santamore WP, et al. показал, что изменение сократимости свободной стенки ЛЖ может напрямую влиять на давление в ПЖ [13].

При проведении корреляционного анализа мы выявили, что существует достоверная обратная корреляция между Спж и КДД $r = -0,47$, $p = 0,002$, СДПЖ $r = -0,48$, $p = 0,036$; прямая корреляционная зависимость между Спж и интегральным показателем насосной функции ПЖ VTГ $r = 0,8$, $p = 0,00001$.

Приведенные данные свидетельствуют о тесной взаимозависимости желудочков сердца, которая, вероятно, усиливается при ХСН. Таким образом, дисфункция ПЖ играет существенную роль в механизмах прогрессирования ХСН.

ROC-анализ показал, что систолическая функция ПЖ является важным предиктором для отбора кандидатов на СРТ (рис. 1).

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что важное прогностическое значение в выявлении респондеров СРТ имеет не только наличие диссинхронии ЛЖ, но и сохранность систолической функции ПЖ. Спж менее 10 см/с с чувствительностью 85% и специфичностью 83% позволяет выделить больных нереспондеров до имплантации сердечных ресинхронизирующих устройств. Эти результаты подтверждают данные, полученные в других работах, направленных на выявление респондеров СРТ [14].

Заключение

1. Сохранение метаболизма миокарда (ДММ ЛЖ менее 15%) является предиктором эффективности СРТ у больных ДКМП.

2. Спж является независимым предиктором ответа на СРТ и позволяет с чувствительностью 85% и специфичностью 83% выявить респондеров СРТ на этапе отбора.

3. При отборе пациентов для проведения СРТ целесообразно комплексное использование всех приведенных методов, что повысит эффективность проводимого лечения.

Литература

- 2013 ESC Guidelines on Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy. Russ. J. Cardiol. 2014; 4 (108): 5-63. Russian (Рекомендации по кардиостимуляции и сердечной ресинхронизирующей терапии. Российский кардиологический журнал. 2014; 4 (108): 5-63).
- Bax JJ, Abraham T, Barold SS, et al. Cardiac Resynchronization Therapy. JACC. 2005; 46-12: 2168-82.
- Sokolov AA, Marcinkevich GI. Electromechanical asynchrony and heart failure. Kardiologija 2005; 45(5): 85-91. Russian (Соколов А.А., Марцинкевич Г.И. Электромеханический асинхронизм сердца и сердечная недостаточность. Кардиология 2005; 45(5):85-91).
- Popov SV, Savenkova GM, Antonchenko IV. Effects of cardiac resynchronization therapy in the treatment of congestive heart failure. Siberian Journal of Medical (Tomsk city) 2010; 25(2-1): 25-33. Russian (Попов С.В., Савенкова Г.М., Антонченко И.В. и др. Эффекты кардиоресинхронизирующей терапии в лечении застойной сердечной недостаточности. Сибирский медицинский журнал (г. Томск). 2010; 25(2-1): 25-33).
- Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, et al. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. Circulation. 2008; 117: 2608-16.
- Burri H, Sunthorn H, Somsen A, et al. Improvement in cardiac sympathetic nerve activity in responders to resynchronization therapy. Europace 2008; 10, 3: 374-8.
- Hesse B, Tägil K, Cuocolo A, et al. EANM/ESC procedural guidelines for myocardial perfusion imaging in nuclear cardiology. Eur. J Nucl Med Mol Imaging. 2005; Jul; 32(7): 855-97.
- van Bommel RJ, Bax JJ, Abraham WT, et al. Characteristics of heart failure patients associated with good and poor response to cardiac resynchronization therapy: a PROSPECT (Predictors of Response to CRT) sub-analysis. Eur. Heart J 2009; 30: 2470-7.
- Konstam MA, Rousseau MF, Kronenberg MW, et al. Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril on the long-term progression of left ventricular dysfunction in patients with heart failure. SOLVD Investigators. Circulation. 1992; 86, 2: 431-8.
- Gulja MO, Lishmanov JuB, Zavadovskij KV, et al. Status of fatty acid metabolism in the myocardium of the left ventricle and the forecast efficiency Cardiac resynchronization therapy in patients with dilated cardiomyopathy. Russ J Cardiol. 2014; 9: 61-7. Russian (Гуля М.О., Лишманов Ю.В., Завадовский К.В. и др. Состояние метаболизма жирных кислот в миокарде левого желудочка и прогноз эффективности кардиоресинхронизирующей терапии у пациентов с дилатационной кардиомиопатией. Российский кардиологический журнал 2014; 9: 61-7).
- Lebedev DI, Minin SM, Krivolapov SN. Prognostic assessment of the effectiveness of biventricular pacing in patients with severe heart failure. Serdechnaja nedostatochnost' Journal. 2013; 14, 2 (76): 82-8. Russian (Лебедев Д.И., Минин С.М., Криволапов С.Н. Прогностическая оценка эффективности бивентрикулярной стимуляции у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью. Ж. сердечная недостаточность. 2013; 14, 2 (76): 82-8).
- Zlobina MV, Sokolov AA, Popov SV. Diagnostic value of postural tests in the selection of patients for cardiac resynchronization therapy. Vestnik aritmologii Journal. 2012; 68: 45-9. Russian (Злобина М.В., Соколов А.А., Попов С.В. Диагностическое значение постурального теста при отборе пациентов для сердечной ресинхронизирующей терапии. Вестник аритмологии. 2012; 68: 45-9).
- Santamore WP, Lynch PR, Heckman JL, et al. Left ventricular effects on right ventricular developed pressure. J. Appl. Physiol. 1976; 117: 211-21.
- Zlobina MV, Sokolov AA, Popov SV, et al. Preservation of diastolic function of right ventricular as important sign of response to cardiac resynchronization therapy. Fundamental'nye issledovaniya Journal. 2013; 12, 2: 214-7. Russian (Злобина М.В., Соколов А.А., Попов С.В. и др. Сохранность систолической функции правого желудочка — важный признак ответа на сердечную ресинхронизирующую терапию. Фундаментальные исследования 2013; 12, 2: 214-7).

Подписка на 2016 г. через сайт издательства*

Российский кардиологический журнал 2016		
Электронная версия (скачивается с сайта в любом из трех предложенных форматов, в течение 2 месяцев после получения уведомительного письма)	12 номеров (годовая подписка)	1080-00 руб
Бумажная версия** (присылается по почте)	12 номеров (годовая подписка)	2280-00 руб
Бумажная версия** + Электронная версия	12 номеров (годовая подписка)	3000-00 руб
Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2016		
Электронная версия (скачивается с сайта в любом из трех предложенных форматов, в течение 2 месяцев после получения уведомительного письма)	6 номеров (годовая подписка)	570-00 руб
Бумажная версия*** (присылается по почте)	6 номеров (годовая подписка)	1140-00 руб
Бумажная версия + Электронная версия	6 номеров (годовая подписка)	1550-00 руб

* Стоимость подписки по прайсу издательства. Подписка осуществляется через сайт www.rosocardio.ru. Оплата подписки осуществляется наличными в отделении Сбербанка (платежное поручение распечатывается через сайт) или электронным платежом через ROBOKASSA (Visa, Mastercard, мобильным телефоном — МТС, Мегафон, Билайн, всеми электронными валютами, наличными через сеть терминалов, через интернет-банки и другими способами).

**Оформление подписки на бумажную версию возможно только по адресу в Российской Федерации. Для подписчиков из стран СНГ и стран Евросоюза подписка осуществляется через подписные агентства.

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ИНОТРОПНОЙ И АНТИАРИТМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ФЛАВОНОИДОВ — КВЕРЦЕТИНА, РУТИНА И (+)-КАТЕХИНА

Хушматов Ш. С., Махмудов Р. Р., Мавлянов С. М.

Цель. Изучение инотропного и антиаритмического действия флавоноидов — кверцетина, рутина и (+)-катехина на функциональную активность миокарда крысы.

Материал и методы. Механические параметры папиллярной мышцы в изометрическом режиме были зарегистрированы с помощью датчика F30, при стимуляции импульсами длительностью 5-10 мс и амплитудой, превышающей пороговую на ~20%. При установлении механизма действия флавоноидов использован метод ингибиторного анализа взаимодействия изученных соединений с ион-транспортирующими системами и рецепторами сарколеммы кардиомиоцитов. Для изучения антиаритмического действия флавоноидов был использован метод экспериментально аконитин-вызванной аритмии.

Результаты. Установлено, что кверцетин и рутин оказывают двухфазный инотропный эффект на сократительную активность папиллярной мышцы крысы, и при этом рутин вызывает значительно слабый положительный инотропный эффект сравнительно с кверцетином. В диапазоне более высоких концентраций кверцетин (100-200 мкМ) и рутин (200-300) вызывают только отрицательный инотропный эффект. В этих условиях значение EC_{50} для кверцетина и рутина составляло 229 мкМ или pD_2 ($-\log EC_{50}$)=3,64 и 245,4 мкМ или pD_2 ($-\log EC_{50}$)=3,61, соответственно. Обнаружено, что (+)-катехин оказывает только отрицательный инотропный эффект (EC_{50} =45,7 мкМ или pD_2 ($-\log EC_{50}$)=4,34). При инкубации препаратов мышцы (\pm)-пропранололом (10 мкМ), блокатром β -адренорецептора, уменьшается положительный инотропный эффект кверцетина и рутина. В экспериментах было обнаружено, что в присутствии блокатора Ca^{2+}_L -канала — нифедипина (EC_{50}), кверцетин (229 мкМ), рутин (245,4 мкМ) и (+)-катехин (45,7 мкМ) дополнительно снижали амплитуду сократительного ответа миокарда на 41,3 \pm 5,4%, 43,6 \pm 6,5% и 37,2 \pm 4,8%, соответственно, относительно эффекта нифедипина. Выявлено, что изученные флавоноиды через 20-25 минут после добавления в среду инкубации подавляют частоту аритмии, вызванную аконитином (1 мкМ). При этом, наиболее эффективным оказался кверцетин, и в концентрации 100 мкМ уменьшает частоту тахикардии, вызванную аконитином от 264 \pm 14 уд./мин до 32 \pm 12 уд./мин.

Заключение. Анализируя полученные данные, можно предположить, что положительный инотропный эффект кверцетина и рутина может быть связан с их активацией β -адренорецептора, при этом увеличивается $[cAMP]_{in}$ и, следовательно, это способствует увеличению $[Ca^{2+}]_{in}$ в кардиомиоцитах. Отрицательное

инотропное действие изученных флавоноидов может быть связано с их взаимодействием с Ca^{2+} -каналами сарколеммы кардиомиоцитов. А также антиаритмическое действие изученных флавоноидов может быть связано с модуляцией функциональной активности Na^+ и Ca^{2+} -каналов в кардиомиоцитах.

Российский кардиологический журнал 2015, 11 (127): 35–41

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-11-35-41>

Ключевые слова: папиллярная мышца, кверцетин, рутин, (+)-катехин, аритмия, инотропия.

Институт биоорганической химии им. академика А. С. Садыкова АН РУз, Ташкент, Узбекистан.

Хушматов Ш. С.* — кандидат биологических наук, с.н.с. лаборатории биофизики клетки, Махмудов Р. Р. — м.н.с. экспериментально-технологической лаборатории, Мавлянов С. М. — д.х.н., профессор, руководитель экспериментально-технологической лаборатории.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): khushmatov_sh.s@bk.ru

$[Ca^{2+}]_{in}$ — внутриклеточная концентрация ионов Ca^{2+} , $[Ca^{2+}]_{out}$ — внутриклеточная концентрация ионов Ca^{2+} , EC_{50} — концентрация, вызывающая эффект на 50%, β -AP — β -адренорецептор, G — гуаниновая регуляторная белковая система (G-белка), АЦ — фермент аденилатциклаза, RyR — риадиноновый рецептор, СПР — саркоплазматический ретикулум, цАМФ — циклический аденозин монофосфат, ПКА — протеинкиназа А, АН РУз — Академия Наук Республики Узбекистан, CIOMS — Международный совет медицинских научных обществ (The Council for International Organizations of Medical Sciences), ДМСО — диметилсульфоксид.

Рукопись получена 19.12.2014

Рецензия получена 30.12.2014

Принята к публикации 12.01.2015

COMPARISON OF INOTROPIC AND ANTIARRHYTHMIC ACTIVITY OF FLAVONOIDS — QUERCETIN, RUTIN AND (+)-CATECHIN

Khushmatov Sh. S., Makhmudov R. R., Mavlyanov S. M.

Aim. Studying of inotropic and antiarrhythmic action of flavonoids — quercetin, rutin and (+)-catechin on functional activity of rodent myocardium.

Material and methods. Mechanical parameters of papillary muscle in isometric regimen were registered via the sensor F30, in simulation with the impulses 5-10 ms duration and amplitude, higher than threshold for ~20%. For defining of flavonoids action mechanism we used the inhibitory method of the being studied compounds with ion-transporting system and receptors of cardiomyocytes sarcolemma. To study antiarrhythmic action of flavonoids we used the method of experimental acotin-in-induced arrhythmia.

Results. It is found that quercetin and rutin have biphasic inotropic effect on contractility of rodent papillary muscle, and rutin leads to significantly lower positive inotropic effect than quercetin. In diapason of higher concentrations quercetin (100-200 mcM) and rutin (200-300) lead just to negative inotropic effect. In such conditions the value of EC_{50} for quercetin and rutin was 229 mcM or pD_2 ($-\log EC_{50}$)=3,64 and 245,4 mcM or pD_2 ($-\log EC_{50}$)=3,61 resp. It was found that (+)-catechin shows only negative inotropic effect (EC_{50} =45,7 mcM and pD_2 ($-\log EC_{50}$)=4,34). In incubation of the muscle with (\pm)-propranolol (10 mcM), blocker of β -adrenoreceptor, there is a decrease of positive inotropic effect of quercetin and rutin. In experiments we found that in presence of Ca^{2+}_L -channel antagonist — nifedipine (EC_{50}), quercetin (229 mcM), rutin (245,4 mcM) and (+)-catechin (45,7 mcM) additionally decreased the amplitude of myocardium

contractile response by 41,3 \pm 5,4%, 43,6 \pm 6,5% and 37,2 \pm 4,8%, resp, relatively to nifedipine effect. Revealed, that the studied flavonoids, in 20-25 min after addition to the incubation medium, suppress the rate of arrhythmia, caused by aconitin (1 mcM). Also the most effective was quercetin, and in concentration 100 mcM it decreases the rate of tachycardia, caused by aconitine from or 264 \pm 14 bpm to 32 \pm 12 bpm.

Conclusion. Analyzing the data obtained, it is possible to presume that positive inotropic effect of quercetin and rutin might be related to their activation of β -adrenoreceptors, which causes the increase of $[cAMP]_{in}$ and, hence leads to increase of intracellular $[Ca^{2+}]_{in}$ in cardiomyocytes. Negative action of the studied flavonoids might be relevant to their interaction with Ca^{2+} -channels of cardiomyocytes sarcolemma. Also the action of the flavonoids might be related to the production of functional activity modulation of Na^+ and Ca^{2+} -channels in cardiomyocytes.

Russ J Cardiol 2015, 11 (127): 35–41

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-11-35-41>

Key words: papillary muscle, quercetin, rutin, (+)-catechin, arrhythmia, inotropia.

Institute of Bioorganic Chemistry n.a. acad. A. S. Sadycov SA UR, Tashkent, Uzbekistan.

Средняя Азия, в том числе территория Узбекистана, является одной из богатейших регионов лекарственных растений. Таким образом, в Восточной народной медицине тысячелетиями использовали экстракты многих видов растений для лечения различных заболеваний организма человека. При этом, среди важнейших классов природных соединений, обуславливающих лечебный эффект лекарственных растений, значительное место занимают полифенольные соединения, в частности флавоноиды [1-5].

В связи с этим, более подробное изучение механизма фармакологического действия флавоноидов, выделенных из разного рода растений и выявление среди них перспективных для создания эффективных лекарственных средств является актуальной проблемой в фармакологии.

Кверцетин (лат. *quercus* — дуб) содержится в значительных количествах в листьях растения чая (*Camellia sinensis* (L.) Kuntze), яблоках (*Malus domestica*), луке (*Allium — cepa*), винограде (*Vitis vinifera* L.), цитрусовых (*Citrinae*), в томате (*Solanum lycopersicum*) и присутствуют в составе генеративных и вегетативных органов многих др. лекарственных растений. Установлено, что в экспериментах в условиях *in vitro* кверцетин оказывает противовоспалительное, противовирусное, антиаллергическое, антиканцерогенное, гипотензивное действие [6].

Эксперименты на животных показывают, что кверцетин и рутин оказывают положительное действие на патогенез заболеваний сердечно-сосудистой системы [6].

Фармакологические препараты, содержащие кверцетин и рутин, являются антиоксидантами, и их применяли также в лечении инфаркта миокарда. В экспериментах было показано, что гликозид кверцетина — рутин (*quercetin-3-O-beta-D-glucuronide*) обладает противовоспалительной активностью [7].

А также препараты, созданные на основе катехина, обладают антиканцерогенной, антиоксидантной, гипотензивной активностью и препятствуют развитию патологии нервной системы организма человека. Известно, что одним из первых видов растений, из которых были выделены катехины (флаван-3-олы) является Индийская акация — катеху (*Acacia catechu*), при этом слово — катехин происходит от названия этого растения. В Институте биоорганической химии Академии Республики Узбекистан (АН РУз), из растений *Ziziphus jujuba* (семейства *Rhamnaceae*), собранных на территории Ташкентской области, были выделены некоторые флавонолы, в том числе (+)-катехин и в лаборатории Фармакологии Института химии растительных веществ АН РУз выявлено, что эти вещества обладают выраженным гипотензивным, мочегонным, гепатозащитным, желчегонным, антиатеросклеротическим и противогипоксическим действием [1].

Итак, несмотря на многочисленные исследования действие кверцетина, рутина и катехина на экспериментальных животных в условиях *in vivo* и *in vitro*, а также многих клинических испытаниях [8], в настоящее время полностью подтверждающих возможность использования как фармацевтического препарата в клинической практике их механизма фармакологического действия считается недостаточным [9].

Поэтому, процесс продолжения экспериментального изучения механизма действия этих флавоноидов является целесообразным. При этом также остаются нерешенными ряд вопросов, связанных с механизмами действия флавоноидов на функциональную активность различных типов ионных каналов кардиомиоцитов. Необходимо установить конкретные механизмы, обеспечивающие кардиопротекторный эффект этих флавоноидов. Вместе с тем, необходимо определить новые подходы при создании кардиопротекторных и антиаритмических лекарственных препаратов на основе флавоноидов, а также большой интерес представляет установление взаимосвязи между их структурой и фармакологической активностью.

В связи с этим, целью настоящего исследования явилось сравнительное изучение механизма действия флавоноидов — кверцетина (3,3',4',5,7-пентагидроксифлавона), его гликозида рутин (3-рамноглюкозил-3,5,7,3',4'-пентаоксифлавонон) и (+)-катехина (рис. 1), на функциональную активность папиллярной мышцы крысы в норме и в условиях аконитин (1 мкМ)-индуцированной аритмии.

Материал и методы

Эксперименты выполнялись в соответствии с «Международными рекомендациями по проведению биомедицинских исследований с использованием животных», принятыми Международным советом медицинских научных обществ (СИОМС) в 1985г. Эксперименты проводились на препаратах папиллярной мышцы (диаметр 0,5-0,8 мм, длина 2-4 мм), выделенных из правого желудочка сердца беспородных белых крыс (150-200 г) и помещенных в специальную камеру, перфузируемую физиологическим раствором Кребса — Хенслайта следующего состава (мм): NaCl — 118; KCl — 4,7; CaCl₂ — 2,5; MgSO₄ — 1,2; KH₂PO₄ — 1,1; глюкоза — 5,5; NaHCO₃ — 25, pH 7,4. Растворы оксигенировали карбогеном (O₂ — 95%, CO₂ — 5%) при поддержании температуры +35±0,5°С с помощью термостата U1 (Болгария). Постоянная перфузия физиологического раствора обеспечивается с помощью перистальтического насоса НП-1М (Россия). Препарат мышцы закрепляли в экспериментальной камере и один конец подсоединяли к штоку датчика натяжения F30 (Hugo Sachs Elektronik, Германия) (рис. 2).

Мышцу раздражали с помощью платиновых электродов и стимулятора ЭСЛ-2 (Россия) импульсами прямоугольной формы частотой 0,1-1 Гц, длительностью 5-10 мс и амплитудой, превышающей пороговую на 20%. После периода стабилизации (60 мин.) находили длину препарата, при которой мышца развивает максимальное изометрическое напряжение (L_{max}), и в этих условиях выполняли все эксперименты. Сигнал с датчика натяжения подавался на усилитель (ТАМ-А, Hugo Sachs Elektronik, Германия) и регистрировался с помощью самописца Line Recorder TZ 4620 (Чехия) и параллельно при помощи цифрового преобразователя (АЦП/ЦАП, Logger Lite 1.4, Vernier Software & Technology, Beaverton, США) в специальном цифровом формате компьютера IBM PC.

В работе использовались следующие фармакологические препараты и реактивы: $CaCl_2$, $MgSO_4$, глюкоза, диметилсульфоксид (ДМСО), нифедипин, (\pm)-пропронолол гидрохлорид (“Sigma Chemical” (St. Louis, Mo., США)). Остальные реактивы — $NaCl$, KCl , $CaCl_2$, $MgSO_4$, KH_2PO_4 , $NaHCO_3$ — производства России. Все использованные реактивы имеют квалификации “ХЧ” и “ЧДА”.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета статистических программ OriginPro 7.5 (OriginLab Corporation, США). Данные представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее, m — стандартная ошибка. Для выявления достоверности изменений до и после влияния алкалоида использовали парный t -критерий Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,01$ и $p < 0,05$.

Результаты

В результатах наших экспериментов, эффекты кверцетина на сократительную активность папиллярной мышцы крысы имеют двухфазный характер и, начиная с концентрации 10 мкМ, он вызывал увеличение силы сокращений ($16,8 \pm 2,8\%$) ($n=3-5$), степень которых возрастала с увеличением его концентрации и достигала максимума при 100 мкМ ($33,5 \pm 5,7\%$ относительно контроля) (рис. 3А, рис. 4).

А также, установлено, что рутин (10-200 мкМ) вызывает значительно слабый положительный инотропный эффект сравнительно с эффектом кверцетина. При этом рутин в концентрациях 100 мкМ вызывал увеличение силы сокращений миокарда на $13,7 \pm 7,8\%$ относительно показателя контроля ($n=4$) (рис. 3Б, рис. 4).

Вместе с тем было обнаружено, что кверцетин при более высоких концентрациях (100-200 мкМ) вызывает только отрицательный инотропный эффект. Аналогично, при концентрациях 200-300 мкМ рутин проявлял только отрицательный инотропный эффект. При этом максимальный отрицательный инотроп-

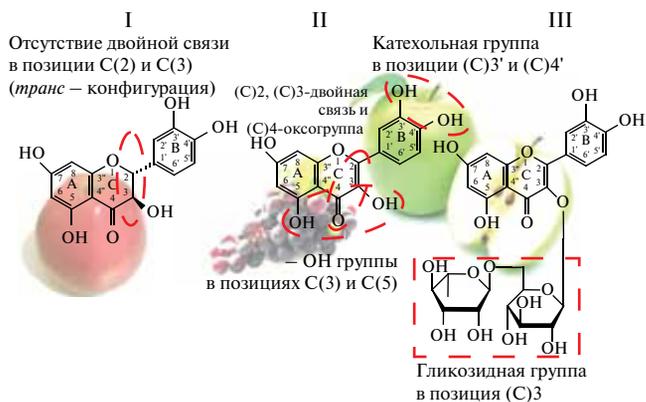


Рис. 1. Структурные формулы изученных флавоноидов.

Примечание: I. (+)-катехин (2R-3S), при этом в структуре молекулы катехина в позиции C(2) и C(3) отсутствует двойная связь, в результате чего возникает 2 хиральных центра (*транс* — конфигурация). II. Кверцетин (3,3',4',5,7-пентагидроксифлавонон), при этом показаны предполагаемые, наиболее активные группы молекулы [9]. III. Рутин (2-(3,4-дигидроксифенил)-5,7-дигидрокси-3-[α -L-рамнопиранозил-(1 \rightarrow 6)- β -D-глюкопиранозилокси]-4H-хромен-4-он).



Экспериментальная камера с препаратом папиллярной мышцы

Рис. 2. Блок-схема установки для регистрации сократительной активности препарата папиллярной мышцы сердца крысы.

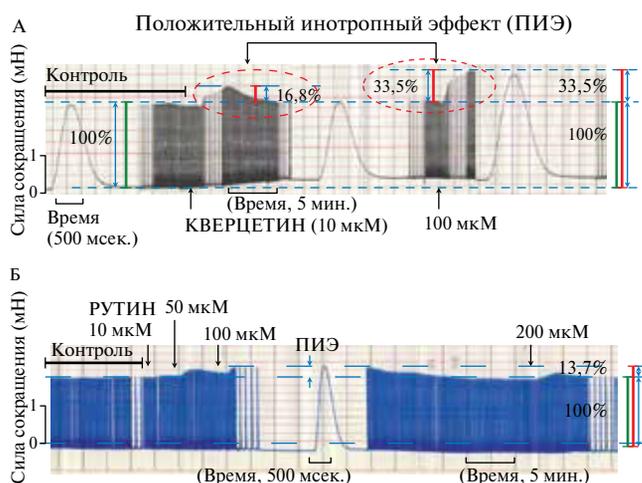


Рис. 3. Инотропный эффект флавоноида кверцетина (А) и рутина (Б) на сократительную активность папиллярной мышцы сердца крысы.

Примечание: оригинальная запись сократительных ответов папиллярной мышцы при частоте стимуляции 0,5 Гц ($+36 \pm 0,5^\circ C$), стрелками указан момент добавления кверцетина (10 и 100 мкМ) и рутина (10, 50, 100 и 200 мкМ).

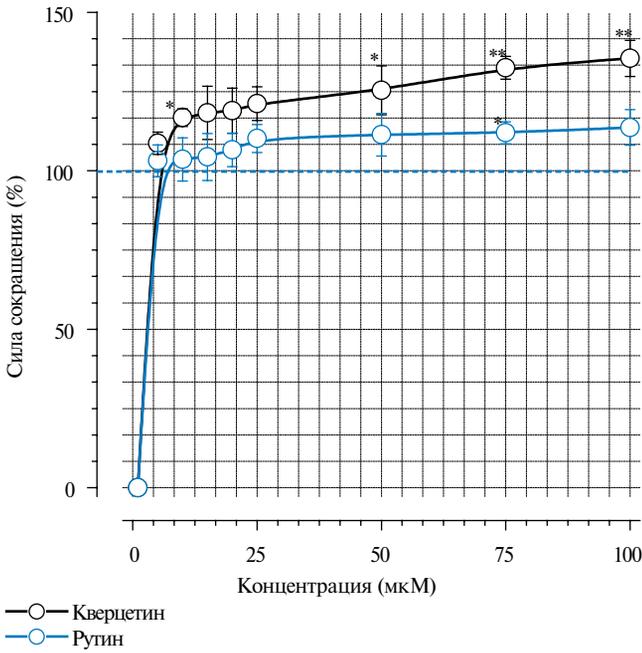


Рис. 4. Дозо-зависимое (10–100 мкМ) положительное инотропное действие кверцетина и рутина на сократительную активность папиллярной мышцы сердца крысы.

Примечание: сила сокращения мышцы, выраженная в процентах от максимальной (* — $p < 0,05$, ** — $p < 0,05$), (n=4-5).

ный эффект кверцетина, рутина наблюдался при использовании 300 мкМ и частоте 1 Гц, когда сила сокращения мышцы подавлялась на $63,6 \pm 5,2\%$ и $65,5 \pm 5,8\%$, соответственно, относительно контроля. В этих условиях значение EC_{50} (концентрация, вызывающая подавление силы сокращения на 50%) для кверцетина и рутина составляло 229 мкМ или $pD_2 (-\log EC_{50}) = 3,64$ и 245,4 мкМ или $pD_2 (-\log EC_{50}) = 3,61$, соответственно (рис. 6).

При исследовании влияния (+)-катехина на сократительную активность папиллярной мышцы сердца крысы было обнаружено, что данный флавоноид проявляет только отрицательный инотропный эффект (рис. 5).

Эффекты (+)-катехина имеют дозозависимый характер (5-300 мкМ) и при концентрации 300 мкМ он вызывал максимальное снижение силы сокращений мышцы на $78,7 \pm 5,4\%$ относительно контроля. При этом значение EC_{50} для (+)-катехина составляло 45,7 мкМ или $pD_2 (-\log EC_{50}) = 4,34$ (рис. 6).

При предварительной инкубации препаратов мышцы (\pm)-пропранолол гидрохлоридом (10 мкМ), блокатора β -адренорецептора, значительно уменьшается положительный инотропный эффект изученных флавоноидов (рис. 7).

Установлено, что β -адренергическая стимуляция оказывает положительное инотропное действие на миокард млекопитающих, которое обусловлено в том числе увеличением тока ICa^{2+}_L в кардиомиоци-

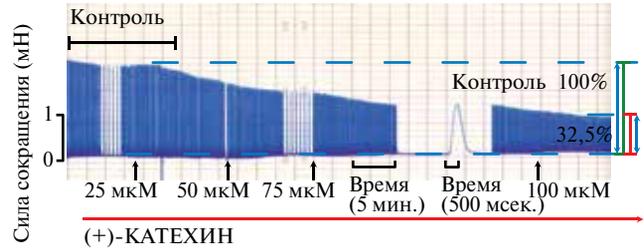


Рис. 5. Отрицательный инотропный эффект (+)-катехина на сократительную активность папиллярной мышцы сердца крысы.

Примечание: оригинальная запись сократительных ответов папиллярной мышцы при частоте стимуляции 0,5 Гц ($+36 \pm 0,5^\circ C$), стрелками указан момент добавления (+)-катехина (25, 50, 75 и 100 мкМ).

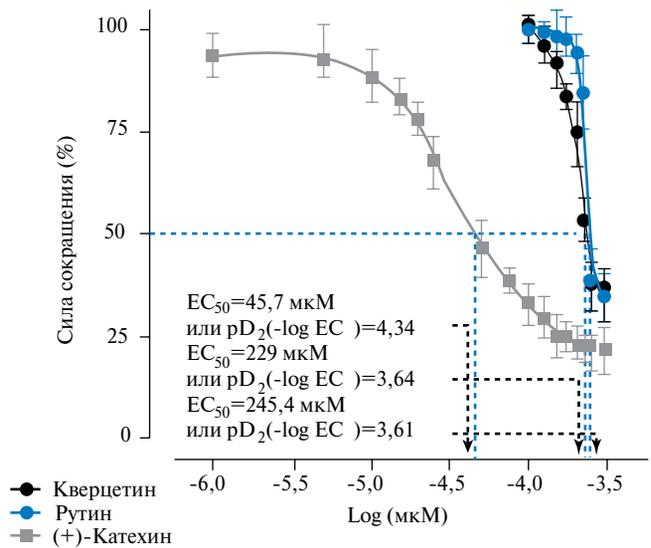


Рис. 6. Кривые доза-эффект кверцетина, рутина и (+)-катехина.

Примечание: по оси ординат — сила сокращения мышцы, выраженная в процентах от максимальной. По оси абсцисс — логарифм концентрации изученных флавоноидов в среде инкубации (мкМ). Стимуляция препарата проводилась с частотой 0,5 Гц. Во всех случаях $p < 0,05$ (n=3-5).

тах. При этом активация β -адренорецепторов кардиомиоцита, связанная с β -рецептором трансмембранной G_s -белок стимулирует фермент аденилатциклазу, что приводит к увеличению цАМФ. В свою очередь, цАМФ активирует протеинкиназу А, которая фосфорилирует клеточные белки, включая Ca^{2+} -каналы L-типа. Фосфорилирование Ca^{2+} -каналов увеличивает ток ICa^{2+}_L внутри клетки, повышая высвобождение Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума рианодинным рецептором (RyR) и увеличивает сократимость миокарда (положительный инотропный эффект). А также, фосфорилирование рианодинных рецепторов RyR приводит к усиленному высвобождению Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума, вызывая перегрузку Ca^{2+} и триггерную активность. Учитывая это и анализируя полученные данные, можно предположить, что положительное инотропное действие кверцетина и рутина свидетельствует о их влиянии на β -адренорецепторы кардиомиоцитов.

Одной из причин отрицательного инотропного действия большинства фармакологических агентов является вызываемое ими уменьшение концентрации внутриклеточного $[Ca^{2+}]_i$ в кардиомиоцитах. Учитывая это, можно предположить, что отрицательное инотропное действие изученных флавоноидов обусловлено снижением $[Ca^{2+}]_i$ в результате модификации функции Ca^{2+} -канала сарколеммы. Для проверки возможного взаимодействия кверцетина, рутина и (+)-катехина с Ca^{2+} -каналами сарколеммы нами было изучено их влияние на эффекты нифедипина — специфического блокатора Ca^{2+} -каналов L-типа. При этом в экспериментах было обнаружено, что в присутствии в среде нифедипина в концентрации EC_{50} , при которой сила сокращения папиллярной мышцы подавлялась на 50%, кверцетин (229 мкМ), рутин (245,4 мкМ) и (+)-катехин (45,7 мкМ) дополнительно снижали амплитуду сократительного ответа миокарда на $41,3 \pm 5,4\%$, $43,6 \pm 6,5\%$ и $37,2 \pm 4,8\%$, соответственно, относительно эффекта нифедипина (рис. 8).

Эти результаты могут свидетельствовать о том, что отрицательное инотропное действие изученных флавоноидов может быть связано с их взаимодействием с Ca^{2+} -каналами сарколеммы кардиомиоцитов.

В следующей серии экспериментов была изучена антиаритмическая активность исследуемых флавоноидов на модели аритмии, вызванной аконитином (1 мкМ). Добавление в среду инкубации аконитина (1 мкМ) приводит к усилению базального тонуса мышцы, которое через 15-20 минут сопровождается появлением спонтанных сокращений (без стимуляции) с частотой, в среднем, 145-264 уд./мин. Появление этих спонтанных сокращений объясняется активацией потенциал-зависимых Na^+ -каналов, увеличением $[Na^+]_i$ и $[Ca^{2+}]_i$ и нарушением процессов деполяризации и реполяризации кардиомиоцитов [10].

Как показали наши исследования, изученные флавоноиды (кверцетин, рутин и (+)-катехин) через 20-25 минут после добавления в среду инкубации статистически достоверно подавляют спонтанные сокращения мышцы, вызванные аконитином 1 мкМ. При этом наиболее эффективным оказался кверцетин, и в концентрации 100 мкМ он уменьшает частоту тахикардии, вызванную аконитином от 264 ± 14 уд./мин до 32 ± 12 уд./мин (рис. 9).

При этом частота сокращения мышцы в условиях аконитин-индуцированной аритмии выражена в уд./мин. Базальная стимуляция препарата проводилась с частотой 0,5 Гц ($n=3-4$).

Таким образом, результаты этих экспериментов убедительно свидетельствуют о том, что изученные флавоноиды (кверцетин, рутин и (+)-катехин) обладают выраженной антиаритмической активностью, в основе которой, возможно, лежит модификация транспорта ионов Na^+ и Ca^{2+} в кардиомиоцитах.

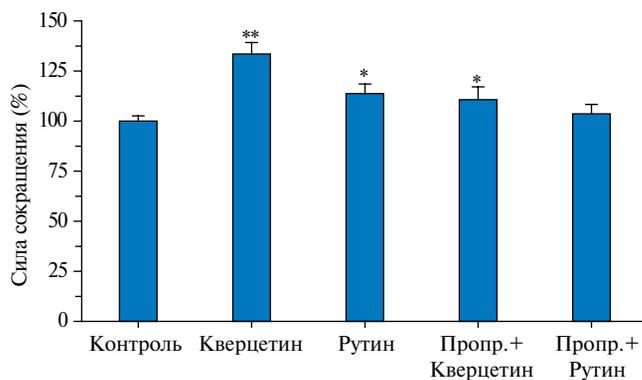


Рис. 7. Влияние (\pm)-пропранолола гидрохлорида (10 мкМ), блокатора β -адренорецептора, на эффекты кверцетина и рутина на сократительную активность папиллярной мышцы сердца крысы.

Примечание: сила сокращения мышцы, выраженная в процентах от максимальной (* — $p < 0,01$ и ** — $p < 0,05$) ($n=4-5$). Стимуляция препарата проводилась с частотой 0,5 Гц.

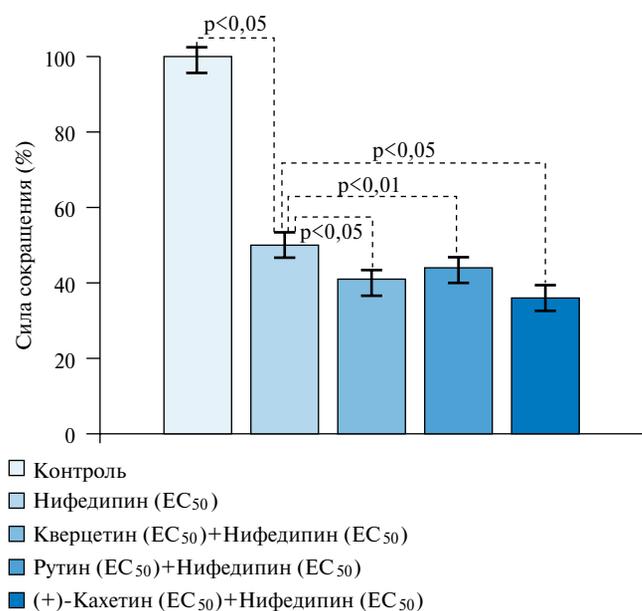


Рис. 8. Сравнительные инотропные эффекты кверцетина, рутина, (+)-катехина и нифедипина на сократительную силу изолированной папиллярной мышцы крысы.

Примечание: стимуляция: 0,5 Гц, 7 В, 5 мс, $+36 \pm 0,5^\circ C$, $n=3-5$.

Обсуждение

Механизм действия флавоноидов на сердечно-сосудистую систему установлен во многих фармакологических исследованиях. Например, в экспериментах в условиях *in vitro* показано, что некоторые флавоноиды обладают положительным инотропным эффектом на изолированном сердце экспериментальных животных. При этом, авторы этих работ показали, что эти эффекты флавоноидов связаны с ингибированием фермента фосфодиэстеразы ($3'-5'$ -цАМФ-фосфодиэстераза) [11].

При этом показано, что увеличение $[cAMP]_i$ приводит к увеличению I_{CaL} тока в течение ПД и приводит к увеличению выпуска Ca^{2+} от СР, от увеличе-

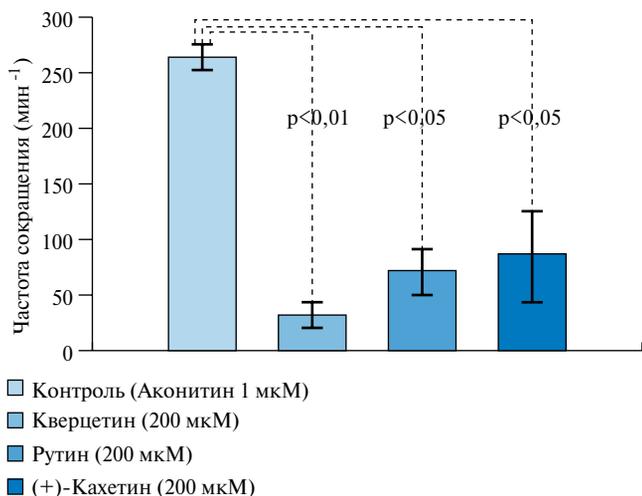


Рис. 9. Антиаритмическая активность кверцетина, рутина и (+)-катехина на аконитин (1 мкМ)-индуцированную аритмию (тахикардия) на миокарде крысы.

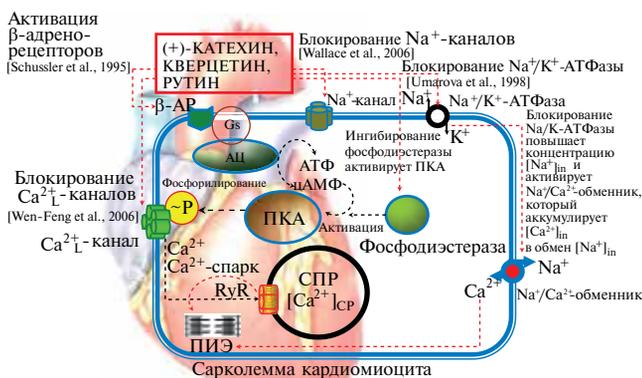


Рис. 10. Гипотетический механизм инотропного действия изученных флавоноидов (кверцетин, рутин и (+)-катехин).

Сокращения: β-АР — β-адренорецептор, G — гуаниновая регуляторная белковая система (G_s-белка), АЦ — фермент аденилатциклаза, RyR-рианодинный рецептор, СРР — саркоплазматический ретикулум, цАМФ — циклический аденозин монофосфат, PKA — протеинкиназа А.

ния $[Ca^{2+}]_{in}$, в свою очередь, притом положительный инотропный эффект [12].

Умарова и др. демонстрировали, что флавоноиды, в том числе кверцетин, ингибируют активность Na^+/K^+ -АТФазы [13, 14] сарколеммы. При этом ингибирование Na^+/K^+ -АТФазы повышает концентрацию $[Na^+]_{in}$ и активует Na^+/Ca^{2+} -обменника, который аккумулирует $[Ca^{2+}]_{in}$ в обмен $[Na^+]_{in}$ и происходит увеличение силы сокращения миокарда (положительный инотропный эффект).

Установлено, что некоторые флавоноиды, выделенные из растений *Parabarium huaitingii*, в том числе (-)-эпикатехин, увеличивают $[Ca^{2+}]_{in}$ в кардиомиоцитах, а также положительный инотропный эффект изученных соединений связан с $[Ca^{2+}]_{out}$ и сказано, что флавоноиды являются потенциальными веществами в качестве основы кардиопротекторных лекарственных средств [15].

Schussler и др. демонстрировали, что положительный инотропный эффект некоторых флавоноидов связан с активацией адренорецепторов кардиомиоцитов [11].

Таким образом, полученные данные исследований и анализ литературных данных, опубликованных на основе результатов разных исследований, дали возможность предположить, что положительный инотропный эффект кверцетина и рутина установлен через цАМФ-зависимый механизм.

В экспериментах установлено, что флавоноиды оказывают антиаритмическое действие при условиях аконитин — вызванной модели аритмии у крыс, и в электрофизиологических экспериментах показано, что флавоноиды уменьшают продолжительность ПД через блокирование I_{CaL} [16].

В исследованиях установлено, что флавоноиды, выделенные от *Ginkgo biloba* и боярышника уменьшают продолжительность реперфузия-вызванной аритмии и автор предполагает, что флавоноиды являются перспективными агентами при создании фармакологических лекарственных препаратов, обладающих антиаритмическим действием [17].

Флавоноиды обладают противодействующим эффектом на строфантин G-вызванную аритмию, и предположительно этот эффект может быть связан с блокированием Ca^{2+}_L -канала и модуляцией активности системы Ca^{2+} транспорта внутри клеток [18].

В экспериментах также установлено, что флавоноиды — кверцетин, катехин и резвератрол блокируют потенциал-зависимый Na^+ -канал и авторы этих работ, предполагали что этот механизм может иметь важное место в антиаритмической и кардиопротекторной активности этих флавоноидов [19].

Заключение

Существующее исследование показало, что положительный инотропный эффект кверцетина и рутина на папиллярной мышце крысы может быть связан с их активацией β-адренорецептора, при этом увеличивается концентрация цАМФ и, следовательно, это способствует увеличению $[Ca^{2+}]_{in}$ в кардиомиоцитах. А также изученные флавоноиды (кверцетин, рутин и (+)-катехин) оказывают антиаритмическое действие на аконитин-вызванную аритмию и при этом этот эффект может быть связан с модуляцией функциональной активности Na^+ и Ca^{2+} -каналов в кардиомиоцитах (рис. 10).

Результаты, полученные в этом экспериментальном исследовании, могут иметь важную информацию при поиске и создании фармакологических лекарств с антиаритмическими свойствами на основе флавоноидов, в условиях уменьшения показателя риска от аритмии в форме тахикардии, что позволит получить сведения о структурно-функциональных особенностях их взаимодействия с мишенью.

Литература

- Malik A. Catechins and Proanthocyanidins from *Ziziphus jujuba* and *Alhagi sparsifolia*. Avtoreferat of Thesis c.ch.n., Tashkent, 1998: 3-18. Russian (Малик А. Катехины и проантоцианидины *Ziziphus jujuba* и *Alhagi sparsifolia*. Автореферат дисс. ... к.х.н. Ташкент, 1998: 3-18).
- Olchowika E, Sciepuska A, Mavlyanov S, et al. Antioxidant capacities of polyphenols from Sumac (*Rhus typhina* L.) leaves in protection of erythrocytes against oxidative damage. *Biomedicine & Preventive Nutrition* 2012; 2(2): 99-105a.
- Olchowik E, Lotkowski K, Mavlyanov S, et al. Stabilization of erythrocyte against oxidative and hypotonic stress by some tannins isolated from sumac (*Rhus typhina* L.) leaves and grape seeds (*Vitis vinifera* L.). *Cellular & Molecular Biology Letters* 2012; 17: 333-348b.
- Olchowik-Grabarek E, Swiecicka I, et al. Role of structural changes induced in biological membranes by hydrolysable tannins from Sumac leaves (*Rhus typhina* L.) in their anti-hemolytic and antibacterial effects. *J Membrane Biol* 2014: 533-40.
- Borisov MP, Kataev AA, Mavlyanov SM, et al. Action of hydrolyzed tannin on native and artificial biological membranes. *J Biological membranes* 2014; 31(4): 278-87. Russian (Борисова М.П., Катаев А.А., Мавлянов С.М., и др. Действие гидролизованного танина на нативные и искусственные биологические мембраны. *Биологические мембраны* 2014; 31(4): 27887).
- Larson AJ, Symons JD, Jalili T. Therapeutic potential of Quercetin to decrease blood pressure: Review of efficacy and mechanisms. *Adv Nutr* 2012; 3: 39-46.
- Kleemann R, Verschuren L, Morrison M, et al. Anti-inflammatory, anti-proliferative and anti-atherosclerotic effects of quercetin in human *in vitro* and *in vivo* models. *Atherosclerosis* 2011; 218: 44-52.
- Gross M. Flavonoids and cardiovascular disease. *Pharm Biology* 2004; 42: 21-35.
- Tarakhovskiy YS, et al. Phlovanoids: biochemistry, biophysics, medicine. Pushino. Synchrobook, 2013. Russian (Тараховский Ю.С. и др. Флавоноиды: биохимия, биоптика, медицина. Пушино: Synchrobook, 2013).
- Wright SN. Comparison of aconitine-modified human heart (*hH1*) and rat skeletal (*micro 1*) muscle Na⁺ channels: an important role for external Na⁺ ions. *J Physiol* 2002; 538: 759-71.
- Schüssler M, Hölzl J, Fricke U. Myocardial effects of flavonoids from *Crataegus species*. *Arzneim Forschung Drug Res* 1995; 45:842-5.
- Alloati G, Marcantoni A, Levi R, et al. Phosphoinositide 3-kinase c controls autonomic regulation of the mouse heart through G_i-independent downregulation of cAMP level. *FEBS Letters* 2005; 579: 133-40.
- Hirano T, Oka K, Akiba M. Effects of synthetic and naturally occurring flavonoids on Na⁺/K⁺-ATPase: aspects of the structure-activity relationship and action mechanism. *Life Sci* 1989; 45(12): 1111-7.
- Umarova FT, Khushbactova ZA, Batirov EH, et al. Inhibition of Na⁺/K⁺-ATPase by flavonoids and their inotropic effect. Investigation of the structure-activity relationship. *Membr Cell Biol* 1998; 12: 27-40.
- Tang JS, Hou YL, Gao H, et al. Polyphenols from *Parabarium huaitingii* and their positive inotropic and anti-myocardial infarction effects in rats. *Phytomedicine* 2011; 18(7): 544-50.
- Wen-Feng C, Guo-Fen Q, Yan-Jie L, et al. Flavonoids from Chinese *Viscum coloratum*: antiarrhythmic efficacy and ionic mechanisms. *Phytother Res* 2006; 20: 1100-12.
- Kurcok A. Ischaemia- and reperfusion-induced cardiac injury: effects of two flavonoid containing plant extracts possessing radical scavenging properties. *Naunyn-Schmiedeberg Arch Pharmacol* 1992; 345: R81.
- Wu JX, Yu GR, Wang BY, et al. Effects of *Viscum coloratum* flavonoids on fast response action potentials of hearts. *Zhong guo Yao Li Xue Bao* 1994; 15: 169-72.
- Wallace CH, Baczkó I, Jones L, et al. Inhibition of cardiac voltage-gated sodium channels by grape polyphenols. *Br J Pharmacol* 2006; 149(6): 657-65.

ВНИМАНИЮ АВТОРОВ!

Поскольку журнал переводит свой архив и текущие номера на новую издательскую платформу, просим каждого автора зарегистрировать свои данные на сайтах:

ResearcherID — <http://www.researcherid.com/Home.action>

ResearcherID позволяет решить проблему распознавания автора в рамках исследований научного сообщества. Каждому члену присваивается уникальный идентификатор, что позволит исследователям управлять списками их публикаций, отслеживать статистику цитирования и индекс Хирша, выявлять потенциальных партнеров для сотрудничества и избежать неверной идентификации автора. В дополнение, ваша информация ResearcherID интегрируется в *Web of Science* и совместима с ORCID, позволяя вам продемонстрировать публикации от одного аккаунта.

Поиск на ресурсе позволяет найти партнеров для сотрудничества, пересмотреть список публикаций и изучить, как исследование используется по всему миру.

ORCID — <http://orcid.org/>

ORCID предоставляет постоянный числовой идентификатор, который отличает вас от любого другого исследователя и, благодаря интеграции в ключевые исследования рабочих процессов — таких, как рукопись и предоставление гранта, поддерживает автоматизированные каналы связи между вами и вашей профессиональной деятельностью, гарантируя, что ваша работа признана.

УВАЖАЕМЫЕ АВТОРЫ!

Всем, кто ожидают публикацию в журнале “Кардиоваскулярная терапия и профилактика” и в “Российском кардиологическом журнале” в 2016 году (т.е. имеется подтверждение, что статья принята к печати, но в текущем году не будет опубликована), необходимо сделать подписку на 2016 год на указанный журнал (можно одну на весь авторский коллектив). Подписку можно оформить — <http://goscario.ru/ru/subscription.html>

Издательство журнала не рассылает авторские экземпляры ни в бумажном, ни в электронном виде. По дополнительному запросу авторов мы можем передавать авторские экземпляры через нашу редакцию в ГНИЦ ПМ.

УВАЖАЕМЫЕ АВТОРЫ!

В 2016 году Российский кардиологический журнал принимает для публикации англоязычные статьи — как оригинальные, так и переводы уже напечатанных статей. Англоязычная часть журнала будет выходить 4 раза в год, размещаться в системе РИНЦ, Scopus и других системах, куда входит журнал. Приглашаем авторов!

ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ: ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ АППАРАТ КАРДИОМИОЦИТОВ В СРОКИ ДО 25 ЛЕТ ПОСЛЕ ОРТОТОПИЧЕСКОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА

Дземешкевич С. Л.^{1,3}, Цыпленкова В. Г.², Фролова Ю. В.¹, Воронина Т. С.¹, Эттингер А. П.²

Российский научный центр хирургии им. академика Б. В. Петровского обладает опытом 30 ортотопических пересадок сердца с максимальным сроком наблюдения 25 лет. 9 пациентов пережили 11-летний период после операции, и у 6 из них на протяжении всего отдаленного периода 11-25 лет проводили ультраструктурное изучение кардиомиоцитов донорского сердца. В настоящей работе приведены результаты изучения митохондриального аппарата: данные свидетельствуют о нарастании деструктивных изменений в митохондриях со временем, что приводит к энергетическому дефициту кардиомиоцитов и прогрессированию посттрансплантационной кардиомиопатии.

Российский кардиологический журнал 2015, 11 (127): 42–45

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-11-42-45>

Ключевые слова: трансплантация сердца, отдаленные результаты, митохондрии, посттрансплантационная кардиомиопатия.

¹ФГБНУ Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского, Москва; ²ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва; ³ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия.

Дземешкевич С. Л.* — д. м. н., профессор, зав. отделением хирургического лечения дисфункций миокарда и сердечной недостаточности, зав. кафедрой сердечно-сосудистой хирургии №1, Цыпленкова В. Г. — д. м. н., чл.-корр. РАЕН, профессор кафедры морфологии медико-биологического факультета, Фролова Ю. В. — к. м. н., в. н. с. отделения хирургического лечения дисфункций миокарда и сердечной недостаточности, Воронина Т. С. — врач-кардиолог, м. н. с. отделения хирургического лечения дисфункций миокарда и сердечной недостаточности, Эттингер А. П. — д. м. н., профессор, руководитель лаборатории экспериментальной хирургии Института трансляционной медицины.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

dzem@med.ru

КМЦ — кардиомиоцит, ОТС — ортотопическая трансплантация сердца.

Рукопись получена 11.08.2015

Рецензия получена 13.08.2015

Принята к публикации 20.08.2015

POST-TRANSPLANTATION CARDIOMYOPATHY: ENERGY-PRODUCING PARTICLE OF CARDIOMYOCYTES AT THE TERMS UP TO 25 YEARS OF ORTHOTOPIC HEART TRANSPLANTATION

Dzemeshevich S. L.^{1,3}, Tsyplenkova V. G.², Frolova Yu. V.¹, Voronina T. S.¹, Ettinger A. P.²

Russian Scientific Center of Surgery named after B. V. Petrovsky has an experience of 30 orthotopic heart transplantations with the maximum follow-up 25 years. Nine patients survived 11-year period after operation, of those in 6 during long-term period of 11-25 years we studied ultrastructural assessment of cardiomyocytes of the donor heart. This article provides the results of mitochondrial particles: the data witnesses on the increase of destruction in mitochondria with time that finally leads to energy deficit of cardiomyocytes and progression of post-transplant cardiomyopathy.

Russ J Cardiol 2015, 11 (127): 42–45

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-11-42-45>

Key words: heart transplantation, long-term results, mitochondria, post transplant cardiomyopathy.

¹FSBSI Russian Scientific Center of Surgery n.a. B. V. Petrovsky, Moscow; ²Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow; ³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health, Moscow, Russia.

Ортотопическая трансплантация сердца (ОТС) у взрослых в современной кардиологии обоснованно признается методом выбора в лечении конечной стадии сердечной недостаточности. В то же время отдаленные результаты таких операций демонстрируют определенную стагнацию, несмотря на улучшение технологии на всех этапах лечения. По данным современных европейских и североамериканских регистров, 1, 5, 10 и 15-летняя выживаемость после операции составляет примерно 84, 71, 50 и 30% [1-3]. Среди факторов, снижающих качество жизни и эффективность такого оперативного вмешательства в отдаленном периоде, прежде всего, выделяют васкулопатию трансплантата и онкологические проблемы, как следствие интенсивной иммуносупрессии [4, 5]. Значимую роль в ухудшении отдаленных результатов играет также посттрансплантационная кардиомиопатия,

гипотезу развития которой мы высказали в 1998г. В последующем, оценивая эту концепцию как с клинической, так и с морфологической позиции, мы убеждались в правомочности и жизненности высказанных ранее предположений [4, 6].

Настоящая работа посвящена анализу результатов электронно-микроскопического изучения митохондрий кардиомиоцитов (КМЦ), полученных из биоптатов правого желудочка у пациентов через 11-25 лет после ОТС. Несмотря на большое число публикаций, в которых даны описания митохондрий КМЦ при различных функциональных состояниях и болезнях миокарда, сведения по анализу митохондрий донорского сердца (и, тем более, в обозначенные сроки после трансплантации) крайне ограничены. Представленные в настоящей публикации данные электронно-микроскопической оценки состояния мито-

хондрий КМЦ донорского сердца логично дополняют нашу концепцию посттрансплантационной кардиомиопатии. И, несмотря на фундаментальную научную составляющую этих фактов, они могут иметь и конкретное прикладное значение в корректировке протокола медикаментозной терапии пациентов в отдаленном периоде после ОТС.

Материал и методы

К настоящему времени (август 2015г) наш коллектив имеет опыт 30 ОТС: у 16 пациентов в связи с дилатационной, и у 14 — по поводу ишемической кардиомиопатии. Ежегодно, начиная с 10-го года после операции, у 6 пациентов (пять мужчин и одна женщина) выполняли электронно-микроскопическое изучение состояния КМЦ трансплантированного сердца. Такой анализ осуществляли в сроки 11-25 лет после трансплантации.

Материал эндомикардиальных биопсий из правого желудочка фиксировали в забуференном растворе параформальдегида сразу после взятия, обрабатывали общепринятым способом, образцы ткани для электронно-микроскопического исследования заливали в эпоксидную смолу Аралдит. С полученных блоков готовили ультратонкие срезы толщиной 50-70 нм, монтировали на сетки или бленды, контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца, просматривали и фотографировали в электронных микроскопах JEM -100 CX и Philips SM-100.

Результаты

К десятому году после ОТС частота эпизодов иммунного отторжения и, соответственно, необходимость в усилении иммуносупрессии практически сходят на нет. В то же время возрастает риск развития онкологических заболеваний и прогрессирует специфическая васкулопатия трансплантата.

У 6 из 9 пациентов, которых мы наблюдали в сроки от 11 до 25 лет после ОТС, 1-2 раза в год с абсолютной регулярностью выполняли электронно-микроскопическое изучение биоптатов миокарда правого желудочка. В ранее опубликованных нами работах было отмечено [3, 4]:

- отсутствие выраженной клеточной реакции отторжения;
- явления прогрессирующего склероза эндокарда и субэндокарда с картиной периваскулярного фиброза;
- изменения интрамуральных микрососудов с утолщением их стенки и пролиферацией эндотелиальных клеток;
- неравномерная гипертрофия КМЦ с признаками начальной апоптической дегенерации и развернутой формой апоптоза;
- отмечено также наличие гибернирующих КМЦ с атрофией миофибрилярного аппарата.

Обсуждение

Эти данные электронно-микроскопического исследования дополнительно убедили нас в целесообразности выделения особой формы кардиомиопатии — посттрансплантационной.

В настоящей публикации эти данные мы существенно дополняем электронно-микроскопическим анализом состояния митохондриального аппарата КМЦ трансплантированного сердца в отдаленном периоде (до 25 лет) после пересадки. В литературе исследования такого плана пока еще крайне немногочисленны.

Уже в первые годы после трансплантации митохондрии КМЦ сильно отличались по форме и размерам, несмотря на типичное для этих органелл околоядерное, субсарколеммальное и межфибрилярное распределение. Типичным было наличие электронноклеточного матрикса, на фоне которого кристы митохондрий были плохо различимы. Сами митохондрии были разобщены, что свидетельствовало о потере межмитохондриальных контактов (рис. 1).

С течением времени после пересадки сердца деструктивные изменения митохондриального аппарата прогрессировали. В КМЦ появлялись крупные вакуоли в крошковидным содержимым и отдельными мембранными остатками. Вокруг таких вакуолей обнаруживались скопления довольно мелких митохондрий с просветленным матриксом (рис. 2). Эти вакуоли, по-видимому, аутофагические и встречались они преимущественно в непосредственной близости от сарколеммы; имелись локусы соприкосновения мембраны, окружающей вакуоль, с сарколеммой КМЦ.

Наряду с этим выявлено близкое расположение к сарколемме электронно-прозрачных митохондрий с единичными кристами. Выявлен даже выход таких

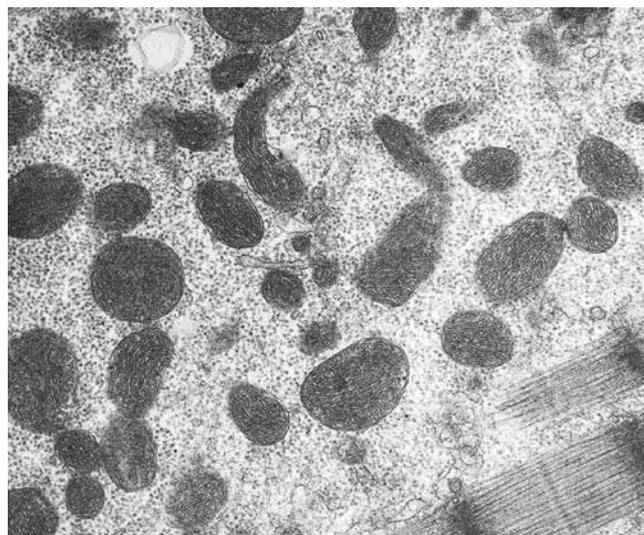


Рис. 1. Ультраструктура митохондрий КМЦ пациента через 5 лет после трансплантации. Объяснения в тексте. Ув.х20000.

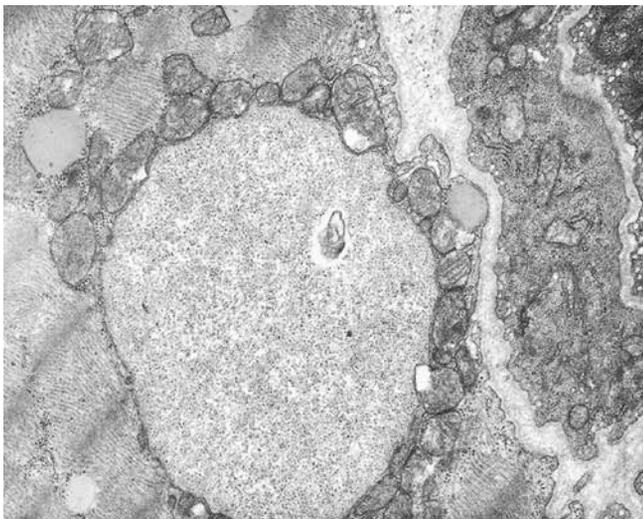


Рис. 2. КМЦ правого желудочка пациента через 8 лет после трансплантации. Крупная аутофагическая вакуоль контактирует с сарколеммой. Ув.х14000.

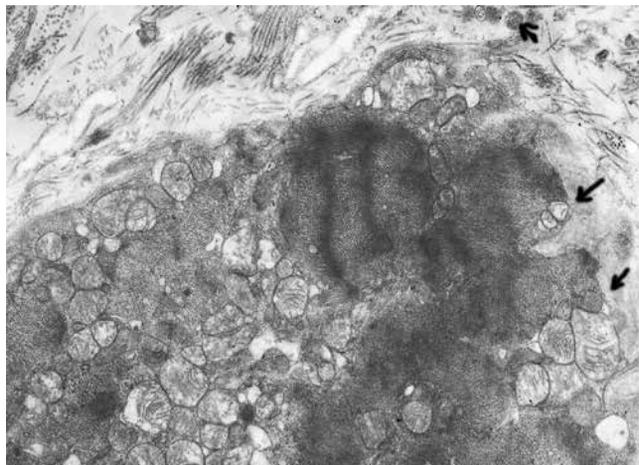


Рис. 3. Миокард пациентки через 14 лет после пересадки сердца. Экзоцитоз деструктивных митохондрий (отмечено стрелками). Ув.х16000.

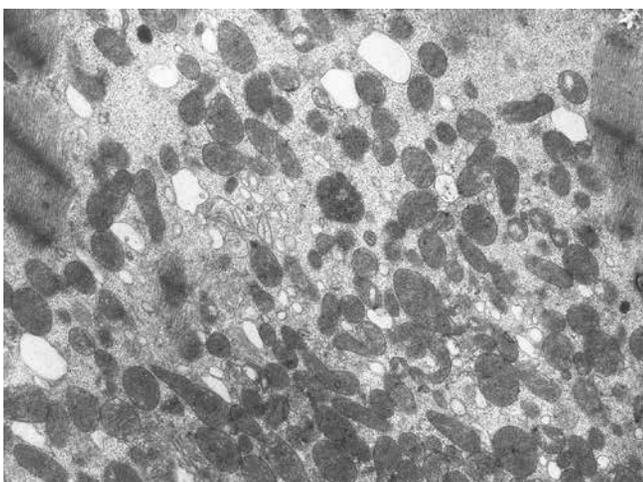


Рис. 4. Скопление мелких митохондрий в КМЦ пациента через 12 лет после трансплантации. Объяснения в тексте. Ув.х18000.

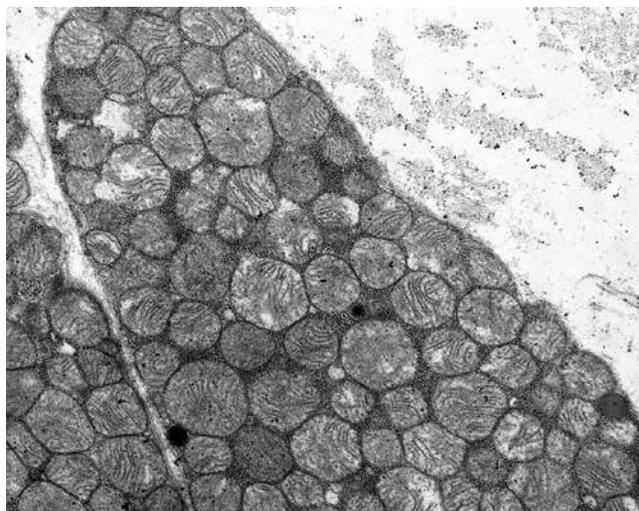


Рис. 5. Субсарколеммальное накопление мелких округлых митохондрий в КМЦ, 14 лет после пересадки сердца. Ув.х22000.

деструктивно измененных митохондрий за пределы КМЦ (рис. 3). Картина такого экзоцитоза часто и повторно была отмечена в биоптатах пациентки, пережившей к сентябрю 2015г 25 лет после ОТС.

К десятому году после пересадки типичным было появление в КМЦ правого желудочка трансплантата (наряду с деструктивно измененными митохондриями и беспорядочно разнонаправленными миофибриллами) так называемых предсердных гранул.

Ближе к 15-20 годам после трансплантации сердца отмечена отчетливая тенденция к накоплению довольно мелких митохондрий в околоядерной зоне КМЦ: здесь можно было видеть как практически неизменные органеллы, так и митохондрии со светлым матриксом, лишенные или имеющие значительную редукцию крист; встречались и “юные” митохондрии. Важно отметить, что в этих скоплениях

митохондрий присутствовали вакуоли, окруженные двойной мембраной, и размеры этих вакуолей соответствовали размерам окружающих митохондрий. По нашему мнению, эти вакуоли являлись ничем иным, как митохондриями, полностью лишенными крист (рис. 4).

Наряду с накоплением мелких митохондрий в околоядерной зоне КМЦ, огромные скопления митохондрий со временем (в течение второго десятилетия после трансплантации) стали появляться на периферии клеток под сарколеммой. Эти субсарколеммные митохондрии также были мелкими, имели округлую форму и просветленный матрикс и плотно прилегали друг к другу, не имея при этом межмитохондриальных контактов (рис. 5).

В ряде КМЦ можно было видеть набухшие митохондрии с редуцированными кристами и инфильтрированные липидами. Первичные и вторичные лизо-

сомы практически отсутствовали, а гранулы липофусцина иногда определялись в околядерной зоне клетки.

Ранее, при выполнении подобного исследования миокарда пациентов с диагнозом кардиомиопатия, находящихся в стадии выраженной сердечной недостаточности, было показано увеличение в КМЦ количества мелких деструктивно измененных митохондрий. При этом было отмечено, что собственно сократительные элементы КМЦ — миофибриллы — истончаются и оттесняются на периферию клетки. Этому феномену мы дали условное название “несостоятельная гипертрофия” [7]. В настоящем исследовании, когда материалом для изучения служит миокард донора через 10-20 лет после пересадки в организм реципиента, выявлена аналогичная закономерность в состоянии митохондрий: по мере увеличения времени после трансплантации митохондрии прогрессивно уменьшаются в размерах и накапливаются в таком деструктивном виде внутри КМЦ. Принято считать, что мелкие митохондрии также энергетически менее состоятельны, чем удлиненные [8].

Сегодня известно, что повреждающие воздействия на миокард способны вызывать изменения генома митохондрий, приводить к их избыточной пролиферации и снижению энергетического потенциала сократительного КМЦ, способствуя развитию внутриклеточного оксидативного стресса и апоптоза [9-12]. Кроме того, обнаруженное скопление избыточного количества деструктивных митохондрий

на периферии КМЦ и появление там крупных аутофагических вакуолей без достаточного по интенсивности выхода за клетку, свидетельствует о недостаточном экзоцитозе [13]. Это означает, что с течением времени в КМЦ трансплантированного сердца начинают преобладать катаболические процессы. При этом ни первичных, ни вторичных лизосом в таких клетках мы не обнаруживали.

Заключение

Изменения митохондриального аппарата в КМЦ трансплантированных сердец в отдаленные (11-25 лет) сроки после операции протекают по типу накопления мелких деструктивно измененных органелл. Это приводит к энергетическому дефициту КМЦ, снижению аутофагических процессов и накоплению внутри клеток биологического “мусора”. Появление экзоцитоза выявлено, но его интенсивность снижена. Выявление подобных изменений энергетического аппарата КМЦ у пациентов с дилатационной кардиомиопатией и тяжелой сердечной недостаточностью не противоречит нашей концепции о развитии посттрансплантационной кардиомиопатии в пересаженном сердце, начиная со второй декады после операции.

Выявленные данные могут быть использованы при разработке протоколов пролонгации функции пересаженных органов путем нормализации энергетического обмена и стимуляции системы, ответственной за эффективность катаболической активности клетки.

Литература

1. Stehlic J, Edwards LB, Kucheryavaya AV, et al. The registry of the International Society For Heart and Lung Transplantation: Twenty eight Adult Heart Transplantation Report 2011. *J. Heart Lung Transplant.* 2011; 30: 1078-94.
2. Melnichuk S, Shekar P, Couper G, et al. Heart transplants and modern immunosuppression. In: Dzemeshevich SL, Stephenson LW. *Myocardial dysfunction and heart surgery.* Moscow: Geotar-Media; 2009. pp. 214-36. Russian (Мельничук С.М., Шекар П.С., Купер Г.С. и др.) III. Пересадка сердца и современная иммунотерапия. В кн.: *Дисфункция миокарда и сердечная хирургия.* Дзёмешкевич С.Л., Стивенсон Л.У. М.: Геотар-Медиа; 2009. сс. 214-36).
3. Dzemeshevich SL, Tsyplenkova VG. Heart transplant and post-transplant cardiomyopathy. . In: Dzemeshevich SL, Stephenson LW. *Myocardial dysfunction and heart surgery.* Moscow: Geotar-Media; 2009. pp. 236-69. Russian (Дзёмешкевич С.Л., Цыпенкова В.Г. Пересадка сердца и посттрансплантационная кардиомиопатия В кн. *Дисфункция миокарда и сердечная хирургия.* Дзёмешкевич С.Л., Стивенсон Л.У. М.: Геотар-Медиа; 2009. сс. 236-69).
4. Dzemeshevich SL, Tsyplenkova VG, Frolova YV, et al. Problems of the second decade after orthotopic heart transplantation: ultrastructural organization of the microvasculature. *J. Cardiology and Cardiovascular Surgery.* 2012; 1: 64-6. Russian (Дзёмешкевич С.Л., Цыпенкова В.Г., Фролова Ю.В. и др. Проблемы второго десятилетия после ортотопической трансплантации сердца: ультраструктурная организация микроциркуляторного русла донорского миокарда. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* 2012; 1: 64-6).
5. Gao SZ, Hunt SA, Schroeder JS, et al. Accelerated graft coronary artery disease. *J. Thoracic Transplantation.* 1995; 4: 273.
6. Dzemeshevich S, Ragimov A, Mikchaylov Y, et al. Plasmapheresis in the treatment of posttransplant cardiomyopathy. *Artif.Organs.* 1998; 22, (3): 197-202.
7. Tsyplenkova VG. Histological and ultrastructural characteristics of the myocardium in heart failure. *J. Cardiology.* 2013; 9: 58-62. Russian (Цыпенкова В.Г. Гистологические и ультраструктурные характеристики миокарда при сердечной недостаточности. *Кардиология.* 2013; 9: 58-62).
8. Ong SB, Hausenloy DJ. Mitochondrial morphology and cardiovascular disease. *Cardiovasc. Res.* 2010; 88: 16-29.
9. Zhelankin AV, Sazonova MA. Association of mutations of the mitochondrial genome of a person with a chronic disease noninflammatory genesis: type 2 diabetes, hypertension and various cardiomyopathies. *Pat. physiology.* 2012; 3: 123-8. Russian (Желанкин А.В., Сазонова М.А. Ассоциация мутаций митохондриального генома человека с хроническими заболеваниями невоспалительного генеза: сахарным диабетом 2-го типа, артериальной гипертензией и различными видами кардиомиопатии. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия* 2012; 3: 123-8).
10. Ivanova MM, Borodachev EN, Sazonova MA. Human diseases associated with mutations in the mitochondrial genome. *Pat. physiology.* 2012; 3: 115-22. Russian (Иванова М.М., Бородачев Е.Н., Сазонова М.А. Заболевания человека, ассоциированные с мутациями митохондриального генома *Патологическая физиология и экспериментальная терапия* 2012; 3: 115-22).
11. Skulachev VP. The phenomena of programmed death. The mitochondria, cells and organs: the role of reactive oxygen species. *Soros Educational Journal.* 2001; 7 (6): 1-10. Russian (Скулачев В.П. Явления запрограммированной смерти. Митохондрии, клетки и органы: роль активных форм кислорода. *Соросовский образовательный журнал.* 2001; 7 (6): 1-10).
12. Tsutsui H, Kinugawa S, Matsushima S. Mitochondrial oxidative stress and dysfunction in myocardial remodeling. *Cardiovasc.Res.* 2009; 81 (3): 449-56.
13. Terman A. Catabolic insufficiency and aging. *Ann NY Acad. Sci.,* 2006; 1067: 227-36.

ИЗБИТОЧНАЯ СМЕРТНОСТЬ НАСЕЛЕНИЯ В МОСКВЕ В ЗИМНИЙ ПЕРИОД И ЕЕ ЭКОНОМИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ В 2007-2014 ГГ

Баланова Ю. А., Концевая А. В., Лукьянов М. М., Кляшторный В. Г., Кузнецов А. С., Калинина А. М., Бойцов С. А.

Цель. Изучить избыточную смертность в зимний период (ИСЗП) от всех причин и ССЗ, ежемесячные показатели смертности; оценить социально-экономический ущерб, обусловленный ИСЗП в Москве.

Материал и методы. Проведен расчет ИИСЗП (%) для г. Москвы по смертности от всех причин и от ССЗ по специальной формуле. Для оценки ежемесячных показателей смертности определяли средний ранг месяца по абсолютному количеству смертей — абсолютные показатели смертности за каждый анализируемый год ранжировали от 1 до 12, определяли среднее значение ранга. По специальной формуле был вычислен экономический ущерб (ЭУ).

Результаты. Средний ИИСЗП за 8 лет составил 5,1%, для ССЗ выше — 8,8%. В Москве сильно выражено влияние аномальной жары 2010г — ИИСЗП от всех причин составила 4,5%, от ССЗ — 6,0%. Наибольшее число смертей регистрировалось в январе, марте. Совокупный ЭУ за 2007-2013гг от ИСЗП составил в Москве около 7,9 млрд рублей.

Заключение. Существенную долю ИСЗП составляют смерти от ССЗ. Размер ЭУ от ИСЗП подтвердил показанную ранее зависимость от двух факторов — количества смертей и величины ВРП в регионе. Для Москвы — столицы РФ, имеющей высокие показатели экономического развития, ущерб, составляющий значительные суммы, обосновывает необходимость инвестиций в предотвращение избыточной смертности и поиска эффективных путей по снижению смертности в зимний период.

Российский кардиологический журнал 2015, 11 (127): 46–51
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-11-46-51>

Ключевые слова: экономический ущерб, избыточная смертность, зимний период, климат, Москва.

ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России, Москва, Россия.

Баланова Ю.А.* — к.м.н., в.н.с. лаборатории экономического анализа эпидемиологических исследований и профилактических технологий отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, Концевая А.В. — д.м.н., руководитель лаборатории экономического анализа эпидемиологических исследований и профилактических технологий отдела эпидемиологии, Лукьянов М.М. — к.м.н., в.н.с. отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, Кляшторный В.Г. — ведущий инженер лаборатории экономического анализа эпидемиологических исследований и профилактических технологий отдела эпидемиологии, Кузнецов А.С. — н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, Калинина А.М. — д.м.н., профессор, руководитель отдела первичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения, Бойцов С.А. — д.м.н., профессор, директор ГНИЦ ПМ, руководитель отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
 JBalanova@gnicpm.ru

ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ИСЗП — избыточная смертность в зимний период, ИИСЗП — индекс избыточной смертности в зимний период, РФ — Российская Федерация, ЕМИСС — Единая межведомственная информационно-статистическая система, ДИ — доверительный интервал, CV — коэффициент вариации, ВРП — валовой региональный продукт, ЭУ — экономический ущерб.

Рукопись получена 22.09.2015
 Рецензия получена 24.09.2015
 Принята к публикации 01.11.2015

EXCESSIVE MORTALITY IN WINTER IN MOSCOW AND ITS ECONOMIC VALUE DURING THE YEARS 2007-2014

Balanova Yu. A., Kontsevaya A. V., Lukianov M. M., Klyashtorny V. G., Kuznetsov A. S., Kalinina A. M., Boytsov S. A.

Aim. To study the excessive mortality during the winter (EMW) from all causes and CVD, monthly values of mortality; to evaluate social and economic harm due to EMW in Moscow.

Material and methods. The calculation of EMW (%) was done for Moscow by the mortality from all causes and from CVD by a special equation. For monthly values of mortality we estimated the average range per month by absolute number of the deaths — absolute parameters of mortality by every analyzed year were ranged from 1 to 12, and mean value of the range was calculated.

Results. Mean EMW per 8 years was 5,1%, for CVD higher — 8,8%. In Moscow there is an influence of the anomaly heat of 2010 — EMW was 4,5% from all causes, from CVD — 6,0%. Maximum number of deaths was registered in January and march. Gross EH by 2007-2013 from EMW was 7,9 billion rubles in Moscow.

Conclusion. A significant part of EMW are the deaths from CVD. The amount of EH from EMW has confirmed the shown previously relation from two factors — number

of deaths and size of GRP in region. For Moscow — the capital of Russia, having the highest values of economic development, the harm, that is quite significant, grounds the necessity of investments into excessive mortality and search for effective by decrease of mortality in winter time.

Russ J Cardiol 2015, 11 (127): 46–51
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-11-46-51>

Key words: economic harm, excessive mortality, winter period, climate, Moscow.

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

Неравномерность показателей заболеваемости и смертности от хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) как в целом, так и от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а также сезонные и ежемесячные градиенты этих показателей активно изучаются во многих странах Европы.

Избыточная смертность в зимний период (ИСЗП) выявлена во всех европейских странах, однако это явление до сих пор не получило исчерпывающего объяснения [1]. По данным Fowler T, et al. проанализировавших данные по 31 стране Европы, этот феномен характеризуется разной выраженностью

и наличием так называемого “южного градиента”: в странах с теплым климатом, таких, как Испания, Португалия и ряде других, ИСЗП более отчетливо выражена в сравнении с более холодными странами, такими, как, к примеру, Исландия или Финляндия. По данным ВОЗ, в Европе ИСЗП составляет около 250 000 смертей [2], из которых до 50-70% приходится на сердечно-сосудистые заболевания. В группе риска — лица пожилого возраста, имеющие хронические заболевания, а непосредственной причиной большинства избыточных смертей в зимний период являются ССЗ и респираторные заболевания.

В нашей стране также проведены подобные исследования [3, 4]. Ранее нами были проанализированы особенности сезонной смертности населения от болезней системы кровообращения в зимний период в регионах Российской Федерации (РФ) с различными климато-географическими характеристиками. Было показано наличие ИСЗП как от всех причин, так и от ССЗ в Архангельской, Ивановской и Саратовской областях в 2007-2012гг [4]. Феномен избыточной смертности в этих областях РФ был изучен с использованием индекса ИСЗП (ИИСЗП) [1, 5, 6]. Этот индекс часто применяют в европейских исследованиях, так как он позволяет без использования специальных статистических программ рассчитать и сравнить полученные результаты по странам, регионам и оценить динамику по годам и заданным периодам. Так, по данным Nealy, et al., в европейских странах за период с 1988 по 1997гг, ИСЗП варьировала от 10% в Финляндии до 28% в Португалии [5]. В исследовании, включавшем 31 страну, Fowler, et al., показали, что в среднем ИИСЗП составил 13,9%, то есть свыше 2 млн избыточных смертей за 9-летний период наблюдения (2002-2011гг). В Архангельской, Ивановской и Саратовской областях в целом ИИСЗП оказался ниже, чем в странах Европы. Помесячная смертность во всех странах Северного полушария наименьшие значения имеет поздним летом — ранней осенью [6, 7].

ИСЗП несет в себе весомую экономическую составляющую. Например, в Великобритании затраты, связанные с избыточной заболеваемостью в зимний период (дополнительная медицинская помощь и др.) составляют 1,36 миллиарда фунтов стерлингов в год. Эти затраты преимущественно обусловлены увеличением количества госпитализаций в связи с ССЗ и респираторными заболеваниями (т.е., дополнительные прямые медицинские затраты) [8], увеличивающие нагрузку на систему здравоохранения. ИСЗП — это, прежде всего, потери трудовых ресурсов (особенно если смерть происходит в экономически активном возрасте).

В то же время явно недостаточно исследований экономической составляющей ИСЗП, в том числе,

по оценке эффективности вмешательств ЖКХ (например, утепленных домов) [5, 9].

Мы сочли целесообразным изучить феномен избыточной смертности и его экономическую составляющую в г. Москве с использованием ИИСЗП для сопоставления с ранее полученными данными регионов РФ и с результатами европейских исследований. Москва — один из крупнейших мегаполисов в мире с населением более 12 млн человек, каждый 12-й россиянин — житель этого города [10]. По численности населения Москва близка к отдельным странам Европы — Португалии, Бельгии, Греции и намного превосходит ряд других, в частности Ирландию, Хорватию. Кроме того, Москва — один из городов — лидеров по уровню экономического развития, вносящий весомый вклад в валовый внутренний продукт страны в целом.

Цель исследования — изучить ИСЗП от всех причин и ССЗ, проанализировать ежемесячные показатели смертности; на основе анализа потерь валового регионального продукта (ВРП) оценить социально-экономический ущерб, обусловленный ИСЗП в Москве в сопоставлении с тремя регионами РФ с различными климато-географическими характеристиками.

Материал и методы

Для сравнения и оценки ИСЗП в Москве и сопоставления с избыточной смертностью в трех регионах РФ и европейских странах проведен расчет ИИСЗП [1], по следующей формуле:

$$\text{ИИСЗП (\%)} = \frac{\text{NDw (дек.-март)} - 0,5\text{NDnw (авг.-нояб.; апр.-июль)}}{0,5\text{NDnw(авг.-нояб.; апр.-июль)}} \times 100\%,$$

где ИИСЗП — индекс ИСЗП, NDw — количество смертей в зимний период (декабрь-март), NDnw — количество смертей в остальные сезоны (август-ноябрь, апрель-июль).

ИИСЗП рассчитывали для г. Москвы применительно к смертности от всех причин и от сердечно-сосудистых заболеваний отдельно.

Количество смертей за декабрь 2007 и каждый за месяц 2008-2014гг определяли по данным Единой межведомственной информационно-статистической системы (ЕМИСС) [11], дата выгрузки данных — март 2015г.

ИИСЗП рассчитывали за период декабрь 2007 — ноябрь 2014гг, отдельно за каждые 12 месяцев и в среднем за весь период с 95% доверительным интервалом (ДИ). Расчеты за каждые 12 месяцев включали декабрь предыдущего года и январь-февраль последующего года.

Для оценки ежемесячных показателей смертности от всех причин и ССЗ определяли средний ранг месяца по абсолютному количеству смертей за анализируемый период. Для этого абсолютные показатели

Таблица 1
Индекс избыточной смертности в зимний период
в Москве за 2007-2014гг (%)

Год	Все причины	БСК
2007	6,7	10,6
2008	6,8	8,9
2009	9,1	12,5
2010	-4,5	-6,0
2011	4,7	9,1
2012	3,9	11,0
2013	10,3	15,2
2014	3,7	8,9
M	5,08	8,78
SD	4,54	6,35
95% ДИ	(1,29; 8,88)	(3,47; 14,08)
Min	-4,5	-6,0
Max	10,3	15,2
Me	5,7	9,9
CV, %	89,2	72,3

смертности от всех причин и от ССЗ за каждый анализируемый год ранжировали от 1 до 12, затем определяли среднее значение ранга за каждый месяц.

Для оценки достоверности различий применяли метод дисперсионного анализа, поправка на множественность сравнений вычислялась по методу Тьюкки.

Оценка экономического ущерба (ЭУ), ассоциированного с ИСЗП, проводилась на основании методических подходов, изложенных в приказе “Об утверждении Методологии расчета экономических потерь от смертности, заболеваемости и инвалидизации населения” [12], модифицированных в связи с поставленной задачей определения ущерба от ИСЗП и отсутствия данных помесечной смертности в разных возрастных группах, что определило невозможность оценки ущерба за период возможного дожития. Определялся ЭУ от ИСЗП только за год смерти, в связи с чем коэффициент 0,5 не применяли:

$$\text{ЭУ}_{\text{ИСЗП}} = \text{ИСЗП} * \text{ВРП}_{\text{дн}} * \text{K}_3$$

$\text{ЭУ}_{\text{ИСЗП}}$ — экономический ущерб, ассоциированный с ИСЗП в анализируемом году; ИСЗП — избыточные смерти в зимний период в анализируемом году; $\text{ВРП}_{\text{дн}}$ — валовой региональный продукт на душу населения в анализируемом году; K_3 — коэффициент занятости населения в анализируемом году.

Величины ВРП на душу населения в Москве в анализируемый период определяли на основании данных Росстата [13].

Результаты и обсуждение

Показатели индекса ИСЗП в Москве

Средний индекс ИСЗП за 8 лет составил 5,1% (табл. 1), что сопоставимо с данными по Архангельской

области (5,3%). Так же, как при анализе ИИСЗП в трех регионах РФ (Саратовской, Ивановской и Архангельской областях), этот показатель оказался значимо ниже, чем в среднем по Европе (13,9%) и существенно ниже, чем в южных странах Европы [1, 6]. Значение ИИСЗП для Москвы оказалось ниже этого показателя в тех странах Европы, где он наименьший, например, в Словакии (7,8%), в Исландии (8,5%).

ИИСЗП для ССЗ в Москве составил 8,8% и оказался существенно выше индекса, отражающего все причины. В то же время этот показатель был ниже в сравнении с данными трех регионов РФ, анализируемыми ранее (Архангельская область — 11,8%, Ивановская — 13,7%, Саратовская — 14,3%). На протяжении анализируемого периода отмечается значительная вариабельность ИИСЗП — коэффициент вариации (CV) составил 89,2% для показателя, отражающего общую смертность, и 72,3% — для смертности от ССЗ.

Показано, что взаимосвязь смертности и температуры воздуха имеет U-образный характер — минимальная смертность отмечается в некотором диапазоне, варьирующем в зависимости от страны; минимальные значения смертей для европейских стран получены при температуре 18 градусов [14]. Эффект “холодных” температур (ниже -10° С) на смертность является отсроченным в отличие от эффекта “высоких” температур (выше +20° С), который является мгновенным [3].

Влияние аномальной жары 2010г в Москве было выражено сильнее, чем в анализируемых ранее российских регионах — ИИСЗП от всех причин составила (-4,5%), от ССЗ — (-6,0%). В других регионах это влияние четко отражено только в ИИСЗП от всех причин — в Саратовской области (-2,9%). В Москве такие показатели объясняются затяжной волной жары в анализируемом году, когда температура воздуха держалась выше температуры комфортности 37 дней без прерыва, а антициклон препятствовал рассеиванию загрязняющих веществ в атмосферном воздухе. В мегаполисах же влияние жары и загрязненного атмосферного воздуха на показатели смертности населения проявляются гораздо сильнее, чем в других городах [15], что согласуется с полученными нами данными.

ИСЗП — это сложное явление, которое формируется под воздействием комплекса факторов, варьирующих в зависимости от региона и меняющихся с течением времени. Причины формирования ИСЗП были рассмотрены ранее [6]. Известно, что наибольшая избыточная смертность наблюдается в странах с теплым климатом, например на Мальте, в Португалии. Так называемый “южный” градиент смертности объясняется, по-видимому, адаптацией населения северных стран к низким температурам, наличием у жителей теплой одежды и возможности отапливать помещение [16, 17]. В целом играют роль и такие

Таблица 2

Ранжирование помесечной смертности в Москве за период 2007-2014гг (M±SD)

Смертность	Дек	Янв	Фев	Мар	Апр	Май	Июн	Июл	Авг	Сен	Окт	Ноя
Все причины	4,0±1,9	1,5±0,8	8,3±2,3	2,6±1,2	6,3±1,0	5,8±2,1	11,4±0,7	8,5±3,3	9,5±3,3	8,4±2,0	4,0±1,7	7,9±2,3
БСК	4,0±1,3	1,4±0,7	5,8±1,8	2,4±0,9	5,9±0,6	6,0±2,6	11,0±0,8	9,5±3,2	9,9±3,7	9,1±1,0	5,1±2,0	8,0±2,0

Таблица 3

Дисперсионный анализ месячных рангов по количеству смертей от всех причин и от ССЗ в Москве

Смертность от всех причин			Смертность от ССЗ		
Группа Тьюкки	Средняя	Месяц	Группа Тьюкки	Средняя	Месяц
A	1,5	Январь	A	1,4	Январь
A, B	2,6	Март	A, B	2,4	Март
A-C	4,0	Декабрь	A-C	4,1	Декабрь
A-C	4,0	Октябрь	B, C	5,3	Октябрь
B-D	5,8	Май	C, D	6,0	Апрель
C-E	6,3	Апрель	C, D	6,0	Февраль
D, E	7,9	Ноябрь	C, D	6,1	Май
D-F	8,3	Февраль	C-E	7,1	Ноябрь
D-F	8,4	Сентябрь	D-F	9,3	Сентябрь
D-F	8,5	Июль	D-F	9,4	Июль
E, F	9,5	Август	E, F	9,9	Август
F	11,4	Июнь	F	11,1	Июнь
p<0,0001			p<0,0001		

Примечание: поправка на множественность сравнения сделана по методу Тьюкки; средние значения с одной и той же буквой достоверно не различаются.

факторы, как наличие центрального отопления и возможность оплачивать счета за обогрев жилища, зависящая от среднего дохода на душу населения [17-19].

Показатели помесечной смертности в Москве

Средние значения рангов помесечной смертности в г. Москве представлены в таблице 2, а результаты парных сравнений в таблице 3. Чем ниже среднее значение ранга месяца, тем чаще анализируемый месяц оказывался одним из лидеров по количеству смертей на протяжении изучаемого периода. Очевидным лидером по количеству смертей оказался январь (табл. 3), средний ранг которого оказался наименьшим ($p<0,0001$) как по смертности от всех причин ($1,5\pm0,8$), так и от ССЗ ($1,4\pm0,7$). Эти результаты аналогичны полученным данным по обоим анализируемым показателям в Ивановской и Саратовской областях и по ССЗ в Архангельской области.

На втором месте по числу смертей за месяц в Москве оказался март, который также был сопоставимым по смертности от всех причин и ССЗ с результатами Ивановской и Саратовской областей [6].

На третьем месте по числу смертей в Москве для смертности от всех причин оказались октябрь и декабрь, для смертности от ССЗ — декабрь (табл. 2). В Ивановской и Саратовской областях это место занял месяц май, в Архангельской области — январь и май.

Наименьшей смертность в Москве оказалась в июне, что отличается от результатов ранее прове-

денного исследования в других регионах, где наименьшая смертность наблюдалась в июле-сентябре.

В зарубежных исследованиях показано, что в северном полушарии наименьшая смертность наблюдается поздним летом-осенью, в средиземноморских странах это всегда сентябрь (существует соответствующий термин — “феномен сентября”), в США это август, в Японии — июль. В августе-сентябре, кроме оптимальной температуры, сказывается влияние отпуска, который оказывает позитивный эффект как психологический, так и физиологический, обуславливая низкую смертность [7]. Лидером по смертности в зимний период в странах Европы, США и Японии является январь, высокие показатели смертности в которых отмечаются и в марте.

Показатели социально-экономического ущерба, вызванного ИСЗП в Москве

Абсолютные значения ИСЗП от всех причин и от ССЗ в Москве в 2007-2014гг варьировали в широких пределах — от отрицательных значений в 2010г до 3875 избыточных смертей от всех причин в 2013г (табл. 4). В сравниваемых регионах РФ [9] количество избыточных смертей в зимний период также оказалось достаточно варибельным показателем для Ивановской и Саратовской областей, тогда как в Архангельской области варибельность этого параметра оказалась существенно ниже. Это четко согласуется с данными европейских исследо-

Таблица 4

**Избыточные смерти в зимний период от всех причин и от ССЗ
(абсолютные значения) и потери ВРП, ассоциированные с ИСЗП в Москве в 2007-2013гг**

	Избыточные смерти, все причины	Избыточные смерти, ССЗ	ВРП, на душу населения	Коэффициент занятости	Потери ВРП от всех причин	Потери ВРП от ССЗ
2007	2720	2421	601 146,9	69,6	1 138 043 219	1 012 942 144,85
2008	2766	2031	734 242,0	70,1	1 423 670 274	1 045 363 096,90
2009	3513	2714	628 930,3	69,9	1 544 393 069	1 193 134 867,11
2010	-1939	-1532	730 774,2	70,3	-996 130 735	-787 040 890,30
2011	1744	1844	859 355,1	71,8	1 076 077 581	1 137 779 277,56
2012	1478	2268	895 017,9	72,2	955 087 921	1 465 588 231,18
2013	3875	3080	965 842,7	73,1	2 735 870 178	2 174 575 522,20
2014	1420	1813	*	75,1		
Итого	15577	14639			7 877 011 507	7 242 342 249

Примечание: * — данные по ВРП на душу населения за 2014г на сайте Росстата на момент подачи статьи не представлены.

ваний, показавших, что в более холодных странах ИСЗП менее выражена [1].

По величине ВРП Москва стабильно входит в пятерку регионов РФ, имеющих наибольшие показатели. Как было показано нами ранее [9], объем потерь ВРП вследствие ИСЗП определяется как количеством избыточных смертей, так и экономическим развитием региона — величиной ВРП на душу населения. По значению этого показателя Москва существенно превосходит Ивановскую, Саратовскую и Архангельскую области и ЭУ от ИСЗП намного превосходит показатели этих территорий. Совокупный ЭУ, большая часть которого приходится на ССЗ, за 2007–2013гг от ИСЗП в Москве составил около 7,9 млрд рублей (табл. 4).

Заключение

ИСЗП — это феномен, который, в разной степени выраженности, наблюдается по многим странам и в его формировании участвуют многие факторы, причем не только климатические, но и социально-экономические [5]. Серьезной проблемой является то, что, несмотря на длительный период изучения данного феномена, до сих пор нет четкого понимания механизмов и детерминант последнего [20].

Существенную долю избыточных смертей в зимний период составляют смерти от ССЗ. Поиск

путей дополнительного воздействия на смертность от ССЗ особенно важен для России, где болезни системы кровообращения занимают устойчивое первое место в структуре общей смертности [10]. ИСЗП в Москве проанализирована с помощью ИИСЗП, который широко применяется для изучения этого явления в Европе. Применение этого индекса позволило сравнить данные крупного мегаполиса и трех ранее изученных регионов РФ, отличающихся по климато-географическому и экономическому положению.

ИСЗП, измеренная по ИИСЗП в Москве, составила 5,08% от всех причин и 8,78% — от ССЗ. Эти показатели оказались ниже, чем данные, полученные в европейских исследованиях, особенно в сравнении со странами Южной Европы, но сопоставимы с ранее проведенными исследованиями в других регионах РФ.

Размер ЭУ от ИСЗП оказался значительным, так как этот показатель зависит от двух факторов — количества смертей и величины ВРП в регионе. Для Москвы и регионов РФ, также имеющих высокие показатели экономического развития, значительная величина ущерба подтверждает необходимость инвестиций в предотвращение избыточной смертности и поиска эффективных путей по снижению смертности в зимний период.

Литература

- Fowler T, Southgate RJ, Waite T, et al. Excess Winter Deaths in Europe: A multi-country descriptive analysis. *Eur J Public Health* 2014; 11, pii: sku073.
- Mercer JB. Cold — an underrated risk factor for health. *Environmental Research* 2003; 92: 8-13.
- Revich B. A. Climate Changes and Russian Population Health. *Problems of Forecasting* 2010; 3: 140-50. Russian (Ревич Б. А. Изменение здоровья населения России в условиях меняющегося климата. *Проблемы прогнозирования*, 2010: 3: 140-50).
- Boytsov SA, Lukyanov MM, Kontsevaya AV, et al. Features of seasonal cardiovascular mortality in winter in Russian regions with different climatic and geographical characteristics. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2013; 9(6): 627-32. Russian (Бойцов С. А., Лукьянов М. М., Концевая А. В. и др. Особенности сезонной смертности населения от болезней системы кровообращения в зимний период в регионах Российской Федерации с различными климато-географическими характеристиками. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2013; 9(6): 627-63).
- Healy JD. Excess winter mortality in Europe: a cross country analysis identifying key risk factors. *J Epidemiol Commun Health* 2003; 57: 784-9.
- Kontsevaya AV, Lukyanov MM, Khudyakov MB, et al. Seasonal and monthly changes of mortality in Russian Federation regions with different climate and geographic variables. *Russ J Cardiol* 2014, 11(115): 25-30. Russian (Концевая А. В., Лукьянов М. М., Худяков М. Б. и др. Сезонные и помесячные изменения смертности в регионах Российской Федерации с различными климато-географическими характеристиками. *Российский кардиологический журнал* 2014, 11(115): 25-30).
- Falagas ME, Karageorgopoulos DE, Moraitis LI, et al. Seasonality of mortality: the September phenomenon in Mediterranean countries. *CMAJ* 2009; DOI:10.1503/cmaj.090694.

8. Fullerton KJ, Crawford VLS. The Winter Bed Crisis — Quantifying seasonal effects on bed usage, *Quarterly Journal of Medicine*, 1999, 92: 199-206.
9. Kontsevaia AV, Luk'ianov MM, Balanova luA, et al. Social and economic burden caused by excess winter cardiovascular deaths in the Russian Federation's regions with different climatic and geographic characteristics. *Profilakticheskaya Meditsina J.* 2014, 6: 21-5. Russian (А. В. Концевая, М. М. Лукьянов, Ю. А. Баланова и др. Социально-экономический ущерб, вызванный избыточной смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний в зимний период в регионах Российской Федерации с различными климато-географическими характеристиками. *Профилактическая медицина* 2014, 6: 21-5).
10. The Demographic Yearbook of Russia. 2014: Statistical Handbook. Rosstat. M., 2014. Russian (Демографический ежегодник России. 2014: Стат.сб. Росстат. М., 2014 <http://www.gks.ru>).
11. Unified Interdepartmental Statistical Information System (UniSIS) 2015, <http://www.fedstat.ru/indicators/start.do>. Russian (Единая межведомственная информационно — статистическая система (ЕМИСС), дата выгрузки данных март 2015). <http://www.fedstat.ru/indicators/start.do>).
12. Приказ Минэкономразвития России N 192, Минздравсоцразвития России N 323н, Минфина России N 45н, Росстата N 113 от 10.04.2012 "Об утверждении Методологии расчета экономических потерь от смертности, заболеваемости и инвалидизации населения".
13. Federal State Statistics Service. Russian (Росстат. Валовой региональный продукт в текущих основных ценах). http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/accounts/#
14. Eurowinter Group. Cold exposure and winter mortality from ischaemic heart disease, cerebrovascular disease, respiratory disease, and all causes in warm and cold regions of Europe. *Lancet* 1997; 349: 1341-6.
15. Revich BA. Heat-wave, air quality and mortality in European Russia in summer 2010: preliminary assessment. *Journal Human Ecology Russian* 2011, 7: 3-9 (Ревич Б. А. Волны жары, качество атмосферного воздуха и смертность населения европейской части России летом 2010 года: результаты предварительной оценки. *Экология человека* 2011, 7: 3-9).
16. Hopstock LA, Wilsgaard T. Seasonal variation in incidence of acute myocardial infarction in a sub-Arctic population: the Tromsø Study 1974-2004. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2011; Apr; 18 (2): 320-5. doi: 10.1097/HJR.0b013e32833c7c28.
17. Eng H, Mercer JB. Mortality from cardiovascular diseases and its relationship to air temperature during the winter months in Dublin and Oslo/Akershus. *Int J Circumpolar Health* 2000; 59: 176-81.
18. Environmental burden of disease associated with inadequate housing. A method guide to the quantification of health effects of selected housing risks in the WHO European Region. World Health Organization 2011.
19. Tanner LM, Moffatt S, Milne E, et al. Socioeconomic and behavioural risk factors for adverse winter health and social outcomes in economically developed countries: a systematic review of quantitative observational studies. *J Epidemiol Community Health* 2013; 67: 1061-7 doi:10.1136/jech-2013-202693.
20. Carson C, Hajat S, Armstrong B, et al. Declining vulnerability to temperature related mortality in London over the 20th century. *Am J Epidemiol* 2006; 164: 77-84.

Основные причины отказа в публикации в Российском кардиологическом журнале

Данные уточнённые критерии вступают в силу для статей, поступивших в редакцию с 01.10.2015.

Причины отказа в первичном рассмотрении (до устранения, но не более двух существенных доработок):

- неправильное оформление рукописи согласно общим требованиям;
- библиография или текст содержат гиперссылки, свидетельствующие о копировании материала из Интернета;
- библиография или текст содержат разнящиеся элементы структуры текста (интервалы, шрифты, кегли и т.п.), что свидетельствует о "лоскутной" его природе;
- библиография оформлена разнородно, что свидетельствует о вторичности её содержимого;
- проверка в системе Антиплагиат, без учёта библиографии, показала значительную долю заимствованного текста;
- опечатки в названии, подзаголовках, именах авторов, свидетельствующие о небрежности и невывчитанности текста перед отправкой;
- большое количество ошибок и опечаток в резюме, неадекватная структура резюме, неадекватное содержание резюме — статья далее не рассматривается.

Причины отказа при первичном рассмотрении (до устранения — не более двух раз, или без возможности коррекции):

1) текстологические

- язык текста не удовлетворяет критериям научного стиля;

- язык текста не даёт целостной и чёткой картины, в нём нет однозначности и ясности цели и методов исследования (для оригинальной статьи), нет чётко поставленной проблемы, не обозначена актуальность и необходимость написания этого текста в общем (для обзора литературы);

- русский язык текста (для русскоязычных авторов) грамматически и стилистически не выверен, текст косноязычен;

- большое количество ошибок и опечаток, включая пунктуацию.

2) научные

- недостаточно обоснованы новизна и актуальность текста, их достаточность для публикации;

- недостаточно обоснована ценность проблемы;

- библиография содержит преимущественно старые ссылки при наличии достаточного количества современной литературы на данную тему;

- в тексте не прочитывается осознанность и критическое осмысление материала авторами, не содержатся указания на ограничения, недостатки работы;

- текст не даёт возможности выделить конкретный вопрос, которому он посвящён, и увидеть предлагаемый авторами ответ на этот вопрос;

- текст не воспринимается как научно и стилистически законченный, логически завершённый.

Причины отказа после рецензирования зависят от содержания рецензии.

ЭПИКАРДИАЛЬНАЯ МОНО- И БИВЕНТРИКУЛЯРНАЯ ЭЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛЯЦИЯ В ЛЕЧЕНИИ НАРУШЕНИЙ ПРОВОДИМОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С НОРМАЛЬНОЙ СИСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИЕЙ

Осадчий Ан. М.², Каменев А. В.¹, Карузин С. В.², Щербак С. Г.², Лебедев Д. С.¹

Цель. Выявить особенности, оценить эффективность имплантации эпикардиальных (миокардиальных) электродов в условиях искусственного кровообращения и определить их влияние на электромеханические показатели работы сердца и насосную функцию.

Материал и методы. Проанализированы интраоперационные и ближайшие (до 24 месяцев) результаты имплантации эпикардиальных электродов в условиях ИК у 32 пациентов, оперированных в 2007-2014 гг. Тридцати двум желудочковый электрод имплантировался (фиксировался) эпикардиально в условиях ИК по поводу нарушений проводимости сердца после основного этапа кардиохирургической операции. С учетом фиксации эпикардиального электрода к двум желудочкам (группа А, n=23) выполняли бивентрикулярную ЭКС и к одному желудочку (группа Б, n=9) — моноventрикулярную ЭКС. Выполнялись следующие обследования: оценка клинического статуса, ЭКГ, тест с 6-ти минутной ходьбой (ТШХ), ЭхоКГ с оценкой показателей диссинхронии в М-, В-, доплеровском и тканевом режимах, программирование ЭКС.

Результаты. Средний срок наблюдения во всех группах составил 17±1,9 мес. У 23 пациентов фиксация полюса “-” эпикардиального электрода осуществлялась в области боковой поверхности левого желудочка, а “+” — на задней поверхности правого желудочка, при этом у 8 пациентов эпикардиальный электрод “+” и “-” фиксировался в области боковой поверхности левого желудочка и у одного — в области правого желудочка по возможности к базальным отделам. У 7 пациентов предсердный эпикардиальный электрод фиксировался в основание ушка правого предсердия. Таким образом, нами достигнута в 11 случаях 3-х камерная ЭКС (СРТ-ЭКС), в 12 — “бивентрикулярная ЭКС” (пациенты с постоянной ФП) и в 9 — одножелудочковая (моноventрикулярная) кардиостимуляция.

Заключение. Эпикардиальная (миокардиальная) бивентрикулярная стимуляция сердца является эффективным способом коррекции нарушений ритма сердца и методом выбора у больных, требующих замены эндокардиальной системы ЭКС, у пациентов с пороками сердца, а также при сопутствующей ХСН. При имплантации эпикардиальных систем предоставляется возможность визуального определения точки и места фиксации электродов. При бивентрикулярной ЭКС в динамике выявлены достоверно лучшие показатели синхронности работы сердца, что также подтвердилось улучшением систолической функции ЛЖ и его ремоделированием через 12 месяцев.

Российский кардиологический журнал 2015, 11 (127): 52–56
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-11-52-56

Ключевые слова: эпикардиальная стимуляция, имплантация электродов, бивентрикулярная и моноventрикулярная кардиостимуляция в условиях ИК.

¹ФГБУ Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; ²СПб ГБУЗ ГБ №40 Курортного района, Санкт-Петербург, Россия.

Осадчий Ан. М. — к.м.н., врач по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению, Каменев А. В. — м.н.с., врач, сердечно-сосудистый хирург, Карузин С. В. — н.с. НИЛ организации медицинской помощи, Щербак С. Г. — профессор, д.м.н., главный врач, Лебедев Д. С.* — профессор, д.м.н., зав. НИО аритмологии.

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

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ВПС — врожденный порок сердца, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ЭКС — электрокардиостимуляция, ЛЖ — левый желудочек, ПБЛНПГ — полная блокада левой ножки пучка Гиса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ТШХ — тест 6-и минутной ходьбы, ИК — искусственное кровообращение, ТК — трикуспидальный клапан, ЭхоКГ — эхокардиография, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, КДДЛЖ — конечно-диастолический диаметр ЛЖ, ЛПоб — объем левого предсердия, иобЛП — индекс объема левого предсердия, МН — митральная недостаточность, ТН — трикуспидальная недостаточность, ЛГ — легочная гипертензия, МЖП — межжелудочковая перегородка, КАГ — коронароангиография, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, МЖМЗ — межжелудочковая механическая задержка, ВЖД — внутривентрикулярная диссинхрония, ЭКГ — электрокардиограмма, ПЖ — правый желудочек.

Рукопись получена 26.10.2015
Рецензия получена 27.10.2015
Принята к публикации 03.11.2015

EPICARDIAL MONO- AND BIVENTRICULAR ELECTROCARDIOSTIMULATION IN TREATMENT OF CONDUCTION DISORDERS IN NORMAL SYSTOLIC FUNCTION

Osadchiy An. M.², Kamenev A. V.¹, Karuzin S. V.², Shcherbak S. G.², Lebedev D. S.¹

Aim. To reveal the specifics, and to evaluate the efficacy of implantation of epicardial (myocardial) electrodes under the conditions of artificial circulation and to define their influence on electromechanical parameters of the heart including pumping function.

Material and methods. The results were analyzed of intraoperation and short-term (up to 24 months) results of implantation of epicardial electrodes under the conditions of AC in 32 patients, operated in 2007-2014 yy. For 32 patients the electrode was implanted (fixated) epicardially under the conditions of AC for conduction disorder correction after the main stage of cardiosurgical intervention. Including the fixation of epicardial electrode to both ventricles (group A, n=23) was done as biventricular ECS, and to one ventricle (group B, n=9) — monoventricular ECS. The following investigations were done: clinical examination, ECG, 6-minute walking test (6-WT), Echocardiography with dyssynchrony evaluation in M-, B-, doppler and tissue regimens, programming of ECS.

Results. Mean follow-up period in both groups was 17±1,9 months. In 23 patients fixation of “-”-pole of epicardial electrode was done on the lateral surface of the left ventricle, and “+”-pole on posterior surface of the right ventricle, and in 8 patients epicardial electrode “+” and “-” was fixated in the area of lateral surface of the left ventricle and in one — area of the right ventricle if possible to the basal part. In 7

patients the atrial epicardial electrode was fixed to the base of the right atrium. So, we reached in 11 cases the 3-chamber ECS (CPT-ECS), in 12 — “biventricular” ECS (patients with permanent AF) and in 9 — monoventricular cardiostimulation.

Conclusion. Epicardial (myocardial) biventricular stimulation of the heart is efficient method of rhythm disorder correction and the method of choice in those who need the replacement of endocardial ECS system, in heart defects patients, and if with CHF. While implanting epicardial systems there is a possibility to visually define the points and place of electrodes fixation. In biventricular ECS in dynamics there are significantly better results in the heart synchronicity parameters, that also was confirmed by the improvement of the LV systolic function and its remodeling in 12 months.

Russ J Cardiol 2015, 11 (127): 52–56
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-11-52-56

Key words: epicardial stimulation, implantation of electrodes, biventricular and monoventricular cardiostimulation on-pump.

¹Federal Almazov North-West Medical Research Centre of the Ministry of Health, Saint-Petersburg; ²SPb SBHI CH №40 of Resort District, Saint-Petersburg, Russia.

Оптимальная насосная функция сердца напрямую зависит от последовательности и сопряженности времени электрического распространения импульса возбуждения по структурам сердца и сокращения желудочков [1, 2]. В норме электромеханическое сопряжение происходит на трех анатомических уровнях — на уровне предсердий, между предсердиями и желудочками и между правым и левым желудочками (ЛЖ). Немаловажным является и ЛЖ сопряжение, то есть внутрижелудочковое, которое прямо влияет на систолическую функцию ЛЖ [1].

Электрокардиостимуляция (ЭКС) различных областей сердца прямо влияет на электрофизиологические и впоследствии — на непосредственные и отдаленные гемодинамические показатели работы сердца и клинический статус пациента, а при наличии синдрома хронической сердечной недостаточности (ХСН) и отсутствии стимуляции оптимальной зоны ухудшают их [1, 3, 4]. Обычно электрокардиостимуляция осуществляется эндоваскулярным, то есть традиционным трансвенозным доступом с имплантацией правопредсердного электрода в ушко и правожелудочкового — в верхушку. Эпикардиальная (миокардиальная) стимуляция сердца чаще проводится при сопутствующих нарушениях ритма сердца, требующих коррекции при выполнении операций на открытом сердце по поводу коронарной недостаточности или патологии клапанного аппарата сердца. При септических состояниях, наличии инфицирования трансвенозных систем и при отсутствии альтернативных эндоваскулярных доступов также прибегают к эпикардиальной стимуляции путем торакотомии или, что чаще, стернотомии. Также к использованию эпикардиальной стимуляции прибегают в детской аритмологии.

Стимуляция различных областей сердца (верхушки, межжелудочковой перегородки, ЛЖ, моно- и бивентрикулярная стимуляция) прямо влияет на гемодинамические показатели работы сердца [1-4]. При сравнении гемодинамических показателей работы сердца с учетом стимуляции из различных точек сердца, наиболее физиологичным считается стимуляция межжелудочковой перегородки, бивентрикулярная стимуляция, стимуляция ЛЖ, хотя окончательно вопрос о позиции правожелудочкового электрода еще не закрыт [3, 4].

Одной из причин отсутствия ожидаемого клинического эффекта от ресинхронизирующей (бивентрикулярной) терапии может быть неоптимальное расположение левожелудочкового электрода на поверхности сердца [3, 4]. При трансвенозном доступе возникают сложности до 15% случаев в постановке и дальнейшем позиционировании эндокардиальных систем для стимуляции ЛЖ, что связано с анатомическими особенностями венозной системы сердца, близостью расположения

левого диафрагмального нерва [4-6]. Одним из приоритетных направлений и в качестве альтернативы является эпикардиальное позиционирование электродов (миокардиальная стимуляция), доставляемых с помощью видео-ассистируемой торакоскопии, мини-инвазивной торакотомии, позволяющих имплантировать электрод в оптимальную позицию на поверхности сердца, а также избежать технических сложностей в доставке электрода и его нестабильность [7, 8]. В последнее время также альтернативным способом имплантации является трансептальная эндокардиальная доставка левожелудочкового электрода [9].

Видеоассистируемая торакоскопия, используемая для доставки левожелудочкового электрода, позволяет надежно имплантировать его в необходимую зону на поверхности сердца, подобранную на предоперационном этапе или во время операции, однако в нашей стране пока широкого применения не получила [7].

Изучение результатов ЭКС, учитывая способ доставки и позицию желудочкового электрода у пациентов в лечении брадиаритмий с сопутствующей сердечной недостаточностью и без неё, определение необходимости альтернативных методов доставки эндокардиального левожелудочкового электрода представляется достаточно актуальным и позволяет оценить преимущества и недостатки различных методов, определить пути возможного улучшения результатов хирургического лечения брадиаритмий.

Цель исследования — выявить особенности, оценить эффективность имплантации эпикардиальных (миокардиальных) электродов в условиях искусственного кровообращения и определить влияние на электромеханические показатели работы сердца и насосную функцию.

Материал и методы

В исследовании проанализированы интраоперационные и ближайшие результаты (до 24 месяцев) имплантации эпикардиальных электродов в условиях ИК у 32 пациентов, оперированных в 2007-2014гг. Из общего числа пациентов 32-м желудочковый электрод имплантировался (фиксировался) эпикардиально в условиях ИК по поводу нарушений проводимости сердца после основного этапа кардиохирургической операции. Из них 26 пациентам после основного этапа операции — протезирования клапанов сердца, и 6 — после удаления эндокардиальной системы ЭКС в связи с инфицированием. Из 26 пациентов 10-ти после выполнения протезирования ТК механическим протезом потребовалась эпикардиальная ЭКС, у 6 удалены эндокардиальные электроды по поводу инфицирования с последующей имплантацией эпикардиальных электродов, у 16-ти — эндокардиальные системы дополнены

Таблица 1

Динамика показателей диссинхронии миокарда

Группы	Моноventрикулярная			Бивентрикулярная		
	4 дня	6 мес.	12 мес.	4 дня	6 мес.	12 мес.
Критерии						
QRS, мс	159,8±16,6	162,5±13,1	164,4±12,5	125,3±23,8	135,5±22,5*	128,5±13*
QT, мс	390,4±51,2	400,3±43,3	410,1±16	399,3±35,9	389,4±31,4	395,3±28,9
“Пре Ao”, мс	143,4±23,9	152,8±22	156,2±22,4	122,5±13,2	119,5±11,9	117,5±11*
“Пре ЛА”, мс	107,8±22,2	112,3±20,8	105±15,9	115±13,8	112±13	111,9±12*
ММЗ, мс	35,8±17,8	40,7±20,8	51,2±23,9	7±2,9*	6,9±2,9*	5,6±3,3*

Примечание: * — $p < 0,05$ между 1 и 2 группами.

Сокращения: “Пре Ao” — аортальный пресистолический интервал, “Пре ЛА” — легочный пресистолический интервал, ММЗ — межжелудочковая механическая задержка.

эпикардиальной ЭКС (с целью ресинхронизации желудочков). Средний возраст пациентов составил $50,2 \pm 15,1$ лет (60% мужчин). Среди пациентов в 35% случаев была выявлена ИБС, в 30% — прогрессирование приобретенного порока сердца ревматической этиологии, в 30% — инфицирование эндокардиальной системы ЭКС и не скорректированный ВПС, и в 5% — идиопатическая ДКМП. С учетом фиксации эпикардиального электрода к двум желудочкам (группа А, $n=23$) выполняли бивентрикулярную ЭКС и к одному желудочку (группа Б, $n=9$) — моноventрикулярную ЭКС. Пациенты сравниваемых групп достоверно не отличались по полу, возрасту и клиническому статусу. Средний срок наблюдения во всех группах составил $17 \pm 1,9$ мес. Во всех группах до имплантации, через 4-7 дней после имплантации, затем через 6 и 12 месяцев выполнялись следующие обследования: оценка клинического статуса, ЭКГ, тест с 6-ти минутной ходьбой (ТШХ), ЭхоКГ с оценкой показателей диссинхронии в М-, В-, доплеровском и тканевом режимах, программирование и контроль работы ЭКС.

Техника имплантации эпикардиальных электродов. Операция проводилась под общей анестезией и эндотрахеальной интубацией легких. В отношении некоторых пациентов, в связи с повторными операциями, инфицированием систем, протезированием ТК механическим протезом, явлениями ХСН и сопутствующими показаниями для ЭКС, было принято решение — электроды для ЭКС использовать эпикардиальные и фиксировать их к двум желудочкам одновременно, проводя, тем самым, профилактику диссинхронии миокарда. После основного этапа операции электроды Capsure EPI 4968 (Medtronic, США) фиксировались нитью “Пролен”-5.0 на боковой или передней поверхности (базально, срединно) правого (ПЖ) и ЛЖ в бессосудистой зоне. В связи с наличием 2-х изолированных полюсов на эпикардиальном электроде фиксация “+” производилась на поверхности ПЖ, а второго “-” в области ЛЖ, обеспечивая, тем самым, двухжелудочковую стимуляцию сердца или

двух полюсов к ПЖ и ЛЖ, производя, тем самым, одножелудочковую (монофокусную) стимуляцию.

Результаты

У 23 пациентов фиксация полюса “-” эпикардиального электрода осуществлялась в области боковой поверхности ЛЖ, а “+” — на задней поверхности ПЖ, при этом у 8 пациентов эпикардиальный электрод “+” и “-” фиксировался в области боковой поверхности ЛЖ и у одного — в области ПЖ по возможности к базальным отделам. У 7 пациентов предсердный эпикардиальный электрод фиксировался в основание ушка правого предсердия. Таким образом, нами достигнута в 11 случаях 3-х камерная ЭКС (СРТ-ЭКС), в 12 — “бивентрикулярная ЭКС” (пациенты с постоянной ФП) и в 8 — одножелудочковая (моноventрикулярная) кардиостимуляция. Острый порог стимуляции на желудочковых каналах в среднем составил 1,1 и 1,5 мА при длительности импульсов 0,5 мс, на правом и левом полюсах соответственно, амплитуда R волны $14 \pm 2,4$ мВ, предсердный канал — 1,2 мА при длительности импульсов 0,5 мс, амплитуда R волны — $2,5 \pm 0,8$ мВ. Электрокардиостимуляторы имплантировались в абдоминальную позицию в 14 случаях, пекторально — в 18 случаях. Сложностей и осложнений с эпикардиальными электродами не отмечено. Время для имплантации эпикардиального желудочкового электрода (второй этап операции) составило $25,4 \pm 4,5$ минут, общее время операции составило $165,4 \pm 32,5$ минут (перезакрытие аорты 55 ± 12 мин).

При бивентрикулярной ЭКС в динамике выявлены достоверно лучшие показатели синхронности работы сердца (табл. 1), что также подтвердилось улучшением систолической функции ЛЖ и его ремоделированием через 12 месяцев (табл. 2).

Обсуждение

При анализе показателей ЭхоКГ с учетом моноили бивентрикулярной ЭКС в последней группе в динамике, отмечается улучшение систолической функции левого желудочка, тенденция к обратному

Таблица 2

Динамика показателей ЭхоКГ с учетом позиции желудочкового электрода

Группы	Моноventрикулярная			Бивентрикулярная		
	4 дня	6 мес.	12мес.	4 дня	6 мес.	12мес.
ФВ, %	56,3±6,1	55,1±6	53,3±4,3	55,3±5,8	57±4,9	57,9±5,1*
КДД ЛЖ, мм	53,5±6,9	53,3±6,3	55,6±5,2	51,9±5,4	52,1±5,4	50,6±5,9*
КСД ЛЖ, мм	36,3±7,9	36,8±8,2	39,7±8,6	36,8±2,5	35,8±4,2	36,3±3,6
ЛП, мм	44,2±6,1	45,1±6,4	45,3±6,3	45,4±5,6	44,5±4,1	45,2±3,3
ПП, мм	42,1±6	43,3±5,9	45,9±5,5	43,2±5,5	42,8±4,1	42,4±4,3
МН, ст.	1,3±0,7	1,6±0,7	2,1±0,6	1,2±0,6	1,3±0,6	1,1±0,6
ТН, ст.	1,1±0,7	1,2±0,8	1,3±0,8	1,2±0,4	1,4±0,5	1,1±0,5
Р ЛА, мм рт.ст.	28,3±9,4	28,2±9	30,5±11	28,2±8,3	27,3±7,5	26,3±6,5*

Примечание: * — $p < 0,05$ между 1 и 2 группами.

Сокращения: КДД ЛЖ — конечный диастолический размер ЛЖ, КСД ЛЖ — конечный систолический размер ЛЖ, ФВ — фракция выброса ЛЖ, ЛП — переднезадний размер левого предсердия, ПП — переднезадний размер правого предсердия, Р ЛА — давление в легочной артерии, МН — степень митральной регургитации, ТН — степень трикуспидальной регургитации.

ремоделированию ЛЖ и отсутствие ухудшения показателей давления в легочной артерии (табл. 2). Важно отметить отсутствие как меж-, так и внутривентрикулярной диссинхронии в группе с бивентрикулярной ЭКС через 12 месяцев после операции. Показатели длительности комплекса QRS лучше в группе с бивентрикулярной ЭКС, что также наблюдается в динамике и свидетельствует о более физиологическом распространении импульса возбуждения по желудочкам сердца (табл. 1). В группе с моноventрикулярной эпикардиальной ЭКС появляется и в динамике нарастает межжелудочковая диссинхрония, снижается систолическая функция ЛЖ и увеличиваются размеры камер сердца и степень митральной и трикуспидальной недостаточности, хотя и недостоверно в динамике, однако при сравнении с бивентрикулярной ЭКС достоверно значимо (табл. 1 и 2). Эпикардиальная (миокардиальная) бивентрикулярная стимуляция сердца является эффективным способом коррекции нарушений ритма сердца и методом выбора у больных, требующих замены эндокардиальной системы ЭКС, у пациентов с пороками сердца, а также при сопутствующей ХСН. При имплантации эпикардиальных систем предоставляется возможность визуального определения точки и места фиксации электродов. Для выбора оптимальной точки фиксации электрода наиболее информативным представляется определение на дооперационном этапе зоны поздней механической активации левого желудочка (ЭхоКГ с тканевым анализом, 2-Dimensional speckle-tracking imaging, 3D echocardiographic, 3D tagged MRI и др.) [4]. Однако не всегда у клиник есть оборудование и возможность проведения данных методов исследования на предоперационном этапе, что должно определять, по возможности, имплантацию желудочковых электродов в наиболее физиоло-

гичные зоны (базальные отделы, боковая стенка, МЖП) или выполнение бивентрикулярной ЭКС [4, 11]. Проведение бивентрикулярной ЭКС и имплантации электродов после выполнения основного этапа операции в условиях ИК является эффективным и безопасным способом кардиостимуляции. Имплантация эпикардиальных электродов на “открытом сердце” у пациентов зачастую может быть “последним шансом” в выполнении бивентрикулярной или кардиоресинхронизирующей стимуляции, что определяет необходимость ее применения при наличии показаний.

Заключение

Оптимальной, наиболее приближенной к физиологичной, следует считать бивентрикулярную или 3-х камерную стимуляцию, выбор позиции необходимо осуществлять с учетом анатомических данных (продленная КАГ, МСКТ сердца, ротационная ангиография и др.) и эхокардиографических показателей на предоперационном этапе. Эндоваскулярная имплантация ЛЖ электрода через коронарный синус является эффективной и остается “золотым стандартом” в выборе доступа при первичной бивентрикулярной стимуляции. Для более успешной имплантации эндоваскулярного ЛЖ электрода необходимо более детальное изучение анатомии венозной системы сердца на предоперационном этапе и, по полученным данным, возможное планирование и выбор хирургического способа (эндоваскулярный или прямой хирургический) [12, 13]. Результаты данного исследования демонстрируют, что прямой хирургический доступ для имплантации ЛЖ электрода достаточно эффективен и может помочь избежать некоторых факторов, лимитирующих эндоваскулярные вмешательства и использоваться при невозможности

последних. Применение альтернативных способов доставки ЛЖ электрода является процедурой “спасения” при неудавшемся эндоваскулярном способе через коронарный синус.

С усовершенствованием эпикардиальных электродов у данного способа есть потенциальные преи-

мущества при первичном вмешательстве в определенной подгруппе пациентов, а при малотравматичных доступах (мини торакотомия, торакоскопический доступ) и невозможности эндоваскулярного доступа это может быть единственно возможным способом имплантации левожелудочкового электрода.

Литература

1. Sweeney MO, Prinzen FW. Ventricular Pump Function and Pacing: Physiological and Clinical Integration. *Circ Arrhythmia Electrophysiol.* 2008; 1: 127-39.
2. Zannad F, Huvelle E, Dickstein K, et al. Left bundle branch block as a risk factor for progression to heart failure. *European Journal of Heart Failure* 2007; 9: 7-14.
3. Kimmel MW, Skadsberg ND, Byrd CL, et al. Single-site ventricular and biventricular pacing: investigation of latest depolarization strategy. *Europace.* 2007 Dec; 9(12):1163-70.
4. Delgado V, Bax JJ. Assessment of Systolic Dyssynchrony for Cardiac Resynchronization Therapy Is Clinically Useful. *Circulation.* 2011; 123: 640-55.
5. Elleary S, Paul V. Complication of biventricular pacing. *Europ.Heart J.* 2004; Suppl. 6: S117-D121.
6. Kowalski O, Prokopczuk J, Lenarczyk R, et al. Coronary sinus stenting for the stabilization of the left ventricular and during resynchronization therap. *Europace.* 2006; 8: 367-70.
7. Edgerton JR, Edgerton ZJ, Mack MJ, et al. Ventricular epicardial lead placement for resynchronization by determination of paced depolarization intervals: technique and rationale. *Ann Thorac Surg.* 2007 Jan; 83(1): 89-92; discussion 92.
8. Koos R, Sinha A-M, Markus K, et al. Comparison of left ventricular lead placement via the coronary venous approach vs. lateral thoracotomy in patients receiving cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2004; 94: 59-63.
9. Van Gelder BM, Scheffer MG, Meijer A, et al. Transseptal endocardial left ventricular pacing: an alternative technique for coronary sinus lead placement in cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm* 2007; 4: 454-60.
10. Yu Ch-M, Chan JY-S, Zhang Q, et al. Biventricular Pacing in Patients with bradycardia and Normal Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2009; 361: 2123-34.
11. Curtis AB, Worley SJ, Philip B, et al. Biventricular Pacing for atrioventricular Block and Systolic dysfunction. *N Engl J Med* 2013; 368: 1585-93.
12. Osadchiy AM, Marinin VA, Lebedev DS. Choice of surgical access for the implantation of left ventricular electrode for permanent pacing in the treatment of CHF. *Russian Heart Failure Journal.* 2012; 13 (1): 46-52. Russian (Осадчий А.М., Маринин В.А., Лебедев Д.С. Выбор хирургического доступа при имплантации левожелудочкового электрода для постоянной электрокардиостимуляции в лечении ХСН. *Ж. Сердечная Недостаточность.* 2012; 13 (1): 46-52).
13. Singh JP, Klein HU, Huang DT, et al. Left ventricular lead position and clinical outcome in the multicenter automatic defibrillator implantation trial-cardiac resynchronization therapy (MADIT-CRT) trial. *Circulation* 2011; 123: 1159-66.

ЭКСТРЕННАЯ КАТЕТЕРНАЯ АБЛАЦИЯ ЭЛЕКТРИЧЕСКОГО ШТОРМА У БОЛЬНЫХ С ИМПЛАНТИРОВАННЫМИ КАРДИОВЕРТЕРАМИ-ДЕФИБРИЛЛЯТОРАМИ

Татарский Р. Б., Михайлов Е. Н., Лебедева В. К., Лебедев Д. С.

Цель. Цель данного исследования состояла в оценке ранней и отсроченной эффективности экстренной катетерной абляции (КА) у пациентов с коронарогенными желудочковыми тахикардиями (ЖТА) и “электрическими штормами” (ЭШ).

Материал и методы. Процедуре ЭФИ и КА с использованием навигационной системы картирования подверглись 12 пациентов с ЭШ. Среднее время от имплантации ИКД до возникновения ЭШ составило $3,4 \pm 3,2$ лет, количество адекватных шоков ИКД при ЭШ составило $12,2 \pm 14,1$ в день. У большинства пациентов (67%), которым выполнялась КА, диагностирована ХСН высокого функционального класса, ФВ ЛЖ составляла $32 \pm 12\%$.

Результаты. При первичном подходе РЧА острый эффект клинических ЖТ составил 58% (7 пациентов). За первый год наблюдения у четырех пациентов возникли рецидивы ЖТ (33%). За весь период наблюдения рецидивы ЭШ не регистрировались, общая смертность составила 25%.

Заключение. Применение КА позволяет на 100% подавить ЭШ не только в остром периоде, но и в долгосрочной перспективе. Тем не менее, необходимо повторное проведение КА в связи с пароксизмами ЖТ и интервенциями ИКД в 33% случаев.

Российский кардиологический журнал 2015, 11 (127): 57–62

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-11-57-62>

Ключевые слова: электрический шторм, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков, внезапная сердечная смерть, катетерная абляция, кардиовертер-дефибриллятор, ишемическая болезнь сердца.

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

Татарский Р. Б. — к.м.н., с.н.с. научно-исследовательского отдела интервенционной аритмологии, Михайлов Е. Н. — д.м.н., зав. научно-исследовательской лабораторией нейромодуляции, Лебедева В. К. — к.м.н., с.н.с. научно-исследовательского отдела интервенционной аритмологии, Лебедев Д. С.* — д.м.н., руководитель научно-исследовательского отдела интервенционной аритмологии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

lebedevdmitry@mail.ru

ААТ — антиаритмическая терапия, ВСС — внезапная сердечная смерть, ЖТ — желудочковая тахикардия, ЖТА — желудочковые тахикардии, ИКД — кардиовертер-дефибриллятор, КА — катетерная абляция, ЛЖ — левого желудочка, ААП — антиаритмические препараты, РЧА — радиочастотная абляция, СН — сердечная недостаточность, СР — синусовый ритм, ФВ — фракция выброса, ФЖ — фибрилляция желудочков, ЭШ — электрический шторм.

Рукопись получена 26.10.2015

Рецензия получена 27.10.2015

Принята к публикации 03.11.2015

URGENT CATHETER ABLATION OF THE ELECTRICAL STORM IN PATIENTS WITH IMPLANTED CARDIOVERTER-DEFIBRILLATOR

Tatarsky R. B., Mikhailov E. N., Lebedeva V. K., Lebedev D. S.

Aim. The main goal of this study was to assess the early and delayed efficacies of urgent catheter ablation (CA) in patients with coronarogenic ventricular tachyarrhythmia (VTA) and electrical storms (ES).

Material and methods. Procedures EFi and CA with the use of navigation charting system were done for 12 patients with ES. Mean time from implantation of ICD to ES was $3,4 \pm 3,2$ y., quantity of adequate shocks of ICD per day in ES was $12,2 \pm 14,1$. In most patients (67%) underwent CA, CHF of higher grade was diagnosed, LV EF was $32 \pm 12\%$.

Results. Within primary approach of RFA the acute effect of clinical VTs was 58% (7 patients). During the first year of observation four patients developed VT returns (33%). During the whole observation time ES returns were not registered. Total mortality reached 25%

Conclusion. Application of CA is able to suppress ES by 100% not only in acute period but in long-term too. Nevertheless, the additional CA application is necessary due to paroxysms of VT and interventions of ICD in 33% cases.

Russ J Cardiol 2015, 11 (127): 57–62

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-11-57-62>

Key words: electrical storm, ventricular tachycardia, ventricular fibrillation, sudden cardiac death, catheter ablation, cardioverter-defibrillator, ischemic heart disease.

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

В популяции пациентов с желудочковыми тахикардиями (ЖТА) особое клиническое место занимают больные с “электрическими штормами” (ЭШ). Под термином ЭШ подразумевается регистрация трех и более эпизодов желудочковой тахикардии (ЖТ) или фибрилляции желудочков (ФЖ), возникающих в течение 24 часов у пациентов с имплантируемым кардиовертером-дефибриллятором (ИКД) с восстановлением синусового ритма (СР) при адекватной работе дефибриллирующего имплантируемого устройства. По данным ряда исследований, у 4–20% пациентов после установки ИКД разви-

вается ЭШ, при этом, у 7% больных ЭШ возникал в течение первого года после имплантации [1–5].

Несмотря на высокую антиаритмическую эффективность использования ИКД в целом, у отдельных больных предупредить внезапную смерть не удается. Причинами в таких случаях могут быть рефрактерная ФЖ, обусловленная выраженной ишемией миокарда и его дисфункцией, увеличение порога дефибрилляции, перелом или смещение электрода, истощение заряда батареи, а также асистолия и электромеханическая диссоциация.

Стратегические и стандартизированные подходы у больных с развившимся ЭШ не разработаны, при том, что именно данная категория больных потенциально несет в себе наиболее высокий риск внезапной сердечной смерти (ВСС).

В последнее время достаточно четко определены факторы риска ВСС у пациентов с ИБС: сниженная фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), инфаркт миокарда и ЖТА в анамнезе [6]. Если имплантация ИКД в качестве первичной или вторичной профилактики ВСС не вызывает сомнений, как основной метод купирования ЖТА, то этиопатогенетические методы лечения ЭШ варьируют в различных клиниках.

Часто непрерывно-рецидивирующие ЖТА возникают вследствие декомпенсации течения СН. Лечение частой ЖТ или эпизодов ФЖ во время декомпенсации СН довольно сложно. Применение антиаритмических препаратов (ААП) рассматривается как терапия первой линии, но их выбор резко ограничен. Как правило, лечение сводится к назначению двух классов ААП — II и III. Амiodарон, как мультиблокатор ионных каналов, достаточно эффективен в подавлении непрерывно-рецидивирующих ЖТА, но его прием сопряжен с выраженными органо-токсическими эффектами [7].

Симпатическая блокада превосходила ААП у пациентов с ЭШ, но общая смертность оставалась высокой. Кроме того, бета-блокаторы могут ухудшить течение СН, если их прием осуществляется во время декомпенсации СН. Амiodарон в сочетании с бета-блокаторами наиболее оптимальный выбор, но полного эффекта достаточно трудно достичь, особенно у пациентов с непрерывными тахикардиями [8].

Перспективным направлением в подавлении ЭШ может являться использование радиочастотной катетерной абляции (РЧА). Преимущества КА при устранении ЭШ было продемонстрировано лишь на небольших сериях пациентов и в отдельных кли-

нических случаях. Как правило, в такие исследования включались больные как с некоронарогенными, так и с ишемическими ЖТА [9, 10].

Цель данного исследования состояла в оценке ранней и отсроченной постоперационной эффективности проведенной экстренной КА в выделенной группе пациентов, в том числе с выраженной СН, коронарогенными ЖТА и ЭШ.

Материал и методы

Из 72 пациентов с клинически зарегистрированными постинфарктными ЖТА, подвергнувшихся процедуре ЭФИ и РЧА, было включено 12 пациентов с ЭШ. Средний возраст больных составил 61±12 лет, из них 9 мужчин. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

У большинства пациентов (67%), которым выполнялась КА, диагностирована ХСН высокого функционального класса, ФВ ЛЖ составляла 28±8%. Пациенты госпитализировались, проводилось обследование для исключения острого коронарного синдрома и обратимых причин ЭШ, а в 10 случаях была проведена коронароангиография/коронарошунтография.

Все пациенты принимали постоянно ААП. С целью купирования ЭШ применялись ААП III класса (амiodарон) у 11 (92%), Ib класса (лидокаин) у 6 (50%), внутривенное введение бета-блокаторов осуществлялось у 10 пациентов (83%), но без полного устранения аритмии.

До возникновения ЭШ были установлены ИКД для вторичной и в трех случаях — для первичной профилактики ВСС. Среднее время от имплантации ИКД до возникновения ЭШ составило 3,4±3,2 лет, количество адекватных ИКД шоков при ЭШ составило 12,2±14,1 в день.

ЭФИ и КА выполнялись по экстренным показаниям, однако от начала ЭШ до проведения проходило от одного до трех дней, что требовалось на попытку подбора ААП, дообследование. У 7 пациентов в анамнезе отмечались адекватные и успешные эпизоды купирования ЖТ с помощью электротерапии ИКД. Всем пациентам была “усиlena” антиаритмическая терапия (ААТ), а по показаниям проводилась инотропная медикаментозная поддержка.

В трех случаях у пациентов с ИКД регистрировались гемодинамически нестабильные, то есть “быстрые” ЖТ, в том числе переходящие в ФЖ (рис. 1).

У 5 пациентов регистрировались устойчивые мономорфные ЖТ, у четырех — гемодинамически стабильные плеоморфные тахикардии от двух до трех морфологий. В 7 случаях в ходе ЭФИ картирование проводилось на фоне гемодинамически переносимой клинической ЖТ. Длины цикла документированных ЖТ были значительно дольше во время сессии КА по сравнению с первоначально

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов с ЭШ

Возраст, лет	61±12
Мужской пол, n	9
Фракция выброса, %	32±12
Класс СН III, IV (NYHA), n	8
Сахарный диабет, n	2
Фибрилляция/трепетание предсердий, n	2
Амiodарон, n	7
Бета-блокаторы, n	10
Соталол, n	1
Реперфузия миокарда, n	4
ИКД, первичная профилактика, n	3
ИКД, вторичная профилактика, n	9

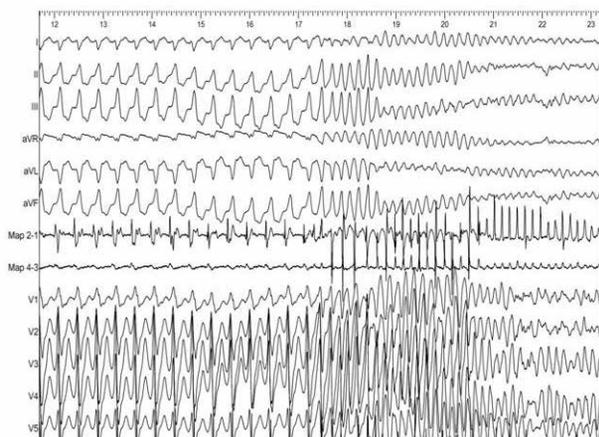


Рис. 1. Представлен фрагмент ВС ЭФИ (отведения I,II,III,aVR,aVL,aVF, V1-V6)

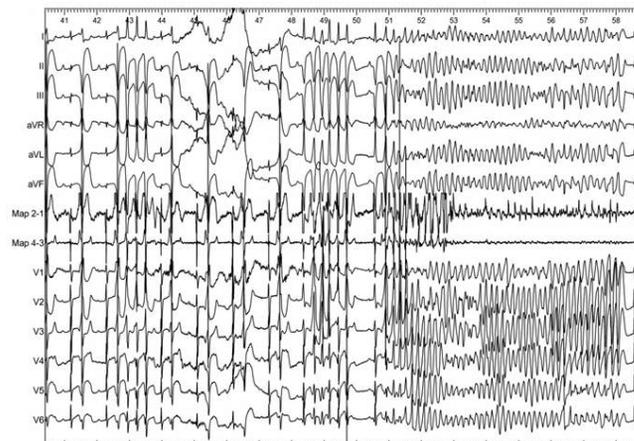


Рис. 2. Фрагмент ВС ЭФИ больного Ш.

Примечание: на левой части рисунка ранняя ЖЭ (R на T) инициирует неустойчивые пробежки “быстрой” ЖТ. На правой части ранняя ЖЭ запускает ФЖ.

зарегистрированными значениями цикла ЖТ при поступлении (425 ± 37 против 379 ± 42 мс, $p < 0,05$), что обусловлено использованием “агрессивной” ААТ в стационаре.

В случае регистрации картируемой клинической ЖТ, проводилось электроанатомическое картирование, энтраймент-стимуляция. Выполнялась КА на фоне тахикардии с последующей деструкцией всех потенциальных кругов re-entry, фрагментированных и поздних потенциалов.

При “быстрых” ЖТ стимуляционная индукция не применялась, в случае спонтанного возникновения аритмия купировалась сверхчастотной стимуляцией или ЭИТ с дальнейшим картированием на СР или правожелудочковой стимуляции с последующей абляцией всех возможных каналов проведения.

Результаты

Конечный этап состоял из стимуляционного протокола для индукции тахиаритмий. Отсутствие индукции любой ЖТ расценивалось как ранний эффект абляции. При индукции любого вида ЖТ проводилась повторная КА всех зон интереса.

Электрофизиологические характеристики картирования и РЧА представлены в таблице 2.

Места эффективного воздействия ЖТ регистрировались в передней, передне-перегородочной стенке ЛЖ, а также задней стенке ЛЖ, в том числе с вовлечением волокон Пуркинью. У всех пациентов сессии РЧА завершались без прерывания из-за ухудшения СН, нарушения дыхания или других осложнений.

Одному больному произведена замена ИКД в связи с истощением заряда по причине развития ЭШ.

При первичном подходе РЧА острый эффект клинических ЖТ составил 58% (7 пациентов). Частичный эффект операции (с индукцией клини-

Таблица 2

Отдельные электрофизиологические характеристики ЖТА

Индукцированная стимуляцией картируемая ЖТ	n=4
Спонтанная, картируемая ЖТ	n=3
Среднее количество ЖТ на пациента	n=3
Гемодинамически непереносимые ЖТ	n=3
Средняя длина цикла ЖТ (мс)	425±37
Индукцированная или спонтанная ФЖ	n=3
Re-entry, связанная с аневризмой верхушки ЛЖ	n=4
Передняя, передне-перегородочная стенка ЛЖ	n=5
Задняя стенка ЛЖ, в том числе с вовлечением волокон Пуркинью	n=3

ческой ЖТ, но с применением более агрессивного стимуляционного протокола), наблюдался у пяти пациентов. У двух пациентов с частичным эффектом зона интереса ЖТ локализовалась в области аневризмы верхушки ЛЖ и у одного — по передней стенке ЛЖ. Многочисленные РЧА этих областей не привели к полному устранению, но значительно затруднили индукцию тахикардий. В этих случаях предполагалось эпикардальное происхождение ЖТ. Эпикардальный подход не выполнялся в данном исследовании.

Индукция недокументированных ЖТ после проведения КА наблюдалась у 6 (50%) пациентов. У четырех больных (33%) отмечалось отсутствие индукции любых ЖТ.

Катетерное устранение не только клинических ЖТА, но и триггеров, вызывающих ЖТ/ФЖ, способствовало эффективному подавлению ЭШ.

Представлен клинический пример успешной КА ЖТА из разветвлений волокон Пуркинью, которые являлись пусковым механизмом инициации ЖТ/ФЖ.

Мужчина Ш. 62 лет госпитализирован в отделение интенсивной терапии по поводу возникшего



Рис. 3. Фрагмент ВС ЭФИ больного Ш.



Рис. 4. Фрагмент ВС ЭФИ. Устранение ЖТА и восстановление стойкого синусового ритма на фоне катетерного лечения.

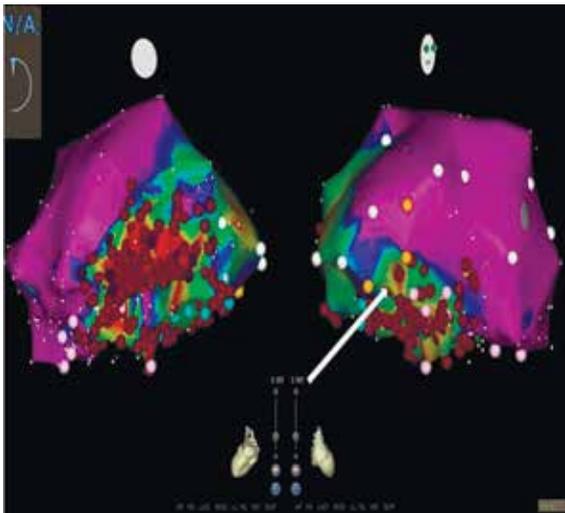


Рис. 5. Фрагмент биполярной реконструкции ЛЖ.

Примечание: слева вид задней поверхности, справа — правая косая проекция. Стрелкой указано место регистрации потенциалов волокон Пуркинье.

ЭШ. В анамнезе ИМ задней стенки ЛЖ, АКШ с полной реваскуляризацией. Проведена установка ИКД для вторичной профилактики ВСС. Развитие ЭШ произошло через 5 лет после операции АКШ. Во время ЭШ на протяжении 14 часов, по данным опроса, ИКД зарегистрировано 15 интервенций устройства: из них 7 антитахикардических терапий и 8 дефибрилляций.

При регистрации стандартной ЭКГ выявлена частая экстрасистолия с эпизодами ускоренного идиовентрикулярного ритма той же морфологии, в том числе, трансформация в ЖТ и ФЖ (рис. 2). При проведении ЭхоКГ установлена акинезия задней стенки и дисфункция ЛЖ (ФВ 28%). По данным коронароангиографии не выявлено гемодинамически значимых стенозов. Биохимические, клинические, электролитные параметры крови, а также тиреоидный статус находились в пределах референтных значений. Введение бета-блокаторов и амиодарона внутривенно в рекомендуемых дозах не позволили эффективно контролировать ЭШ.

Для контроля ЭШ проведено экстренное ЭФИ и КА. Выполнено электроанатомическое картирование с использованием нефлюороскопической системы картирования CARTO. Инфарктную зону и ее границы на задней стенке ЛЖ определили с помощью проведения биполярного картирования. Выделены каналы проведения в рубцовой области в ЛЖ. Они определялись как “коридоры” непрерывной ЭГ, отличающиеся от окружающей инфарктной ткани более высокой амплитудой, ограниченные двумя зонами рубца.

Второй этап состоял в выполнении активационного поиска на фоне частой ЖЭ, идиовентрикулярного ритма и ЖТ. Картирование ЛЖ демонстрировало дискретный Пуркинье потенциал из парарубцовой зоны, предшествующий ЖЭ и идиовентрикулярному ритму на 36 мс. Фрагмент ВС ЭФИ представлен на рисунке 3, где показано, что в месте успешной абляции регистрируются потенциалы волокон Пуркинье (маркированы стрелками), которые предшествуют патологическим желудочковым сокращениям.

В данном клиническом случае дистальные разветвления волокон Пуркинье из поврежденной парарубцовой области играют активную роль патологического водителя ритма и провоцируют развитие ФЖ. Катетерная деструкция этой зоны полностью устранила ЖТА с восстановлением стойкого СР (рис. 4).

Абляция пусковых механизмов потенциала Пуркинье вызвала отчетливый позитивный эффект: ЖТА не индуцировались, в том числе агрессивной желудочковой стимуляцией. Несмотря на выраженный положительный эффект катетерного устранения ЖТА, инфарктный рубец в заднеперегородочной стенке подвергся расширенной КА, нацеленной

на каналы проведения, фракционированные потенциалы, поздние потенциалы внутри рубца и по его периметру (рис. 5).

На протяжении двух лет наблюдения за пациентом ЖТА и интервенции ИКД не регистрировались.

Таким образом, “выжившие” волокна Пуркинью пограничной зоны перенесенного ИМ, демонстрируют триггерную активность, усиленный автоматизм и супернормальную возбудимость. Представляется, что в сочетании с удлинением продолжительности потенциала действия желудочков, обусловленной увеличенной дисперсией рефрактерности, упомянутые волокна приводят к формированию решающего фактора возникновения ЖТ и ФЖ. Наличие различных триггеров, приводящих к развитию ЭШ, во время проведения ВС и ЭФИ должны тщательно картироваться для увеличения успешности КА ЖТА и использоваться в качестве антикризисной терапии у таких пациентов.

В послеоперационном периоде в клинике ЖТА не рецидивировали ни у одного из пациентов, летальных исходов не регистрировалось.

За первый год наблюдения у четырех пациентов возникли рецидивы ЖТ (33%), в одном случае редкие пароксизмы успешно купировались антитахикардической стимуляцией ИКД без развития ЭШ. За весь период наблюдения рецидивы ЭШ не регистрировались, общая смертность от прогрессирующей СН составила 25% (три пациента) в первые 18 месяцев после оперативного вмешательства. Также у трех пациентов выполнялись повторные катетерные деструкции, у двоих из которых продолжали сохраняться редкие пароксизмы ЖТ с исходно предполагаемой эпикардиальной локализацией, в другом случае после проведения катетерного лечения ЖТА не регистрировались.

Средний интервал после выписки до возникновения аритмии составил 3 ± 5 месяцев. Экстренная и долгосрочная эффективность устранения электрического шторма составила 100%, а результативность подавления аритмичных событий в долгосрочном периоде составила 75% с учетом повторных сессий РЧА.

У большей части пациентов (67%) на момент возникновения ЭШ отмечалась выраженная СН с высоким функциональным классом (III, IV ФК), а после проведения КА уменьшение функционального класса СН определено у 6 из 8 пациентов.

Обсуждение

Электрический шторм сложное клиническое явление, которое можно рассматривать с двух точек зрения: аритмичное событие может являться клинической манифестацией ухудшения СН или ухудшать желудочковую функцию, таким образом увеличивая смертность в долгосрочной перспективе. Неясно, является ли ЭШ предиктором, способствует или играет роль свидетеля в наблюдаемой смертности.

Лечение в острой фазе ЭШ часто требует одновременного внутривенного введения нескольких антиаритмических препаратов, которые зачастую малоэффективны. Таким образом, по нашему предположению, у большинства пациентов должен быть выбор в пользу КА, поскольку только модификация электрофизиологических показателей позволяет радикально устранить ЖТА и должна выполняться как можно ранее во избежание ухудшения гемодинамики и нарастания явлений СН.

Представляется, что подавление потенциально летальных аритмий на ранней стадии, по нашим данным, от одного до трех дней, предотвратит ухудшение гемодинамических показателей, СН и, как следствие, улучшить выживаемость. В проведенном исследовании катетерная абляция демонстрирует эффективность у наиболее уязвимой группы пациентов с высоким классом СН. После проведения успешной экстренной абляции уменьшение класса СН отмечалось у 6 из 8 пациентов.

Не вызывает сомнений, что пациенты с мономорфными, гемодинамически устойчивыми тахикардиями — наиболее благоприятный альянс для интервенционного лечения. В 7 случаях в ходе ЭФИ картирование проводилось на фоне гемодинамически переносимой клинической ЖТ, возникшей либо спонтанно, либо индуцированной стимуляцией. В нашем исследовании картированию устойчивых ЖТ способствовало увеличение длины цикла документированных тахикардий (425 ± 37 против 379 ± 42 мс, $p < 0,05$) в связи с использованием “агрессивной” ААТ в стационаре.

Мономорфные тахиаритмии, в том числе, исходящие из системы Пуркинью, могут являться триггерами для развития ФЖ. Катетерное устранение таких триггеров позволяет в будущем избежать развития ФЖ.

Волокна Пуркинью остаются структурно почти сохраненными и физиологически жизнеспособными даже после обширного инфаркта миокарда. В трех случаях такие аритмогенные волокна Пуркинью служили источником ЖЭ, ЖТ, в том числе, трансформирующихся в ФЖ. Картирование потенциально аритмогенных зон с последующей успешной КА позволяет эффективно подавлять активность из волокон Пуркинью. По всей видимости, выжившие волокна Пуркинью демонстрируют снижение потенциала покоя, увеличение продолжительности потенциала действия и максимальной скорости деполяризации, что приводит к развитию спонтанной диастолической деполяризации или возникновению ге-энтри в пределах эндокардиальной системы Пуркинью.

Использование предложенного нами расширенного подхода в устранении ЖТА позволило включать в исследование не только пациентов с мономорфными ЖТ, но и плеоморфными, полиморфными ЖТ/

ФЖ. На наш взгляд, эта популяция отражает наиболее реальный сценарий протекания ЭШ у больных с разной степенью желудочковой дисфункции и различной архитектоникой рубцовых полей.

Заключение

Применение КА позволяет на 100% подавить ЭШ не только в остром периоде, но и в долгосрочной перспективе. Тем не менее, необходимо повторное проведение процедур в связи с пароксизмами ЖТ и интер-

венциями ИКД в 33% случаев. Таким образом, абляционная стратегия является жизнеспасающей операцией и может быть рекомендована как систематический подход в устранении жизнеугрожающих аритмий. В исследовании подтверждена безопасность такого подхода, в том числе у пациентов с высоким классом СН. Представляется, что катетерное лечение ЭШ может являться единственным методом борьбы с ЖТА, невосприимчивыми к медикаментозной терапии, в том числе у пациентов с высоким классом СН.

Литература

1. Sesselberg H, Moss A, McNitt S, et al. Ventricular arrhythmia storms in postinfarction patients with implantable defibrillators for primary prevention indications: a MADIT-II substudy. *Heart Rhythm* 2007; 4: 1395-402.
2. Friedman D, Altman R, Orencole M, et al. Predictors of sustained ventricular arrhythmias in cardiac resynchronization therapy. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012; 5: 762-72.
3. Sweeney M, Sherfese L, DeGroot P, et al. Differences in effects of electrical therapy type for ventricular arrhythmias on mortality in implantable cardioverter-defibrillator patients. *Heart Rhythm* 2010; 7: 353-60.
4. Proclemer A, Dagues N, Marinskis G, et al. Scientific Initiative Committee, European Heart Rhythm Association. Current practice in Europe: how do we manage patients with ventricular tachycardia? European Heart Rhythm Association survey. *Europace* 2013; 15: 167-9.
5. Gasparini M, Lunati M, Landolina M et al. Electrical storm in patients with biventricular implantable cardioverter defibrillator: incidence, predictors and prognostic implications. *Am Heart J* 2008; 156: 847-54.
6. Brigadeau F, Kouakam D, et al. Clinical predictors and prognostic significance of electrical storm in patients with implantable cardioverter defibrillators. *Eur Heart J* 2006; 27: 700-07.
7. Fuchs T, Groysman R, Melichov I, et al. Use of a combination of class III and class Ic antiarrhythmic agents in patients with electrical storm. *Pharmacotherapy* 2008; 28: 14-19.
8. Huang DT, Traub D. Recurrent ventricular arrhythmia storms in the age of implantable cardioverter defibrillator therapy: a comprehensive review. *Prog Cardiovasc Dis* 2008; 51: 229-36.
9. Carbucicchio C, Trevisi N, Maccabelli G, et al. Catheter ablation for the treatment of electrical storm in patients with implantable cardioverter-defibrillators: short- and long-term outcomes in a prospective single-center study. *Circulation* 2008; 117: 462-9.
10. Deneke T, Shin D, Lawo T, et al. Catheter ablation of electrical storm in a collaborative hospital network. *Am J Cardiol*; 2011; 108: 233-9.

ИНДЕКС МАССЫ ТЕЛА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

Сумин А. Н., Безденежных А. В., Иванов С. В., Барбараш О. Л.

Цель. Изучить взаимосвязь индекса массы тела и непосредственных результатов коронарного шунтирования (КШ).

Материал и методы. 1490 пациентов, подвергшихся КШ, разделены в зависимости от индекса массы тела (ИМТ) на группы: нормальная масса тела (ИМТ 18,5-24,9 кг/м², n=351), избыточная масса тела (ИМТ 25-29,9 кг/м², n=658), ожирение первой степени (ИМТ 30-34,9 кг/м², n=409), ожирение второй степени (ИМТ 35-39,9 кг/м², n=72). Группы сопоставимы по клинико-anamnestическим данным, данным лабораторного и инструментального обследования. Также были оценены распространенность послеоперационных осложнений и периоперационная летальность. Связь возможных факторов с вероятностью выявления осложнений оценивалась в модели логистической регрессии.

Результаты. Группы были сопоставимы по возрасту, распространенности в анамнезе сосудистых катастроф, тяжести ИБС и ХСН. Доля мужчин снижалась с увеличением ИМТ ($p < 0,001$). Сахарный диабет 2 типа и АГ имели большую распространенность среди пациентов с большим ИМТ (во всех случаях $p < 0,001$). С увеличением ИМТ отмечено достоверное увеличение уровня триглицеридов и снижение холестерина ЛПВП ($p < 0,001$ и $p = 0,004$, соответственно). Скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле MDRD, была ниже в группах пациентов с ожирением 1 и 2 степеней. Операция в условиях ИК выполнена 1287 (86,4%). Чаще в группах с большим ИМТ проводилась радиочастотная абляция ($p = 0,006$), также в этих группах чаще послеоперационный период осложнялся развитием фибрилляции предсердий ($p = 0,001$). При однофакторном логистическом регрессионном анализе вероятность осложнений возрастала со снижением СКФ ($p = 0,021$), увеличением возраста ($p < 0,001$), при проведении оперативного вмешательства с ИК ($p = 0,004$) и возрастании его продолжительности ($p < 0,001$). Возраст и длительность ИК также сохранили значимость и при проведении многофакторного анализа ($p < 0,001$ и $p = 0,015$, соответственно). Вероятность летального исхода возрастала при увеличении длительности ИК ($p < 0,001$) и снижении ФВЛЖ ($p = 0,001$). Эти же факторы показали значимое влияние на вероятность наступления летального исхода и в многофакторном анализе — длительность.

Заключение. Повышение ИМТ ассоциировано с увеличением встречаемости артериальной гипертензии и сахарного диабета, увеличением уровня триглицеридов, размеров левого предсердия, снижением уровня ЛПВП и СКФ. Среди больных с ожирением отмечено только возрастание частоты развития фибрилляции предсердий в послеоперационном периоде.

Российский кардиологический журнал 2015, 11 (127): 63–69

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-11-63-69>

Ключевые слова: коронарное шунтирование, ожирение, индекс массы тела.

ФГБУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний Сибирского отделения РАМН, Кемерово, Россия.

Сумин А. Н.* — д.м.н., зав. отделом мультифокального атеросклероза, Безденежных А. В. — к.м.н., с.н.с. лаборатории патологии кровообращения, Иванов С. В. — д.м.н., зав. лабораторией реконструктивной хирургии мультифокального атеросклероза, Барбараш О. Л. — д.м.н., профессор, директор.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

sumian@kemcardio.ru

ДИ — доверительный интервал, ИК — искусственное кровообращение, ИМТ — индекс массы тела, КАГ — коронарная ангиография, КШ — коронарное шунтирование, МФА — мультифокальный атеросклероз, ОР — отношение рисков, ОШ — отношение шансов, РЧА — радиочастотная абляция, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий.

Рукопись получена 14.02.2014

Рецензия получена 05.03.2014

Принята к публикации 12.03.2014

BODY MASS INDEX IN ISCHEMIC HEART DISEASE AND SHORT-TERM OUTCOMES OF CORONARY BYPASS GRAFTING

Sumin A. N., Bezdenezhnykh A. V., Ivanov S. V., Barbarash O. L.

Aim. To study relation of body mass index and short term results of coronary bypass grafting (CBG).

Material and methods. 1490 CBG patients, were selected to groups according to body mass index (BMI): normal body mass (BMI 18,5-24,9 kg/m², n=351), overweight (BMI 25-29,9 kg/m², n=658), first grade obesity (BMI 30-34,9 kg/m², n=409), second grade obesity (BMI 35-39,9 kg/m², n=72). The groups were equal by clinical data and anamnesis, laboratory and instrumental data. Also we evaluated the prevalence of post operation complications and perioperational mortality. The relation of possible factors with the chance of complications to be found assessed via logistic regression model.

Results. The groups were comparable in age, prevalence and anamnesis of vascular catastrophes, severity of CHD and CHF. Part of men decreased with the increase of BMI ($p < 0,001$). Diabetes of 2nd type and AH were more prevalent among patients with higher BMI (in all cases $p < 0,001$). With BMI increase there was significant increase of triglycerides level and HDL cholesterol decrease ($p < 0,001$ and $p = 0,004$, resp.). Glomerular filtration rate, by MDRD, was lower in obesity groups. On-pump operation was done in 1287 (86,4%) cases. More often in groups with higher BMI the radiofrequency ablation was performed ($p = 0,006$), and in these groups also the post operation period complicated with atrial fibrillation ($p = 0,001$).

In monofactorial logistic regression analysis the chance of complications increased with the decrease of GFR ($p = 0,021$), age increase ($p < 0,001$), in on-pump operation ($p = 0,004$) and its duration ($p < 0,001$). Age and duration of on-pump also were significant in multifactorial analysis ($p < 0,001$ and $p = 0,015$, resp.). Chance of fatal outcome increased with the duration of on-pump ($p < 0,001$) and decrease of LVEF ($p = 0,001$). These factors also showed significant contribution on the chance of fatal outcome, and in multifactor analysis — the duration.

Conclusion. Increase of BMI is associated with the prevalence of arterial hypertension and diabetes mellitus, triglycerides increase, enlargement of the left atrium, HDL decrease and GFR. Among patients with obesity there was only increase of atrial fibrillation prevalence growth during post-operational period.

Russ J Cardiol 2015, 11 (127): 63–69

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-11-63-69>

Key words: coronary bypass graft, obesity, body mass index.

FSBI Scientific-Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases SD RAMS, Kemerovo, Russia.

Ожирение является существенной проблемой современного общества и сопровождается повышением заболеваемости. Лица с ожирением чаще страдают артериальной гипертензией, сахарным диабетом, гиперлипидемией, у них часто выявляют проявления метаболического синдрома, что сопровождается повышенным риском развития и прогрессирования атеросклероза [1]. Однако у больных ИБС влияние ожирения на непосредственные и отдаленные результаты операции КШ остается противоречивым. Достаточно долго существовало мнение, что избыточная масса тела является фактором риска неблагоприятного исхода КШ [2, 3], однако в работах последних лет такая закономерность уже не прослеживается [4, 5]. Более того, в ряде исследований отмечен “парадокс ожирения”, заключающийся в меньшей частоте осложнений после КШ у лиц с повышенной массой тела по сравнению с больными без избыточного веса [6, 7]. Состояние данной проблемы в российской популяции остается малоизученным, хотя наши пациенты заметно отличаются от западноевропейских по ряду параметров (распространенности факторов риска, комплаентности, выраженности коронарного и некоронарного атеросклероза и др.). Соответственно, это и послужило основой для настоящего исследования, целью которого было изучить взаимосвязь индекса массы тела и непосредственных результатов коронарного шунтирования.

Материал и методы

С 01.02.2009 по 31.01.2010гг и с 23.03.2011 по 22.03.2012гг в кардиохирургической клинике НИИ КПССЗ проводились регистры КШ. В первый регистр последовательно включены 809 пациентов (651 мужчина и 158 женщин, возраст — 31-78 лет), а во второй — 708 пациентов (562 мужчины и 146 женщин, возраст — 33-78 лет), подвергшихся открытой реваскуляризации миокарда. Пациенты в объединенной выборке (n=1517) были разделены в зависимости от ИМТ на шесть групп: недостаток массы тела (ИМТ <18,5 кг/м², n=10), нормальная масса тела (ИМТ 18,5-24,9 кг/м², n=351), избыточная масса тела (ИМТ 25-29,9 кг/м², n=658), ожирение первой степени (ИМТ 30-34,9 кг/м², n=409), ожирение второй степени (ИМТ 35-39,9 кг/м², n=72) и морбидное ожирение (ИМТ ≥40 кг/м², n=6). Из дальнейшего анализа исключены группы с недостатком массы тела и морбидным ожирением, поскольку число больных было небольшим, а кроме того, при таких значениях ИМТ негативная прогностическая значимость хорошо известна.

Выделенные группы были сопоставлены по основным демографическим, антропологическим показателям, наличию факторов риска атеросклероза, сопутствующей патологии, распространенности атеротромботических событий в анамнезе, данным лабораторного

и инструментального обследования. Также были оценены распространенность послеоперационных осложнений и периоперационная летальность.

Всем пациентам проводили ультразвуковое исследование супрааортальных и периферических артерий, коронарная ангиография. При необходимости для уточнения анатомических характеристик стеноза каротидного или периферического бассейнов проводили мультиспиральную компьютерную или селективную ангиографию.

Степень стенозов каротидных, вертебральных, подключичных артерий оценивали с помощью аппарата Aloka 5500 (Япония), дополнительно оценивали толщину комплекса интима-медиа. Критериями наличия МФА были выявление стенозов в некоронарных артериальных бассейнах 50% и более и/или реконструктивные операции в этих бассейнах в анамнезе. При наличии стенозов некоронарных артерий более 60% они были верифицированы с помощью ангиографии во время проведения коронарной ангиографии.

Коронарную ангиографию выполняли с помощью ангиографических установок Innova 3100 (GE, Германия) и Artis (Siemens), оснащенных программой для проведения количественного анализа. Селективная ангиография артерий дуги аорты, артерий нижних конечностей проводилась при выявлении стенозов ≥50% в этих артериальных бассейнах при доплеровском ультразвуковом обследовании. Все ангиографические исследования выполняли по методике Сельдингера через феморальный или радиальный артериальные доступы. Коронарные артерии и артерии дуги аорты оценивали в нескольких проекциях для лучшей визуализации поражений и возможности количественной оценки стенозов. Процент стенозов артерий определяли с помощью программы количественной оценки.

В анализе крови, взятой натощак, оценивали следующие показатели: уровень глюкозы, креатинина, общего холестерина. Высчитывали скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле MDRD.

Всем больным проводили эхокардиографию (аппарат Aloka 5500), в ходе которой оценивали следующие показатели: объемы и размеры левого желудочка и его фракцию выброса, размеры левого предсердия.

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

Статистический анализ. Для статистической обработки использовался стандартный пакет прикладных программ “STATISTICA 6.0”. Нормальность распределения проверялась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для всех количественных переменных распределение отличалось от нормального, они представ-

Таблица 1

Основные клинические и демографические характеристики групп сравнения

Показатель	Нормальная масса тела (n=351)	Избыточная масса тела (n=658)	Ожирение 1 степени (n=409)	Ожирение 2 степени (n=72)	p
Возраст (лет)	57,5 [53,0;64,0]	59,0 [54,0;65,0]	58,0 [53,0;63,0]	58,0 [52,5;61,5]	0,067
Мужчины (n, %)	313 (89,2)	557 (84,7)	288 (70,4)* [†]	37 (51,4)* [§]	<0,001
Рост (см)	170,0 [165,0;176,0]	171,0 [166,0;176,0]	169,0 [163,0;174,0]	164,0 [158,0;172,0]	<0,001
Масса тела (кг)	66,0 [62,0;71,0]	80,0 [75,0;86,0]	91,0 [85,0;96,0]	97,0 [91,0;107,50]	<0,001
ИМТ (кг/м ²)	23,4 [21,9;24,2]	27,5 [26,3;29,7]	31,9 [30,8;33,2]	36,3 [35,5;37,8]	<0,001
ПИКС (n, %)	227 (64,7)	440 (66,8)	251 (61,4)	49 (68,1)	0,662
АГ (n, %)	281 (80,1)	599 (91,0)*	389 (95,1)*	72 (100)*	<0,001
ОНМК (n, %)	23 (6,6)	45 (6,8)	33 (8,1)	7 (9,7)	0,686
ХСН ФК 3-4 (n, %)	48 (13,7)	106 (16,1)	71 (17,4)	19 (26,4)	0,059
Стенокардия ФК 3-4 (n, %)	158 (45,3)	323 (49,2)	208 (50,9)	41 (57,8)	0,197
Нестабильная стенокардия (n, %)	26 (7,4)	46 (7,0)	30 (7,3)	8 (11,1)	0,656
КШ при ИМ (n, %)	34 (9,7)	49 (7,5)	31 (7,6)	3 (4,2)	0,365
Сахарный диабет (n, %)	34 (9,7)	108 (16,4)*	88 (21,5)*	19 (26,4)*	<0,001
Курение (n, %)	177 (50,4)	300 (46,2)	142 (34,7)*	25 (34,7)*	<0,001
Фибрилляция предсердий (n, %)	28 (8,0)	50 (7,6)	44 (10,8)	11 (15,3)	0,073

Примечание: * — p<0,008 по сравнению с группой с нормальной массой тела, [†] — p<0,008 по сравнению с группой с избыточной массой тела, [§] — p<0,008 по сравнению с группой с ожирением 1 степени.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, КШ — коронарное шунтирование, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 2

Тяжесть поражения коронарного русла и перенесенные ранее вмешательства на артериях

Показатель	Нормальная масса тела (n=351)	Избыточная масса тела (n=658)	Ожирение 1 степени (n=409)	Ожирение 2 степени (n=72)	p
Ствол ЛКА ≥50% (n, %)	59 (16,8)	114 (17,3)	57 (14,0)	10 (13,9)	0,477
Поражение 1 КА (n, %)	99 (28,2)	160 (24,3)	108 (26,4)	16 (22,2)	0,498
Поражение 2 КА (n, %)	122 (34,8)	236 (35,9)	152 (37,3)	29 (40,3)	0,786
Поражение 3 и более КА (n, %)	111 (31,6)	230 (35,0)	134 (32,8)	26 (36,1)	0,691
ЧКВ в анамнезе (n, %)	36 (10,3)	74 (11,3)	44 (10,8)	4 (5,6)	0,517
ЧКВ по ОКС ранее (n, %)	18 (7,7)	24 (5,9)	14 (6,1)	1 (2,5)	0,587
КШ в анамнезе (n, %)	2 (0,6)	13 (1,9)	4 (0,9)	2 (2,8)	0,185
КЭЭ в анамнезе (n, %)	5 (1,7)	10 (1,8)	6 (1,8)	0	0,783
Операции ПА в анамнезе (n, %)	11 (3,1)	15 (2,3)	8 (2,0)	2 (2,8)	0,743

Сокращения: КА — коронарная артерия, КЭЭ — каротидная эндартерэктомия, ЛКА — левая коронарная артерия, ОКС — острый коронарный синдром, ПА — периферические артерии, ХИНК — хроническая ишемия нижних конечностей, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

лены в виде медианы и квартилей (Me [LQ;UQ]). Сравнение проводилось с использованием теста Краскела-Уоллеса и последующим выявлением межгрупповых различий с помощью критерия Манна-Уитни. Для сравнения качественных и бинарных признаков применялся критерий χ^2 (хи-квадрат) с поправкой Йетса для малых выборок. Для решения проблемы множественных сравнений использована поправка Бонферрони. Таким образом, исходя из необходимости попарного сравнения четырех групп уровень критической значимости (p) был принят равным 0,008. Связь возможных факторов с вероятностью выявления осложнений оценивалась в модели логистической регрессии. В качестве предполагаемых предикторов приняты: пол, возраст, ИМТ, сахарный диабет,

скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле MDRD, факт проведения ИК и его длительность, выраженность митральной регургитации, ФВЛЖ, МФА. Предварительно проводилось выявление возможных корреляционных связей между предполагаемыми предикторами, затем формировались несколько регрессионных моделей с учетом выявленных корреляций.

Результаты

В таблице 1 сопоставлены клинические и демографические показатели выделенных групп. Группы были сопоставимы по возрасту, распространенности в анамнезе сосудистых катастроф, тяжести ИБС и ХСН, а также частоте проведения реваскуляриза-

Таблица 3

Основные лабораторные и инструментальные данные

Показатель	Нормальная масса тела (n=351)	Избыточная масса тела (n=658)	Ожирение 1 степени (n=409)	Ожирение 2 степени (n=72)	p
ОХС (ммоль/л)	5,1 [4,3;6,1]	5,2 [4,3;6,2]	5,2 [4,4;6,4]	5,4 [4,6;6,0]	0,394
ХС ЛПВП (ммоль/л)	1,1 [0,9;1,3]	1,0 [0,9;1,2]	0,9 [0,8;1,2]*	0,9 [0,8;1,0]*	<0,001
ХС ЛПНП ммоль/л)	2,9 [2,2;3,8]	2,9 [2,2;3,9]	2,9 [2,3;3,8]	3,1 [2,6;4,0]	0,884
ТАГ (моль/л)	1,5 [1,1;1,9]	1,7 [1,3;2,3]*	2,0 [1,5;2,6]*	2,2 [1,7;2,9]	0,004
Креатинин (мкмоль/л)	89,0 [78,0;100,0]	90,0 [78,0;104,0]	91,0 [79,0;103,0]	88,0 [76,0;98,0]	0,317
СКФ MDRD мл/мин/1,73м ²	80,4 [68,9;92,5]	76,9 [65,4;92,3]	73,8 [64,8;87,2]*	75,8 [65,6;86,6]*	0,004
ЛП (см)	3,8 [4,0;4,3]	4,2 [3,9;4,5]*	4,3 [4,0;4,6]* [†]	4,3 [4,0;4,7]* [†]	<0,001
КДИ (мл/м ²)	84,3 [72,7;100,7]	82,8 [71,7;102,2]	80,1 [68,5;96,4]* [†]	75,4 [64,8;91,7]* [†]	<0,001
КСИ (мл/м ²)	34,5 [26,8;49,7]	34,2 [26,2;49,6]	32,2 [25,5;45,7]	28,4 [21,9;43,7]*	0,003
ФВ ЛЖ (%)	59,0 [50,0;64,0]	58,5 [50,0;64,0]	60,0 [50,0;64,0]	61,5 [52,5;66,0]	0,233
КИМ (мм)	1,2 [1,0;1,3]	1,2 [1,1;1,3]	1,2 [1,1;1,2]	1,2 [1,1;1,2]	0,976
Стенозы БЦА (n, %)	150 (42,7)	249 (37,8)	139 (34,0)	20 (27,8)	0,253
Стенозы ПА (n, %)	119 (33,9)	197 (29,9)	97 (23,7)	17 (23,6)	0,177
Мультифокальный атеросклероз (n, %)	140 (39,9)	247 (37,5)	138 (33,7)	23 (31,9)	0,265

Примечание: * — p<0,008 по сравнению с группой с нормальной массой тела, † — p<0,008 по сравнению с группой с избыточной массой тела.

Сокращения: КДИ — конечно-диастолический индекс, КСИ — конечно-систолический индекс, ЛП — левое предсердие, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ОХС — общий холестерин, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТАГ — триглицериды, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

Таблица 4

Основные характеристики оперативного вмешательства и распространенность периоперационных осложнений

Показатель	Нормальная масса тела n=351	Избыточная масса тела n=658	Ожирение 1 степени n=409	Ожирение 2 степени n=72	p
Операция с ИК (n, %)	293 (83,5)	572 (86,9)	358 (87,5)	64 (88,9)	0,317
Длительность ИК (мин)	91,0 [73,0;103,0]	93,0 [76,0;110,0]	93,0 [78,0;111,0]	94,5 [78,0;111,0]	0,076
Длительность пережатия аорты (мин)	59,0 [44,0;70,0]	59,0 [47,0;73,0]	59,0 [49,0;72,0]	61,0 [50,0;72,5]	0,142
Более 1 коронарного шунта (n, %)	285 (81,2)	552 (83,9)	347 (84,8)	64 (88,9)	0,327
Более 2 коронарных шунтов (n, %)	159 (45,3)	319 (48,5)	219 (53,6)	46 (63,9)*	0,010
Сочетание КШ с КЭЭ (n, %)	4 (1,1)	4 (0,6)	6 (1,5)	1 (1,4)	0,554
Сочетание КШ с реконструкцией МК (n, %)	2 (0,6)	9 (1,4)	2 (0,5)	0	0,312
Сочетание КШ с реконструкцией АК (n, %)	4 (1,1)	8 (1,2)	4 (1,0)	0	0,812
Сочетание КШ с реконструкцией ЛЖ (n, %)	17 (4,8)	33 (5,0)	17 (4,2)	3 (4,2)	0,924
Сочетание КШ с РЧА (n, %)	6 (1,7)	27 (4,1)	22 (5,4)*	7 (9,7)*	0,006

Примечание: * — p<0,008 по сравнению с группой с нормальной массой тела.

Сокращения: АК — аортальный клапан, ДН — дыхательная недостаточность, ИК — искусственное кровообращение, ИМ — инфаркт миокарда, КШ — коронарное шунтирование, КЭЭ — каротидная эндартерэктомия, МК — митральный клапан, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПН — почечная недостаточность, РЧА — радиочастотная абляция, СПОН — полиорганная недостаточность, СН — сердечная недостаточность, ФП — фибрилляция предсердий.

ции миокарда при острых формах ИБС. В то же время доля мужчин снижалась с увеличением ИМТ (p<0,001 для тренда), отсутствовали межгрупповые различия между пациентами с нормальной и избыточной массой тела. Аналогичные тренды выявлены и при сопоставлении групп по распространенности сахарного диабета 2 типа, курения и АГ (во всех случаях p<0,001). Также выявлена тенденция к большей встречаемости фибрилляции предсердий среди пациентов с большим ИМТ (p=0,073).

По данным КАГ (табл. 2), не отмечены различия между группами по тяжести коронарного атеросклероза. Распространенность стеноза ствола левой коро-

нарной артерии, одно-, двух- и трехсосудистого поражения была одинаковой во всех выделенных группах. Также не выявлены и различия по наличию в анамнезе процедур реваскуляризации в том или ином артериальном регионе.

При сопоставлении групп по показателям липидного спектра (табл. 3) были выявлены достоверные тренды увеличения уровня триглицеридов и снижения уровня холестерина ЛПВП с увеличением ИМТ (p<0,001 и p=0,004, соответственно). Уровень креатинина сыворотки крови в группах не различался, однако СКФ, рассчитанная по формуле MDRD, была существенно ниже в группах пациентов с ожирением

Таблица 5

Факторы, влияющие на вероятность развития периперационных осложнений КШ

Показатели	ОШ	95% ДИ	p
Однофакторная логистическая регрессия			
Пол	1,345	0,874-2,070	0,177
Возраст	1,077	1,053-1,111	<0,001
ИМТ	0,967	0,941-0,994	0,017
Сахарный диабет	1,097	0,813-1,480	0,544
СКФ MDRD	0,991	0,983-0,999	0,021
ИК	1,695	1,189-2,416	0,004
Длительность ИК	1,008	1,004-1,011	<0,001
Степень митральной регургитация	0,860	0,722-1,025	0,091
ФВ ЛЖ	1,010	0,999-1,021	0,071
Мультифокальный атеросклероз	0,961	0,821-1,125	0,617
Многофакторная логистическая регрессия			
Возраст	1,097	1,058-1,133	<0,001
Длительность ИК	1,012	1,002-1,022	0,015

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, ИК — искусственное кровообращение, ОШ — отношение шансов, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

Таблица 6

Факторы, влияющие на периперационную летальность

Показатели	ОШ	95% ДИ	p
Однофакторная логистическая регрессия			
Пол	0,990	0,562-1,744	0,972
Возраст	1,042	0,984-1,102	0,158
ИМТ	1,008	0,904-1,124	0,880
Сахарный диабет	0,548	0,126-2,383	0,423
ИК	1,429	0,329-6,208	0,634
Длительность ИК	1,027	1,019-1,035	<0,001
Степень митральной регургитация	1,576	0,868-2,861	0,134
ФВ ЛЖ	0,937	0,902-0,973	0,001
Мультифокальный атеросклероз	1,215	0,661-2,234	0,531
Многофакторная логистическая регрессия			
Длительность ИК	1,032	1,021-1,042	<0,001
ФВ ЛЖ	0,932	0,881-0,986	0,015

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ИК — искусственное кровообращение, ИМТ — индекс массы тела, ОШ — отношение шансов, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

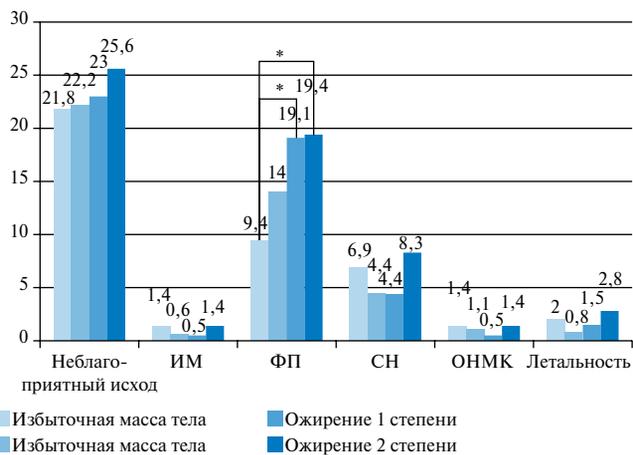


Рис. 1. Распространенность неблагоприятных исходов и кардиальных осложнений КШ у пациентов с различным значением ИМТ.

Примечание: * — $p < 0,008$ по сравнению с группой с нормальной массой тела.

Сокращения: ИМ — инфаркт миокарда, ФП — фибрилляция предсердий, СН — сердечная недостаточность, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.

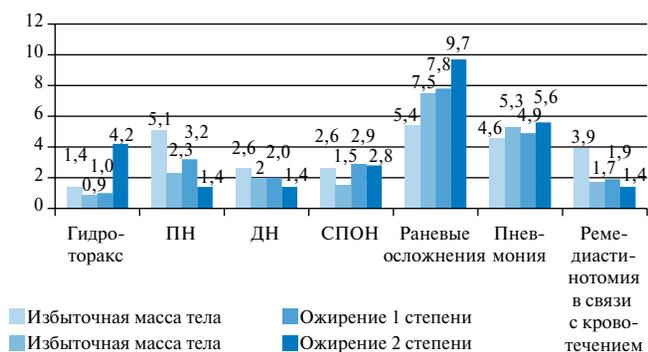


Рис. 2. Распространенность некардиальных осложнений КШ у пациентов с различным значением ИМТ.

Сокращения: ПН — почечная недостаточность, ДН — дыхательная недостаточность, СПОН — полиорганная недостаточность.

1-й и 2-й степеней. По данным ЭхоКГ, медианы конечного систолического и диастолического индексов, а также размер левого предсердия достоверно уменьшались при возрастании ИМТ (табл. 3). Группы не различались по распространенности как поражения брахиоцефальных ветвей аорты и периферических артерий, так и в целом по распространенности мультифокального атеросклероза.

Коронарное шунтирование в условиях ИК было выполнено 1287 (86,4%) пациентам, группы по этому показателю не различались (табл. 4). Также не выявлены различия по длительности ИК, распространенности сочетанных вмешательств, кроме РЧА ($p=0,006$), которая в группах с большим ИМТ проводилась чаще.

В целом то или иное осложнение выявлялось у 337 (22,6%) пациентов. В группах с ожирением первой и второй степени достоверно чаще послеоперационный период осложнялся развитием фибрилляции предсердий ($p=0,001$) (рис. 1). Однако при сопостав-

лении групп по распространенности прочих осложнений, в том числе, таких как ОНМК или инфаркт миокарда, достоверные различия выявлены не были. Не отличались группы и по частоте ремедиастинотомий, связанных с кровотечением из стеральной раны ($p=0,120$) (рис. 2).

Вероятность возникновения периперационных осложнений в зависимости от того или иного фактора оценивалась с помощью логистической регрессии (табл. 5). При однофакторном анализе вероятность осложнений возрастала со снижением СКФ ($p=0,021$) и ИМТ ($p=0,017$) и увеличением возраста ($p < 0,001$).

Также вероятность появления осложнений возросла при проведении оперативного вмешательства с ИК ($p=0,004$) и возрастании его продолжительности ($p<0,001$). Возраст и длительность ИК также сохранили значимость и при проведении многофакторного анализа ($p<0,001$ и $p=0,015$, соответственно).

В таблице 6 представлены результаты влияния различных факторов на периоперационную летальность. При анализе однофакторной логистической регрессии на вероятность летального исхода не имела места взаимосвязь с ИМТ ($p=0,88$), в то же время возрастала при увеличении длительности ИК ($p<0,001$) и снижении ФВЛЖ ($p=0,001$). Эти же факторы показали значимое влияние на вероятность наступления летального исхода и в многофакторном анализе: длительность ИК (ОШ 1,032; 95% ДИ 1,021-1,042, $p<0,001$), ФВЛЖ (ОШ 0,932; 95% ДИ 0,881-0,986, $p=0,015$).

Обсуждение

В настоящей работе у больных ИБС перед коронарным шунтированием с возрастанием ИМТ отмечено увеличение встречаемости артериальной гипертензии и сахарного диабета, уровня триглицеридов, размеров левого предсердия, снижение уровня ЛПВП и СКФ. Тем не менее, не отмечено различий между группами по степени поражения коронарных артерий, частоте инфаркта миокарда в анамнезе и фракции выброса левого желудочка. В ходе КШ у больных с ожирением чаще накладывали более двух коронарных шунтов, а также операция чаще сочеталась с РЧА. По числу периоперационных осложнений в целом не отмечено достоверных различий между группами с различным ИМТ, только частота встречаемости послеоперационной фибрилляции предсердий была выше у больных с ожирением.

Традиционно считается, что ожирение является дополнительным фактором риска при операции КШ. Так, при анализе 559004 больных из базы данных Society of Thoracic Surgeons, подвергнутых КШ, наличие умеренного ожирения (ИМТ 35-39,9) сопровождалось небольшим повышением риска операции (ОР 1,21; 95% ДИ 1,13-1,29), а при ИМТ ≥ 40 риск операции был заметно выше (ОР 1,58; 95% ДИ 1,45-1,73) [2].

С другой стороны, в работах последних лет активно обсуждается парадокс ожирения, заключающийся в своего рода защитном влиянии повышенной массы тела на результаты КШ. Например, при наблюдении больных в отдаленные сроки после КШ у больных с нормальным весом летальность составила 27,9%, что было заметно выше, чем у больных с ожирением (16,1%). Кроме того, при снижении веса после операции у больных с исходным ожирением риск развития летального исхода существенно возрос (ОР 3,24 по сравнению с пациентами с увеличением веса и ОР 2,87 по сравнению с больными без изменения веса после операции) [7].

В настоящей работе не отмечено какой-либо независимой взаимосвязи между ИМТ и непосредственными результатами КШ. Это вполне согласуется с данными исследований последних лет. Так, в работе Del Prete JC, et al. [8] при проспективном наблюдении за 1163 последовательными больными, подвергнутыми операции КШ, были сопоставлены больные с повышенной массой тела (ИМТ ≥ 30 кг/м²; $n=472$) с больными с нормальным весом (ИМТ <30 кг/м²; $n=691$). Эти группы не различались ни по 30-дневной летальности (1,3% против 1,5%; $p=0,8$), ни по развитию кардиальных осложнений КШ (2,3% против 2,5%; $p=0,9$). Не отмечено различий между этими группами и по выживаемости в отдаленном периоде (ОР 1,2; 95% ДИ 0,8-1,8; $p=0,28$) [8].

Тем не менее, при анализе отдельных видов осложнений КШ определенные зависимости от ИМТ прослеживаются. Неблагоприятными факторами риска при проведении КШ у больных с ожирением являются развитие инфекционных осложнений от операционной травмы в области грудины (ОР 2,1-11,0) [9], наличие гипоксемии [10], необходимость в продленной искусственной вентиляции легких после операции, развитие почечной недостаточности [3], более длительное время ИК и пережатия аорты [10]. Известно также, что у больных с метаболическим синдромом выше риск периоперационных осложнений КШ [12].

В проведенном недавно метаанализе 18 исследований ($n=36,147$) показано, что больные с ожирением имеют повышенный риск развития фибрилляции предсердий (ФП) после кардиальных операций по сравнению с лицами с нормальным весом (ОР 1,12; 95% ДИ 1,04-1,21; $p=0,002$). Эта ассоциация не зависела от типа кардиальной операции, дизайна исследования и года публикации. В свою очередь наличие фибрилляции предсердий в послеоперационном периоде было существенно связано с повышенным риском инсульта, респираторной недостаточности и летального исхода [13]. Данные настоящего исследования согласуются с вышеприведенными результатами, а увеличение размеров левого предсердия у больных с ожирением, отмеченное нами, вполне может объяснить повышенную встречаемость ФП среди этой категории больных. Действительно, при развитии ФП в послеоперационном периоде КШ у больных чаще выявлялась диастолическая дисфункция и повышенная масса тела [14].

С другой стороны, при ожирении отмечается более низкий риск периоперационных кровотечений и потребность в рестернотомии, чем у больных с нормальной массой тела [15]. Высказывается мнение о склонности к гиперкоагуляции у больных с ожирением вследствие более высокого уровня в плазме крови таких факторов, как фибриноген, тканевый фактор и фактор VII, ингибирования фибринолиза

и повышенной агрегации тромбоцитов вследствие гиперлипидемии и эндотелиальной дисфункции [11]. Следует отметить еще один немаловажный факт: у больных с мультифокальным атеросклерозом, с наличием атеросклероза артерий нижних конечностей отмечается снижение ИМТ [16]. Однако у таких пациентов отмечается повышенный риск развития периоперационных осложнений, что отражено, в частности, в широко используемой шкале EuroScore.

Поскольку ожирение способно по-разному влиять на возможные осложнения КШ, то потенциально это может приводить к разнонаправленным и противоречивым результатам в работах разных исследователей. Тем не менее, по результатам настоящего исследования можно заключить, что нет никаких оснований к ограничению проведения операций КШ у больных с избыточной массой тела в российских клиниках.

Литература

- Wee CC, Girotra S, Weinstein AR, et al. The relationship between obesity and atherosclerotic progression and prognosis among patients with coronary artery bypass grafts the effect of aggressive statin therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Aug 19; 52(8): 620-5.
- Prabhakar G, Haan CK, Peterson ED, et al. The risks of moderate and extreme obesity for coronary artery bypass grafting outcomes: a study from the Society of Thoracic Surgeons' database. *Ann Thorac Surg*. 2002 Oct; 74(4): 1125-30.
- Yap CH, Mohajeri M, Yli M. Obesity and early complications after cardiac surgery. *Med J Aust*. 2007 Apr 2; 186(7): 350-4.
- Benedetto U, Danese C, Codispoti M. Obesity paradox in coronary artery bypass grafting: Myth or reality? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013 Jul 16. pii: S0022-5223(13)00593-X. doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.05.028. [Epub ahead of print].
- Wang TK, Ramanathan T, Stewart R, et al. Lack of relationship between obesity and mortality or morbidity after coronary artery bypass grafting. *N Z Med J*. 2013 Nov 22; 126(1386): 56-65.
- Stamou SC, Nussbaum M, Stiegel RM, et al. Effect of body mass index on outcomes after cardiac surgery: is there an obesity paradox? *Ann Thorac Surg*. 2011 Jan; 91(1): 42-7.
- Kocz R, Hassan MA, Perala PR, et al. The effect of weight loss on the outcome after coronary artery bypass grafting in obese patients. *Ann Card Anaesth*. 2012 Jul-Sep; 15(3): 190-8.
- Del Prete JC, Bakaeen FG, Dao TK, et al. The impact of obesity on long-term survival after coronary artery bypass grafting. *J Surg Res*. 2010 Sep; 163(1): 7-11.
- Farsky PS, Graner H, Duccini P, et al. Risk factors for sternal wound infections and application of the STS score in coronary artery bypass graft surgery. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2011 Oct-Dec; 26(4): 624-9.
- Santos NP, Mitsunaga RM, Borges DL, et al. Factors associated to hypoxemia in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2013 Sep; 28(3): 364-70.
- Alam M, Siddiqui S, Lee VV, et al. Isolated coronary artery bypass grafting in obese individuals: a propensity matched analysis of outcomes. *Circ J*. 2011; 75(6): 1378-85.
- Echahidi N, Pibarot P, Després JP, et al. Metabolic syndrome increases operative mortality in patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Aug 28; 50(9): 843-51.
- Hernandez AV, Kaw R, Pasupuleti V, et al. Cardiovascular Meta-Analyses Research Group. Association between obesity and postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac operations: a systematic review and meta-analysis. *Ann Thorac Surg*. 2013 Sep; 96(3): 1104-16.
- Melduni RM, Suri RM, Seward JB, et al. Diastolic dysfunction in patients undergoing cardiac surgery: a pathophysiological mechanism underlying the initiation of new-onset post-operative atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Aug 23; 58(9): 953-61.
- Nolan HR, Davenport DL, Ramaiah C. BMI Is an Independent Preoperative Predictor of Intraoperative Transfusion and Postoperative Chest-Tube Output. *Int J Angiol*. 2013 Mar; 22(1): 31-6.
- Sumin AN, Gayfulin RA, Bezdenezhnykh AV, et al. Prevalence of multifocal atherosclerosis in different age groups. *Cardiology* 2012; 6: 28-34. Russian (Сумин А.Н., Гайфулин Р.А., Безденежных А.В. и др. Распространенность мультифокального атеросклероза в различных возрастных группах. *Кардиология*, 2012; 6: 28-34).

Заключение

Среди больных ИБС, подвергнутых операции КШ, ожирение I степени определялось в 27% случаев, ожирение II степени — в 4,7% случаев. Повышение ИМТ было ассоциировано с увеличением встречаемости артериальной гипертензии и сахарного диабета, увеличением уровня триглицеридов, размеров левого предсердия, снижением уровня ЛПВП и СКФ. Общее число послеоперационных осложнений и послеоперационная летальность не были связаны с избыточной массой тела пациентов. Среди больных с ожирением отмечено только возрастание частоты развития фибрилляции предсердий в послеоперационном периоде. Таким образом, наличие ожирения I-II степени не может рассматриваться, по нашим данным, как дополнительный риск операции КШ.

КЛИНИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СЫВОРОТОЧНОГО ИНТЕРЛЕЙКИНА-18 У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST

Зыков М. В.¹, Кашталап В. В.^{1,2}, Быкова И. С.¹, Хрячкова О. Н.¹, Калаева В. В.¹, Шафранская К. С.¹, Каретникова В. Н.^{1,2}, Барбараш О. Л.^{1,2}

Цель. Изучить клиническую и прогностическую значимость уровня сывороточного ИЛ-18 у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМнST).

Материал и методы. В исследование включены 132 пациента, госпитализированных в Кемеровский кардиологический диспансер по поводу ИМнST давностью менее 24 часов. Определение концентрации сывороточного ИЛ-18 (пг/мл) проводили на 12-е сутки госпитализации.

Результаты. Средняя концентрации ИЛ-18 у всех обследованных больных составила 244,02 (172,13-315,91) пг/мл, что в 3,5 превышало референсные значения. Корреляционный анализ показал наличие связи уровней ИЛ-18 с общим холестерином, с липопротеинами низкой плотности, с фракцией выброса левого желудочка, со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанной по формуле СКД-ЕП: $r=0,18$ ($p=0,040$), $r=0,24$ ($p=0,008$), $r=-0,19$ ($p=0,029$), $r=-0,18$ ($p=0,039$), соответственно. Медиана концентрации ИЛ-18 у больных мультифокальным атеросклерозом (МФА) со стенозами артерий нижних конечностей (АНК) и/или экстракраниальных артерий (ЭКА) более 50% составила 214,75 (129,20-362,35) пг/мл против 140,40 (97,80-292,80) пг/мл у больных без МФА ($p=0,010$). У больных, у которых в течение года не зарегистрировано значимого прогрессирования поражения БЦА, исходная концентрация ИЛ-18 составила 271,0 (128,3-358,4) пг/мл, тогда как у пациентов, у которых наблюдали увеличение степени стеноза более чем на 30% и/или проявление новых атеросклеротических бляшек уровень ИЛ-18 составил 119,35 (94,61-188,95) пг/мл.

Заключение. При прогнозировании раннего (госпитального) и отдаленного (3-х-годичного) этапов инфаркта миокарда не выявлено клинико-прогностической значимости ИЛ-18. Концентрация сывороточного ИЛ-18 не связана с наличием у больных ИМнST структурных заболеваний почек, при этом отрицательно коррелирует с уровнем СКФ, оцененной по формуле СКД-ЕП. Выявлена значимая роль ИЛ-18 в формировании мультифокального атеросклероза. Высокие концентрации ИЛ-18 на 12-е сутки госпитализации связаны с увеличением уровня общего холестерина и ЛНП, а также со снижением сократительной способности миокарда левого желудочка. У больных ИМнST в сочетании с МФА регистрируется повышение уровня ИЛ-18 в 1,5 раза. При этом значимое прогрессирование в течение года атеросклеротического поражения периферических артерий регистрировалось у больных с более низкой исходной концентрацией ИЛ-18, что требует дальнейшего изучения роли ИЛ-18 в атерогенезе.

Российский кардиологический журнал 2015, 11 (127): 70–74

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-11-70-74>

Ключевые слова: инфаркт миокарда, интерлейкин-18, мультифокальный атеросклероз, прогноз.

¹ФГБУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; ²ГБОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения РФ, Кемерово, Россия.

Зыков М. В. — к.м.н., н.с. лаборатории патофизиологии мультифокального атеросклероза, Кашталап В. В.* — к.м.н., зав. лабораторией патофизиологии мультифокального атеросклероза, доцент кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, Быкова И. С. — аспирант, Хрячкова О. Н. — м.н.с. лаборатории клеточных технологий, Калаева В. В. — врач-кардиолог кардиологического отделения, Шафранская К. С. — к.м.н., н.с. лаборатории патофизиологии мультифокального атеросклероза, Каретникова В. Н. — д.м.н., зав. лабораторией патологии кровообращения, Барбараш О. Л. — д.м.н., профессор, директор, зав. кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии.

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

АНК — артерии нижних конечностей, БЦА — брахиоцефальные артерии, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЛ — интерлейкин, ИМ — инфаркт миокарда, ИМнST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ИФН-γ — интерферон гамма, ЛНП — липопротеины низкой плотности, МФА — мультифокальный атеросклероз, ОКС — острый коронарный синдром, ОСН — острая сердечная недостаточность, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СРБ — С-реактивный белок, ФНО-α — фактор некроза опухоли альфа, ХБП — хроническая болезнь почек, ЦДС — цветное дуплексное сканирование, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭКА — экстракраниальные артерии.

Рукопись получена 20.01.2015

Рецензия получена 02.02.2015

Принята к публикации 09.02.2015

CLINICAL AND PREDICTIVE VALUE OF SERUM INTERLEUKINE-18 IN ST ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION

Zykov M. V.¹, Kashtalap V. V.^{1,2}, Bykova I. S.¹, Khryachkova O. N.¹, Kalaeva V. V.¹, Shafranskaya K. S.¹, Karetnikova V. N.^{1,2}, Barbarash O. L.^{1,2}

Aim. To assess clinical and predictive value of serum IL-18 in ST elevation myocardial infarction.

Material and methods. Totally, 132 patients included, hospitalized to Kemerovo cardiovascular dispensary due to STEMI with <24 hours pain onset. Assessment of IL-18 concentration (pg/ml) was done on 12th day of care.

Results. Mean concentration of IL-18 in all patients was 244,02 (172,13-315,91) pg/ml, that was 3,5 times higher than reference range. Correlation analysis showed effect of IL-18 levels with total cholesterol, with low density lipoproteins, left ventricle ejection fraction, glomerular filtration rate (GFR) by CKD-EPI: $r=0,18$ ($p=0,040$), $r=0,24$ ($p=0,008$), $r=-0,19$ ($p=0,029$), $r=-0,18$ ($p=0,039$), resp. Median concentration of IL-18 in multifocal atherosclerosis (MFA) patients was 214,75 (129,20-362,35) pg/ml vs. 140,40 (97,80-292,80) pg/ml in non-MFA patients ($p=0,010$). In those patients without any significant progression of BCA lesion, baseline concentration of IL-18 was 271,0 (128,3-358,4) mg/ml, but in patients with the increase of stenosis grade more than 30% and/or appearance of novel plaques the level of IL-18 was 119,35 (94,61-188,95) pg/ml.

Conclusion. In prediction of early (in-hospital) and long-term (3-year) stages of myocardial infarction there was no any clinical and predictive value of IL-18.

Concentration of serum IL-18 did not relate to kidney diseases in STEMI patients, but correlates negatively with GFR defined by CKD-EPI. There was significant role of IL-18 in forming of multifocal atherosclerosis. High concentrations of IL-18 at 12th day of hospitalization were related to the increase of total cholesterol and LDL, and with the decrease of contractility of the left ventricle myocardium. In STEMI with MFA there is increase of IL-18 1,5 times. At the same time significant progression of atherosclerotic lesion during one year was found in patients with lower baseline IL-18 level, which requires further studies of the IL-18 role in atherogenesis.

Russ J Cardiol 2015, 11 (127): 70–74

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-11-70-74>

Key words: myocardial infarction, interleukine-18, multifocal atherosclerosis, prognosis.

¹FSBSI Scientific-Research Institute of Complex Problems of Cardiology, Kemerovo;

²SBEI HPE Kemerovo State Medical Academy of the Healthcare Ministry, Kemerovo, Russia.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является одной из основных причин смертности во всем мире [1], что определяет актуальность поиска новых факторов, влияющих на развитие неблагоприятного прогноза заболевания. Один из цитокинов-медиаторов системной воспалительной реакции, интерлейкин-18 (ИЛ-18), по данным литературы, может относиться к таковым. Он был описан Nakamura K, et al. (1989) как интерферон-гамма (ИФН- γ) — индуцируемый фактор [2]. Известно, что ИЛ-18 стимулирует продукцию фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, молекул адгезии (ICAM-1 и VCAM), металлопротеиназ (ММР-1,-9,-13) [3], что способствует активации цитотоксических Т-лимфоцитов. К тому же, совместно с ИЛ-12, ИЛ-18 регулирует экспрессию макрофагами и гладкомышечными клетками ИФН- γ , который является мощным провоспалительным цитокином, принимающим участие в атерогенезе [4].

Все вышеописанные патогенетические взаимодействия делают актуальным изучение связи ИЛ-18 с развитием и прогрессированием атеросклероза в клинической практике.

Цель исследования — изучить клиническую и прогностическую значимость уровня сывороточного ИЛ-18 у больных инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST (ИМпST).

Материал и методы

В исследование включены 132 пациента, госпитализированных в Кемеровский кардиологический диспансер по поводу ИМпST давностью менее 24 часов. Средний возраст обследованных составил 59,92 (58,45-61,38) лет, среди них 92 пациента (67,9%) мужского пола. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ СО РАМН. Письменное информированное согласие на участие в исследовании получено от всех пациентов.

Алгоритм обследования включал сбор жалоб, анамнеза, клинический осмотр кардиологом, запись электрокардиограммы, оценку уровня кардиоспецифических ферментов, гемоглобина, гликемии, контроль показателей системной гемодинамики, проведение эхокардиографии в первые сутки заболевания.

Помимо рутинных общеклинических методов, 125 больным на 5-10-е сутки госпитального периода проведено исследование методом цветного дуплексного сканирования (ЦДС) артерий нижних конечностей (АНК) и экстракраниальных артерий (ЭКА) на аппарате ультразвуковой диагностики Vivid 7 Dimension фирмы General Electric (США) при помощи линейных датчиков с частотой 5-7 МГц (для ЭКА), конвексного датчика с частотой 2,5-3 МГц и линейного — 5 МГц (для АНК).

Через год у 31 пациента проведена повторная оценка степени поражения ЭКА и АНК методом ЦДС. Только у 7 пациентов не было зарегистриро-

вано значимого прогрессирования ЭКА и у 13 — АНК. За прогрессирование принимали факт увеличения степени стеноза более, чем на 30% и/или проявление новых атеросклеротических бляшек. У 16 больных выявлено одновременное прогрессирование поражения в 2-х артериальных бассейнах.

В первые сутки заболевания всем пациентам в кратчайшие сроки определяли предпочтительный метод реперфузии миокарда — чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) или системную тромболитическую терапию (ТЛТ). Реваскуляризацию миокарда не проводили при наличии технических ограничений вследствие особенностей анатомии коронарных сосудов, противопоказаний к ТЛТ или ЧКВ. Процедуре стентирования коронарных артерий подвергся 101 (76,52%) больной, ТЛТ — 13 (9,85%) больных. Коронарная ангиография проведена 127 (96,21%) пациентам.

Расчёт СКФ по креатинину на момент поступления и ближе к выписке (на 14-18-е сутки от начала госпитализации) проводился по формуле СКД-ЕР1 [5].

Клиническая характеристика изучаемой группы больных представлена в таблице 1.

Определение концентрации сывороточного ИЛ-18 (пг/мл) на 12-е сутки госпитализации проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческого набора Human IL-18 Platinum ELISA фирмы BenderMedSystems (Австрия). Регистрацию результатов проводили на планшетном ридере “УНИПЛАН” (НПФ “ПИКОН”, Россия) с применением фильтров, рекомендованных производителем соответствующего аналитического набора. Референсные значения

Таблица 1

Факторы сердечно-сосудистого риска у больных ИМпST (n=132)

Показатели	Значения	
	абс.	%
Мужчины	92	69,70
ИМТ >25 кг/м ²	102	77,27
ПИКС в анамнезе	25	18,94
Стенокардия в анамнезе	64	48,48
Застойная СН в анамнезе	22	16,67
Инсульт в анамнезе	12	9,09
Курение	58	43,94
СД в анамнезе	36	27,27
ГБ в анамнезе	114	86,36
Класс ОСН по Killip \geq II	27	20,45
ФВ ЛЖ <40%	54	40,91
Передний ИМ	19	14,39
Заболевания почек в анамнезе	73	55,30

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, СН — сердечная недостаточность, СД — сахарный диабет, ГБ — гипертоническая болезнь, ОСН — острая сердечная недостаточность, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ИМ — инфаркт миокарда.

Таблица 2

Концентрация уровня ИЛ-18 (пг/мл) у больных ИМпСТ с различной степенью прогрессирования атеросклероза периферических артерий через 12 месяцев наблюдения (n=31)

Прогрессирование	Нет	Да	p
Поражения ЭКА	271,0 (128,3-358,4)	119,35 (94,61-188,95)	0,012
Поражения АНК	192,0 (134,7-264,8)	117,65 (93,3-149,0)	0,061
Поражения ЭКА и АНК одновременно	192,0 (128,3-271,0)	111,5 (91,77-143,7)	0,019

Сокращения: ЭКА — экстракраниальные артерии, АНК — артерии нижних конечностей.

ИЛ-18 по данным литературных источников составляют менее 70 пг/мл [6].

В течение 3 лет проспективного наблюдения у пациентов, перенесших ИМпСТ, оценивали развитие повторных ИМ и смертность. Трёхлетняя смертность от всех причин составила 11,36% (n=15), 13 случаев были кардиоваскулярными. Частота нефатального ИМ через 3 года составила 6,82% (n=9).

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica версии 10.0.1011.0 (StatSoft, Inc., USA). Для анализа различий частот использовали критерий χ^2 Пирсона или точный тест Фишера при малом количестве наблюдений в какой-либо из подгрупп. Корреляционный анализ проводили непараметрическим ранговым методом Спирмена. Для оценки риска рассчитывали отношение шансов с 95%-ым доверительным интервалом (OR; $\pm 95\% CI$). Количественные независимые показатели сравнивали с помощью U-критерия Манна-Уитни, зависимые — методом Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Средняя концентрации ИЛ-18 у всех обследованных больных составила 244,02 (172,13-315,91) пг/мл, что в 3,5 превышало референсные значения. Дальнейший анализ данных показал, что концентрация ИЛ-18 у больных старше 60 лет была выше в 1,27 раза по сравнению с пациентами более молодого возраста (178,4 (120,5-360,5) против 140,9 (94,94-202,8) пг/мл, $p=0,031$). Коэффициент корреляции между возрастом и уровнем ИЛ-18 составил 0,24 ($p=0,006$). Дальнейший корреляционный анализ показал наличие слабой положительной связи уровней ИЛ-18 и общего холестерина, с одной стороны, и липопротеинами низкой плотности (ЛНП) с другой: $r=0,18$ ($p=0,040$) и $r=0,24$ ($p=0,008$), соответственно.

По данным настоящего исследования не выявлено связи концентрации ИЛ-18 с классом острой сердечной недостаточности (ОСН) по Killip, выраженностью коронарного атеросклероза, различными клинико-анамнестическими факторами, фактом проведения эндоваскулярного вмешательства, госпитальным и 3-х летним прогнозами. При этом обнаружена слабая отрицательная корреляция с фракцией

выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), оценённой в первые сутки госпитализации: $r=-0,19$ ($p=0,029$).

У пациентов с атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей (АНК) (19 больных имели стенозы от 50% и более) концентрация ИЛ-18 в 1,54 раза превышала показатель у пациентов без поражения АНК (n=106) (218,60 (137,90-360,60) пг/мл против 142,80 (97,80-253,30) пг/мл, соответственно, $p=0,036$). Не установлено достоверной связи между выраженностью поражения брахиоцефальных артерий (БЦА) и концентрацией ИЛ-18: 181,20 (119,30-364,10) пг/мл у больных со стенозами БЦА от 50% и выше (n=15) против 147,50 (103,60-264,80) пг/мл у больных без стенозов или со стенозами БЦА менее 50% (n=111).

Далее мы объединили больных с поражением (учитывали наличие стенозов от 50% и выше) БЦА и/или АНК. Таким образом, в группу мультифокального атеросклероза (МФА) вошли 28 (22,4%) пациентов. Медиана концентрации ИЛ-18 у больных МФА составила 214,75 (129,20-362,35) пг/мл против 140,40 (97,80-292,80) пг/мл у больных без МФА (была в 1,53 раза выше, $p=0,010$).

Следующим этапом настоящего исследования явилось оценка концентрации ИЛ-18 у больных ИМпСТ с различной степенью прогрессирования атеросклероза периферических артерий (табл. 2). Так у больных, у которых в течение года не зарегистрировано значимого прогрессирования поражения БЦА, исходная концентрация ИЛ-18 была в 2,2 раза выше ($p=0,012$). При сравнении уровней ИЛ-18 у пациентов с отсутствием и наличием прогрессирования атеросклероза АНК получена только тенденция в сторону более высоких исходных значений ИЛ-18 у больных без прогрессирования. У больных с одновременным прогрессированием в обоих сосудистых бассейнах (ЭКА и АНК) концентрация ИЛ-18 на 12-е сутки госпитализации была в 1,7 раза ниже ($p=0,019$).

Средние значения скорости клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанные по формуле СКД-ЕП [5], при поступлении и ближе к выписке не различались и составили, соответственно, 68,63 (64,70-72,55) мл/мин/1,73м² и 68,96 (65,59-72,33) мл/мин/1,73м² ($p=0,88$). Среди обследованных больных у 73 (55,30%) имелась структурная патология почек (мочекаменная

болезнь, хронический пиелонефрит, диабетическая нефропатия, кисты почек). При этом значимых различий в СКФ у больных с наличием заболеваний почек и без таковых выявлено не было: (70,64 (64,47-76,82) мл/мин/1,73м² против 67,0 (61,85-72,15) мл/мин/1,73м², соответственно, $p=0,57$). Нами не установлена связь между концентрациями в сыворотке крови креатинина и ИЛ-18, тогда как таковая выявлена между СКФ, рассчитанной по формуле СКД-ЕРІ, и уровнем ИЛ-18: коэффициент корреляции (r) составил $-0,18$ ($p=0,039$). Анализ связи между концентрацией ИЛ-18, с одной стороны, структурными заболеваниями почек и протеинурией с другой, не показал достоверных различий.

Обсуждение

В последующие годы проведены исследования роли ИЛ-18 в развитии и течении атеросклероза. Известно, что концентрация ИЛ-18 и его рецепторов возрастает в атероме [3]. Nooijer R, et al. (2004) исследовали роль ИЛ-18 в прогрессировании атеросклероза у самок ароЕ-дефицитных мышей. Морфологически бляшки были разделены на стабильные и нестабильные (кровоизлияние в бляшку либо интрамуральный тромбоз). В исследуемой группе мышей, которым вводился ИЛ-18, в 62% случаев диагностированы нестабильные бляшки по сравнению с 24% в контрольной группе. У самок дефицит ИФН- γ не ослаблял атерогенез в той же мере, что и у самцов, что делает маловероятным механизм дестабилизации бляшки ИФН- γ -зависимым по мнению Nooijer R, et al. [7]. По результатам настоящего исследования, уровень ИЛ-18 у испытуемых был значительно выше референсных значений. В исследовании Mallat, et al. (2002) медиана концентрации ИЛ-18 была достоверно выше у пациентов со стабильной ИБС в сравнении со здоровыми пациентами (85,7 пг/мл против 46,8 пг/мл, соответственно), что может свидетельствовать о связи ИЛ-18 с коронарным атеросклерозом. Также концентрация ИЛ-18 была значительно выше у пациентов с ОКС по сравнению со стабильной ИБС. Значимых различий среди пациентов с НС, ИМбпСТ и ИМпСТ выявлено не было. Уровень ИЛ-18 достоверно коррелировал с выраженностью миокардиальной дисфункции, идентифицированной по величине ФВ ЛЖ [8], что также находит подтверждение в нашем исследовании.

С другой стороны, в исследовании CUDAS ИЛ-18 не являлся независимым предиктором субклинического атеросклероза в общей популяции. В данное исследование было включено 1111 человек в возрасте от 27 до 77 лет. Всем пациентам было проведено ЦДС БЦА, определен уровень ИЛ-18, СРБ, ИЛ-6, фибриногена. Примечательно, что в отличие от нашего исследования, медиана концентрации ИЛ-18 была достоверно выше у мужчин, чем у женщин. При про-

ведении однофакторного анализа ИЛ-18 имел ассоциацию с субклиническим атеросклерозом, однако при добавлении в анализ других маркеров таковая не сохранилась [9]. Chen MC, et al. (2007) изучали связь ИЛ-18 с выраженностью коронарного атеросклероза. Концентрация ИЛ-18 была достоверно выше в группе ИБС по сравнению с контрольной группой. При этом при проведении многофакторного регрессионного анализа ИЛ-18 показал связь с выраженностью коронарного атеросклероза [10]. В нашем исследовании такая связь не выявлена, однако нами доказана ассоциация высоких концентраций ИЛ-18 с наличием значимого периферического атеросклероза (стенозов БЦА и/или АНК от 50% и выше). Имеются данные литературы о слабой положительной корреляции концентрации ИЛ-18 с индексом атерогенности [11], в нашей же работе выявлена ассоциация ИЛ-18 с холестерином и ЛНП. В настоящем исследовании получены достаточно противоречивые результаты, которые не позволяют однозначно трактовать роль ИЛ-18 в атерогенезе. С одной стороны, высокие концентрации ИЛ-18 ассоциируются с выявлением признаков МФА у пациентов с ИМпСТ, с другой, значимое прогрессирование некоронарного атеросклероза, выявляемое у пациентов через 12 месяцев после ИМ ультразвуковым методом, ассоциируется с исходно низкими значениями ИЛ-18 в госпитальном периоде ИМ. Безусловно, необходимо и дальше изучать клиническую значимость ИЛ-18 у пациентов с различными формами атеросклероза, однако, вероятно, перспективной может быть динамическая оценка этого показателя через 12 месяцев наблюдения и сравнение с исходными уровнями.

В отношении ИЛ-18 как биомаркера-предиктора сердечно-сосудистых заболеваний данные противоречивы. По результатам ряда исследований, ИЛ-18 является мощным независимым предиктором сердечно-сосудистой смертности у пациентов со стабильной и нестабильной ИБС. Так, в крупном исследовании PRIME, куда вошли 10600 здоровых мужчин в возрасте от 50 до 59 лет, оценивалась связь уровня ИЛ-18 на этапе включения с развитием коронарных событий в течение 5 лет. Уровень ИЛ-18 был достоверно выше у мужчин с развившимися в дальнейшем коронарными событиями. После добавления в анализ уровней СРБ, ИЛ-6 и фибриногена ИЛ-18 показал себя как независимый предиктор коронарных катастроф [12].

По данным других исследователей, как и в нашей работе, ИЛ-18 не имел прогностической значимости для развития неблагоприятных исходов. Rosso R, et al. (2005) оценили концентрации ИЛ-18 у пациентов с ОКС, стабильной ИБС и в контрольной группе без коронарного атеросклероза. Уровень ИЛ-18 был достоверно выше у пациентов как со стабильной ИБС, так и при ОКС по сравнению со здоровыми

добровольцами. Между группами стабильной ИБС и ОКС значимых различий выявлено не было. Также при повторном определении уровня ИЛ-18 через 1,3 года у пациентов, перенесших ОКС и имеющих стабильное течение ИБС, значимых различий концентраций при первичном и повторном определении выявлено не было. Таким образом, авторами был сделан вывод о непричастности ИЛ-18 к дестабилизации атеросклеротической бляшки [13]. В исследовании Health ABC за 3010 индивидуумами наблюдали в течение 12,4 года. На этапе включения определяли в моче альбумин, ИЛ-18 и молекулу повреждения почек-1 (КИМ-1) с дальнейшим расчетом отношений ИЛ-18/креатинин, альбумин/креатинин, КИМ-1/креатинин. Прогностическую значимость в плане развития сердечно-сосудистых катастроф имело только отношение альбумин/креатинин, тогда как ИЛ-18 не имел прогностической значимости ни для смертности от всех причин, ни для кардиоваскулярных осложнений [14].

ИЛ-18 также активно изучается как маркер острого ишемического повреждения почек. Однако имеется ряд исследований, говорящих о повышении уровня ИЛ-18 и при хроническом повреждении почек. Хамнуева Л. Ю. и соавт. опубликовали данные о связи ИЛ-18 с развитием нефропатии у больных сахарным диабетом I типа. В исследование был включен 71 пациент, медиана возраста составила 28 лет, длительность СД — 8 лет. У всех пациентов определен уровень ИЛ-18 в сыворотке крови. Контрольную группу составили 10 здоровых мужчин, сопоставимых по возрасту с основной группой. Авторами отмечалось значимое повышение уровня ИЛ-18 при снижении СКФ [11]. В нашем исследовании также установлена слабая, но достоверная отрицательная корреляция уровня ИЛ-18 с СКФ. Yong K, et al. изучали связь

ИЛ-18 и ИЛ-12 с хронической болезнью почек (ХБП) и жесткостью сосудов. В исследование были включены 70 пациентов с ХБП 3-4-й стадии, 84 пациента с ХБП 5-й стадии и 69 здоровых добровольцев в качестве группы контроля. Уровень ИЛ-12 значительно повышался у всех пациентов с ХБП. ИЛ-18 достоверно возрастал только у больных с ХБП 5-й стадии. При многофакторном анализе только СКФ имела связь с концентрацией ИЛ-18. Ни ИЛ-18, ни ИЛ-12 не имели корреляции с показателями жесткости артерий [15].

Заключение

При прогнозировании раннего (госпитального) и отдаленного (3-х-годичного) этапов инфаркта миокарда не выявлено клиничко-прогностической значимости ИЛ-18. Концентрация сывороточного ИЛ-18 не связана с наличием у больных ИМпСТ структурных заболеваний почек, при этом отрицательно коррелирует с уровнем СКФ, оцененной по формуле СКД-ЕРІ. Выявлена значимая роль ИЛ-18 в формировании мультифокального атеросклероза. Высокие концентрации ИЛ-18 на 12-е сутки госпитализации связаны с увеличением уровня общего холестерина и ЛНП, а также со снижением сократительной способности миокарда левого желудочка. У больных ИМпСТ в сочетании с МФА регистрируется повышение уровня ИЛ-18 в 1,5 раза. При этом значимое прогрессирование в течение года атеросклеротического поражения периферических артерий регистрировалось у больных с более низкой исходной концентрацией ИЛ-18, что требует дальнейшего изучения роли ИЛ-18 в атерогенезе.

Благодарности. Исследование выполнено при поддержке гранта РФФИ (№13-04-021620-а).

Литература

1. The 10 leading causes of death in the world, 2000 and 2011. Fact sheet № 310 of WHO. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/> (May 2014).
2. Nascimento WGA, Cilião DA, Genre J. Genetic polymorphisms of Interleukin-18 are not associated with allograft function in kidney transplant recipients. *Genet Mol Biol* 2014; 37(2): 343-9.
3. Packard RRS, Libby P. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction. *Clinical Chemistry* 2008; 54(1): 24-38.
4. Lintermans LL, Stegeman CA, Heeringa P, et al. T cells in vascular inflammatory diseases *Front Immunol* 2014; 5: 504.
5. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med* 2009; 150: 604-12.
6. Arican O, Aral M, Sasmaz S, et al. Serum Levels of TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, and IL-18 in Patients With Active Psoriasis and Correlation With Disease Severity. *Mediators of Inflammation* 2005; 5: 273-9.
7. Nooijer R, Thüsen JH, Verkleij CJN, et al. Overexpression of IL-18 Decreases Intimal Collagen Content and Promotes a Vulnerable Plaque Phenotype in Apolipoprotein-E-Deficient Mice. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2004; 24: 2313-9.
8. Ji Q, Zeng Q, Huang Y. Elevated plasma IL-37, IL-18, and IL-18BP concentrations in patients with Acute Coronary Syndrome. *Mediators Inflamm* 2014; 2014: 165742.
9. Chapman CM, McQuillan BM, Beilby JP, et al. Interleukin-18 levels are not associated with subclinical carotid atherosclerosis in a community population. *The Perth Carotid Ultrasound Disease Assessment Study (CUDAS). Atherosclerosis* 2006; 189(2): 414-9.
10. Chen MC, Chen CJ, Yang CH, et al. Interleukin-18: a strong predictor of the extent of coronary artery disease in patients with unstable angina. *Heart and Vessels* 2007; 22(6): 371-5.
11. Hamnueva LJ, Hantakova EA, Orlova GM. Increases in serum levels of interleukin-18 in patients with Type 1 diabetes. *Nephrology and Dialysis* 2011; 3(13): 292. Russian (Хамнуева Л. Ю., Хантакова Е. А., Орлова Г. М. Повышение сывороточного уровня интерлейкина-18 у больных сахарным диабетом 1-го типа. *Нефрология и диализ* 2011; 3(13): 292).
12. O'Brien LC, Mezzaroma E, Van Tassel BW, et al. Interleukin-18 as a therapeutic target in acute myocardial infarction and heart failure. *Mol Med* 2014; 20(1): 221-9.
13. Rosso R, Roth A, Herz I, et al. Serum levels of interleukin-18 in patients with stable and unstable angina pectoris. *Int J Cardiol* 2005; 98: 45-8.
14. Sarnak MJ, Katz R, Newman A, et al. Association of Urinary Injury Biomarkers with Mortality and Cardiovascular Events. *J Am Soc Nephrol*. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24511130> (7 Feb 2014).
15. Yong K, Ooi EM, Dogra G, et al. Elevated interleukin-12 and interleukin-18 in chronic kidney disease are not associated with arterial stiffness. *Cytokine* 2013; 64(1): 39-42.

ВОЗМОЖНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРОТИВОАРИТМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ II КЛАССА И МОДУЛИРОВАННОЙ КИНЕЗОТЕРАПИИ В КАЧЕСТВЕ ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Олесин А. И.¹, Литвиненко В. А.², Константинова И. В.¹, Шлапакова А. В.²

Цель. Оценка использования антиаритмических препаратов II класса и модулированной кинезотерапии (МК) в качестве первичной профилактики фибрилляции предсердий (ФП) у больных с метаболическим синдромом (МС) при выявлении краткосрочного риска развития этой аритмии.

Материал и методы. Наблюдалось 153 больных с МС в возрасте от 58 до 75 лет без ФП в анамнезе, но с выявленным краткосрочным риском ее развития (в течение 2 лет после обследования), определенным на основании сравнительного анализа течения ФП, индуцированной с помощью чреспищеводной электрокардиостимуляции, при наблюдении пациентов в динамике. Всем больным в качестве первичной профилактики ФП применялись антиаритмические препараты II класса, а при развитии побочных эффектов или при выявлении противопоказаний к ним проводилась МК. В тех случаях, когда пациент по различным причинам не мог использовать МК, применялись полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК).

Результаты. После включения в исследование 77 (50,33%) больным с МС дополнительно к проводимой терапии применялись антиаритмические препараты II класса, 42 (27,45%) больным проводилась МК, а у остальных пациентов использовались ПНЖК. Наилучший положительный клинический эффект был выявлен при применении антиаритмических препаратов II класса и МК, составивший 63,75% и 74,41%, соответственно. Эффективность проводимой терапии у этой категории больных высоко коррелировала с улучшением дисфункции левого желудочка, показателей сигнал-усредненной электрокардиограммы, дисперсии зубца "Р", уменьшением объема левого предсердия.

Заключение. При выявлении краткосрочного риска развития ФП у больных с МС в качестве первичной профилактики возникновения этой аритмии методом выбора является использование антиаритмических препаратов II класса и МК.

Российский кардиологический журнал 2015, 11 (127): 75–80
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-11-75-80>

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, первичная профилактика аритмии.

¹ГБОУ ВПО Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург; ²Елизаветинская больница, Санкт-Петербург, Россия.

Олесин А. И.* — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии и кардиологии им. М.С. Кушаковского, Литвиненко В. А. — к.м.н., зам. главного врача по терапии, Константинова И. В. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и кардиологии им. М.С. Кушаковского, Шлапакова А. В. — врач по оказанию интенсивной терапии инфарктного и кардиологического отделений.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): olesin58@mail.ru

Е и А — максимальные скорости трансмитрального кровотока в фазу раннего и позднего диастолического наполнения, ИММлж — индекс массы миокарда левого желудочка, ИПКЭ — индекс положительного клинического эффекта, ИРРФП — индекс риска развития фибрилляции предсердий, КДОлп — конечный диастолический объем левого предсердия, МК — модулированная кинезотерапия, МС — метаболический синдром, ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты, ФВлж — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиограмма, D₅ — продолжительность сигналов в конце волны "Р" ниже 5 мкВ, FiP и UnFiP — продолжительность фильтрованной и нефильтрованной волны "Р", Pd — дисперсия зубца "Р".

Рукопись получена 27.02.2015

Рецензия получена 28.04.2015

Принята к публикации 05.05.2015

A POSSIBILITY TO USE ANTIARRHYTHMIC MEDICATIONS FROM II CLASS AND MODULATED KINESITHERAPY AS PRIMARY PREVENTION OF ATRIAL FIBRILLATION IN METABOLIC SYNDROME PATIENTS

Olesin A. I.¹, Litvinenko V. A.², Konstantinova I. V.¹, Shlapakova A. V.²

Aim. To evaluate the usage of II class antiarrhythmic drugs and modulated kinesitherapy (MK) as primary prevention of atrial fibrillation (AF) in patients with metabolic syndrome (MS) with revelation of short-term risk for this arrhythmia development.

Material and methods. We observed 153 patients with MS at the age 58-75 y.o. without AF in anamnesis, but with short-term risk of its development (2 years after examination), defined via comparative analysis of AF course, induced by transesophageal electrocardiostimulation, in dynamic patients observation. All patients, as primary prevention of AF, used antiarrhythmics of the 2nd class, and in side effects development or in contraindications they underwent MK; polyunsaturated fatty acids also used (PUFA).

Results. After inclusion to the study 77 (50,33%) of MS patients used II class drugs additionally to therapy, 42 (27,45%) patients underwent MK, and the rest used PUFA. The best clinical effect was found in II class drugs and MK >63,75%

and 74,41%, resp. Efficacy of the therapy in this type of patients highly correlated with the improvement of the left ventricle dysfunction, signal-average electrocardiogram, P-wave dispersion and the decrease of the left atrium volume.

Conclusion. If the short-term risk of AF found in MS patients, as primary prevention the method of choice is antiarrhythmic therapy II class drugs and MK.

Russ J Cardiol 2015, 11 (127): 75–80

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-11-75-80>

Key words: atrial fibrillation, primary prevention of arrhythmia.

¹I.I. Mechnikov North-West State Medical University, Saint-Petersburg; ²Eisabeth Hospital, Saint-Petersburg, Russia.

В международных и Российских рекомендациях по лечению фибрилляции предсердий (ФП) отмечается, что метаболический синдром (МС) является одной из частых причин развития этой аритмии [1, 2]. Для своевременной диагностики ФП рекомендуется проведение скрининга с помощью пальпации пульса у больных преимущественно старше 65 лет и при появлении его нерегулярности — регистрация электрокардиограммы (ЭКГ) для верификации диагноза этой аритмии [1, 2]. В настоящее время определены предикторы развития ФП — такие, как дилатация левого предсердия, кальциноз митрального клапана, снижение фракции выброса левого желудочка (ФВлж), ухудшение спектра трансмитрального потока, выявление патологических значений сигнал-усредненной ЭКГ, дисперсии зубца “Р” (Pd) и т.д. [1-3]. В проведенном проспективном исследовании, включающем комплексное использование предикторов развития ФП у больных с МС в сочетании с оценкой возможности индуцирования этой аритмии с помощью электрокардиостимуляции, были выявлены критерии, позволяющие разделить этих пациентов на группы с долгосрочным и краткосрочным рисками развития ФП без ее регистрации в анамнезе [4]. Было показано, что выявление при однократном исследовании у больных с МС в возрасте старше 60 лет с индексом массы тела $>30 \text{ кг/м}^2$ дилатации предсердий и/или патологических значений Pd, сигнал-усредненной ЭКГ, индуцирование ФП с помощью электрокардиостимуляции определяло наличие потенциального или долгосрочного риска развития ФП [4, 5]. В свою очередь, краткосрочный риск, отражающий конкретный временной интервал, в течение которого с наибольшей вероятностью у больных с МС разовьется ФП, можно определить только при наблюдении пациентов в динамике: уменьшение значений индекса риска развития ФП (ИРПФП) на 20% и более в течение каждых 3-4 месяцев наблюдения в сравнении с исходными данными характеризовало риск развития этой аритмии у больных с МС в течение 2 лет после обследования [4]. Кроме того, была высказана гипотеза, что у больных с МС с долгосрочным риском развития ФП в качестве первичной профилактики рекомендуется коррекция потенциально модифицируемых факторов — таких, как масса тела, артериальная гипертензия, нормализация содержания глюкозы, липидов крови и т.д., в то время как с краткосрочным риском, наряду с коррекцией модифицируемых факторов, могут быть использованы различные противоаритмические средства, например, в первую очередь, препараты II класса или другие методы лечения, в частности, применение модулированной кинезотерапии (МК) [4]. Следует отметить, что ранее проведенные исследования показали, что при использовании МК дополнительно к противорецидивной терапии пароксизмальной или персистирующей ФП у больных ишемической болез-

нью сердца и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) наблюдалось, наряду с уменьшением частоты рецидивов этой аритмии, улучшение диастолической функции левого желудочка, уменьшение объема левого предсердия, выявления патологических значений сигнал-усредненной ЭКГ и Pd [6-8]. Однако использование антиаритмических препаратов II класса и МК в качестве первичной профилактики ФП у больных с МС при выявлении краткосрочного риска развития этой аритмии в доступной нам литературе обнаружено не было.

Цель исследования — оценка использования противоаритмических препаратов II класса и МК в качестве первичной профилактики ФП у больных с МС при выявлении краткосрочного риска развития этой аритмии.

Материал и методы

Наблюдалось 153 больных с МС в возрасте от 58 до 75 лет (в среднем — $67,7 \pm 1,9$ лет). Диагноз МС основывался на общепринятых критериях [3]. Критериями включения являлись: наличие синусового ритма, ХСН I-II класса по NYHA, отсутствие регистрации ФП, в том числе, при проведении не менее 3-4 процедур 1-3 суточного мониторинга ЭКГ не реже 1 раза в 1-3 месяца, выявление краткосрочного риска развития этой аритмии, информированное согласие больного на проводимое обследование и лечение. В исследование не включали больных с острыми коронарными синдромами, синдромом WPW, слабостью синусового узла, атриовентрикулярной блокадой, имплантированным искусственным водителем ритма, желудочковой тахикардией, пороками сердца, кардиомиопатиями, дисфункцией щитовидной железы, неконтролируемой артериальной гипертензией, с тяжелыми соматическими заболеваниями, которые могли повлиять на результаты исследования, а также пациентов, имеющих ФВлж $<45\%$, аневризму левого желудочка, ХСН III-IV класса по NYHA [1-3]. У 126 (82,35%) больных была выявлена гипертоническая болезнь, у 24 (15,69%) — ишемическая болезнь сердца: стенокардия II-III функционального класса, у 16 (10,46%) — инфаркт миокарда в анамнезе, у 109 (71,24%) — сахарный диабет, у 36 (23,53%) — хронический бронхит.

Всем больным, помимо общеклинического обследования, проводили исследование центральной и внутрисердечной гемодинамики эхокардиографом Hitachi EUB-5500 с доплер-эхокардиографическим исследованием по общепринятым методикам, а также рассчитывали такие гемодинамические показатели, как ФВлж, конечный диастолический объем левого предсердия (КДОлп), причем за дилатацию предсердия принимался его диастолический объем, превышающий 28 мл/м^2 [3, 9], индекс массы миокарда левого желудочка (ИММлж), определяли максимальные ско-

рости трансмитрального кровотока в фазу раннего (Е), позднего диастолического наполнения (А), их соотношение Е/А, причем наличие диастолической дисфункции левого желудочка определяли при значениях Е/А менее 1,0 [9]. Определение показателей сигнал-усредненной ЭКГ — таких, как разница между продолжительностью фильтрованной волны “Р” (FiP-P), продолжительностью сигналов в конце волны “Р” ниже 5 мкВ (D_5) и среднеквадратичной амплитудой последних 20 мс волны “Р” (RMS-20), а также Pd, частотного порога индуцирования ФП при проведении чреспищеводной электрокардиостимуляции предсердий, были описаны ранее [4, 5]. Краткосрочный риск развития ФП оценивался по критериям, выявленным при ранее проведенном исследовании, в частности, при снижении в динамике наблюдения ИРРФП более чем на 20% в течение каждых 3-4 месяцев в сравнении с исходными величинами определялся риск развития этой аритмии на протяжении 2 лет, а при значениях ИРРФП <3 ед. с последующем его уменьшением на 90% и более, каждые 1-3 месяца — в течение 6 месяцев после обследования [4]. Показателем для определения ИРРФП в динамике наблюдения являлось выявление значений КДОлп >30 мл/м² и/или FiP-P >135 мс в сочетании с соотношением FiP-P/Pd <2,5 ед. [4]. ИРРФП рассчитывался по формуле:

$$\text{ИРРФП} = (\text{FiP-P/Pd}) \times (\text{A/B}),$$

где ИРРФП — индекс риска развития ФП, FiP-P — продолжительность фильтрованной волны “Р” сигнал-усредненной ЭКГ в мс, Pd — дисперсия зубца “Р” в мс, А — частотный порог индуцирования ФП, определяемый с помощью электрокардиостимуляции предсердий, В — продолжительность индуцированной ФП в минутах [4, 5].

Всем больным проводилась базисная гипотензивная терапия ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (эналаприл), салуретиками (индапамид, включая всех больных, перенесших инфаркт миокарда), а также коррекция содержания глюкозы и липидов крови путем использования диеты, гипогликемических и гиполипидемических препаратов, в частности, статинов. Всем пациентам дополнительно к проводимой терапии применялись антиаритмические препараты II класса (пропранолол в дозе 60-120 мг/сут., метопролол в дозе 50-100 мг/сут. и т.д.). При отказе больного от применения этих препаратов или развитии к ним побочных эффектов, или наличия противопоказаний — проводилась МК. В тех случаях, когда пациент по разным причинам не мог использовать МК, применялись полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) [3]. МК осуществлялась следующим образом: больному на уровне подреберья устанавливаются ЭКГ электроды, а на область ушных раковин — наушники, причем ЭКГ электроды и наушники соединяли с кардиоанализатором. Затем

пациент ходил в соответствии с частотой ритма его сердечных сокращений, определяемого по звуковым сигналам, подаваемым кардиоанализатором в момент регистрации зубца R ЭКГ, 6-7 раз в день в течение не менее 40 минут [6]. МК сначала использовалась ежедневно в течение 5-6 месяцев, а затем, после “вхождения в нагрузку” — 7-14 раз в неделю не менее 2 часов в день [7, 8]. Эффективность проводимой терапии оценивалась по индексу положительного клинического эффекта (ИПКЭ), выраженного в процентах и определяемого по формуле:

$$\text{ИПКЭ} = \text{A}/(\text{A+B}),$$

где ИПКЭ — индекс положительного клинического эффекта (в процентах), А — пациенты с фактическим развитием ФП после включения в исследование (количество больных, умноженное на период наблюдения до развития аритмии, выраженный в месяцах), В — пациенты без развития ФП после включения в исследование (количество больных, умноженное на период краткосрочного риска развития аритмии, выраженного в месяцах).

После включения в исследование больные наблюдались от 2 до 4-5 лет. Конечной точкой за этот период наблюдения явилось наличие или отсутствие развития ФП. Все исследования, включая суточное мониторирование ЭКГ, проводились не реже 1 раза в 3-4 месяца, контроль за состоянием пациентов, регистрацию ЭКГ — 1 раз в месяц. Регулярный контроль артериального давления и частоты сердечных сокращений пациенты осуществляли самостоятельно.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием критерия “t” Стьюдента, χ^2 , а также стандартных пакетов программ “Statistica”, версия 11.0.

Результаты и обсуждение

После включения в исследование все больные были распределены на три группы. В I группу вошло 77 (50,33%) больных, которым дополнительно к проводимой терапии применялись антиаритмические препараты II класса, во II группу было включено 42 (27,45%) больных, у которых использовалась МК, остальные пациенты составили III группу, в которой проводилась терапия ПНЖК. У 37 (48,52%), 19 (45,24%) и 16 (47,06%) больных I, II и III группы, соответственно, был выявлен риск развития ФП в течение 6 месяцев ($p > 0,05$), у остальных — в течение 2 лет после первого обследования. Достоверного различия по полу, возрасту, сопутствующим заболеваниям, результатам клинико-лабораторного и инструментального обследования между группами выявлено не было.

Состояние гемодинамики, показатели сигнал-усредненной ЭКГ, ИРРФП у больных I, II и III групп в динамике наблюдения представлены в таблице 1. Как видно из таблицы, после включения

Таблица 1

Состояние гемодинамики, показатели сигнал-усредненной ЭКГ, ИРРФП у больных I, II и III группы в динамике наблюдения (M±m)

Показатели	I группа (n=77)		II группа (n=42)		III группа (n=34)	
	A	Б	A	Б	A	Б
ФВлж, %	57,46±1,12	56,65±1,16	57,48±1,014	58,37±1,07	56,82±1,05	55,94±0,98
Е/А, ед.	0,91±0,02	0,96±0,02*	0,89±0,02	1,02±0,02*	0,92±0,02	0,88±0,02*
КДОлп, л/м ²	32,34±1,12	30,08±1,08*	34,05±1,57	28,46±1,17*	33,11±1,48	35,37±1,08*
ИММлж, г/м ²	136±1,1	137±1,3	135±1,8	136±1,7	136±1,4	137±1,7
FiP-P, мс	140±1	141±1	141±1	140±1	141±1	142±1
D ₅ , мс	32±0,3	30±0,3*	32±0,3	29±0,3*	31±0,4	35±0,5*
RMS-20, мкВ	2,8±0,11	3,1±0,12*	2,7±0,14	3,3±0,12*	2,9±0,11	2,5±0,09*
Pd, мс	57±1	53±1*	58±1	46±1*	58±1	62±1*
FiP-P/Pd, ед.	2,46±0,03	2,66±0,03*	2,41±0,02	3,04±0,03*	2,43±0,01	2,29±0,02*
ИРРФП, ед.	26,5±2,3	55,3±0,4*	26,9±2,8	76,9±5,4*	27,8±2,3	0,5±0,1*

Примечание: А — исходные данные, Б — через 2 и более года наблюдения, * — в сравнении с исходными данными (при p<0,05).

в исследование (исходные данные) достоверного различия всех изучаемых показателей у больных I, II и III групп между собой не наблюдалось. При наблюдении за обследуемыми пациентами в динамике в течение 2 лет после первого обследования у 32 (41,56%), 12 (28,57%) и 32 (94,12%) больных I, II и III групп, соответственно, наблюдалось развитие пароксизмальной или персистирующей формы ФП (p<0,05). ИПКЭ составил 63,75%, 74,41% и 5,89% у больных I, II и III групп, соответственно, (p<0,05). Через 2 и более года наблюдения у больных I и II группы отмечалось достоверное уменьшение КДОлп, D₅, Pd и увеличение Е/А, RMS-20, FiP-P/Pd, ИРРФП, а у больных III группы наблюдалось достоверное уменьшение Е/А, RMS-20, ИРРФП, FiP-P/Pd, ИРРФП и увеличение КДОлп, Pd, D₅ в сравнении с исходными данными, в то время как достоверного изменения остальных изучаемых показателей выявлено не было (табл. 1). Увеличение ИПКЭ коррелировало с Е/А (r=0,78), RMS-20 (r=0,68), ИРРФП (r=0,94), КДОлп (r=-0,86), FiP-P (r=-0,79), Pd (r=-0,68), D₅ (r=-0,56).

В настоящее время известно, что любые заболевания сердечно-сосудистой системы, в том числе и МС, могут вызвать прогрессирующее структурное ремоделирование желудочков и предсердий, приводящее к электрической диссоциации, укорочению рефрактерности и локальной неоднородности проведения в миокарде предсердий, способствующих появлению, как правило, множественных волн re-entry и развитию ФП [1-3]. Следует отметить, что даже короткие бессимптомные эпизоды ФП увеличивают риск инсульта и других осложнений [1-3]. Поэтому прогнозирование развития ФП и проведение ранней первичной профилактики является актуальной проблемой в современной кардиологии.

Наблюдалось 153 больных МС в возрасте от 58 до 75 лет. Критерием включения являлось наличие синусового ритма, ХСН I-II класса по NYHA, отсутствие регистрации ФП до включения в исследование, выявление краткосрочного риска развития этой аритмии, наличие информированного согласия больного на проведение обследования и лечения. Каждый больной после включения в исследование наблюдался от 2 до 4-5 лет: конечной точкой за этот период наблюдения явилось наличие или отсутствие развития ФП.

В настоящем исследовании для определения краткосрочного риска развития ФП у больных МС был использован метод индукции этой аритмии с помощью электрокардиостимуляции, причем степень тяжести индуцированной аритмии оценивалась путем определения ИРРФП [4, 5]. Показанием к определению ИРРФП является выявление значений КДОлп >30 мл/м² и/или FiP-P >135 мс в сочетании с соотношением FiP-P/Pd <2,5 ед. [4]. При выявлении снижения в динамике наблюдения ИРРФП более чем на 20% в течение 3-4 месяцев в сравнении с исходными величинами отмечается риск, обозначенный как краткосрочный, развития ФП на протяжении 2 лет, а при значениях ИРРФП <3 ед. с последующем его уменьшением на 90% и более каждые 1-3 месяца — в течение 6 месяцев после обследования [4].

При индуцировании ФП с помощью кардиостимуляции отмечается прогрессирующее укорочение эффективного рефрактерного периода при нанесении электростимулов, что приводит к формированию re-entry и развитию этой аритмии, а после прекращения стимуляции рефрактерный период предсердий постепенно нормализуется и восстанавливается синусовый ритм. Кроме того, результаты исследования показали, что чем меньше нанесено импульсов, способных индуцировать ФП и чем большая продолжительность арит-

мии, тем меньше значения ИРРФП и хуже прогноз. Сходные результаты были получены в настоящем исследовании.

Одной из наиболее частых причин развития этой аритмии является МС, проявляющийся абдоминальным ожирением, артериальной гипертензией, гипергликемией и/или гиперлипидемией, приводящей, в большинстве случаев, к развитию дисфункции левого желудочка, дилатации левого предсердия, ухудшению спектра трансмитрального потока и т.д. [1-3]. При перерастяжении миокарда предсердий в результате их дилатации наблюдается прогрессирующее склерозирование сердечной мышцы, электрическая диссоциация между мышечными пучками, что приводит к неравномерному укорочению рефрактерности, развитию неоднородного проведения возбуждения по предсердиям, способствующих развитию и сохранению ФП. Поэтому этой категории пациентов в качестве первичной профилактики ФП, помимо коррекции модифицируемых факторов, по-видимому, показана терапия, направленная на стабилизацию и улучшение электрических свойств клеточных мембран кардиомиоцитов, обратное структурное ремоделирование сердца, в частности, использование ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, противоаритмических препаратов II класса или другие методы лечения, например, МК и т.д.

Всем больным дополнительно к проводимой терапии применялись антиаритмические препараты II класса, а при развитии побочных эффектов или наличии к ним противопоказаний проводилась МК. В тех случаях, когда пациент по различным причинам не мог использовать этот метод, применялись ПНЖК. После включения в исследование у 50,33% больных дополнительно к проводимой терапии применялись антиаритмические препараты II класса, у 27,45% больных проводилась МК, а у остальных использовались ПНЖК.

Результаты исследования показали, что при наблюдении за обследуемыми пациентами в динамике в течение 2 лет после первого обследования у 41,56%, 28,57% и 94,12% больных при использовании антиаритмических препаратов II класса, МК и ПНЖК, соответственно, наблюдалось развитие пароксизмальной или персистирующей формы ФП, а ИПКЭ у этих больных составил 63,75%, 74,41% и 5,89%, соответственно. Увеличение ИПКЭ высоко коррелировало с увеличением E/A, ИРРФП, уменьшением КДОлп, улучшением показателей сигнал-усредненной ЭКГ, Pd.

Положительный эффект антиаритмических препаратов II класса, используемых в качестве первичной профилактики ФП у больных МС, по-видимому, связан с уменьшением неравномерной рефрактерности миокарда предсердий за счет противоаритмических свойств препаратов этого класса, улучшения функции

левого желудочка и уменьшения размеров левого предсердия [3], в то время как эффективность МК обусловлена, вероятно, тем, что, во-первых, при применении этого метода наблюдается расширение артериол вследствие увеличения продукции монооксида азота эндотелием сосудов [10, 11], что приводит к снижению постнагрузки, повышению сократительной функции сердца, уменьшению дисфункции левого желудочка и объема левого предсердия. Упомянутая эффективность МК косвенно подтверждается и результатами настоящего исследования: как при использовании антиаритмических препаратов II класса, так и при МК наблюдалось уменьшение КДОлп, увеличение E/A, во-вторых, за счет увеличения транспорта кислорода, синтеза АТФ, экспрессии генов сократительных белков, активности антиоксидантных ферментов, Са-АТФ-азы, уменьшения активности фактора некроза опухоли [12, 13], а также в результате повышения устойчивости системы транспорта кальция сердечной мышцы к повреждающему действию продуктов перекисного окисления липидов и(или) при перегрузке кардиомиоцитов ионами кальция за счет увеличения образования монооксида азота, накопления защитных стресс-белков, таких, как HSP70, SERCA-2a и т.д. в кардиомиоцитах, повышения активности простагландинов групп E и J₂, ограничивающих активацию адренергической системы [10-13], в-третьих, при применении как противоаритмических препаратов II класса, так и МК, возможно, уменьшается перегрузка кардиомиоцитов ионами кальция и снижается неравномерная рефрактерность миокарда предсердий [3, 11, 13], что также косвенно подтверждается результатами настоящего исследования: при использовании данных препаратов отмечалось уменьшение выявления патологических значений Pd и сигнал-усредненной ЭКГ.

Результаты настоящего исследования показали, что эффективность ПНЖК в качестве первичной профилактики ФП у больных с МС при выявлении краткосрочного риска ее развития, не превышала 6%.

Действие ПНЖК связано с их включением в клеточные мембраны, в частности эти средства воздействуют на инозитол-липидный цикл, что ведет к повышению порогового потенциала и увеличению рефрактерного периода в кардиомиоцитах, что и обуславливает их противоаритмический эффект [3]. Результаты использования ПНЖК, согласно данным литературы, были неоднородными. С одной стороны, ряд исследований показал, что при использовании этих препаратов после перенесенного инфаркта миокарда снижается сердечно-сосудистая смертность, внезапная смерть и уменьшение частоты развития ФП [3]. С другой стороны, на основании проведенного мета-анализа использования ПНЖК было обнаружено, что при их применении не было выявлено достоверного снижения риска смерти от любой причины, смертности от осложнений заболеваний

сердца, внезапной смерти, а также развития инфаркта миокарда или инсульта [14]. Низкая эффективность ПНЖК, используемых в качестве первичной профилактики ФП у больных МС при выявлении краткосрочного риска ее развития, обнаруженная в настоящем исследовании, по-видимому, обусловлена тем, что у этих пациентов выявлялось более выраженное структурное и электрическое ремоделирование миокарда предсердий, нежели у больных с долгосрочным риском развития этой аритмии [4]. Вероятно, более значимый положительный эффект использования ПНЖК может проявиться у больных с МС с долгосрочным риском развития ФП.

Таким образом, положительный клинический эффект проведения первичной профилактики ФП антиаритмическими препаратами II класса и МК у больных с МС был сопоставим между собой и составил 63,75% и 74,41%, соответственно. Поэтому методом выбора проведения первичной профилактики ФП у этих пациентов является использование МК и антиаритмических препаратов II класса, а при неэффективности последних — применение, вероятно, средств III(I) классов.

Заключение

1. Объем и характер терапии, использованной для первичной профилактики развития ФП у больных с МС, зависит от выявления потенциального (долго-

срочного) риска ее возникновения или краткосрочного риска, отражающего конкретный временной интервал, в течение которого с наибольшей вероятностью разовьется эта аритмия.

2. Краткосрочный риск развития ФП у больных с МС определяется при уменьшении значений ИРРФП на 20% и более при оценке этого параметра каждые 3-4 месяца. П оказанием для его оценки в динамике является выявление значений КДОлп >30 мл/м² и/или FiP-P >135 мс в сочетании с соотношением FiP-P/Pd <2,5 ед.

3. Наилучший эффект при проведении первичной профилактики ФП у больных с МС, при выявлении краткосрочного риска ее развития, наблюдался при использовании антиаритмических препаратов II класса и МК, причем их эффективность составила 63,75% и 74,41%, соответственно. Положительный клинический эффект проводимой терапии у этой категории пациентов высоко коррелировал с увеличением ИРРФП, улучшением дисфункции левого желудочка, показателей сигнал-усредненной ЭКГ, Pd, уменьшением объема левого предсердия.

4. При выявлении краткосрочного риска развития ФП у больных с МС в качестве первичной профилактики возникновения этой аритмии методом выбора является использование антиаритмических препаратов II класса и МК.

Литература

1. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation — developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace*. 2012; 14(10): 1385-413.
2. Diagnostics and treatment of atrial fibrillation. National clinical guidelines 5th ed. Moscow: 2012. Russian (Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Национальные клинические рекомендации 5-е издание. М.: 2012).
3. Braunwald's Heart Disease. A textbook of cardiovascular medicine. 9th ed. Libby P. et al., Philadelphia, W.B. Saunders Company; 2011.
4. Olesin AI, Litvinenko VA, Al-Barbari AV, et al. Atrial fibrillation onset risk in patient with metabolic syndrome: prospective study. *Russ J Cardiol*, 2014; 12 (116): 25-30. Russian (Олесин А. И., Литвиненко В. А., Аль-барбары А.В. и соавт. Оценка риска развития фибрилляции предсердий у больных метаболическим синдромом: проспективное исследование. Российский кардиологический журнал, 2014; 12 (116): 25-30).
5. Olesin AI, Prosynikova ON. Method for determine risk development of atrial fibrillation. Patent RU № 2497446, 2013. Russian (Олесин А. И., Просняикова О. Н. Способ определения риска развития фибрилляции предсердий. Патент Российской Федерации № 2497446, опубликован 10.11.2013г; Бюллетень изобретений № 31).
6. Olesin AI, Prosynikova ON, Shabrov AV, et al. Method for determining positive effect of modulated kinesotherapy. Patent. № 2286086; 2006. Russian (Олесин А. И., Просняикова О. Н. Шабров А. В. Способ определения эффективности модулированной кинезотерапии. Патент № 2286086 от 20.06.2006.).
7. Olesin AI, Belova AV, Smolin ZYu. Assessment using modulated kinesotherapy in patient with ischemic heart disease. *Russ J Cardiol*, 2012; 2: 38-42. Russian (Олесин А. И., Белова А. В., Смолин З. Ю. Возможность использования модулированной кинезотерапии у больных ишемической болезнью сердца. Российский кардиологический журнал, 2012; 2: 38-42).
8. Olesin AI, Smolin ZYu. Assessment using modulated kinesotherapy in patient with ischemic heart disease and atrial fibrillation, and congestive heart failure. *European Science and Technology: 3rd International scientific conference. Bildungszentrum Rdk e. V. Wiesbaden*, 2012: 510-15.
9. Galito L, Badano L, Fox K, et al. The European Association of Echocardiography (EAE) Textbook of Echocardiography. Oxford Academ.; 2011.
10. Giusti B, Marini M, Rossi L, et al. Gene expression profile of rat left ventricles reveals persisting changes following chronic mild exercise protocol: implications for cardioprotection. *BMC Genomics*, 2009; 10: 342-55.
11. Gielen S, Schuler G, Adams V. Cardiovascular Effects of Exercise Training: Molecular Mechanisms. *Circulation*, 2010; 122: 1221-38.
12. Golbidi S, Laher I. Molecular Mechanisms in Exercise-Induced Cardioprotection. *Cardiology Research and Practice*, 2011; 4: 1-15.
13. Dobrev D, Wehrens XHT. Calmodulin kinase II, sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ leak, and atrial fibrillation. *Trends Cardiovasc. Med.*, 2010; 20(1): 30-34.
14. Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, et al. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2012; 308(5):1024-33.

СТРАТЕГИИ ТЕРАПИИ АНГИНОЗНОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С НЕКОРОНАРОГЕННЫМ ПОРАЖЕНИЕМ МИОКАРДА: ПРИМЕНЕНИЕ ТРИМЕТАЗИДИНА

Ситникова М. Ю., Лелявина Т. А., Галенко В. Л.

Цель. Изучить влияние триметазида (Тмз) на частоту госпитализаций, структурные и функциональные показатели миокарда, толерантность к физической нагрузке (ТФН) у больных ХСН неишемической этиологии (вследствие перенесенного миокардита или ДКМП), имеющих жалобы на загрудинные боли.

Материал и методы. В исследование включено 35 больных (27 из них — мужчины) ХСН II-III ФК, наблюдающихся в диспансерной группе НИО СЗФМИЦ им В. А. Алмазова Минздрава России. Средний возраст пациентов составил $48 \pm 2,5$ лет, ИМТ — $26 \pm 2,5$ кг/м². Пациенты были рандомизированы на 2 группы: основная группа (ОГ) 20 человек — пациенты, получающие триметазидин (Предуктал МВ, “Лаборатории Сервье”, Франция) в дозе 70 мг/сут в течение 12 месяцев дополнительно к базисной терапии ХСН; контрольная группа (КГ) 15 человек — пациенты, получающие базисную терапию ХСН.

Результаты. Исследование полностью завершили все пациенты обеих групп. В период наблюдения не было случаев отмены Тмз. У пациентов обеих групп к истечению 12 месяцев ФВлж статистически значимо возросла с $35 \pm 4,8$ до $38,2 \pm 4,3$, $p < 0,05$ в основной группе и статистически незначимо — в контрольной группе (с $34 \pm 5,5$ до $36,1 \pm 5,1$, $p > 0,05$). По истечении периода терапии Тмз результаты MLHFQ улучшились в обеих группах и составили в среднем $49 \pm 2,7$ и $55,6 \pm 2,8$ балла, в ОГ и КГ, соответственно, $p < 0,05$. Исходные результаты КРТ были сопоставимы у пациентов обеих групп: VO_{2peak} составили $12,9 \pm 0,9$ мл/мин/кг (при разбросе 10,1–15,0 мл/мин/кг) и $13,0 \pm 1,2$ (10,0–15,2 мл/мин/кг), соответственно, ($p_{VO_{2peak}} > 0,05$). Через 12 мес. значения VO_{2peak} возросли и были достоверно лучше в ОГ, чем в КГ: $16,4 \pm 1,3$ мл/мин/кг (11,8–18,3 мл/мин/кг) и $14,5 \pm 1,1$ мл/мин/кг (11,2–16,7 мл/мин/кг), соответственно, ($p_{VO_{2peak}} < 0,01$). В ОГ были выявлены прочные положительные корреляционные связи между давностью ХСН и приростом объема кислорода, поглощенного на пике ФН ($r = 0,6$, $p < 0,05$; и между давностью ХСН и приростом ФВлж, ($r = 0,74$, $p < 0,05$).

Заключение. Таким образом, результаты настоящего исследования демонстрируют, что назначение Тмз больным СН-нФВ неишемической этиологии в дозе 70 мг в сутки дополнительно к базисной терапии способствует уменьшению ангинозного синдрома, улучшению качества жизни и увеличению потребления кислорода на фоне физической нагрузки.

Российский кардиологический журнал 2015, 11 (127): 81–85

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-11-81-85>

Ключевые слова: ХСН неишемической этиологии, загрудинные боли, триметазидин, Предуктал МВ.

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

Ситникова М. Ю. — руководитель научно-исследовательского отдела сердечной недостаточности, Лелявина Т. А.* — с.н.с. научно-исследовательского отдела сердечной недостаточности, Галенко В. Л. — очный аспирант научно-исследовательского отдела сердечной недостаточности.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

tatianalelyavina@mail.ru

BR — дыхательный резерв, MLHFQ “Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire” — Миннесотский опросник качества жизни, V_E — объем минутной вентиляции, V_D/V_T — отношение мертвого пространства к дыхательному объему, V_E/VCO_2 — вентиляторные эквиваленты по углекислому газу, VO_2 — объем поглощенного кислорода, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, иАПФ — ингибиторы ангиотензин превращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, КГ — контрольная группа, КЖ — качество жизни, КРТ — кардиореспираторный тест, ОГ — основная группа, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, СН-нФВ — сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, Тмз — триметазидин, ТФН — толерантность к физической нагрузке, ФВлж — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭР — эргорефлекс.

Рукопись получена 29.09.2015

Рецензия получена 01.10.2015

Принята к публикации 08.10.2015

MANAGEMENT OF ANGINA ATTACKS IN HEART FAILURE DUE TO NONCORONARY HEART DISEASE: TRIMETAZIDINE USAGE

Sitnikova M. Yu., Lelyavina T. A., Galenko V. L.

Aim. To study trimetazidine (TZ) impact on the frequency of hospitalizations, structural and functional myocardium parameters, exercise tolerance (ET) in congestive heart failure patients (CHF) of nonischemic etiology (after myocarditis or DCMP), having complaints on chest pains.

Material and methods. Totally 35 patients included (27 males) with CHF II-III FC, under observation in screening groups at SRD HF NWFMRС n.a. Almazov V.A. of the Healthcare Ministry. Mean age was $48 \pm 2,5$ y., mean BMI — $26 \pm 2,5$ kg/m². Patients were randomized to two groups: main group (MG) of 20 persons — receiving TZ (Preductal MB, “Les Laboratories Servier”, France) 70 mg per day for 12 months additionally to basic therapy of CHF; controls (CG) of 15 persons — those receiving only basic CHF therapy.

Results. All patients completed the study. There were no cases of TZ discontinuation. In both groups LV EF increased from $35 \pm 4,8$ to $38,2 \pm 4,3$, with $p < 0,05$ in MG, and no significantly — in CG (from $34 \pm 5,5$ to $36,1 \pm 5,1$, $p > 0,05$). By the end of TZ therapy the results by MLHFQ improved in both groups and reached $49 \pm 2,7$ and $55,6 \pm 2,8$ points, in MG and CG, resp., $p < 0,05$. Baseline CPT were comparable in both groups: VO_{2peak} were $12,9 \pm 0,9$ ml/min/kg (gap 10,1–15,0 ml/min/kg) and $13,0 \pm 1,2$ (10,0–15,2 ml/min/kg), resp., ($p_{VO_{2peak}} > 0,05$). In 12 months

values of VO_{2peak} increased and became significantly better than in MG than in CG: $16,4 \pm 1,3$ ml/min/kg (11,8–18,3 ml/min/kg) and $14,5 \pm 1,1$ ml/min/kg (11,2–16,7 ml/min/kg), resp., ($p_{VO_{2peak}} < 0,01$). In MG there were strong positive correlations between duration of CHF and improvement of oxygen volume consumed at the peak of exercise ($r = 0,6$, $p < 0,05$); and between CHF duration and LV EF increase ($r = 0,74$, $p < 0,05$).

Conclusion. Hence the results of the study demonstrate that prescription of TZ to the patients with HF-LEF of non-ischemic etiology with dose 70 mg per day additionally to basic therapy helps to decrease angina syndrome severity, to improve life quality and increase oxygen consumption during exercise.

Russ J Cardiol 2015, 11 (127): 81–85

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-11-81-85>

Key words: CHF of nonischemic etiology, chest pain, trimetazidine, Preductal MB.

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

Фундаментальные исследования в области биологии, биохимии, патофизиологии стали основой для появления в середине XX века научного направления метаболической терапии сердечно-сосудистых заболеваний. Целесообразность и эффективность метаболической терапии до сегодняшнего дня остаются предметом дискуссий.

У 15-25% больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) в ряде случаев регистрируется ангинозный синдром на фоне интактных коронарных артерий. Как правило, данное патологическое состояние развивается при поздних стадиях ХСН, когда применение нитровазодилаторов проблематично вследствие выраженной гипотензии у пациентов.

В наиболее поздних рекомендациях ESC и POK (2013) [1, 2] упоминаются два конкурирующих метаболических цитопротектора, которые можно добавлять в схему терапии больных ХСН в данной ситуации, это — триметазидин (Тмз) и ранолазин.

Изменения энергетического метаболизма, такие, как высокая скорость окисления жирных кислот, могут способствовать ухудшению функции сердца при ХСН [3, 4]. Тмз влияет на энергообразование, усиливая производство энергии за счет окисления глюкозы и уменьшая окисление жирных кислот [5-8], ингибирует воспаление и апоптоз, а также улучшает функции эндотелия [7-9]. Его эффективность в лечении стабильной стенокардии при ИБС не вызывает сомнения [6-8].

Однако для практикующего врача непростой задачей сегодня является аргументация целесообразности и разумный выбор метаболической цитопротекции для оптимизации терапевтических эффектов, например, в случае лечения больных ХСН с некоронарогенным поражением миокарда и ангинозным синдромом. В настоящее время нет твердых рекомендаций по этому поводу, тем не менее правильная медикаментозная стратегия может улучшить качество жизни пациентов.

В настоящем исследовании было изучено влияние Тмз на частоту госпитализаций, структурные и функциональные показатели миокарда, толерантность к физической нагрузке (ТФН) у больных ХСН неишемической этиологии (вследствие перенесенного миокардита или ДКМП), имеющих жалобы на загрудинные боли.

Материал и методы

Популяция больных. В исследование включено 35 больных (27 из них — мужчины) ХСН II-III ФК, наблюдающихся в диспансерной группе НИО СН СЗФМИЦ им В. А. Алмазова Минздрава России. Средний возраст пациентов составил $48 \pm 2,5$ лет, ИМТ — $26 \pm 2,5$ вес, кг / рост, м². Критериями включения были: ХСН неишемической этиологии

с низкой фракцией выброса левого желудочка (СН-нФВ) II-III функционального класса (ФК) вследствие ДКМП или перенесенного миокардита, возраст 20-65 лет, оптимальная комплексная терапия, стабильное течение ХСН не менее 2-х недель, синусовый ритм или нормосистолическая форма фибрилляции предсердий, наличие ангинозного синдрома, способность выполнить КРТ. Критерии исключения: ХСН в стадии декомпенсации, тяжелые заболевания печени, острая почечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) средней и тяжелой степени, мышечные дистрофии, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в течение последних шести месяцев, выраженные интеллектуально-мнестические нарушения, низкий комплаенс, декомпенсированный сахарный диабет. Все больные получали базовую терапию ХСН, включающую иАПФ или антагонисты рецепторов 1 типа к ангиотензину II, β -адреноблокаторы, диуретики, АМКР.

Проведение исследования. Исследование выполнено в соответствии со стандартами Good Clinical Practice и принципами Хельсинкской Декларации. Все участники проекта подписали информированное согласие, форма которого была одобрена этическим комитетом ФГБУ ФМИЦ им. В. А. Алмазова, после чего они были рандомизированы на 2 группы:

- основная группа (ОГ) 20 человек — пациенты, получающие Тмз (Предуктал МВ, “Лаборатории Сервье”, Франция) в дозе 70 мг/сут. в течение 12 месяцев дополнительно к базисной терапии ХСН;
- контрольная группа (КГ) 15 человек — пациенты, получающие базисную терапию ХСН.

Рандомизация больных проведена методом “несимметричной монеты” с помощью таблиц случайных чисел. Исходно оценивали: клинический статус, данные ЭКГ и ЭхоКГ, показатели кардиореспираторного теста (КРТ). Для оценки качества жизни (КЖ) использовали Миннесотский опросник “Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire” (MLHFQ) “Жизнь с сердечной недостаточностью”, созданный специально для оценки КЖ больных ХСН [8]. Наблюдение за больными осуществлялось в течение 12 месяцев. В качестве конечных точек оценивалась смертность, число госпитализаций, показатели сократительной функции миокарда, КЖ, толерантности к физической нагрузке, количество приступов загрудинных болей.

За 5 дней до основного исследования больные выполняли ознакомительный КРТ, затем субмаксимальный КРТ и исследование активности эргорефлекса (ЭР). Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту, полу, средним значениям фракции выброса левого желудочка (ФВлж) и индексу массы тела (ИМТ). Исходные результаты анкетирования

по MLHFQ в основной и контрольной группах в среднем составили $62 \pm 1,3$ и $64 \pm 1,3$ балла, соответственно, $p > 0,05$.

Клинико-инструментальные данные исследованных больных представлены в таблице 1.

Нагрузочный тест. КРТ выполняли на беговой дорожке модели GE Medical Systems Information Technologies с использованием аппаратуры “Oxycor Pro” (Jeger, Германия), по протоколу с увеличением мощности на 7 Вт каждые 30 сек. В течение теста непрерывно регистрировали 12-канальную ЭКГ, АД измеряли каждые 2 мин. В режиме анализа дыхательного цикла “breath by breath” с автоматическим усреднением данных за 10 сек регистрировали и комплексно оценивали: объем минутной вентиляции (V_E), дыхательный резерв (BR), отношение мертвого пространства к дыхательному объему (V_d/V_t), вентиляторные эквиваленты по углекислому газу (V_E/V_{CO_2}), $PE_{T}CO_2$, объем поглощенного кислорода (VO_2).

Статистический анализ данных. Статистическая обработка выполнена с помощью пакета программ “Statistika, 6.0” для Windows. Рассчитывали: средние значения, ошибку среднего ($M \pm m$). Сравнение средних показателей проводили с помощью непараметрических методов статистики с использованием критерия Манн-Уитни. Использовался χ -критерий и критерий Фишера для выявления достоверности по таблицам сопряженности. Критерием достоверности служило значение $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Причиной болевого синдрома, носящего ангинозный характер у больных СН-нФВ, является гипоксия миокарда, развивающаяся в условиях относительной коронарной недостаточности на фоне выраженной гипертрофии желудочков, столь свойственной тяжелым формам ДКМП. Обычный терапевтический прием в таком случае заключается в назначении нитратов “по требованию”, либо динитратов/молсидомина — с профилактической целью. Однако переносимость препаратов этих групп из-за выраженной гипотонии существенно снижена: из обследованных нами больных лишь 6 пациентов могли получать такую терапию регулярно. Напомним, что нитраты при ХСН также не влияют на выживаемость и относятся к группе дополнительных препаратов [2].

Итак, синдром стенокардии при неишемической ХСН не является редкостью, но пути его медикаментозной коррекции лимитированы. Место же метаболической терапии в этом аспекте практически не изучено. Настоящее пилотное исследование было предпринято с целью изучения воздействия Тмз прежде всего на субъективную сторону проявлений ХСН — ангинозные боли.

Таблица 1

Характеристика исследованных больных

Группа больных Признак	Основная группа	Контрольная группа
Демографические характеристики		
Общее число больных ХСН, n	20	15
Возраст, лет, $M \pm m$	$47 \pm 4,2$	$49 \pm 6,1$
Мужчины, n (%)	15 (75%)	12 (80%)
ИМТ, $кг/м^2$, $M \pm m$	$26,5 \pm 0,5$	$26,2 \pm 2,8$
Причина развития ХСН		
ДКМП, n (%)	15 (75%)	12 (80%)
Миокардитический кардиосклероз, n (%)	5 (25%)	3 (20%)
Состояние сократительной функции миокарда		
ФВлж, %	$35 \pm 4,8$ (19-42)	$34 \pm 5,5$ (24-39)
Медикаментозная терапия больных		
ИАПФ, n (%)	20 (100)	15 (100)
β -АБ, n (%)	20 (100)	15 (100)
Диуретики, n (%)	20 (100)	15 (100)
Спиронолактон, n (%)	18 (90)	13 (90)
Нитраты, n (%)	3 (15)	3 (20)

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ФВлж — фракция выброса левого желудочка.

Исследование полностью завершили все пациенты обеих групп. В период наблюдения не было случаев отмены Тмз, что соотносится с результатами метаанализа 84 зарубежных исследований, включавших 459 больных, и продемонстрировавших, что лечение Тмз хорошо переносилось больными ХСН [10-16]. Все больные ОГ на фоне приема Тмз отмечали существенное уменьшение или полное исчезновение загрудинных болей, у больных КГ такой динамики не было.

По числу госпитализаций, связанных с декомпенсацией ХСН, за исследуемый период различий в группах не было: 5 (25%) больных в ОГ, 3 (32%) больных — в КГ, $p > 0,05$.

У пациентов обеих групп к истечению 12 месяцев ФВлж статистически значимо возросла с $35 \pm 4,8$ до $38,2 \pm 4,3$, $p < 0,05$ — в основной группе, и статистически незначимо — в контрольной группе (с $34 \pm 5,5$ до $36,1 \pm 5,1$, $p > 0,05$).

По истечению периода терапии Тмз результаты MLHFQ улучшились в обеих группах и составили в среднем $49 \pm 2,7$ и $55,6 \pm 2,8$ балла, в ОГ и КГ, соответственно, $p < 0,05$ (рис. 1).

Исходные результаты КРТ были сопоставимы у пациентов обеих групп: VO_{2peak} составили $12,9 \pm 0,9$ мл/мин/кг (при разбросе 10,1-15,0 мл/мин/кг) и $13,0 \pm 1,2$ (10,0-15,2 мл/мин/кг), соответственно, ($p_{VO_{2peak}} > 0,05$). Через 12 мес. значения VO_{2peak} возросли и были достоверно лучше в ОГ, чем в КГ: $16,4 \pm 1,3$ мл/мин/кг (11,8-18,3 мл/мин/кг) и $14,5 \pm 1,1$ мл/мин/кг (11,2-16,7 мл/мин/кг), соответственно, ($p_{VO_{2peak}} < 0,01$) (рис. 2).

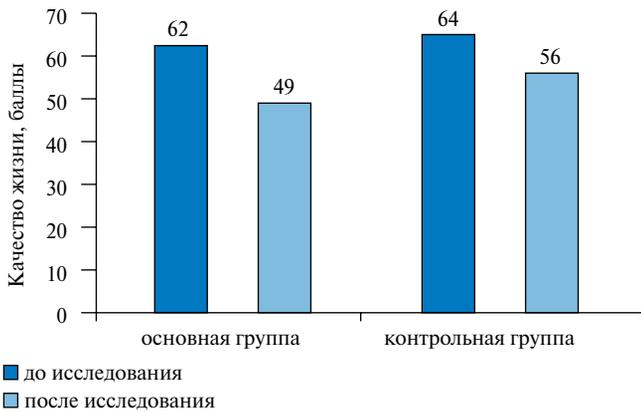


Рис. 1. Результаты анкетирования пациентов основной и референтной группы по MLHFQ.

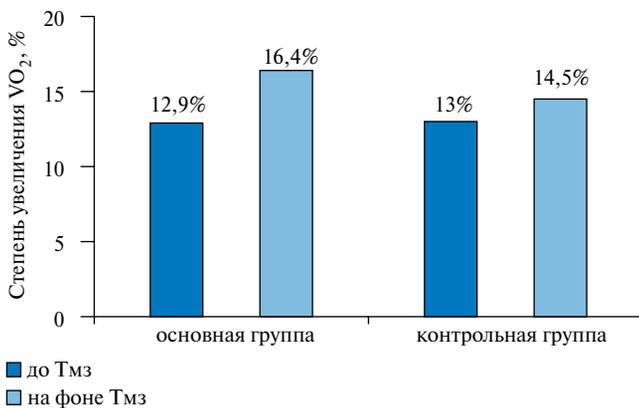


Рис. 2. Динамика показателей КРТ у больных ХСН на фоне терапии Тмз.

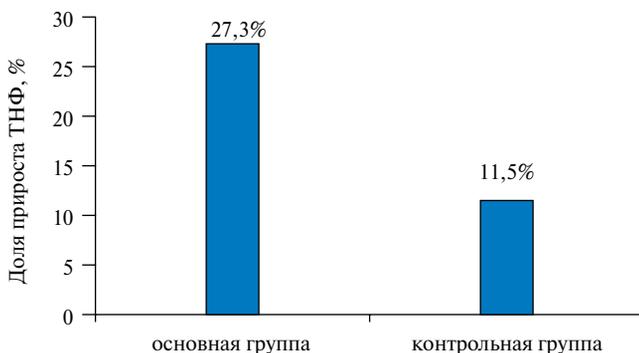


Рис. 3. Прирост толерантности к физической нагрузке на фоне терапии Тмз. Сокращение: ТНФ — толерантность к физической нагрузке.

Таким образом, в основной группе прирост толерантности к физической нагрузке составил, по уровню VO_2 , 27,3%, в контрольной группе, соответственно, 11,5%, $p < 0,001$ (рис. 3).

В ОГ были выявлены прочные положительные корреляционные связи между давностью ХСН и приростом объема кислорода, поглощенного на пике ФН ($r=0,6$, $p < 0,05$; и между давностью ХСН и приростом ФВлж, ($r=0,74$, $p < 0,05$). Эти взаимосвязи свидетельствуют о том, что эффекты Тмз в большей степени реализуются у больных с давней манифестацией клиники и, возможно, связаны с частичным “ускользанием” эффектов нейрогуморальной модуляции.

Тмз в настоящее время остается одним из “спорных” по доказательной базе препаратов в отношении больных ХСН, поскольку сведения о положительных его эффектах черпаются в основном из данных метаанализов и получены на контингенте пациентов с ИБС в качестве основной причины ХСН. В отечественных рекомендациях [2] он отнесен к группе т.н. “дополнительных” препаратов для лечения СН-нФВ и его назначение считается целесообразным в случае сохранения эпизодов стенокардии у больных ишемической ХСН, несмотря на проведение терапии основными препаратами и нитратами. Больным ХСН Тмз назначается редко [8].

Данные литературы относительно влияния Тмз на статус больных СН-нФВ неоднозначны. Госпитализация из-за сердечно-сосудистых заболеваний в исследованиях Fragasso G, et al. [9, 10] ($p=0,08$) и Vitale C, et al. [11] ($p=0,07$) потребовалась при лечении Тмз у больных ХСН значительно реже, чем в группе контроля: были госпитализированы только 7 из 80 пациентов, лечившихся Тмз, тогда как в группе контроля — 17 из 76 больных (отношение шансов (ОШ)=0,43; $p=0,03$). Результаты метаанализа Vitale C, et al. показали, что терапия Тмз имела преимущество в сравнении со стандартной терапией с точки зрения улучшения ФВлж (ОШ=6,46%; $p < 0,0001$), функционального класса ХСН (ОШ=-0,57; $p=0,0003$) и общего времени выполнения физической нагрузки (ОШ=63,75 секунд; $p < 0,0001$) [12-16]. Тем не менее, Winter JL, et al. в исследовании 60 больных неишемической ХСН на фоне терапии Тмз не было зарегистрировано достоверных изменений ФВлж, ТФН и показателей КЖ [17].

Заключение

Таким образом, результаты настоящего исследования демонстрируют, что назначение Тмз больным СН-нФВ неишемической этиологии в дозе 70 мг в сутки дополнительно к базисной терапии способствует уменьшению ангинозного синдрома, улучшению КЖ и увеличению потребления кислорода на фоне физической нагрузки.

Литература

1. Montalescot J, Sechtem U, Stephan A, et al. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013; 34: 2949-3003.
2. National guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure (fourth revision). *Journal Heart Failure* 2013; 14, 7 (81): 379-472. Russian (Национальные рекомендации ОССН, ПКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) Журнал Сердечная Недостаточность 2013; 14, 7 (81): 379-472).
3. Ingwall JS. Energy metabolism in heart failure and remodelling. *Cardiovasc Res* 2009; 81: 412-9.
4. Loiacono F, Alberti L, Lauretta L, et al. Metabolic therapy for heart failure *Recenti Prog Med.* 2014 Jul-Aug; 105(7-8): 288-94.
5. Tsioufis K, Andrikopoulos G, Manolis A. Trimetazidine and cardioprotection: facts and perspectives. *Angiology.* 2015 Mar; 66(3): 204-10.
6. Wang J, Guo T. J Zhejiang Metabolic remodeling in chronic heart failure. *Univ Sci B.* 2013 Aug; 14(8): 688-95.
7. Dedkova EN, Seidlmayer LK, Blatter LA. Mitochondria-mediated cardioprotection by trimetazidine in rabbit heart failure. *J Mol Cell Cardiol.* 2013 Jun; 59: 41-54.
8. Sitnikova MYu, Lesnikova EA, Yurchenko AV. "research Results "the Russian hospital register for chronic heart failure (RUSSian hoSpital Heart Failure Registry — RUS-HFR)" in three subjects of the Russian Federation. Part 1. Stationary phase". *Kardiologija.* 2015; 55,10: 13-21. Russian (Ситникова М. Ю., Ляникова Е. А., Юрченко А. В. "Результаты исследования "Российский госпитальный регистр хронической сердечной недостаточности (RUSSian hoSpital Heart Failure Registry — RUS-HFR)" в трёх субъектах Российской Федерации. Часть 1. Стационарный этап". *Кардиология.* 2015; 55,10: 13-21).
9. Liu F, Yin L, Zhang L, et al. Trimetazidine improves right ventricular function by increasing miR-21 expression. *Int J Mol Med.* 2012 Oct; 30(4): 849-55.
10. Cera M, Salerno A, Fragasso G, et al. Beneficial electrophysiological effects of trimetazidine in patients with postischemic chronic heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2010; 15: 24-30.
11. Rector TS, Cohn JN. Assessment patient outcome with the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire. Reliability and validity during a randomized, double blind, placebo-controlled trial of pimobendan. *American Heart Journal.* 1992; Vol. 124: 4: 1017-24.
12. Fragasso G, Rosano G, Baek SH. Effect of partial fatty acid oxidation inhibition with trimetazidine on mortality and morbidity in heart failure: results from an international multicentre retrospective cohort study. *Int J Cardiol.* 2013 Mar 10; 163(3): 320-5.
13. Vitale C, Wajngaten M, Sposato B, et al. Trimetazidine improves left ventricular function and quality of life in elderly patients with coronary artery disease. *Eur Heart J* 2004; 25: 1814-21.
14. Gunes Y, Guntekin U, Tuncer M, et al. Improved left and right ventricular functions with trimetazidine in patients with heart failure: a tissue Doppler study. *Heart Vessels* 2009; 24: 277-82.
15. Chrusciel P, Rysz J, Banach M. Defining the role of trimetazidine in the treatment of cardiovascular disorders: some insights on its role in heart failure and peripheral artery disease. *Drugs.* 2014 Jun; 74(9): 971-80.
16. Winter JL, Castro PF, Quintana JC. Effects of trimetazidine in nonischemic heart failure: a randomized study. *J Card Fail.* 2014 Mar; 20(3): 149-54.
17. Zhang L, Lu Y, Jiang H, et al. Additional Use of Trimetazidine in Patients With Chronic Heart Failure. A Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 913-22.

КРИОБАЛЛОННАЯ АБЛАЦИЯ В РОССИЙСКИХ ЦЕНТРАХ ИНТЕРВЕНЦИОННОГО ЛЕЧЕНИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ: РЕЗУЛЬТАТЫ ПЕРВОГО НАЦИОНАЛЬНОГО ОПРОСА

Михайлов Е. Н.¹, Лебедев Д. С.¹, Покушалов Е. А.², Давтян К. В.³, Иваницкий Э. А.⁴, Нечепуренко А. А.⁵, Косоногов А. Я.⁶, Колунин Г. В.⁷, Морозов И. А.⁸, Термосесов С. А.⁹, Майков Е. Б.¹⁰, Хомутинин Д. Н.¹¹, Еремин С. А.¹², Майоров И. М.¹³, Романов А. Б.¹⁴, Шабанов В. В.², Шатахцян В. С.³, Цивковский В. Ю.⁴, Пацок А. В.¹, Ревивили А. Ш.¹⁴, Шляхто Е. В.¹

Цель. Результаты криобаллонной абляции (КБА) известны из исследований, проведенных в опытных центрах катетерного лечения фибрилляции предсердий (ФП). В настоящем исследовании приводятся результаты КБА в реальной практике в центрах с различным опытом.

Материал и методы. Среди 62 Российских центров, выполняющих катетерное лечение ФП, в 15 использовалась КБА для изоляции легочных вен в 2010-2014гг. Представители центров были опрошены на предмет детального описания всех выполненных КБА до 10.2014. Разосланный опросник включал 74 пункта касательно опыта центров, характеристик пациентов и процедур абляции, ведения пациентов и осложнений. На втором этапе был разослан опросник касательно деталей развившихся осложнений.

Результаты. Тринадцать центров предоставили полную информацию по всем пациентам, которым проводилась КБА (457 процедур; 94% пароксизмальная ФП; >95% всех КБА в России). Шесть центров были классифицированы как центры с большим опытом катетерного лечения ФП (в среднем 414,2±339,4 абляций ФП/год), и 7 — с меньшим опытом (33,2±34,3 абляций ФП/год). Десять центров предоставили результаты 6/12 месячного наблюдения, и 11 центров — детализацию случаев с осложнениями. Не было статистически значимой разницы в свободе от аритмии у пациентов, пролеченных в обоих типах центров (61,9±10,0 против 61,3±30,4%). Серьезные осложнения развились у 1,5% пациентов (4 тампонады, 2 инсульта и 1 паралич диафрагмального нерва) и были равно распределены между более и менее опытными центрами (1,4% против 2%, P>0,05). Малые неблагоприятные события (сосудистые, транзиторный парез диафрагмального нерва, транзиторное кровохарканье) наблюдались у 37 (8%) пациентов и более часто встречались в более опытных (обучающих) центрах. Общая частота неблагоприятных событий и частота сосудистых событий были выше у пациентов женского пола, чем мужского (12% и 4,9% против 6% и 0%, соответственно; p<0,05).

Заключение. В реальной клинической практике КБА выполняется с приемлемой эффективностью и умеренной частотой развития неблагоприятных событий. В менее опытных центрах по катетерному лечению ФП частота развития серьезных осложнений не отличается от таковой в более опытных центрах. У пациентов женского пола чаще возникают сосудистые осложнения.

Российский кардиологический журнал 2015, 11 (127): 86–91
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-11-86-91>

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, катетерная абляция, криоабляция, криобаллон, результаты, осложнения.

¹ФГБУ Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр Минздрава России им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург; ²ФГБУ Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения им. акад. Е. Н. Мешалкина Минздрава России, Новосибирск; ³ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России, Москва; ⁴ФГБУ Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, Красноярск; ⁵ФГБУ Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, Астрахань; ⁶ГБУЗ НО Городская клиническая больница №5, Нижний Новгород; ⁷Филиал НИИ кардиологии Тюменский кардиологический центр,

Тюмень; ⁸НИИ кардиологии СГМУ им.В.И. Разумовского Минздрава России, Саратов; ⁹ГБУЗ Городская клиническая больница им. В.М. Буянова ДЗМ, Москва; ¹⁰ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России, Москва; ¹¹ГБУЗ ТО Областная клиническая больница №1, Тюмень; ¹²ГБУЗ Республиканская клиническая больница Минздрава Республики Татарстан, Казань; ¹³ГБУЗ Городская клиническая больница им. С. П. Боткина ДЗМ, Москва; ¹⁴ФГБУ НЦССХ им. А. Н. Бакулева Минздрава России, Москва, Россия.

Михайлов Е. Н.* — д.м.н., зав. НИЛ нейромодуляции, доцент кафедры хирургических болезней, Лебедев Д. С. — д.м.н., руководитель НИО аритмологии, профессор кафедры хирургических болезней, Покушалов Е. А. — д.м.н., профессор, руководитель Центра интервенционной кардиологии, зам. директора по научно-экспериментальной работе, Давтян К. В. — д.м.н., зав. отделением интервенционной аритмологии, Иваницкий Э. А. — к.м.н., зав. кардиохирургическим отделением № 2, Нечепуренко А. А. — к.м.н., зав. отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, Косоногов А. Я. — к.м.н., зав. отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, Колунин Г. В. — к.м.н., зав. отделением рентгенхирургических методов диагностики и лечения №2, Морозов И. А. — зав. лабораторией интервенционной аритмологии, Термосесов С. А. — врач, сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения, Майков Е. Б. — д.м.н., с.н.с. отделения клинической электрофизиологии и рентгенхирургических методов лечения нарушений ритма сердца, Хомутинин Д. Н. — к.м.н., врач сердечно-сосудистый хирург отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, Еремин С. А. — зав. отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, Майоров И. М. — к.м.н., зав. отделением хирургического лечения нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, Романов А. Б. — д.м.н., в.н.с. Центра интервенционной кардиологии, Шабанов В. В. — врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению центра интервенционной кардиологии, Шатахцян В. С. — кардиолог отделения интервенционной аритмологии, Цивковский В. Ю. — врач, сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения № 2, Пацок А. В. — м.н.с. НИЛ нейромодуляции, Ревивили А. Ш. — д.м.н., профессор, академик РАН, зам. директора хирургической и интервенционной аритмологии, Шляхто Е. В. — д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор.

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

КБА — криобаллонная абляция, ЛВ — легочная вена, НОАК — новые оральные антикоагулянты, ПТ — предсердная тахикардия, РЧ — радиочастотный ток, ФП — фибрилляция предсердий, ЭКГ — электрокардиограмма.

Рукопись получена 26.10.2015
 Рецензия получена 27.10.2015
 Принята к публикации 03.11.2015

CRYOBALLOON ABLATION IN RUSSIAN SITES OF INTERVENTIONAL ATRIAL FIBRILLATION MANAGEMENT TREATMENT: RESULTS OF THE FIRST NATIONWIDE SURVEY

Mikhailov E. N.¹, Lebedev D. S.¹, Pokushalov E. A.², Davtyan K. V.³, Ivanitsky E. A.⁴, Nechepurenko A. A.⁵, Kosonogov A. Ya.⁶, Kolunin G. V.⁷, Morozov I. A.⁸, Termosov S. A.⁹, Maykov E. B.¹⁰, Khomutinin D. N.¹¹, Eremin S. A.¹², Mayorov I. M.¹³, Romanov A. B.², Shabanov V. V.², Shatachtyan V. S.³, Tsivkovsky V. Yu.⁴, Patsyuk A. V.¹, Revishvili A. Sh.¹⁴, Shlyakhto E. V.¹

Aim. The results of cryoballoon ablation (CBA) are known from the studies performed in the experienced centers of catheter treatment of atrial fibrillation (AF). The current study presents the results of CBA in real practice in centers with various experience

Material and methods. Among 62 Russian sites performing catheter treatment of AF, in 15 the CBA methods were in use to isolate pulmonary veins, in the years 2012–2014. Centers staff were surveyed for the detailed description of all performed CBA till 10.2014. The questionnaire included 74 lines about the centers experience, patients properties and ablation procedures, management of patients and complications. At the second step the questionnaire was used about complications.

Results. Thirteen centers provided full data on all patients with CBA (457 procedures; 94% for paroxysmal AF, >95% CBAs in Russia). Six centers were marked as highly experienced for CBA for AF (mean 414,2±339,4 ablations for AF per year), and 7 — with lesser experience (33,2±34,3 ablations for AF per year). Ten centers provided the results of 6/12 month observation, and 11 centers — detalization of the complications data. there were no statistically significant differences in arrhythmia absence in patients from both types of centers (61,9±10,0 versus 61,3±30,4%). Serious complications developed in 1,5% of patients (4 tamponades, 2 strokes and 1 diaphragm nerve palsy) and were similarly spread among more and less experienced centers (1,4% vs. 2%, p>0,05). Minor adverse events (vascular, transient diaphragm nerve palsy, transient hemoptysis) were found in 37 (8%) patients and were more common in more experienced (teaching) centers. Overall frequency of adverse events and of vascular events was higher in females than males (12% and 4,9% vs. 6% and 0%, resp.; p<0,05).

Conclusion. In the real clinical practice CBA is performed with acceptable efficacy and moderate frequency of adverse events development. In less experienced centers of catheter treatment of AF the prevalence of serious adverse events does not differ from less experienced. Women develop vascular complications more often.

Russ J Cardiol 2015, 11 (127): 86–91

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-11-86-91>

Key words: atrial fibrillation, catheter ablation, cryoablation, cryoballoon, results, complications.

¹Federal Almazov North-West Medical Research Centre of the Ministry of Health, Saint-Petersburg; ²E.N. Meshalkin Novosibirsk Scientific-Research Institute of Circulation Pathology, Novosibirsk; ³National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health, Moscow; ⁴Federal Center of Cardiovascular Surgery, Krasnoyarsk; ⁵Federal Center of Cardiovascular Surgery, Astrakhan; ⁶SBHI NR City Clinical Hospital №5, Nizhny Novgorod; ⁷Filial of SRI of Cardiology Tyumen Cardiological Center, Tyumen; ⁸V. I. Razumovskiy Research Institute of Cardiology of Saratov Medical University, Saratov; ⁹V.M. Buyanov City Clinical Hospital of Healthcare Department of Moscow, Moscow; ¹⁰Russian Cardiological Research and Production Complex of the Ministry of Health, Moscow; ¹¹SBHI TR Regional Clinical Hospital №1, Tyumen; ¹²Republic Clinical Hospital of the MH of Tatarstan Republic, Kazan; ¹³S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow; ¹⁴A.N. Bakulev SCCVS of the Ministry of Health, Moscow, Russia.

Катетерная изоляция легочных вен (ЛВ) в настоящее время является одним из наиболее эффективных методов лечения фибрилляции предсердия (ФП). Криобаллонная абляция (КБА) была разработана с целью достижения циркулярного некроза в устьях ЛВ нанесением одной-двух лечебных аппликаций при размещении баллона в ЛВ [1].

Во всем мире растет количество аритмологических центров, выполняющих катетерные абляции у пациентов с ФП [2]. При этом методы достижения изоляции ЛВ разнятся, длительность обучения врачей и риск осложнений могут значительно отличаться при использовании различных технологий. Для оператора, начинающего интервенционное лечение ФП, возникает проблема выбора технологии изоляции ЛВ, которую он сможет безопасно и эффективно применять в своей практике [3].

Цель данного исследования — описание технических особенностей выполнения и результатов КБА в центрах с большим и малым опытом проведения катетерного лечения ФП.

Материал и методы

В 2010–2014 гг интервенционное лечение ФП выполнялось в 62 российских центрах. Из них в 23 применялась криоабляция для различных видов нару-

шений ритма. При этом 15 центров проводили КБА для изоляции легочных вен у пациентов с ФП. Представителям всех 15 центров было разослано предложение участвовать в национальном исследовании по КБА. Ответ был получен из 14 центров, в которые был направлен основной опросник по процедурам абляции и последующему ведению пациентов. Полностью заполненные опросники были получены из 13 (87%) центров. Дополнительный опросник был направлен в центры, указавшие наличие послеоперационных осложнений (10 центров).

Основной опросник состоял из 8 разделов: 7 вопросов — описание опыта центра в катетерной абляции; 8 — опыт КБА; 28 — техника КБА; 8 — послеоперационное ведение пациентов; 6 — периоперационная антикоагуляция; 3 — эффективность КБА; 9 — осложнения; 5 — характеристика рецидивов и повторные абляции.

Оценка результатов КБА проводилась через 6 месяцев после однократной процедуры абляции. Дополнительный анализ отсутствия рецидивов аритмии через 12 месяцев проводился отдельно, когда информация была доступна. Классификация центров в зависимости от опыта производилась согласно Экспертному соглашению 2012 г [3]. Дополнительно проводилась оценка безопасности и эффективности КБА в центрах с наибольшим опытом лечения ФП (>400 абляций ФП в год).

Таблица 1

Характеристика центров, выполняющих аблации ФП

Номер центра	Всего катетерных аблаций	Всего КБА	Всего аблаций ФП	Аблации ФП/год	Центр с большим опытом
1	12001	109	5232	1011	+
2	1596	71	568	202	+
3	4298	69	1532	411	+
4	3416	55	353	123	+
5	2149	33	284	89	-
6	7434	27	2364	575	+
7	4010	24	1237	161	+
8	2445	18	52	15	-
9	235	13	40	25	-
10	1330	13	16	6	-
11	912	10	217	60	-
12	1750	8	43	3	-
13	128	7	26	12	-
Всего	41704	457	11964	2693	46%

Серьезными осложнениями КБА считались те, при которых были необходимы дополнительные вмешательства, и/или в результате которых удлинялся срок госпитализации пациентов. Другие состояния были классифицированы как малые события.

Статистический анализ. Непрерывные переменные выражены как среднее±стандартное отклонение, сравнивались с помощью Т-теста при нормальном распределении (методом Колмогорова-Смирнова). При ненормальном распределении непрерывные переменные выражены в виде медианы с межквартильным диапазоном (IQR), сравнивались непараметрическими тестами (Манна-Уитни U или Фишера). Категориальные переменные выражены в процентах и абсолютных значениях. Средневзвешенные процентные значения выражены в процентах, взятых из различных общих значений. Анализ проводился с использованием программного обеспечения STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA).

Результаты

Характеристика центров. Более чем 100 аблаций ФП в год проводилось в 6 центрах (медиана 202,6; IQR 142,3-493,4 случаев ФП в год), и эти центры были классифицированы как центры с большим опытом аблации ФП в соответствии с международным соглашением экспертов HRS/EHRA/ECAS 2012г [3]. В остальных 7 центрах выполнялось <100 (медиана 25,7; IQR: 13-89,4) аблаций ФП в год, и они были классифицированы как центры с меньшим опытом (табл. 1). Дополнительно, эффективность и безопасность КБА оценивались в 3 наиболее опытных центрах, проводивших >400 аблаций ФП в год.

Средняя пропорция КБА среди всех процедур аблации ФП была 12,5% (IQR: 4,5-26,9%) в расчете на 1 центр.

Количество РЧ катетерных аблаций ФП увеличилось в 2013/2014гг на 15% при расчете на 1 месяц опера-

ционной активности, в то время как абсолютное число КБА увеличилось на 214%.

Два, не ответивших на опросники, центра были центрами с меньшим опытом лечения ФП. В одном центре было выполнено 6 КБА, в другом <20. Таким образом, в исследование включено 457 процедур КБА (>95% всех КБА, выполненных в России на момент анализа).

Характеристика пациентов. Однократная КБА была выполнена у 457 пациентов (мужчины — 56,3%; средний возраст — 54,8±5,4 лет). У 428 (94%) пациентов ФП была пароксизмальной, у 29 (6%) — персистирующей. У всех пациентов аритмия была рефрактерна к лечению ≥1 антиаритмическим препаратом.

Методика КБА. Ультразвуковой контроль транссептальной пункции рутинно применялся в 10 центрах, только в случаях затрудненного транссептального доступа в 1 центре. При этом в 5 центрах использовалась чреспищеводная эхокардиография, в 4 — внутрисердечная, в 2 — один из методов в зависимости от доступности.

Дополнительный циркулярный диагностический катетер использовался операторами в 8 центрах. Количество транссептальных пункций строго зависело от доступности интегрированного циркулярного катетера Achieve. В тех центрах, где начинали использовать этот катетер, операторы начинали проводить КБА с одной транссептальной пункцией.

Во всех центрах использовался криобаллон Arctic Front (Medtronic, Minneapolis, MN, USA), поскольку до 2015г баллон второго поколения не был доступен в стране. Баллонный катетер вводился в левое предсердие через 14-F управляемый транссептальный интродьюсер (FlexCath, Medtronic, Minneapolis, MN, USA). Среди 13 центров, в 12 использовался баллон диаметром 28 мм, в 1 центре применялся исключительно баллон 23 мм.

Конечной точкой КБА была электрическая изоляция всех ЛВ. Нанесение дополнительных апплика-

ций РЧ током для завершения изоляции ЛВ было отмечено в 4 центрах (у 5,1% (0-23%) пациентов); точечные криоапликации не наносились. Не проводилось линейных аблаций в левом предсердии.

Продолжительность КБА составляла $155,7 \pm 35,7$ мин, время флюороскопии — $27,7 \pm 10,2$ мин. Четыре центра с большим опытом аблаций предоставили информацию о длительности флюороскопии и процедуры КБА для первых 20 и всех последующих процедур: $36,0 \pm 14,5$ против $31,0 \pm 15,8$ мин; и $191,3 \pm 29,5$ против $158,5 \pm 18,9$ мин, соответственно ($p > 0,05$).

Внедрение интегрированного циркулярного катетера Achieve сопровождалось статистически значимым уменьшением времени флюороскопии и общего времени КБА: $29,8 \pm 10,8$ против $26,3 \pm 10,4$ мин; и $165,4 \pm 22,0$ против $141,2 \pm 37,6$ мин ($p < 0,05$).

Подходы к антикоагулянтной терапии пациентов в периоперационном периоде были смешанными в 12 центрах; операторы использовали мост-антикоагуляцию низкомолекулярным гепарином в 10 центрах, непрерывную антикоагуляцию варфарином — в 6. Периоперационная антикоагуляция с новыми оральными антикоагулянтами (НОАК) была использована в 11 центрах: дабигатран отменялся за 12-48 ч до КБА, ривароксабан — за 12-24 ч. В одном центре использовалась исключительно непрерывная терапия варфарином.

Послеоперационное ведение. Длительность госпитализации составляла 3 дня (IQR: 3-4). Регулярное наблюдение за пациентами осуществлялось в 11 центрах. Рецидивы аритмии документировались с помощью ЭКГ и Холтеровского мониторирования (каждые 1-6 месяцев) в 11 центрах; имплантация подкожного ЭКГ-монитора проводилась в 2 центрах (у 60% и 13% пациентов). Регулярные визиты пациентов были организованы в 7 центрах, в 9 центрах осуществлялись дополнительные звонки пациентам (каждые 3, 6 или 12 месяцев).

В 10 центрах была доступна информация о 6-месячном наблюдении, отсутствие рецидивов аритмии наблюдалось у 63,9% пациентов с пароксизмальной ФП (без антиаритмических препаратов), с учетом 3-месячного слепого периода. КБА при персистирующей ФП выполнялась в 2 центрах, свобода от аритмии наблюдалась в 50% и 66,7% случаев.

Шесть центров предоставили результаты наблюдения ≥ 1 года, отсутствие аритмии наблюдалось у 64,1% (50-75,8%) пациентов. В одном из 2х центров, где имплантировались подкожные ЭКГ-мониторы, свобода от аритмии составила 66% через 1 год.

Ритмичные предсердные тахикардии (ПТ) в качестве рецидива были отмечены у 18 (4%) пациентов. У 11 (2,4%) пациентов ПТ была в конечном итоге определена как типичное трепетание. Левопредсердные ПТ были документированы у 6 (1,3%) пациентов, у 1 (0,2%) из них это была макро re-entry ПТ.

Повторные аблации были выполнены у 25 пациентов (7,1% пациентов из 12 центров); во всех случаях повторная изоляция ЛВ выполнялась РЧ-током.

Нежелательные события, связанные с КБА. Серьезные осложнения возникли у 7 (1,5%) пациентов. Тампонада сердца развилась у 4 пациентов, во всех случаях было выполнено чрескожное дренирование перикардиальной полости. Ишемический инсульт развился у 2 пациентов: у одного пациента отмечался полный регресс симптоматики, в другом случае наблюдалось только частичное восстановление. Персистирующий парез правого диафрагмального нерва (> 6 месяцев) был отмечен только в 1 случае. Не было отмечено развития предсердно-пищеводной фистулы или летальных случаев в течение 60 дней.

Малые нежелательные события возникли у 37 (8%) пациентов (табл. 2). У 5 пациентов с кровохарканьем симптомы спонтанно регрессировали в течение 2 суток; не было выявлено специфической причины этого осложнения.

Общее количество нежелательных событий было выше у женщин, чем у мужчин (12% против 4,9%; $p < 0,05$), в основном за счет более высокой частоты малых нежелательных явлений в местах сосудистого доступа.

КБА в центрах с большим и меньшим опытом интервенционного лечения ФП. Средний процент криобаллонных процедур (среди всех типов аблации ФП) был выше в центрах с меньшим опытом. В центрах с большим опытом преобладали пациенты мужского пола. Не было найдено существенного отличия в частоте рутинного использования ультразвукового контроля, средней длительности флюороскопии, общей продолжительности процедур.

Свобода от рецидивов аритмии была сопоставима между центрами с большим и меньшим опытом катетерных аблаций ФП.

Частота развития серьезных осложнений была сопоставима между более и менее опытными центрами. Малые нежелательные события более часто встречались в более опытных центрах. Не было обнаружено различий в частоте возникновения конкретных осложнений между группами (табл. 2).

В трех наиболее опытных центрах лечения ФП (> 400 случаев ФП в год; всего 205 КБА), эффективность и частота развития осложнений не различались с таковыми в центрах с меньшим опытом (68,9% и 2,4%, соответственно, $p > 0,05$). Однако малые нежелательные события были отмечены в большем проценте случаев (8,3%; $p = 0,04$).

Обсуждение

В менее опытных центрах интервенционного лечения ФП, где операторы обладают опытом проведения более простых катетерных вмешательств, КБА является безопасной процедурой с эффективностью, сопоставимой с результатами лечения ФП в центрах с большим опытом аблации ФП.

Таблица 2

Характеристика результатов аблации в центрах с большим и малым опытом

Параметр	Всего	Центры с большим опытом, N=6	Центры с меньшим опытом, N=7	p
Средний опыт центров, лет	9,8±5,7	9,7±4,2	10,9±6,3	0,7
Медиана общего числа аблаций	2149 (IQR: 1330-4010)	4010 (IQR: 2782,5-5866)	1750 (IQR: 912-2445)	0,008
Медиана аблаций в год	266,7 (IQR: 97,1-569,3)	569,3 (IQR: 266,7-842,8)	114 (IQR: 78,3-267,3)	0,005
Опыт выполнения аблаций ФП, лет	5 (IQR: 4-8)	6 (IQR: 5-10,5)	5 (IQR: 4-8)	0,05
Медиана аблаций ФП	284 (IQR: 43-1237)	1237 (IQR: 460,5-1948,5)	52 (IQR: 40-284)	0,001
Медиана количества аблаций ФП в год	89,4 (IQR: 15-202,6)	202,6 (IQR: 142,3-493,4)	25,7 (IQR: 13-89,4)	0,001
Среднее число КБА	35,2±29,0	59,1±31,7	14,6±8,9	0,004
Процент КБА среди всех аблаций ФП	12,5% (IQR: 4,5-26,9)	4,5% (IQR: 2-12)	18,6% (IQR: 4,6-13)	0,01
Средний возраст, лет	54,8±5,4	53,6±2,3	55,9±7,1	0,46
Пол, % мужчин	56,3%	62,8%	50,8%	0,002
Использование Эхо-контроля, число центров	10	4	6	1,0
Вид антикоагуляции, число центров				
Варфарин без отмены	6	2	4	0,59
Мост-антикоагуляция	10	5	5	1,0
НОАК	11	5	6	1,0
Время флюороскопии, мин	27,7±10,2	24,6±9,9	33,8±9,5	0,34
Длительность процедуры, мин	155,7±35,7	154,5±28,4	156,8±44,8	0,91
Дополнительные РЧ-аппликации, центры	4	3	1	0,19
Эффективность через 6 месяцев	63,9%	64,6%	60,8%	0,96
Серьезные осложнения	7 (1,5%)	5 (1,4%)	2 (2,0%)	0,66
Тампонада сердца	4 (0,87%)	3 (0,84%)	1 (0,98%)	1,0
Инсульт	2 (0,4%)	2 (0,56%)	0	1,0
Парез диафрагмального нерва	1 (0,2%)	0	1 (0,98%)	1,0
Малые нежелательные явления	37 (8%)	35 (9,9%)	2 (2,0%)	0,007
Перикардиальный выпот	1 (0,2%)	1 (0,28%)	0	1,0
Транзиторная дисфункция диафрагмального нерва	23 (5%)	21 (5,9%)	2	0,08
Сосудистые осложнения	8 (1,8%)	8 (2,2%)	0	0,21
– АВ-фистула	3 (0,65%)	3 (0,84%)	0	1,0
– Ложная аневризма	5 (1%)	5 (1,4%)	0	0,59
Транзиторное кровохаркание	5 (1%)	5 (1,4%)	0	0,59
Общее число нежелательных событий	44 (9,6%)	40 (11,3%)	4 (3,9%)	0,03

Методика КБА. В нашем исследовании показано, что количество КБА возрастает, особенно в центрах, только начинающих интервенционное лечение ФП. Сходные показатели роста процедур КБА были продемонстрированы в немецком национальном регистре аблации ФП [4].

Как и в других работах, в нашем исследовании показано, что КБА обладает короткой “кривой обучения”, и обычно необходимо 20-50 процедур для достижения фазы “плато” [5]. В настоящем исследовании не было выявлено значимого сокращения длительности флюороскопии и общего времени процедуры после первых КБА, наиболее вероятно по той причине, что немногие центры имели опыт более 50 процедур. Однако было показано, что использование интегрированного диагностического циркулярного катетера было ассоциировано со значительным сокращением этих показателей, что также отражено и в предыдущих работах [6].

Длительность флюороскопии и общая продолжительность процедуры были меньшими, чем в предыдущих

исследованиях [1, 7, 8]. Предполагается, что персональный опыт операторов в более простых катетерных вмешательствах мог играть в этом существенную роль.

Методы антикоагуляции в периоперационном периоде были смешанными в большинстве центров и зависели от типа антикоагулянта, принимаемого пациентом до проведения аблации. Мы не обладали информацией о конкретных схемах антикоагуляции у пациентов с тампонадой сердца или сосудистыми осложнениями. В предыдущих работах было показано, что частота развития таких осложнений была сопоставима у пациентов с терапией варфарином и НОАК [9].

Эффективность КБА. Эффективность КБА была немного ниже, чем в некоторых других исследованиях [1, 4, 7]. Мы предполагаем, что это может быть связано с тем, что в настоящий проект были включены все процедуры КБА, выполненные центрами, в том числе самые первые. Другим немаловажным фактом является то, что применялся исключительно баллон первого поколения.

Два центра представили результаты КБА у пациентов с персистирующей ФП, эта форма аритмии была представлена всего у 6% пациентов, поэтому не проводилось сопоставление эффективности лечения с пароксизмальной ФП.

Ритмичные ПТ в качестве рецидива после КБА были обнаружены только у 4% пациентов, макро re-entry в левом предсердии при этом было документировано у 1 пациента. Низкая частота возникновения ПТ и re-entry аритмий после КБА была также обнаружена и в прежних работах [7, 10].

Важно отметить, что результаты нашего исследования отражают опыт применения только баллонов первого поколения. В настоящее время во многих странах стали доступны баллоны второго поколения, было опубликовано несколько исследований, сравнивающих эффективность применения устройств первого и второго поколений [11]. Мы считаем, что поскольку все центры применяли баллон только одного типа, исследование является гомогенным, и результаты его более воспроизводимы.

Нежелательные события, связанные с КБА. В центрах с меньшим опытом аблации ФП предварительный личный опыт операторов в простых катетерных вмешательствах был значительным (>1000 вмешательств у ряда операторов). Таким образом, результаты данного исследования необходимо интерпретировать с учетом опыта сосудистого доступа и внутрисердечных манипуляций у большинства операторов.

Тампонада сердца возникла в 0,87% случаев, это является небольшой частотой развития данного осложнения [12]. Возможно, что низкая частота развития тампонады объясняется использованием ультразвукового контроля транссептальной пункции в 61% центров. Также представляется, что риск перфорации сердца при КБА может быть ниже, чем при РЧ аблации в левом предсердии, поскольку замораживание ткани не вызывает разрыва ткани, что случается при перегреве. В многоцентровом исследовании аблации ФП было пока-

зано, что значительная часть перфораций происходила во время РЧ аппликации в левом предсердии [12].

У пациентов с кровохарканьем не было найдено конкретной причины этого осложнения. Описано несколько случаев подобного осложнения КБА, авторы предложили следующие возможные причины: повреждение ткани легкого при раскрытии баллона дистально в ЛВ, прямое повреждение легкого проводником, инфаркт легкого из-за острой окклюзии ЛВ баллоном [13].

В нашем исследовании отмечена низкая частота персистирующего пареза диафрагмального нерва, наиболее вероятно по причине почти исключительного применения 28-мм баллона и тщательного контроля за сокращением диафрагмы во время аблации всеми операторами. В других работах была показана большая частота развития парезов при использовании 23-мм баллонов и баллонов нового поколения [5, 11].

Более высокая частота развития малых нежелательных событий в опытных центрах может частично объясняться тем, что в центрах с меньшим опытом аблаций ФП сосудистый доступ в основном осуществлялся самими операторами (со значительным опытом более простых вмешательств). А в опытных центрах сосудистый доступ в основном проводился врачами, проходящими обучение. Более опытные центры были в основном учреждениями постдипломного образования.

Нами показано, что женский пол может быть ассоциирован с большим риском развития малых сосудистых осложнений. Не было найдено гендерных различий в частоте возникновения серьезных осложнений.

Заключение

КБА может безопасно проводиться в центрах с небольшим опытом интервенционного лечения ФП без значительного снижения эффективности лечения.

Благодарности. Авторы выражают благодарность врачам Е. Б. Кропоткину, А. В. Павлову, И. М. Хамнагадаеву, И. И. Ильичу за помощь в подготовке материала.

Литература

1. Packer DL, Kowal RC, Wheelan KR, et al. Cryoballoon ablation of pulmonary veins for paroxysmal atrial fibrillation: first results of the North American Arctic Front (STOP AF) pivotal trial. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61(16): 1713-23.
2. Deshmukh A, Patel NJ, Pant S, et al. In-hospital complications associated with catheter ablation of atrial fibrillation in the United States between 2000 and 2010: analysis of 93801 procedures. *Circulation* 2013; 128(19): 2104-12.
3. Calkins H, Kuck KH, Cappato R, et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. *Europace* 2012; 14(4): 528-606.
4. Schmidt M, Dorwarth U, Andresen D, et al. Cryoballoon versus RF ablation in paroxysmal atrial fibrillation: results from the German Ablation Registry. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2014; 25(1): 1-7.
5. Wójcik M, Berkowitsch A, Greis H, et al. Learning curve in cryoballoon ablation of atrial fibrillation: eight-year experience. *Circ J* 2014; 78(7): 1612-8.
6. Peyrol M, Sbragia P, Quatre A, et al. Reduction of procedure duration and radiation exposure with a dedicated inner lumen mapping catheter during pulmonary vein cryoablation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2013; 36(1): 24-30.
7. Neumann T, Vogt J, Schumacher B, et al. Circumferential pulmonary vein isolation with the cryoballoon technique results from a prospective 3-center study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52(4): 273-8.
8. Lebedev DS, Mikhailov EN, Orshanskaya VS, et al. Cryoballoon ablation for pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation. *Kardiologiya* 2012; 4: 38-48. Russian (Лебедев ДС, Михайлов ЕН, Оршанская ВС, и др. Криобаллонная абляция для изоляции легочных вен у пациентов с фибрилляцией предсердий. *Кардиология* 2012; 4: 38-48).
9. Bin Abdulhak AA, Khan AR, Tleyjeh IM, et al. Safety and efficacy of interrupted dabigatran for peri-procedural anticoagulation in catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Europace* 2013; 15(10): 1412-20.
10. Mikhailov EN, Bhagwandien R, Janse PA, et al. Regular atrial tachycardias developing after cryoballoon pulmonary vein isolation: incidence, characteristics, and predictors. *Europace* 2013; 15(12): 1710-7.
11. Cicotte G, Ottaviano L, de Asmundis C, et al. Pulmonary vein isolation as index procedure for persistent atrial fibrillation: one-year clinical outcome after ablation using the second-generation cryoballoon. *Heart Rhythm* 2015; 12(1): 60-6.
12. Michowitz Y, Rahkovich M, Oral H, et al. Effects of sex on the incidence of cardiac tamponade after catheter ablation of atrial fibrillation: results from a worldwide survey in 34943 atrial fibrillation ablation procedures. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014; 7(2): 274-80.
13. Bhagwandien R, Van Belle Y, de Groot N, et al. Hemoptysis after pulmonary vein isolation with a cryoballoon: an analysis of the potential etiology. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011; 22(9): 1067-9.

УСКОРЕННЫЙ ИДИОВЕНТРИКУЛЯРНЫЙ РИТМ: ИСТОРИЯ ИЗУЧЕНИЯ

Трешкур Т. В., Чмелевский М. П., Цуринова Е. А.

Ускоренный идиовентрикулярный ритм — желудочковый ритм, состоящий из трех или более последовательных мономорфных (или полиморфных) комплексов. Он может регистрироваться у пациентов со структурными заболеваниями сердца, реже — у пациентов с совершенно нормальным сердцем, встречается у спортсменов и детей. Идиовентрикулярный ритм наблюдается при остром инфаркте миокарда, во время реперфузии, под влиянием ряда лекарственных средств.

В статье приведен обзор литературных сведений, которые привели к идентификации этой, заслуживающей внимания, желудочковой аритмии.

Российский кардиологический журнал 2015, 11 (127): 92–97<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-11-92-97>

Ключевые слова: ускоренный идиовентрикулярный ритм, желудочковый эктопический ритм, желудочковые эктопические центры/комплексы.

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

Трешкур Т. В.* — к. м. н., доцент кафедры внутренних болезней, заведующая НИЛ электрокардиологии, Чмелевский М. П. — с. н. с., Цуринова Е. А. — н. с.

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

АВ — атриовентрикулярный, АВУ — атриовентрикулярный узел, ВНС — вегетативная нервная система, ЖТ — желудочковая тахикардия, ЖЭК — желудочковый эктопический комплекс, ОИМ — острый инфаркт миокарда, СУ — синусовый узел, УИР — ускоренный идиовентрикулярный ритм.

Рукопись получена 05.03.2015

Рецензия получена 07.03.2015

Принята к публикации 14.03.2015

ACCELERATED IDIOVENTRICULAR RHYTHM: HISTORY OF RESEARCH

Treshkur T. V., Chmelevsky M. P., Tsurinova E. A.

Accelerated idioventricular rhythm is a ventricular rhythm consisting of three or more consequent mono- or polymorphic complexes. It might be registered in patients with structural heart diseases, rarer in completely normal heart, might be found in sportsmen and children. Idioventricular rhythm might be seen in myocardial infarction, in reperfusion and under medications influence.

The article focuses on the literature data that led to identification of this important ventricular arrhythmia.

Russ J Cardiol 2015, 11 (127): 92–97<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-11-92-97>

Key words: accelerated idioventricular rhythm, ventricular ectopic rhythm, ventricular ectopic centers/beats.

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

Прежде, чем дать историческое обозрение этой интересной аритмологической проблемы, следует отметить, что и в нашей стране и за рубежом, наиболее полными были и остаются обзоры по ускоренным идиовентрикулярным ритмам (УИР), данные в публикациях проф. М. С. Кушаковского [1–6]. Его точка зрения основывалась как на богатом собственном опыте, так и на доказанных фактах современной электрофизиологии. Макс Соломонович считал “мудростью” природы, что помимо главного или доминантного водителя ритма сердца — синоатриального узла (СУ), природа позаботилась и о наличии резервных (второстепенных) очагов пейсмекерной активности, находящихся в определенной иерархической зависимости. Преобладание СУ над остальными водителями ритма, рассеянными в проводящей системе сердца, обеспечивается, прежде всего, присутствием ему более высоким уровнем автоматизма (скоростью спонтанной диастолической деполяризации), что приводит к опережающей разрядке латентных

водителей ритма. Другой фактор, способствующий осуществлению ведущей роли СУ — сверхчастое подавление (overdrive suppression) скрытых пейсмекеров, их спонтанной активности после разрядки импульсами СУ [4]. Было принято считать, что резервные пейсмекеры составляют компенсаторную систему выскальзывания, функция которой, главным образом, “защищать” сердце от асистолии при угнетении автоматизма СУ и/или при нарушении проведения синусового импульса от предсердий к желудочкам. Появление медленных выскальзывающих комплексов или ритмов связывали с преходящим временным высвобождением из-под контроля СУ латентных центров автоматизма, расположенных в различных отделах сердца. Эти водители ритма по своей природе так же, как и СУ, являются автоматическими. Считается закономерным, что при дисфункции СУ начинает работать атриовентрикулярный (АВ) узел (АВУ) — водитель ритма II порядка. Менее логичным при сохранном АВУ представлялось

проявление активности водителя ритма III порядка, желудочкового, за исключением случаев дистальной локализации полной АВ блокады [7]. Такое явление М. С. Кушаковский считал “немотивированным” усилением автоматизма подчиненных центров. Необходимо отметить, что представления об УИР за последнее десятилетие существенно не изменились, а многие вопросы так и остались нерешенными. Публикации во всем мире носят единичный и не систематизированный характер. Единодушно отмечается, что достоверная распространенность УИР не известна, не существует расовых предпочтений, он встречается одинаково часто как у мужчин, так и у женщин.

Накопив собственный опыт по данной проблеме, мы считаем полезным привести развернутый литературный обзор по “векам” истории изучения УИР, предвзято дальнейшее изложение этой, по-прежнему актуальной, темы.

Хронология публикаций, внесших вклад в изучение идиовентрикулярных ритмов

В работе Shapiro E, известного историка электрокардиологии и аритмологии, мы встретили упоминание о первой ЭКГ с УИР, данное Lewis T, и приведенное им в книге “Mechanism and graphic registration of the heart beat” (1925г). Несмотря на то, что, по мнению профессора Shapiro E, Lewis T не удалось описать УИР как независимую аритмию, этот важный момент нельзя обойти вниманием [8]. Lewis T считается пионером британской кардиологии, а его книга, посвященная Уиллему Эйнтховену — первой книгой по электрокардиографии. Grimm W, Marchlinski FE в своей публикации полагают, что Lewis T впервые описал УИР еще раньше — в 1910г [9]. Термин УИР, принятый и в настоящее время, предложили в 1966г Mariot HJ и Menendez MM [10]. В 1967г Dessertene F, приведя пример УИР, назвал его “медленной желудочковой тахикардией” [11]. В 1969г Castellanos A также использовал этот термин для описания клинического случая с УИР при остром инфаркте миокарда [12]. Rothfeld EL и Zucker IR в 1974г привели пример полиморфного УИР и обозначили его как “мультиформный ускоренный идиовентрикулярный ритм” [13]. В 1975г Castellanos A, et al. сообщили об УИР из двух различных фокусов, дав ему название “двойной эктопический ускоренный желудочковый ритм” [14]. Тремя годами позже, в 1978г Sclarowski S опубликовал два клинических наблюдения с полиморфными УИР в J. Electrocardiology [15]. Однако раскрыть истинную природу полиморфности идиовентрикулярного ритма еще никто не смог.

Относительно механизма аритмогенеза УИР из литературы известно следующее. Еще в 1969г Castellanos A, et al. убедительно показали, что основной электрофизиологический механизм возникновения УИР — это аномальный кальций-зависимый

автоматизм, который связан с 4-й фазой потенциала действия (спонтанной диастолической деполяризацией) [12]. В 1976г Hasin Y и Rogel S подтвердили автоматическую теорию УИР, принятую большинством исследователей и в настоящее время. Они также указали, что Ca^{2+} — зависимая медленная диастолическая деполяризация может быть механизмом, приводящим к возникновению неустойчивых желудочковых аритмий, которые часто наблюдали при ОИМ [16]. Однако нельзя игнорировать существующее до сих пор мнение, что в основе УИР могут лежать и триггерные механизмы, зависящие от задержанных постдеполяризаций [17]. К тому же считается доказанным, что появление УИР при дигиталисной интоксикации связано именно с триггерной активностью [18].

Самое большое число публикаций касается описаний различных случаев УИР при ОИМ. Так, Spann J, et al. еще в 1964г (цит. по Кушаковскому М. С.) наблюдали УИР при инфаркте задненижней локализации [4]. Наиболее частое выявление УИР именно при задней локализации подтвердили Томов Л. и Томов И. в 1979г [19], а также и Riera AR, et al. в 2010г, обобщив литературные данные за большой промежуток времени [20]. В 1977г Domenech LJ, et al. первыми продемонстрировали одновременное сосуществование пароксизмальной желудочковой тахикардии (ЖТ) и УИР во время ОИМ у одного и того же больного [21]. М. С. Кушаковский и Н. Б. Журавлева в 1983г подтвердили, что сочетание УИР и ЖТ нередко встречается у больных инфарктом миокарда, но переход УИР в фибрилляцию желудочков был зарегистрирован ими лишь в единичных случаях [1]. Это, в свою очередь, согласовывалось с мнением Мазура Н. А. и Света С. А. о доброкачественном течении УИР при ОИМ [22]. Ряд сообщений, так или иначе, имеют непосредственное отношение к ишемическим событиям. Кушаковский М. С. и Трешкур Т. В. в 1994г описали клинический случай, в котором УИР был зафиксирован у больного с ОИМ на фоне асистолии в момент его клинической смерти. Характерно, что у этого пациента при ретроспективном анализе ЭКГ последних 2-х лет на фоне синусового ритма регистрировались частые одиночные и парные парасистолические желудочковые эктопические комплексы (ЖЭК), которые имели форму QRST, аналогичную УИР в момент клинической смерти [3]. Это свидетельствовало о потенциальной возможности эктопических желудочковых центров проявлять свою активность в разных ситуациях. Tsai MS, et al. в 2007г сообщили о возникновении УИР у пациента, выжившего после остановки сердца, который, по их мнению, ассоциировался с постреанимационным периодом [23].

В 1950г Harris AS был первым, кто в экспериментальной работе идентифицировал УИР, ассоцииро-

ванный с ишемией и реперфузией. Он наблюдал этот ритм, пережимая правую коронарную артерию у экспериментального животного. Harris AS определил желудочковое происхождение этого ритма, описав его как ритм, который функционирует по правилам АВ диссоциации — т.е. может быть более частым, чем синусовый, а может подавляться учатившимся синусовым ритмом [24]. Позже появились сообщения о том, что возникновение УИР в острую фазу инфаркта миокарда при лечении тромболитиками свидетельствует именно о реперфузии заинтересованного сосуда [25]. С наступлением эры тромболитика появилось мнение, что УИР даже может выступать в качестве маркера реперфузии [26]. Однако в 2005г Bonnemeier H, et al. с уверенностью констатировали, что УИР не является специфическим маркером реперфузии при тромболитике во время ОИМ, так как появление его не позволяет определить произошла полная или неполная реперфузия [27]. Osmancik PP, et al. в 2008г подтвердили, что появление УИР имеет ограниченное значение как критерий реперфузии, но как дополнительный критерий при нормализации сегмента ST, повышает её вероятность [28]. Возможно, окончательное решение проблемы будет связано с данными Terkelsen CJ о том, что у пациентов, прошедших первичную чрескожную коронарную интервенцию, УИР является маркером восстановления кровотока в окклюзированной артерии, но не обязательно — маркером полной реперфузии [29]. Пациента с текущим ОИМ и на фоне реперфузии, у которого возник УИР, описали Hoffman I, Zolnick MR и Bunn C [30]. Интересно, что возникновение у него транзиторной блокады левой ножки пучка Гиса приводило к парадоксальному сужению QRS комплексов УИР.

В отношении прогностической значимости УИР большинство авторов достаточно единодушны, считая, что в целом УИР существенно не влияет на летальность при любых заболеваниях, а также при их отсутствии. Так, Martinez-Lopez JJ в 1993г предложил даже термин “доброкачественный ритм” для описания УИР, имея в виду его благоприятный прогноз. Однако этот термин не был одобрен кардиологическим обществом и в настоящее время совсем не используется [31]. В 2000г Grimm, et al. наблюдали за группой пациентов с идиопатической кардиомиопатией и показали, что наличие у них УИР не ухудшало долгосрочный прогноз [32]. В 2005г Bonnemeier H, et al. подтвердили, что наличие УИР не ухудшает как краткосрочный, так и долговременный прогноз у пациентов с реперфузией миокарда [27]. Тем не менее, в очень маленьком ретроспективном исследовании, проведенном Tsai MS, et al. в 2007г, было показано, что УИР ассоциировался с уменьшением выживаемости в первые семь дней у пациентов, прошедших реанимацию [23]. А вот летальность у боль-

ных, имеющих и не имеющих УИР после реваскуляризации, оказалась одинаковой [27, 33].

Роль различных фармакологических препаратов как в индукции УИР, так и в его устранении, также удастся проследить лишь в единичных случаях и клинических примерах. Объединив эти данные, можно констатировать, что еще в 80-х гг прошлого столетия появилась серия публикаций о случаях возникновения УИР на фоне дигиталисной интоксикации [18, 34-36]. Есть сведения о гиперкалиемии, как причине появления УИР [19]. В ряде работ приведены данные о воздействии атропина на функционирование УИР. Так, Scheinman MM, et al. в 1975г описали эпизод подавления атропином УИР при ОИМ [37]. В то же время, в одной из публикаций был продемонстрирован случай, связанный, напротив, с индукцией парасистолического УИР внутривенным введением 1,00,1% атропина сульфата у пациента с подозрением на дисфункцию СА узла. У пациента регистрировался редкий синусовый ритм с желудочковой бигеминией. Ситуация была интересна не только появлением УИР на фоне действия атропина. Несмотря на то, что атропин способствовал учащению синусового ритма, помимо УИР у пациента одновременно возник и АВ узловой ритм. УИР, как и узловой, функционировали с еще большей частотой, чем синусовый ритм. Такое тройное ритмовождение сопровождалось активной АВ диссоциацией. При этом знаменательно было и то, что форма преждевременных одиночных ЖЭК и комплексов УИР были идентичны [3]. Basu D и Scheinman MM сообщили об устойчивой форме УИР у пожилого пациента с нижним ОИМ, успешно купировав его внутривенным введением прокаинамида [38]. В 1983г Sclarovsky S, et al. продемонстрировали эффективность верапамила в устранении УИР [39]. А совсем недавно Riera AR сообщил об УИР, зарегистрированном у 23-х летнего пациента без заболевания сердца, который получал азитромицин по поводу инфекции верхних дыхательных путей [20].

УИР описывался в связи с проявлением интоксикации различными препаратами. Так, Jonsson S отметил связь возникновения УИР с употреблением кокаина [40], а Marret E, et al. доложили о случае УИР, связанном с интоксикацией десфлураном [41]. Позже было сообщено о появлении УИР при интоксикации аконитином [42]. Chhabra A, et al. опубликовали данные об УИР, зарегистрированном во время ингаляции галотана (фторотан) при введении в наркоз ребенка с врожденной катарактой [43]. В случае, опубликованном Sorgente A, et al., парасистолический УИР возник под влиянием внутривенного введения аймалина во время выполнения диагностического теста для исключения синдрома Бругада [44]. В экспериментальных исследованиях появление УИР Moroz VM и Lipnitskii TN связали с нарушением электролитного баланса [45].

Заболевания, на фоне которых исследователи регистрировали ускоренные желудочковые ритмы, также упоминаются в немногочисленных и разрозненных публикациях. Речь уже шла об ИБС, когда УИР ассоциировался как непосредственно с ОИМ, так и с реанимационным периодом и с реперфузией. Кроме того, есть сообщения о связи УИР с дилатационной кардиомиопатией [32], миокардитом, хроническими бронхолегочными заболеваниями [4]. В 1988г в литературе был приведен случай УИР из инфундибулярного отдела правого желудочка у пациента с подтвержденной аритмогенной дисплазией правого желудочка [46]. Hsu, et al. зарегистрировали УИР у пациента с болезнью Вuerger (также известной как облитерирующий тромбангиит) и текущим инфарктом миокарда, о чем сообщили в 2008г [47]. Недавно Elizari MV, et al. (2015) представили клинический случай 82-х летнего пациента, у которого регистрировался УИР с морфологией полной блокады левой ножки пучка Гиса на фоне собственной полной блокады правой ножки пучка Гиса. В сливных комплексах выявлялась элевация ST-T, характерная для синдрома Бругада. Авторы делают вывод, что полная блокада правой ножки пучка Гиса может скрывать проявления феномена Бругада [48].

Ряд публикаций об УИР касаются детского возраста. В 1981г Bernard Y с сотрудниками описали УИР у педиатрических пациентов, особо отметив доброкачественное течение этой аритмии в данной популяции [49]. Nakagawa M, et al. регистрировали УИР у новорожденных с различными врожденными заболеваниями сердца [50]. Есть сообщения об обнаружении УИР у новорожденных без заболеваний сердца [51, 52]. Результаты проспективных наблюдений показали, что наличие идиовентрикулярного ритма не влияет на долгосрочный прогноз у детей [50, 52, 53].

Относительно недавно Nonarbakhsh S, et al. (2013) сообщили об УИР у пациентки с синдромом Эйзенбергера и врожденным дефектом МЖП, которая жаловалась на частые приступы сердцебиения. Было детектирован УИР с частотой 85-110 в 1 мин, толерантный к лечению препаратами и ведущий к развитию устойчивой ЖТ. Источник аритмии был обнаружен в нижней части дефекта МЖП в области волокон Пуркинье и был успешно аблирован [54].

Неоднократно сообщалось о появлении УИР у молодых людей без структурных изменений в сердце. В 1987г Chiale PA, et al. выявили УИР у молодого пациента с отсутствием заболевания сердца [56]. Периодически появляются сообщения об УИР, зарегистрированных у здоровых людей [57-59].

Как известно, участие вегетативной нервной системы (ВНС) в желудочковом аритмогенезе признается многими исследователями [60, 61, 64], приводятся данные о вегетативных влияниях и на работу

УИР [3, 61-64]. Учитывая влияния ВНС на эктопические очаги в желудочках, Kinoshita S стал применять вагусную стимуляцию, целью которой было отличить желудочковую экстрасистолию от парасистолии. По его мнению, при стимуляции синокаротидной зоны в случае появления УИР исходную желудочковую аритмию можно было считать парасистолической природы [63]. В отличие от Kinoshita S, в своей диссертационной работе Капанадзе С. Т. в 1998г, проведя анализ variability сердечного ритма непосредственно перед возникновением УИР, уточнила, что парасистолические желудочковые ритмы могут быть вызваны как гиперсимпатикотонией (при физической нагрузке), так и повышением вагусной активности (в вагусные фазы пробы Вальсальвы) [64]. Вишняков и соавт. в 2004г опубликовали случай идиопатического УИР, индуцированного вагусной активностью [65]. Результаты работы Vonnemeier H, et al. в 2005г, подтвердив связь между УИР и нарушением баланса ВНС, показали, что УИР ассоциировался как с увеличением парасимпатических влияний, так и со снижением симпатических. В то же время авторы предполагают, что ускорение независимого эктопического фокусного очага во время физической нагрузки четко указывает, что этот эктопический фокус находится под влиянием ВНС [27]. В этой связи можно добавить — частота УИР может меняться в зависимости от клинической ситуации, т.е. влияния ВНС могут быть самыми различными. Было замечено, что УИР могут как замедляться, так и учащаться, а также как появляться, так и исчезать во время проведения нагрузочных проб [61, 62, 64, 66].

Есть наблюдения об УИР у спортсменов. Еще 1987г Трешкур Т. В. и Климанцев С. А. отметили, что у молодых спортсменов можно было заметить появление бессимптомных эпизодов УИР на фоне синусовой брадикардии, которые во время физической нагрузки исчезали [66]. Nazir JM, et al. подтвердили возможность существования УИР у элитных атлетов, также связав аритмию с гиперваготонией [67].

В 2004г Dulac Y, et al. впервые опубликовали случай УИР у беременной женщины [68]. В 2014г Цуринова Е. А. и соавт. описали уже 7 случаев доброкачественного течения УИР в различные сроки беременности у пациенток без структурных изменений сердца, которые благополучно родили через естественные родовые пути [69].

В отношении необходимости лечения УИР в литературных источниках сведений мало. Chen M, et al. сообщили о 8 пациентах с идиопатическими УИР, у 5 из которых с помощью функциональных проб (с ФН, ментальных тестов и внутривенного введения изопrenalина) была спровоцирована ЖТ. Это послужило показанием к РЧА, которая была успешно выполнена [70].

Заключение

Несмотря на то, что первому описанию УИР будет без малого сто лет, полного и развернутого обзора данных литературы до сих пор на страницах печати не было. Тем не менее, собрав результаты публикаций об этой желудочковой аритмии, можно подвести некоторый итог. С момента, когда Nairis AS впервые идентифицировал в эксперименте эту аритмию, главные достижения в ее изучении касались понимания механизма, лежащего в основе ее происхождения. Аномальный Ca^{2+} -зависимый автоматизм, влияющий на 4-ю фазу потенциала действия (медленная диастолическая деполяризация) был признан основным электрофизиологическим механизмом УИР.

Участие ВНС в желудочковом аритмогенезе можно считать доказанным, однако данные литературы свидетельствуют, что проявления взаимосвязи УИР и дисбаланса ВНС могут быть разнообразными. Изменившееся соотношение парасимпатических и симпатических влияний может быть как триггером этой аритмии, так и её купирующим моментом. Литературные сведения гласят, что УИР может манифестировать при многих разнообразных клинических сценариях. Имеются доброкачественные формы УИР

у людей без структурных заболеваний сердца, у детей, у спортсменов — в этих случаях обычно не требуется вмешательств. Обнадеживают сообщения о родах через естественные родовые пути у беременных с УИР без структурных изменений сердца. Но иногда УИР может существовать как более опасная аритмия, требующая пристального внимания, в частности, при ИБС, ОИМ. Результаты недавних работ показывают, что наличие УИР не является специфическим маркером полной реперфузии при проведении тромболизиса во время острой стадии инфаркта миокарда, но может служить индикатором открытия пораженного сосуда. В этом контексте УИР обычно так же не требует специфического лечения.

Мы постарались познакомить читателя — кардиолога, терапевта, любого специалиста, интересующегося нарушениями ритма, с этой, не до конца изученной, разновидностью желудочковой аритмии; с историей публикаций о ней, которая поможет в клинической интерпретации ЭКГ, о чем мы более подробно собираемся рассказать в своих следующих сообщениях. Полагаем, что без развернутого ЭКГ-анализа УИР, обзор литературных данных, касающийся лишь исторических вех, будет явно недостаточен.

Литература

- Kushakovskiy MS, Zhuravleva NB. Arrhythmias and heart blocks: ECG Atlas. 2 issue, Leningrad: Meditsina 1983; 30, 54-62. Russian. (Кушаковский М. С., Журавлева Н. Б. Аритмии блокады сердца: Атлас электрокардиограмм. 2-е изд., Ленинград: Медицина 1983; 30, 54-62).
- Kushakovskiy MS, Treshkur TV. About modulate ventricular parasystoly. *Kardiologija* 1991; 6: 19-22. Russian. (Кушаковский М. С., Трешкур Т. В. О модулированной желудочковой парасистолы. *Кардиология* 1991; 6: 19-22).
- Kushakovskiy MS, Treshkur TV. About accelerated parasystolic rhythms and parasystolic tachycardias. *Vestnik Aritmologii* 1994; 2:46-52. Russian. (Кушаковский М. С., Трешкур Т. В. Об ускоренных парасистолических ритмах и парасистолических тахикардиях. *Вестник Аритмологии* 1994; 2: 46-52).
- Kushakovskiy MS. About mechanisms of generation accelerated escape complexes and rates and their clinical relevance. *Vestnik Aritmologii* 1997; 6: 49-51. Russian. (Кушаковский М. С. О механизмах образования ускоренных выскальзывающих комплексов и ритмов и их клиническое значение. *Вестник Аритмологии* 1997; 6: 49-51).
- Kushakovskiy MS. Heart Arrhythmias S-Pb.: Foliant 2004; 34-45, 577-99. Russian. (Кушаковский М. С. Аритмии сердца, С-Пб.: Фолиант 2004; 34-45, 577-99).
- Kushakovskiy MS, Zhuravleva NB. Arrhythmias and heart blocks: ECG Atlas. 4- issue. S-Pb.: Foliant 2012; 27, 49-56. Russian. (Кушаковский М. С., Журавлева Н. Б. Аритмии блокады сердца: Атлас электрокардиограмм. 4-е изд., СПб., Фолиант 2012; 27, 49-56).
- Treshkur TV. Atrio-ventricular blocks (clinical picture, diagnostics, treatment). S-Pb.: INCART 2004; 53-57. Russian (Трешкур Т. В. Атриовентрикулярные блокады (клиника, диагностика, лечение), С-Пб.: ИНКАРТ 2004; 53-57).
- Shapiro E. The first textbook of electrocardiography. Thomas Lewis: Clinical Electrocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1983; 1: 1160-61.
- Grimm W, Marchlinski FE. Accelerated Idioventricular Rhythm and Bidirectional Ventricular Tachycardia. *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*. 4 ed. 2004: 700-4.
- Marriott HJ, Menendez MM. A-V dissociation revisited. *Prog Cardiovasc Dis* 1966; 8: 522-38.
- Dessertenne F. The ventricular electrical complex with prolonged slow phase. *SemHop* 1967; 43: 539-41.
- Castellanos A, Lemberg L, Arcebal AG. Mechanisms of slow ventricular tachycardias in acute myocardial infarction. *Dis Chest* 1969; 56: 470-76.
- Rothfeld EL, Zucker IR. Multiform accelerated idioventricular rhythm. *Angiology* 1974; 25: 457-61.
- Castellanos A, Sung RJ, Mayorga-Cortes A, Myerburg RJ. Double ectopic accelerated ventricular and non accelerated ventricular or supraventricular arrhythms. *Eur J Cardiol* 1975; 3: 153-6.
- Solarovsky S, Strasberg B, Agmon J. Multiform accelerated idioventricular rhythm in acute myocardial infarction. *J Electrocardiol* 1978; 11: 197-200.
- Hasin Y, Rogel S. Ventricular rhythms in acute myocardial infarction. *Cardiology* 1976; 61: 195-207.
- Fisch Ch, Knoebel S Accelerated functional escape: a clinical manifestation of "triggered" automaticity? In: *Cardiac electrophysiology and arrhythmias* (ed. D. Zipes, L. Jalife) 1985; 4: 567.
- Holzmann M, Reutter FW Accelerated idioventricular rhythm with second degree V.A. block and reentry. *Z Kardiol*. 1977; 66: 52-4.
- Tomov L, Tomov I. Arrhythmias. Sofia 1979; 164-5. (Томов Л., Томов И. Нарушения ритма сердца. София 1979; 164-5).
- Riera AR, Barros RB, de Sousa FD, et al. Accelerated Idioventricular Rhythm: History and Chronology of the Main Discoveries Indian Pacing and Electrophysiology *J* 2010; 10 (1):40-8.
- Domenech LJ, Riesco CD, Sierra JP Slow ventricular tachycardia. *Angiology* 1977; 28 (2): 109-14.
- Mazur NA, Svet SA. Accelerated idioventricular rate during acute myocardial infarction. *Kardiologija*, 1977; 12:30-6. Russian. (Мазур Н. А., Свет С. А. Ускоренный идиовентрикулярный ритм при остром инфаркте миокарда. *Кардиология* 1977; 12: 30-6).
- Tsai MS, Huang CH, Chen HR, et al. Post resuscitation accelerated idioventricular rhythm: a potential prognostic factor for out-of-hospital cardiac arrest survivors. *Intensive Care Med* 2007; 33: 1628-32.
- Harris AS. Delayed development of ventricular ectopic rhythms following experimental coronary occlusion. *Circulation* 1950; 1: 1318-28.
- Goldberg S, Greenspon AJ, Urban PL, et al. Reperfusion arrhythmia: a marker of restoration of anterograde flow during intracoronary thrombolysis for acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1983; 105: 26-32.
- Hohnloser SH, Zabel M, Meuwissen M, et al. Assessment of coronary after patency after thrombolytic therapy: accurate prediction utilizing the combined analysis of three noninvasive markers. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18(1): 44-9.
- Bonnemeier H, Ortak J, Wiegand UK, et al. Accelerated Idioventricular Rhythm in the Post-thrombolytic Era: Incidence, Prognostic Implications, and Modulating Mechanisms after Direct Percutaneous Coronary Intervention. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2005; 10: 179-87.
- Osmancic PP, Stros P, Herman D. In-hospital arrhythmias in patients with acute myocardial infarction — the relation to the reperfusion strategy and their prognostic impact. *Acute Card Care* 2008; 10: 15-25.
- Terkelsen CJ, Sorensen JT, Kallott AK, et al. Prevalence and significance of accelerated idioventricular rhythm in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Am. J Cardiol* 2009; 104(12): 1641-6.
- Hoffman I, Zolnick MR, Bunn C. Transient post reperfusion left bundle branch block and accelerated idioventricular rhythm with paradoxical QRS narrowing. *J Electrocardiol*. 2014; 47(5): 705-7.

31. Martinez-Lopez JL. ECG of the month. Benevolent rhythm. Escape impulses; escape rhythm. *J La State Med Soc* 1993; 145: 249-52.
32. Grimm W, Hoffmann J, Menz V, et al. Significance of accelerated idioventricular rhythm in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2000; 85: 899-904.
33. Pezeshkian NG. Accelerated Idioventricular Rhythm: <http://emedicine.medscape.com/article/150074-overview#a0199>
34. Castellanos A, Azan L, Bierfield J, et al. Digitalis-induced accelerated idioventricular rhythms: revisited. *Heart Lung*. 1975; 4: 104-10.
35. Pellegrino LG. Accelerated idioventricular rhythm (slow ventricular tachycardia) in patients with acute myocardial infarct and in patients with digitalis intoxication. Clinical and electrocardiographic study. *Boll SocItal Cardiol*. 1975; 20: 1785-93.
36. Pellegrino LG. Accelerated idioventricular rhythm in patients with digitalis intoxication. Clinical and electrocardiographic study of two cases. *Ital Cardiol*. 1976; 6: 527-31.
37. Scheinman MM, Thorburn D, Abbott JA. Use of atropine in patients with acute myocardial infarction and sinus bradycardia. *Circulation* 1975; 52: 627-33.
38. Basu D, Scheinman MM. Sustained accelerated idioventricular rhythm. *AmHeart J* 1975; 89: 227-31.
39. Sclarovsky S, Strasberg B, Fuchs J, et al. Multiformal accelerated idioventricular rhythm in acute myocardial infarction: electrocardiographic characteristics and response to verapamil. *Am J Cardiol* 1983; 52: 43-7.
40. Jonsson S, O'Meara M, Young JB. Acute cocaine poisoning. Importance of treating seizures and acidosis. *Am J Med*. 1983; 75: 1061-64.
41. Marret E, Pruszkowski O, Deleuze A, et al. Accelerated idioventricular rhythm associated with desflurane administration. *Anesth Analg* 2002; 95: 319-21.
42. Fujita Y, Terui K, Fujita M, et al. Five cases of aconite poisoning: toxicokinetics of aconitines. *J Anal Toxicol*. 2007; 31: 132-37.
43. Chhabra A, Subramaniam R. Sudden appearance of idioventricular rhythm during inhalational induction with halothane in a child with congenital cataract. *J Postgrad Med*. 2008; 54: 337-39.
44. Sorgente A, Yazaki Y, Capulzini L, et al. Accelerated Idioventricular Rhythm During Ajmaline Test: A Case Report. *Indian Pacing and Electrophysiology J* 2010; 10(1): 474-78.
45. Moroz VM, Lipnitskii TN. Study of pathogenesis of ventricular arrhythmia in experimental rats by separation of sinus and ventricular substitutional rhythms. *Bull.Exp.Biol.Med*. 2006; 141: 400-3.
46. Martini B, Nava A, Thiene G, et al. Accelerated idioventricular rhythm of infundibular origin in patients with a concealed form of arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Br Heart J* 1988; 59: 564-71.
47. Hsu PC, Lin TH, Su HM, et al. Frequent accelerated idioventricular rhythm in a young male of Buerger's disease with acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2008; 127: e64-6.
48. Elizari MV, Conde D, Baranchuk A, et al. Accelerated idioventricular rhythm unmasking the Brugada electrocardiographic pattern. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2015; 20(1): 91-3.
49. Bernard Y, Dambrine P, Ravault MC, et al. Accelerated idioventricular rhythm in children. Apropos of a case. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1981; 74: 623-27.
50. Nakagawa M, Yoshihara T, Matsumura A, et al. Accelerated idioventricular rhythm in three newborn infants with congenital heart disease. *Chest* 1993; 104: 322-23.
51. Anatoliotaki M, Papagiannis J, Stefanaki S, et al. Accelerated ventricular rhythm in the neonatal period: Are view and two new cases in asymptomatic infants with an apparently normal heart. *ActaPaediatr* 2004; 93(10): 1397-400.
52. Rehsia SS, Pepelassis D, Buffo-Sequeira I. Accelerated ventricular rhythm in healthy neonates. *Paediatr Child Health* 2007; 12(9): 777-9.
53. Makarov LM. ECG in pediatry. M. "МЕДПРАКТИКА", 2006; 101-5. Russian (Макаров Л. М. ЭКГ в педиатрии "МЕДПРАКТИКА", 2006; 101-5).
54. Honarbakhsh S, Suman-Horduna I, Mantziari L, et al. Grouped beating in eisenmenger: successful localization and ablation of an accelerated idioventricular rhythm from within the purkinje system. *Indian Pacing Electrophysiol J*. 2013; 13(3): 126-30.
55. Hofelich B, Neudorf U, Schaltz AA. Idioventricular rhythm in childhood. *Klin. PEDIATR*. 1993 Mar-Apr; 205(2): 83-5.
56. Chiale PA, Sicouri SJ, Elizari MV, et al. Chronic idiopathic idioventricular tachycardia caused by slow response automaticity. *Pacing Clin Electrophysiol* 1987; 10: 1371-77.
57. Riva UR, Budriesi N, Fancinelli M, et al. Accelerated Idioventricular Rhythm. *Cardiologia*. 1994; 39(8): 591-6.
58. Grimm W, Hoffman J, Maisch B. Accelerated idioventricularrhythm. *Z. Kardiol*. 1994; 83(12): 898-907.
59. Doshchitsyn VL. Guidelines for a practical electrocardiography. Moscow MEDpress-inform 2013; 23-31. Russian (Дошчин В.Л. Руководство по практической электрокардиографии Москва: МЕДпресс-информ 2013; 23-31).
60. Golitsyn SP. Ventricular Arrhythmias elimination and decrease of death risk: whether always ways in one direction? *Russ J Heart* 2006; 5(1): 4-11. Russian (Голыцын С.П. Устранение желудочковых аритмий и снижение риска смерти: всегда ли пути в одном направлении? Сердце 2006; 5(1): 4-11).
61. Treshkur TV, Kapanadze ST. Ventricular ectopic centers come under vegetative influences. *Vestnik Aritmologii*, 1998; 6: 108. Russian (Трешкур Т.В., Капанадзе С.Т. Желудочковые эктопические центры испытывают вегетативные влияния. Вестник Аритмологии 1998; 6: 108).
62. Treshkur TV. Clinical and Electrocardiographic characteristic of ventricular arrhythmias. *Vestnik Aritmologii* 2002; 30: 31-8. Russian (Трешкур Т.В. Клинико-электрокардиографическая характеристика ишемических желудочковых аритмий. Вестник Аритмологии 2002; 30:31-8).
63. Kinoshita S, Okada F, Konishi G, et al. Differentiation between parasystole and extrasystoles: influence of vagal stimulation on parasystolic impulse formation. *J. Electrocardiol*. 1994; 27(2): 169-74.
64. Kapanadze ST. Participation of vegetative nervous system in genesis of non-ischemic ventricular arrhythmias and possibility of their medical correction. Author's abstract. S-Pb., 1998; 1-107. Russian (Капанадзе С.Т. Участие вегетативной нервной системы в генезе неишемических желудочковых аритмий и возможности их медикаментозной коррекции. Автореферат дисс.канд.мед. наук. С-Пб., 1998; 1-107).
65. Vishnyakov AM, Vishnyakova LG, Sidorova NYu, et al. A case of idiopathic accelerated idioventricular rhythm induced with vagal activity. *Vestnik Aritmologii* 2004; 35: 81. Russian (Вишняков А.М., Вишнякова Л.Г., Сидорова Н.Ю. и др. Случай идиопатического ускоренного идиовентрикулярного ритма, индуцированного вагусной активностью. Вестник Аритмологии 2004; 35: 81).
66. Treshkur TV, Klemantsev SA. The role of bicycle exercise stress test in assessment of a ventricular parasystole. Abstracts from 3 All-Union congress of a sports medicine: Rostov-na-Donu 1987; 211-2. Russian (Трешкур Т.В., Клеманцев С.А. Значение велоэргометрии в оценке желудочковой парасистолии. Сборник тезисов. 3-й Всесоюзный съезд спортивной медицины: Ростов-на-Дону 1987; 211-2).
67. Nasir JM, Durning SJ, Johnson RL, et al. Symptomatic hyper vagotonia in a highly conditioned athlete. *Clin J SportMed* 2007; 17: 70-1.
68. Dulac Y, Brosset P, Acar P, et al. Slow ventricular tachycardia presenting in the antenatal period. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2004; 97: 564-66.
69. Tsurinova EA, Popov SV, Irtyuga OB, et al. Ventricular arrhythmias characters in pregnant women without structural heart disease. Abstracts from XI international congress Cardiostim 2014; 30. Russian (Цуринова Е.А., Попов С.В., Иртыга О.Б. и др.) Особенности ведения желудочковых нарушений ритма во время беременности и родов. Сборник тезисов XI международного конгресса Кардиостим 2014; 30).
70. Chen M, et al. Idiopathic accelerated idioventricular rhythm or ventricular tachycardia originating from the right bundle branch: unusual type of ventricular arrhythmia. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014; 7(6): 1159-67.

АТОРВАСТАТИН У БОЛЬНЫХ С ОСТРОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ ФОРМОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Олейников В. Э., Хромова А. А., Гусаковская Л. И., Сергацкая Н. В., Романовская Е. М.

В обзоре представлены данные клинических исследований, в которых продемонстрирована возможность эффективной терапии статинами острой и хронической форм ишемической болезни сердца. Анализируется применение максимальных доз аторвастатина, его раннее назначение, в первые 24-96 ч после острого сердечно-сосудистого события и при подготовке к реваскуляризации с целью снижения риска развития осложнений, смертности и улучшения прогноза. Рассматривается положительное действие аторвастатина, обусловленное не только гиполипидемическими свойствами, но и рядом плеiotропных эффектов. Приведен анализ данных о частоте и тяжести побочных реакций у пациентов, получающих статины.

Российский кардиологический журнал 2015, 11 (127): 98–103

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-11-98-103>

Ключевые слова: ИБС, аторвастатин, статины, плеiotропные эффекты, побочные реакции.

ФГБОУ ВПО Пензенский государственный университет, медицинский институт, Пенза, Россия.

Олейников В. Э. * — д. м. н., профессор, зав. кафедрой терапии, Хромова А. А. — ассистент кафедры терапии, Гусаковская Л. И. — доцент кафедры терапии, Сергацкая Н. В. — ст. преподаватель кафедры терапии, Романовская Е. М. — ассистент кафедры терапии.

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

ACC/ANA — Американский кардиологический колледж/Американская ассоциация сердца, FDA — Американская ассоциация по контролю за оборотом лекарственных препаратов, NICE — Британский национальный институт совершенствования клинического мастерства, NLA — национальная ассоциация по изучению липидов США, А — аторвастатин, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ВСУЗИ — внутрисосудистое ультразвуковое исследование, ИМ — инфаркт миокарда, ИБС — ишемической болезни сердца, МИ — мозговой инсульт, НОА — национальное общество атеросклероза, ОКС — острый коронарный синдром, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, РКО — Российское кардиологическое общество, РосОКР — российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики, СД — сахарный диабет, СРБ — С-реактивный белок, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистое осложнение, ССР — сердечно-сосудистый риск, ССС — сердечно-сосудистое событие, Ст — статины, ФЭ — функция эндотелия, ХС ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности

Рукопись получена 13.07.2015

Рецензия получена 16.07.2015

Принята к публикации 23.07.2015

ATORVASTATIN IN ACUTE AND CHRONIC KINDS OF ISCHEMIC HEART DISEASE

Oleynikov V. E., Khromova A. A., Gusakovskaya L. I., Sergatskaya N. V., Romanovskaya E. M.

The review focuses on clinical trials data demonstrating a possibility of effective statin therapy of acute and chronic ischemic heart disease courses. The analysis of maximal dosages of atorvastatin application provided, its early prescription in first 24-96 hours after acute cardiovascular event and in preparing for revascularization with the aim to minimize the risk of adverse effects, death and to improve prognosis. The positive effect of atorvastatin is taken into consideration, mediated by not only its hypolipidemic effect, but a range of pleiotropic effects. The analysis is provided of the data on prevalence and severity of side effects in patients receiving statins.

Russ J Cardiol 2015, 11 (127): 98–103

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-11-98-103>

Key words: CHD, atorvastatin, statins, pleiotropic effect, side effects.

FSBEI HPE Penza State University, Medical Institute, Penza, Russia.

На сегодняшний день сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются основной причиной инвалидизации и смертности трудоспособного населения во многих развитых и развивающихся странах мира. Главным патогенетическим звеном кардиоваскулярной патологии является атеросклеротическое поражение артериальной стенки, приводящее к развитию таких тяжелых осложнений как инфаркт миокарда (ИМ) и мозговой инсульт. В ряде рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований (РКИ) было выявлено снижение общей и сердечно-сосудистой смертности у больных с острой и хронической формами ишемической болезни сердца (ИБС) на фоне терапии статинами (Ст) [1].

Аторвастатин (А) — синтетический Ст третьего поколения, одним из первых продемонстрировавший

возможность быстрого и эффективного лечения самого серьезного и опасного проявления атеросклероза — острого коронарного синдрома (ОКС) [2]. Не менее доказанным является использование препарата для вторичной профилактики у лиц с ИБС. Так, согласно результатам исследования GREACE на фоне применения А было выявлено уменьшение общей летальности на 43% со снижением смертности от кардиоваскулярной патологии на 47% [3].

Гиполипидемический эффект А обусловлен угнетением синтеза эндогенного холестерина в гепатоцитах на стадии образования мевалоновой кислоты путем конкурентного ингибирования активности 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) [4]. Снижение внутриклеточного холестерина вызывает опосредованное увеличение

экспрессии гена ЛПНП-рецепторов [5]. При этом происходит увеличение количества последних на мембране клеток печени с последующим захватом холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) из сосудистого русла и его катаболизмом [6].

За последние десятилетия эффективность терапии Ст подтверждена большим количеством РКИ, результаты которых легли в основу современных рекомендаций по диагностике и лечению ИБС [7]. Ведущие американские и европейские ученые определили целевой уровень ХС ЛПНП менее 1,8 ммоль/л у пациентов очень высокого риска [8]. В 2010г в Москве состоялся Совет Экспертов РКО, НОА, РосОКР, на котором российские специалисты пришли к заключению о необходимости применения максимальных доз А (80 мг/сут) у больных высокого и очень высокого риска [9]. Отдельное внимание было уделено раннему назначению гиполипидемической терапии, в первые 24-96 ч после острого сердечно-сосудистого события (ССС) и при подготовке к реваскуляризации с целью снижения риска развития осложнений, смертности и улучшения прогноза [10]. Убедительные данные, подтверждающие важность данного принципа терапии, были получены в исследовании ARMYDA-ACS, в котором перед проведением коронарной ангиографии пациенты с ОКС без подъема сегмента ST (n=199) получали нагрузочную дозу А. Согласно результатам испытания, зарегистрировано снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений (ССО) даже на фоне кратковременной терапии Ст [11].

В исследовании ALLIANCE принимали участие пациенты, перенесшие ИМ, или подвергшиеся реваскуляризации (n=2442). В группе больных, находившихся на лечении А в средней дозе 40,5 мг, наблюдалось уменьшение случаев повторного нефатального ИМ на 47%, в сравнении с группой, не получавшей гиполипидемической терапии [12]. Применение указанной дозировки отражено в британских рекомендациях по контролю за липидным профилем (NICE 2014), где А в дозе 40 мг относится к высокоинтенсивной терапии, т.к. позволяет снизить уровень ЛПНП более чем на 40% [13]. Таким образом, хотя наибольшая доказательная база существует в отношении А в дозе 80 мг/сут., назначение 40 мг/сут. также можно считать исключительно эффективным.

По данным Глобального регистра GRACE с участием 20000 пациентов с ОКС у больных, принимавших ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, не только во время госпитализации, но и после выписки, сердечно-сосудистый риск (ССР) был значительно ниже по сравнению с контрольной группой (ОШ 0,66; 95% ДИ 0,56-0,77). Раннее использование данных препаратов во время госпитализации в отношении риска развития ССО также имело положительный результат (ОШ 0,87; 95% ДИ 0,78-0,97) [14].

Важные сведения были получены в исследовании MIRACL с участием 3086 пациентов с ОКС без подъема сегмента ST. Для оценки снижения риска смерти и других ССС больных включали в группы 16-недельной терапии высокими дозами А (80 мг/сут.) или плацебо в первые 24-96 ч после ОКС. Первичные конечные точки — такие, как общая смертность, фатальный и нефатальный ИМ, остановка сердца и рецидивирующая ишемия, требующая госпитализации, были отмечены у 228 человек (14,8%) на фоне ранней агрессивной гиполипидемической терапии по сравнению с 269 пациентами (17,4%) группы плацебо. При этом в группе активного лечения было выявлено снижение суммарного риска осложнений (относительный риск по отношению к группе плацебо — 0,84, p=0,048) [15].

Цель исследования IDEAL заключалась в сравнении распространенности коронарных событий, смерти, госпитализации, фатального, нефатального ИМ и риска коронарной реваскуляризации на фоне гиполипидемической терапии в группах сравнения А (80 мг/сут.) и симвастатина (20 мг/сут.) у 8888 пациентов с ОКС. В группе, получавшей А, отмечено снижение риска развития смерти от ССС на 11%, нефатального острого ИМ — на 17% (p=0,02) и коронарной реваскуляризации на 23% в сравнении с группой симвастатина (p=0,02) [16].

Неоспоримым аргументом в пользу назначения ранней агрессивной гиполипидемической терапии стали результаты PROVE-IT-TIMI. Интенсивное длительное лечение А больных, госпитализированных по поводу ОКС, в том числе 1438 пациентов со STEMI, не только способствовало более выраженному снижению уровня атерогенной фракции липопротеидов, но и дополнительно обеспечило уменьшение риска первичных конечных точек (смерть, ИМ, МИ, нестабильная стенокардия, реваскуляризация). Так, частота первичной конечной точки в течение 24 месяцев в группе больных, получавших А 80 мг/сут., была на 16% ниже, чем в группе лиц, принимавших правастатин в дозе 40 мг (p=0,005). Различия регистрировали уже через 15 суток от начала испытания с достижением уровня достоверности к 4 месяцам лечения (8,2% против 10,2%; p=0,03) [17].

Основываясь на результатах приведенных выше исследований, Американская ассоциация кардиологов выпустила рекомендации, в которых указано, что терапия высокими дозами Ст должна назначаться всем без исключения пациентам с ОКС как без подъема сегмента ST, так и при STEMI. Назначение А в дозе 80 мг/сут. позволяет снизить уровень ЛПНП более чем на 50% от исходных значений [18].

Отдельного внимания заслуживает определение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) в плазме крови у больных с ИБС. Так как известно, что высокая концентрация антиатеро-

генной фракции липидов существенно снижает риск развития атеросклероза и ССЗ, важным представляется вопрос влияния А на уровень ХС ЛПВП. По результатам исследования MIRACL увеличение показателя на 1,0 мг/дл приводило к уменьшению ССР на 1,4% [15]. Согласно РКИ GREACE прирост уровня антиатерогенной фракции липидов на 7% и снижение ХС ЛПНП на 46%, ТГ — 31% сопровождалось уменьшением риска развития первичных конечных точек в среднем на 50% ($p=0,0001$), а общей смертности — на 43% ($p=0,0021$) [4]. По данным исследования ACTFAST с участием 2117 больных ИБС при исходном уровне ХС ЛПВП менее 1,03 ммоль/л, отмечалось его достоверное увеличение на 7% при использовании А в дозе 10 мг/сут., на 7,2% — на фоне приема 20 мг препарата, 8,7% — 40 мг/сут. и 8,1% — 80 мг/сут. В то же время у лиц с нормальными или повышенными значениями антиатерогенной фракции липидов такого эффекта не наблюдалось [19].

Опубликованные к настоящему времени результаты исследований подтверждают, что положительное действие А обусловлено не только гиполипидемическими свойствами, но и рядом характерных для Ст плеiotропных эффектов [20]. Среди дополнительных биологических свойств, имеющих большое значение с точки зрения патогенеза развития и прогрессирования ОКС, необходимо отметить улучшение функции эндотелия (ФЭ), антиоксидантное, противовоспалительное и антитромботическое действие, стабилизацию атеросклеротических бляшек, влияние на ремоделирование миокарда [21].

В ряде РКИ продемонстрировано улучшение ФЭ спустя 16 недель терапии Ст [15]. Данный эффект связан с увеличением выработки эндотелием оксида азота на клеточном уровне посредством усиления экспрессии NO-синтазы под действием активирующей протеинкиназы Akt, с одной стороны, и путем подавления внутриклеточных сигнальных белков Rho, с другой [22, 23]. Последние участвуют в изменении проницаемости сосудистой стенки, усилении адгезии и миграции моноцитов через эндотелий [24].

Кроме того, улучшение ФЭ на фоне терапии Ст связано с антиоксидантной активностью — ослаблением продукции свободных радикалов в гладкомышечных клетках, что приводит к снижению образования окисленных ЛПНП [21]. Этот факт подтверждается результатами исследования RECIFE, в котором наряду с уменьшением уровня общего холестерина на 23% и ХС ЛПНП на 33% выявлено увеличение потоковозависимой вазодилатации на 42% [25]. Проведенный многофакторный анализ у 687 пациентов с доказанной ИБС подтвердил, что терапия Ст выступает в роли независимого предиктора низкого уровня окисленных ЛПНП [26]. Кроме того, по данным исследования MIRACLE у больных с ОКС антиоксидантная активность связана с прекращением образо-

вания пенистых клеток, ускоренным выведением окисленных фосфолипидов из сосудистого эндотелия на фоне приема А [15].

Благоприятное действие Ст также связано с мощным противовоспалительным эффектом. Блокада растворимого протеина sCD40L ассоциируется со снижением высокой частоты рецидивов сердечно-сосудистых осложнений [15]. Следует отметить ослабление экспрессии интерлейкинов, активацию лейкоцитов, снижение уровня С-реактивного белка (СРБ) [23]. Важно подчеркнуть, что в исследовании CARE пациенты с повышенным уровнем сывороточного амилоида А и СРБ имели более высокий риск ССС [2]. Согласно результатам MIRACLE, на фоне высокодозовой терапии А снижение уровня СРБ на 34% и сывороточного амилоида А на 13% ассоциировано со значительным сокращением повторных ишемических событий [15].

Данные PROVE IT-TIMI продемонстрировали, что достижение целевых значений высокочувствительного СРБ <1-2 мг/л и ХС ЛПНП <1,8 ммоль/л у больных с ОКС ассоциировалось со снижением риска ССО независимо от применяемого Ст [17]. Однако, уровень СРБ к 30-му дню в большей степени снизился при лечении А (1,6 мг/л против 2,3 мг/л на фоне терапии правастатином ($p<0,001$)) [15]. Сходные результаты получены в исследовании REVERSAL, в котором снижение уровня СРБ и ХС ЛПНП коррелировало с замедлением прогрессирования коронарного атеросклероза по данным внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ). На фоне фармакотерапии А в дозе 80 мг/сут. было выявлено прекращение роста атеросклеротической бляшки (-0,4%, $p=0,98$) наряду с выраженным снижением уровня СРБ, в то же время на фоне приема правастатина 40 мг/сут. объем атеромы увеличился на 2,7% [27].

Мощный противовоспалительный эффект Ст связан также с ингибированием образования мевалоната и, таким образом, изопреноидов, обладающих провоспалительными свойствами, что сопровождается блокадой критических белков воспалительного каскада, в частности, PAK, Rho и Rab [15, 23].

Антитромботическое действие Ст заключается в активации фибринолиза, подавлении прокоагуляционной активности крови. Результаты нескольких исследований дают основание предполагать, что ингибирование активации Rho-киназных белков представляет собой один из ключевых механизмов, посредством которого Ст оказывают антикоагулянтное действие. Согласно данным Pignatelli P, et al., уже в течение 3-дневного периода терапии А в дозе 10 мг/сут. отмечалось значительное снижение факторов свертывающей системы крови, в частности, CD40-лиганд-медиаторов. Кроме того, Ст ингибируют образование изопростана и тромбоксана А₂, способствуют избыточному образованию NO, что

объясняет дополнительный антитромбоцитарный эффект [28].

Ряд исследований продемонстрировал стабилизацию атеросклеротических бляшек Ст путем уменьшения экспрессии матриксных металлопротеиназ, независимо от снижения уровня общего холестерина ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы [1,17]. Длительное применение препаратов этой группы у больных ИБС до развития ОКС в значительной степени снижало частоту разрыва атеросклеротической бляшки, по данным ВСУЗИ, в отличие от лиц без предшествующей терапии [29]. Кроме того, по данным внутрисосудистой оптической когерентной томографии на фоне 9-месячного лечения Ст после перенесенного ИМ выявлена стабилизация атеросклеротических бляшек за счет увеличения толщины волокнистого слоя покрышки атеромы [30]. В исследовании ESTABLISH терапия А (20 мг/сут.) длительностью 6 месяцев у больных ОКС сопровождалась достоверным уменьшением объема атеросклеротической бляшки по данным ВСУЗИ (на 13,1%). Причем изменение размера атеромы коррелировало со снижением ХС ЛПНП даже при исходно низком уровне данного показателя [31].

Показано, что Ст оказывают прямой кардиопротективный эффект, связанный с активацией реперфузионного киназного пути [32]. Дополнительно, в результате восстановления миокардиального кровотока на фоне терапии А, уменьшается область поврежденных кардиомиоцитов на 50%. Этот эффект обусловлен активацией сигнального пути PI3K-Akt-eNOS трансдукции. Согласно данным Zhang L, et al., кардиопротективное действие А связано с ингибированием экспрессии рецептора-1 лектиноподобных окисленных ЛПНП (LOX-1). Усиление последнего играет важную роль в развитии оксидативного стресса, вызывающего апоптоз кардиомиоцитов при ОКС. Дополнительно показано, что активация H₂O₂-ингибированного фосфорилирования Akt может играть важную роль в защитной функции А [33].

Чрезвычайно интересными представляются результаты экспериментального исследования, проведенного с участками миокарда предсердий человека. Фрагменты тканей подвергали воздействию цикла гипоксии-реоксигенации (30 минут гипоксии и 60 минут реоксигенации) одновременно с введением А в трех возрастающих концентрациях, а также фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) и циклоспорина А. Было показано, что А значительно улучшал восстановление силы сокращений кардиомиоцитов после периода гипоксии-реоксигенации, при этом описанный эффект препарата носил четкий дозозависимый характер. Кроме того, отмечалось снижение выброса тропонина ИС в конце периода реоксигенации. Авторы работы предполагают, что А-индуцированная кардиопротекция была опосредована, по крайней мере, частично, активацией ФНО- α

в начале реоксигенации. Очевидно, необходимы дальнейшие исследования для всестороннего изучения полученных данных [34].

Таким образом, наряду с гиполипидемическим действием, плейотропные эффекты А играют важную роль в снижении ССО, особенно у больных ОКС. Пациенты с острой формой ИБС имеют более высокую частоту повторных коронарных событий по сравнению с больными со стабильным течением болезни. Причем частота рецидивов особенно велика в первые 30 дней после ССС [2]. Важно подчеркнуть, что почти 20% мужчин и 26% женщин умирают в течение первого года после развития острого ИМ [1].

Поскольку А при ОКС рекомендуется применять в максимальных дозах в течение года, а в целом речь идет о пожизненном лечении, особого внимания заслуживает частота возникновения побочных эффектов ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы. Из-за особенностей организационно-правовой модели отечественного здравоохранения, многочисленные указания на значение терапии Ст у больных высокого и очень высокого риска носят рекомендательный, а не директивный характер [10]. Так как в реальной клинической практике многие врачи избегают выполнения рекомендаций, ссылаясь на высокую частоту и тяжесть побочных реакций, мы сочли необходимым подробно осветить этот вопрос.

Со стороны мышечной системы встречаются такие осложнения, как миалгии, миопатии, миозиты, причем первые отмечают наиболее часто — 1-5% [35]. По данным ретроспективного анализа 49 РКИ (n=14236) миалгии фиксировались в 1,4% случаев в группе со среднетерапевтическими дозами Ст, в 1,5% — в группе высоких доз Ст и 0,7% случаев — в группе плацебо [36]. Патогенез побочных эффектов со стороны мышечной ткани до конца не изучен, но существует ряд гипотез. В частности, снижение уровня убихинона (кофермента Q10) вызывает торможение окислительного фосфорилирования, необходимого для работы скелетных мышц и миокарда. Кроме того, нарушение миорелаксации связывают с повреждением хлорных мембранных каналов в миоцитах, отвечающих за гиперполяризацию мембраны [25].

В крупных исследованиях изучалась безопасность использования разных доз А, в том числе, максимальных. Анализ 44 клинических испытаний, включавших 16495 больных, показал, что отмена препарата наблюдалась у 3% из 9416, принимавших А, в то время как в группе плацебо — в 1% случаев у 1789 больных [37].

Постмаркетинговый анализ профиля безопасности Ст показал, что частота неблагоприятных явлений на фоне лечения А в средне-терапевтических дозах была значительно ниже, чем у пациентов, получавших розувастатин, как в отношении общих нежелательных реакций, так и по отдельным группам и системам (поражение печени, миопатии и др.) [38].

Побочные эффекты со стороны печени могут проявляться увеличением трансаминаз: аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаратаминотрансферазы (АСТ) [39]. В ранее упомянутом ретроспективном анализе (n=14236) была продемонстрирована безопасность применения А. При лечении препаратом в среднетерапевтических дозах частота повышения АЛТ и АСТ составила 0,1%, в максимальных — 0,6%, в то время как в группе плацебо — 0,2% случаев [39]. В упомянутом ранее исследовании GREACE на фоне приема А наблюдалось улучшение функции печени при неалкогольном гепатозе [4].

Согласно мнению экспертов-гепатологов, хронические заболевания печени не являются противопоказанием к использованию Ст [40]. Последние данные показали, что применение ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы у пациентов с прогрессирующим хроническим гепатитом С ассоциировалось с уменьшением риска развития фиброза [41]. Кроме того, лечение дислипидемии у больных с жировым гепатозом может улучшить функциональные печеночные тесты. У данной когорты больных ССР, в случае отказа от Ст, превышает возможные негативные последствия от приема препаратов [42]. Необходимо отметить, что американская ассоциация по контролю за оборотом лекарственных препаратов (FDA) не рекомендует проводить регулярный контроль уровня печеночных трансаминаз. Клиническая значимость подобного мониторинга для прогнозирования или профилактики редких случаев серьезного повреждения печени, связанного с использованием Ст, не доказана в крупных исследованиях [43]. Таким образом, в связи со значительным снижением ССР, обусловленного приемом ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, нет оснований для отказа от назначения этих лекарственных средств у пациентов с менее чем трехкратным повышением печеночных трансаминаз.

В последнее время активно обсуждается риск развития сахарного диабета 2 типа (СД) на фоне терапии Ст. Впервые этот вопрос возник после исследования JUPITER с розувастатином, в котором было отмечено повышение числа новых случаев заболевания [44], что побудило к проведению ряда мета-анализов с целью уточнения частоты манифестации СД. По результатам 13 РКИ со Ст, у 91140 пациентов без СД за 4 года наблюдений заболевание развилось у 2226 человек на фоне приема Ст и у 2052 больных в группе плацебо (ОШ 1,09; 95%, ДИ 1,02-1,17). При этом абсолютный риск составил 1 случай на 1000 пациентов. Мета-анализ 5 клинических испытаний с участием 32752 человек показал, что частота развития СД была выше у лиц, получавших высокие дозы Ст в сравнении с группой средне-терапевтических доз (ОШ 1,12; 95%, ДИ 1,04-1,22). Важно подчеркнуть, что на фоне агрессивной гиполипидемической

терапии на каждый предотвращенный случай ССО у 155 человек СД развивался в 1 случае из 498 [45].

Согласно результатам исследования Henriksbo B, et al., развитие инсулинорезистентности и, как следствие, СД 2 типа на фоне терапии Ст, связано с активацией инфламмасом NLRP3 в макрофагах и жировой ткани в присутствии эндотоксина LPS. Причем описанные механизмы значительно чаще наблюдаются у лиц с уже имеющимся ожирением и предрасположенностью к нарушениям углеводного обмена [46]. В связи с этим интересно отметить, что, по данным Yan Y, et al., омега-3 жирные кислоты являются сильными супрессорами инфламмасом NLRP3 при ожирении и инсулинорезистентности у мышей [47]. Возможно, сочетанное использование омега-3 жирных кислот и Ст позволит предотвратить нежелательное влияние последних на углеводный обмен.

В 2012г, по результатам ряда исследований, FDA опубликовала предупреждение, в котором говорилось о негативном влиянии Ст на когнитивную функцию. При этом отмечалась обратимость описываемых изменений после прекращения приема ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы [48]. Однако, дальнейшее изучение проблемы в РКИ не выявило достоверных нарушений памяти и мышления у пациентов на фоне терапии Ст, в том числе А 80 мг/сут. В связи с этим, в рекомендациях Национальной ассоциации по изучению липидов (NLA) 2014г указано, что "...даже в случае исключения других возможных причин когнитивных нарушений, прежде чем отменить Ст, следует тщательно оценить возможные риски и пользу от приема препаратов" [49].

Таким образом, в последние годы тактика оказания помощи больным, страдающим ИБС, в том числе ОКС, претерпела существенные изменения. Однако, несмотря на успехи эндоваскулярных вмешательств и консервативного лечения, пациенты высокого и очень высокого риска все еще имеют критически опасные шансы развития повторных коронарных событий в краткосрочной перспективе. В связи с этим, исключительное значение придается регулярному применению Ст, позволяющих существенно снизить вероятность развития ССС. Для достижения популяционных результатов необходимо как можно более раннее и широкое применение А в дозе 40-80 мг при ОКС с достижением целевых значений ЛПНП. Положительный эффект обусловлен не только гиполипидемическим действием, но и хорошо изученными плейотропными механизмами — такими, как улучшение ФЭ, влияние на гемостаз и факторы воспаления, антиоксидантный эффект. Следует подчеркнуть, что нечасто возникающие на фоне терапии побочные явления быстро обратимы при отмене или снижении дозы препарата. Аторвастатин как препарат с большой доказательной базой, должен активно использоваться в клинической практике, в том числе у больных ОКС [1, 3, 50].

Литература

1. Roger V, Go A, Lloyd-Jones D, et al. Heart disease and stroke statistics-2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2012; 125: 2-220.
2. Vale N, Nordmann AJ, Schwartz GG, et al. Statins for acute coronary syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Issue 9. John Wiley & Sons, Ltd; 2014.
3. Aronov DM, Bubnova MG. Pleiotropic effects of statins at the present stage of its research (focus on atorvastatin). *CardioSomatika* 2012; 3: 3-5. Russian (Аронов Д. М., Бубнова М. Г. Плейотропные эффекты статинов на современном этапе их изучения (фокус на аторвастатин). *КардиоСоматика* 2012; 3: 3-5).
4. Athyros V, Moses E, Parageorgiou A, et al. Effect of statins versus untreated dyslipidemia on serum uric acid levels in patients with coronary heart disease: a subgroup analysis of the greek atorvastatin and coronary-heart-disease evaluation (GREACE) study. *AJKD* 2004; 43: 589-99.
5. Pajl K, Kennedi L, Shostak N. Diagnosis and treatment in rheumatology. Problematic approach. *GEOTAR-Media* 2011; 368s. Russian (Пайл К., Кеннеди Л., Шостак Н. Диагностика и лечение в ревматологии. Проблемный подход. *ГЭОТАР-Медиа* 2011; 368с.).
6. Rosamond W, Flegal K, Friday G, et al. Heart disease and stroke statistics—2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2007; 115: 69-171.
7. Kearney P, Blackwell L, Collins R, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a metaanalysis. *Lancet* 2008; 371: 117-25.
8. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285(19): 2486-97.
9. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007; 14 (20): 1-113.
10. Conclusion Expert Society of Cardiology of the Russian Federation, Russian National Society of Atherosclerosis, Russian Society cardiosomatic rehabilitation and secondary prevention to optimize statin therapy in clinical practice. *Rational Pharmacoher Card* 2011; 7(1): 107-109. Russian (Заключение экспертов ВНОК, HOA, РОСОКР по оптимизации терапии статинами в клинической практике). *РФК* 2011; 7(1): 107-9.
11. 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 Cardiology* 2007; 49(12): 1272-8.
12. Koren MJ, Hunninghake 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 Cardiology* 2004; 44(9): 1772-9.
13. National Institute for Health and Care Excellence. Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *BMJ* 2014; 349:56.
14. Spencer F, Allegrone J, Goldberg R, et al. Association of statin therapy with outcomes of acute coronary syndromes: The Grace Study. *Ann Intern Med* 2004; 140: 857-66.
15. Schwartz G, Olsson A, Ezekowitz M, 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.
16. Pedersen TR, Cater NB, Faergeman O, et al. Comparison of atorvastatin 80 mg/day versus simvastatin 20 to 40 mg/day on frequency of cardiovascular events late (five years) after acute myocardial infarction (from the Incremental Decrease in End Points through Aggressive Lipid Lowering [IDEAL] trial). *Am J Cardiology* 2010; 106: 354-9.
17. Giraldez RR, Giugliano RP, Mohanavelu S, et al. Baseline low-density lipoprotein cholesterol is an important predictor of the benefit of intensive lipid-lowering therapy: a PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction 22) analysis. *J Am Coll Cardiology* 2008; 52: 914-20.
18. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiology* 2013; 61(4): 78-140.
19. Martineau P, Gaw A, de Teresa E, et al. Effect of individualizing starting doses of a statin according to baseline LDL-cholesterol levels on achieving cholesterol targets: the achieve cholesterol targets fast with atorvastatin stratified titration (ACTFAST) study. *Atherosclerosis* 2007; 191(1): 135-46.
20. Zhang C. The role of inflammatory cytokines in endothelial dysfunction. *Basic Res Cardiology* 2008; 103(5): 398-406.
21. Ryan P, George A, Sanjay K. Statins in Acute Coronary Syndromes: Do the Guideline Recommendations Match the Evidence? *J Am Coll of Cardiology* 2009; 54(15): 1425-33.
22. Papageorgiou N, Tousoulis D, Antoniadis C, et al. The impact of statin administration in acute coronary syndromes. *Hellenic J Cardiology* 2010; 51: 250-61.
23. Greenwood J, Steinman L, Zamvil S. Statin therapy and autoimmune disease: from protein prenylation to immunomodulation. *Nature Publishing Group* 2006; 6: 358-70.
24. Muller WA. The regulation of transendothelial migration: new knowledge and new questions. *Cardiovasc Res* 2015; 107: 310-20.
25. Dupuis J, Tardif J, Cernacek P, et al. Cholesterol reduction rapidly improves endothelial function after acute coronary syndromes. The RECIFE (reduction of cholesterol in ischemia and function of the endothelium) trial. *Circulation* 1999; 99: 3227-33.
26. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012; 33(13):1635-701.
27. Schoenhagen P, Tuzcu ME, Apperson-Hansen C, et al. Determinants of Arterial Wall Remodeling During Lipid-Lowering Therapy. Serial Intravascular Ultrasound Observations From the Reversal of Atherosclerosis With Aggressive Lipid Lowering Therapy (REVERSAL) Trial. *Circulation* 2006; 113: 2826-34.
28. Pignatelli P, Sanguigni V, Lenti L, et al. Oxidative stress-mediated platelet CD40 ligand upregulation in patients with hypercholesterolemia: effect of atorvastatin. *J Thromb Haemost* 2007; 5(6):1170-8.
29. Otsuka F, Hibi K, Kusama I, et al. Impact of statin pretreatment on the incidence of plaque rupture in ST-elevation acute myocardial infarction. *Atherosclerosis* 2010; 213: 505-11.
30. Ughi GJ, Adriaenssens T, Sinnaeve P, et al. Automated tissue characterization of in vivo atherosclerotic plaques by intravascular optical coherence tomography images. *Biomed Opt Exp*. 2013; 4(7): 1014-30.
31. 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.
32. Hausenloy D, Yellon D. Reperfusion injury salvage kinase signalling: taking a RISK for cardioprotection. *Heart Fail Rev* 2007; 12: 217-34.
33. Zhang L, Cheng L, Wang Q, et al. Atorvastatin protects cardiomyocytes from oxidative stress by inhibiting LOX-1 expression and cardiomyocyte apoptosis. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)* 2015; 47(3): 174-82.
34. Lemoine S, Zhu L, Legallois D, et al. Atorvastatin-induced cardioprotection of human myocardium is mediated by the inhibition of mitochondrial permeability transition pore opening via tumor necrosis factor- α and Janus kinase/signal transducers and activators of transcription pathway. *Anesthesiology* 2013; 118(6): 1373-84.
35. Cohen J, Brinton E, Jacobson T, et al. Understanding Statin Use in America and Gaps in Patient Education (USAGE): an internet-based survey of 10,138 current and former statin users. *J Clin Lipidology* 2012; 6: 208-15.
36. Bitzur R, Cohen H, Kamari Y. Intolerance to Statins: Mechanisms and Management. *Diabetes Care* 2013; 36(Suppl 2): 325-30.
37. 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 14,236 patients. *Am J Cardiology* 2006; 97 (1): 61-7.
38. Hoffman K, Kraus C, Beatrice A, et al. A Survey of the FDA's AERS Database Regarding Muscle and Tendon Adverse Events Linked to the Statin Drug Class. *PLOS ONE* 2012; 7: 1-6.
39. Bays H, Cohen D, Chalasani N, et al. An assessment by the Statin Liver Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidology* 2014; 8: 47-57.
40. Gillett C, Norrell A. Considerations for Safe Use of Statins: Liver Enzyme Abnormalities and Muscle Toxicity. *Am Fam Physician*. 2011; 83(6): 711-6.
41. Simon T, King L, Zheng H, et al. Statin use is associated with a reduced risk of fibrosis progression in chronic hepatitis C. *J Hepatology* 2015; 62(1):18-23.
42. Calderon R, Cubeddu L, Goldberg R, et al. Statins in the Treatment of Dyslipidemia in the Presence of Elevated Liver Aminotransferase Levels: A Therapeutic Dilemma. *Mayo Clin Proc* 2010; 85(4): 349-56.
43. Zipes DP, Zvaifler NJ, Glasscock RJ, et al. Rosuvastatin: An Independent Analysis of Risks and Benefits. *Medscape Gen Med*. 2006; 8(2): 73-93.
44. Sattar N, Preiss D, Murray H, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010; 375: 735-42.
45. Preiss D, Seshasai S, Welsh P, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA* 2011; 305 (24): 2556-64.
46. Henriksbo B, Lau T, Cavallari J, et al. Fluvastatin causes NLRP3 inflammasome-mediated adipose insulin resistance. *Diabetes* 2014; 63: 3742-7.
47. Yan Y, Jiang W, Spinetti T, et al. Omega-3 fatty acids prevent inflammation and metabolic disorder through inhibition of NLRP3 inflammasome activation. *Immunity* 2013; 38: 1154-63.
48. FDA Drug Safety Communication: important safety label changes to cholesterol-lowering statin drugs. US FDA website. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm293101.htm>. (15 August, 2013).
49. Jacobson T. The NLA Task Force on Statin Safety — 2014. *J. Clinical Lipidology* 2014; 8: 1-4.
50. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670-81.

ЖЕЛУДОЧКОВАЯ ЭКСТРАСИСТОЛИЯ У ДЕТЕЙКручина Т.К.^{1,2}, Васичкина Е.С.^{1,2}, Новик Г.А.²

В лекции приводятся данные об эпидемиологии, классификации, патофизиологии и клиническом течении желудочковой экстрасистолии (ЖЭ) у детей. Особое внимание уделено вопросам оценки риска возникновения аритмогенной дисфункции миокарда на фоне данного нарушения ритма сердца. Обсуждается понятие “идиопатическая” ЖЭ, приводятся наиболее частые экстракардиальные причины ЖЭ, устранение которых является важным фактором успешности лечения. Указывается на принципиальную важность наличия органического поражения сердца у ребенка с ЖЭ для прогноза заболевания и оценки его опасности. На основании имеющихся российских и международных требований представлены рекомендации по наблюдению детей с ЖЭ, выбору антиаритмической терапии и радиочастотной абляции источника аритмии.

Российский кардиологический журнал 2015, 11 (127): 104–110
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-11-104-110>

Ключевые слова: желудочковая экстрасистолия, дети, аритмогенная дисфункция миокарда, желудочковая тахикардия, радиочастотная абляция.

¹ФГБУ Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; ²ГБОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия.

Кручина Т.К.* — д.м.н., профессор кафедры педиатрии ФП и ДПО им. проф. И.М. Воронцова, в.н.с. НИЛ детской аритмологии, Васичкина Е.С. — к.м.н., доцент кафедры педиатрии им. проф. И.М. Воронцова, руководитель НИЛ детской аритмологии, Новик Г.А. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии ФП и ДПО им. проф. И.М. Воронцова.

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

ААТ — антиаритмическая терапия, АВ — атриовентрикулярный, АДПЖ — аритмогенная дисплазия правого желудочка, ВПС — врожденный порок сердца, ВЭМ — велоэргометрия, ВСС — внезапная сердечная смерть, ЖТ — желудочковая тахикардия, ЖЭ — желудочковая экстрасистолия, МРТ — магнитно-резонансная томография, НРС — нарушение ритма сердца, РЧА — радиочастотная абляция, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ЭКГ — электрокардиография, ЭХОКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 26.10.2015
 Рецензия получена 27.10.2015
 Принята к публикации 03.11.2015

VENTRICULAR ARRHYTHMIA IN CHILDRENKruchina T.K.^{1,2}, Vasichkina E.S.^{1,2}, Novik G.A.²

The presented lecture focuses on epidemiology, classification, pathophysiology and clinical course of ventricular arrhythmia in children. Special attention is to the issues of risk evaluation for the development of arrhythmic dysfunction of myocardium at the background of exact rhythm disorder. The term “idiopathic” ventricular arrhythmia is considered, and the main extracardiac causes of ventricular arrhythmia are described, those relieve is crucial for treatment success. Also it is underlined that organic heart lesion in a child with ventricular arrhythmia is of a great importance for the disease outcomes and scoring of risk. Based upon national and international guidelines the recommendations are provided for follow-up of the children with ventricular arrhythmia, selection of antiarrhythmic therapy and radiofrequency ablation of arrhythmia source.

Russ J Cardiol 2015, 11 (127): 104–110
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-11-104-110>

Key words: ventricular arrhythmia, children, arrhythmogenic myocardium dysfunction, ventricular tachycardia, radiofrequency ablation.

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

Желудочковая экстрасистолия (ЖЭ) является частым нарушением ритма сердца (НРС) у детей. По данным суточного мониторирования сердечного ритма ЖЭ регистрируется у 10-18% новорожденных и 20-50% подростков [1-5]. У детей без органических заболеваний сердца в большинстве случаев наблюдается редкая, одиночная, мономорфная ЖЭ. Менее 5% подростков имеют более 50 желудочковых экстрасистол за сутки. Частая ЖЭ, а также “сложные” формы ЖЭ, к которым обычно относят устойчивую бигеминию, парную, полиморфную ЖЭ и неустойчивую желудочковую тахикардию (до 3 комплексов QRS) наблюдается лишь у 2% детей [4, 5]. “Сложные” формы ЖЭ нередко выявляются у детей с органическими заболеваниями сердца, а также у высокотренированных спортсменов [6]. ЖЭ у детей и взрослых чаще наблюдается у лиц мужского пола [7].

Определение, патофизиология, классификация ЖЭ

ЖЭ — это повторяющиеся желудочковые экстрасистолы (код по МКБ — I49.3). Желудочковая экстрасистола — это преждевременное по отношению к основному желудочковому ритму возбуждение сердца, исходящее из источника, расположенного ниже разветвления пучка Гиса (ножки пучка Гиса, волокна Пуркинье, миокард желудочков).

Основными электрофизиологическими механизмами ЖЭ являются триггерная активность (преимущественно поздние постдеполяризации) и re-entry. Независимо от патогенеза, желудочковая экстрасистола по своему происхождению связана с предшествующим комплексом QRS основного ритма, что выражается в определенных временных интервалах, важнейшим из которых является интервал сцепления (предэкстрасистолический, предэктопический интер-

вал) — интервал от начала QRS-комплекса предшествующего основного ритма до начала QRS-комплекса экстрасистолы. Для экстрасистолии из одного источника (монотопная ЖЭ) характерно постоянство интервалов сцепления (обычно отличаются не более чем на 0,02-0,04 с). Как правило, монотопная ЖЭ имеет одинаковую форму комплексов QRS, т.е. является мономорфной. Различия в интервалах сцепления мономорфных желудочковых комплексов на 0,08-0,1 с и более характерны для желудочковой парасистолии и являются одним из критериев дифференциальной диагностики экстрасистолии и парасистолии.

ЖЭ нарушает правильность ритма сердца не только из-за преждевременности возникновения, но и за счет формирования продолжительной постэкстрасистолической (постэктопической) паузы ритма — интервала от начала QRS-комплекса экстрасистолы до начала QRS-комплекса последующего основного ритма.

Для ЖЭ характерна полная компенсаторная пауза — в данном случае сумма интервала сцепления и постэкстрасистолической паузы равна двум основным сердечным циклам (2 RR-интервала), т.к. экстрасистола не разряжает синусовый узел. При неполной компенсаторной паузе сумма интервала сцепления и постэкстрасистолической паузы меньше двух основных сердечных циклов, т.к. в этом случае экстрасистола вызывает разрядку синусового узла.

Классификация ЖЭ:

1. По анатомической локализации источника:

- правожелудочковые (из выводного отдела правого желудочка, верхушки правого желудочка и т.д.)
- левожелудочковые (из выводного отдела левого желудочка, разветвлений левой ножки пучка Гиса, синусов Вальсальвы и т.д.).

2. По времени появления экстрасистол в диастоле:

- сверхранние (восходящее колено зубца Т)
- ранние (нисходящее колено зубца Т)
- средние
- поздние.

3. По частоте:

- редкая (менее 5 в мин или менее 300 в час, менее 7 тыс. за сутки, менее 5-7% от суточного ритма)
- частая (5-10 в мин, 300-600 в час, 7-14 тыс. за сутки, 7-14% от суточного ритма)
- частая, “критическая” для решения вопроса о тактике наблюдения и лечения (более 10 в мин, более 600 в час, более 15 тыс. за сутки, более 15% от суточного ритма).*

4. По циркадной представленности:

- дневные
- ночные
- смешанные.

* У детей раннего возраста более объективна оценка частоты ЖЭ в процентах от суточного ритма из-за высокой ЧСС базового ритма, у подростков количественная оценка ЖЭ примерно соответствует процентной составляющей от суточного ритма).

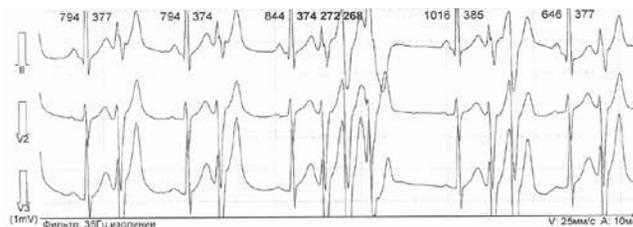


Рис. 1. Одиночная, парная ЖЭ и пробежка неустойчивой ЖТ (3 комплекса QRS подряд) у юноши Ш., 17 лет.

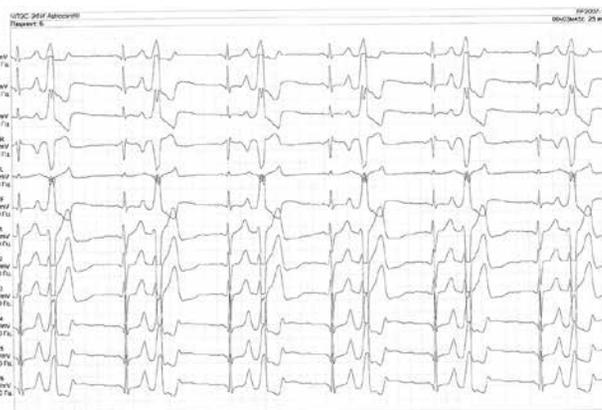


Рис. 2. Желудочковая бигеминия у мальчика Б., 12 лет.

5. По плотности:

- одиночные
- парные (спаренные)
- три подряд (неустойчивая желудочковая тахикардия) (рис. 1).

6. По периодичности:

- спорадические
- регулярные, аллоритмия (бигеминия — экстрасистола после каждого основного комплекса (рис. 2), тригеминия — экстрасистола после каждых двух основных комплексов, квадригеминия — после каждых трех и т.д.).

7. По количеству очагов возникновения:

- монотопная (из одного источника)
- политопная (из нескольких источников).

8. По форме экстрасистолического комплекса:

- мономорфная
- полиморфная.

9. По ретроградному проведению возбуждения через АВ-соединение:

- с ретроградным проведением (от желудочков к предсердиям)
- без ретроградного проведения.

10. По отношению к основному ритму:

- с полной компенсаторной паузой
- с неполной компенсаторной паузой
- с угнетением синусового узла
- интерполированные (вставочные).

Таблица 1

Данные исследований длительного наблюдения детей с “идиопатической” ЖЭ [10-17]

Исследования	Число детей	Средний возраст (лет)	ЖЭ за сутки (тыс/%)	Длительность наблюдения (лет)	Положительная динамика	ААТ/РЧА	ЖТ (устойчивая) ВСС
J. R. Jacobsen [10]	17	6,6	(без ХМ)	13,8	53%	0	0
D. A. Attina [11]	9	12,8	6,4-22 тыс	1-5,6	22%	0	0
T. Paul [12]	22	9,7	7,5 тыс	2,5	50%	6 (27%)	0
A. Tsuji [13]	117	9	10-13%	5,8	27%	6 (5%)	0
A. Sestito [14]	18	12,8	13 тыс	5,9	нет данных	1 (5%)	0
D. Cagdas [15]	149	10	5,3 тыс	2	48%	33 (22%)/2 (1,3%)	0
G. Beaufort-Krol [16]	59	7,1	9,8-15,6%	3	21%	0	0
B. Kakavand [17]	28	13	18,5%	2,7	32%	14 (50%)	0
Всего	419	9,5	5,3-13 тыс 10-18,5%	3,9	37%	14%/0,5%	0

Клиническое значение ЖЭ у детей

В большинстве случаев дети с ЖЭ не предъявляют жалоб. Нередко ЖЭ является случайной диагностической находкой при аускультации сердца или регистрации ЭКГ. Возможны жалобы на перебои в работе сердца, сильные удары сердца, чувство “замирания”, “кувыркания”, нехватки воздуха. Подобные ощущения дети и их родители иногда трактуют как “сердцебиение”. При длительной частой ЖЭ, продолжительной бигеминии, могут появляться повышенная утомляемость и слабость, возможны эпизоды быстро проходящих головокружений.

Опыт общения с педиатрами и детскими кардиологами позволяет заключить, что опасения врачей по поводу ЖЭ у детей сильно преувеличены, что проявляется в излишнем ограничении физических нагрузок у детей, полном запрете занятий спортом и неоправданно частом назначении антиаритмической терапии (ААТ). Обычно врачей волнуют следующие вопросы: связь ЖЭ с органическими заболеваниями сердца, возможность возникновения желудочковой тахикардии (ЖТ), риск внезапной сердечной смерти (ВСС), вероятность развития аритмогенной дисфункции миокарда.

Если ЖЭ регистрируется у детей с заболеваниями сердца: врожденными и приобретенными пороками сердца, миокардитами, кардиомиопатиями, аритмогенной дисплазией правого желудочка (АДПЖ), аномалиями коронарных артерий, опухолями сердца, травмами сердца и др., ее называют “органической”. ЖЭ выявляется у 2/3 подростков и взрослых людей с прооперированными ВПС [4]. У спортсменов с устойчивой частой ЖЭ и/или “сложными” формами ЖЭ нередко находят врожденные аномалии коронарных артерий, АДПЖ, опухоли сердца, кардиомиопатии [8]. Важно помнить, что опасность любых нарушений ритма сердца у ребенка значительно повышается при наличии структурных аномалий

сердца и заболеваний миокарда. Поэтому важнейшей задачей в отношении оценки опасности ЖЭ и прогнозирования заболевания является подтверждение или исключение органической природы ЖЭ. Еще в 1987г появилась общеизвестная классификация J. T. Bigger [9], в которой опасность желудочковых аритмий определялась исходя из связи с органическими заболеваниями сердца:

1. Безопасные аритмии — любые экстрасистолы и эпизоды неустойчивой ЖТ, не вызывающие нарушений гемодинамики, у лиц без признаков органического поражения сердца.

2. Потенциально опасные аритмии — желудочковые аритмии, не вызывающие нарушений гемодинамики, у лиц с органическим поражением сердца.

3. Опасные для жизни аритмии (“злокачественные аритмии”) — эпизоды устойчивой ЖТ, желудочковые аритмии, сопровождающиеся нарушениями гемодинамики, или фибрилляция желудочков. У больных с опасными для жизни желудочковыми аритмиями, как правило, имеется органическое поражение сердца или “первичная электрическая болезнь сердца”, например, синдром удлиненного интервала QT, синдром Бругада и др.

ЖЭ у детей может быть первым и единственным симптомом заболевания сердца. Ситуация осложняется из-за диагностических ограничений доступных методов обследования, что затрудняет выявление “скрытых” заболеваний миокарда, например, латентного миокардита или дебюта АДПЖ. Диагностика ВПС, выраженной патологии сердца не составляет трудностей. У детей со снижением сократительной способности миокарда частая ЖЭ способствует прогрессированию недостаточности кровообращения.

При отсутствии выявленных органических заболеваний сердца, нарушения ритма сердца принято называть “идиопатическими”. В большинстве случаев у детей врач сталкивается именно с “идиопати-

ческой” ЖЭ. Имеется ограниченное число исследований, посвященных изучению клинического течения “идиопатической” ЖЭ у детей. В таблице 1 представлены данные из наиболее известных и цитируемых в литературе работ [10-17]. Результаты данных исследований свидетельствуют о благоприятном клиническом течении “идиопатической” ЖЭ у детей, включая детей с частой, парной ЖЭ и пробежками неустойчивой ЖТ (до 3 комплексов QRS), у которых в течение длительного срока наблюдения не наблюдалось появления устойчивой ЖТ и не было случаев ВСС. Кроме того, у трети детей отмечалось исчезновение или значительное уменьшение ЖЭ, в большинстве случаев это была спонтанная резолюция заболевания, т.к. только 14% детей получали ААТ и только 2 (0,5%) детям была выполнена радиочастотная абляция (РЧА) источника аритмии. Эти данные позволяют говорить о благоприятном прогнозе у детей с “идиопатической” ЖЭ. Кроме того, представленный опыт наблюдения за детьми с данной патологией, подтверждает тот факт, что только ограниченному числу детей с ЖЭ требуется назначение ААТ, а также проведение РЧА.

Результаты данных исследований убеждают нас в том, что не следует бояться возникновения устойчивой ЖТ у детей с частой “идиопатической” ЖЭ. Кроме того, даже “сложная” ЖЭ не является критерием риска возникновения устойчивых ЖТ. Необоснованность данных опасений подтверждают и простые логические сопоставления. Во-первых, известно, что ЖЭ — это крайне распространенное нарушение ритма сердца у детей, о чем говорилось выше. Устойчивая ЖТ — это редкое нарушение ритма сердца у детей. Если бы у детей с ЖЭ часто возникали ЖТ, то последних было бы значительно больше. Во-вторых, известно, что у 50% детей с устойчивыми или симптоматическими ЖТ имеются подтвержденные заболевания сердца, а еще у 25% — имеются “скрытые” кардиомиопатии [4]. У детей с изолированной ЖЭ в большинстве случаев органические заболевания сердца не выявляются, т.е. она носит “идиопатический характер”. Таким образом, появление устойчивой ЖТ у детей с ранее “изолированной” “идиопатической” ЖЭ может являться скорее диагностической находкой, чем “прогрессированием” заболевания. Вероятно, у ряда детей с экстрасистолией изначально имеется ЖТ, но если она пароксизмальна, неустойчивая, не сопровождается значительным ухудшением самочувствия, зарегистрировать ее достаточно сложно.

Опасность возникновения аритмогенной дисфункции миокарда у детей с ЖЭ также преувеличена. Аритмогенная кардиомиопатия, индуцированная ЖЭ, впервые была описана в 1998г [18]. В классическом варианте аритмогенная кардиомиопатия, вызванная НРС, представляет собой расширение всех

полостей сердца, снижение сократительной функции сердца, развитие сердечной недостаточности с нормализацией функции сердца после медикаментозного или хирургического устранения НРС. Чаще всего аритмогенная кардиомиопатия развивается у детей с хроническими предсердными тахикардиями. Причины развития аритмогенной кардиомиопатии, индуцированной ЖЭ, точно не установлены, но в формировании данного состояния могут играть роль несколько факторов: гемодинамическая неполноценность ЖЭ из-за укорочения времени диастолического наполнения, снижения ударного объема и нарушения перфузии миокарда, желудочковая диссинхрония из-за резкого нарушения последовательности возбуждения желудочков, ремоделирование миокарда в результате нарушения ионного обмена в кардиомиоцитах и ишемии [19, 20].

При частой ЖЭ у детей возможно снижение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) без значимой дилатации камер сердца, хотя чаще всего ФВ не снижается ниже возрастной нормы. Важно отметить, что речь идет о снижении ФВ, измеренной на фоне синусового ритма, а не ЖЭ. Называется ряд предикторов, которые могут играть роль в снижении ФВ ЛЖ: частая ЖЭ, короткий интервал сцепления, удлинённый интервал QT, широкий комплекс QRS, ЖЭ с ретроградной Р'-волной, эпикардиальная локализация источника ЖЭ, интерполированные ЖЭ и др. [21-25]. Роль большинства факторов в снижении ФВ ЛЖ достоверно не доказана, кроме того, почти в каждом исследовании имеются размышления о том, что причины значимого снижения сократительной функции ЛЖ кроются не в количестве или качестве ЖЭ, а в скрытой патологии миокарда.

“Частая ЖЭ” — это наиболее изученный фактор развития аритмогенной дисфункции миокарда у взрослых. У детей число ЖЭ, которое можно считать опасным и ведущим к снижению ФВ ЛЖ ниже нормы точно не определено. В имеющихся рекомендациях нижней границей частоты ЖЭ, при которой можно ожидать развития вторичных аритмогенных изменений в миокарде, называют 15 тыс. за сутки [1] и 10% в сутки [5]. Известно, что у взрослых пациентов без органических заболеваний сердца ЖЭ в количестве 20-30% за сутки с высокой чувствительностью и специфичностью является предиктором снижения ФВ ЛЖ ниже нормы [25-27]. Таким образом, можно предположить, что у детей с “идиопатической” ЖЭ аритмогенная дисфункция миокарда также может появиться при частоте 20-30% за сутки. Эту гипотезу подтверждают те редкие клинические наблюдения, которые описаны в литературе. В исследовании Kakavand B, et al. [17] представлены четыре клинических примера снижения сократительной функции ЛЖ на фоне частой ЖЭ, которая наблюдалась в коли-

честве 22, 23, 40 и 60% у детей в возрасте от новорожденности до 17 лет. Естественно, что количество 60% у девочки 14 лет не могло состоять только из одиноких ЖЭ, в данном случае имелись неустойчивые ЖТ. Вероятно, с учетом данных, полученных у взрослых, именно эта цифра — 20% за сутки — должна быть ориентиром для пристального наблюдения за сократительной функцией сердца у детей с ЖЭ.

Обследование и наблюдение детей с ЖЭ

Строить прогноз у детей с ЖЭ можно только после обследования и исключения органических заболеваний сердца и ЖТ. Первичное лабораторно-инструментальное обследование включает:

1. Клинический и биохимический анализ крови (исключение воспалительных изменений, гипокалиемии, гипомagneмии).

2. ЭКГ (оценка характера ЖЭ, исключение удлиненного интервала QT, ЭКГ-признаков синдрома Бругада и других каналопатий, гипертрофии камер сердца и т.д.).

3. Суточное мониторирование ЭКГ (оценка количества и характера ЖЭ, исключение ЖТ, сопутствующих НРС, в особенности брадикардии, АВ-блокады). При наличии симптомов, таких как головокружение, обмороки, эпизоды внезапной слабости — желателен многосуточное мониторирование ЭКГ.

4. ЭхоКГ (исключение заболеваний сердца, оценка размеров камер сердца и сократительной функции миокарда).

5. Проба с дозированной физической нагрузкой — тредмил или ВЭМ (оценка “поведения” ЖЭ на фоне физической нагрузки).

Критериями хорошего прогноза являются: отсутствие заболеваний сердца и ЖТ, редкая, мономорфная, бессимптомная ЖЭ, уходящая на фоне физической нагрузки.

Детям с редкой ЖЭ при отсутствии органических заболеваний сердца рекомендуется проводить контрольное обследование (ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ, ЭхоКГ при сохранении ЖЭ) 1 раз в год. Дети с частой ЖЭ нуждаются в динамическом наблюдении с проведением контрольных обследований не реже 1 раза в 6 месяцев, в зависимости от клинического течения заболевания и состояния сократительной функции миокарда.

При прогрессирующем течении ЖЭ, появлении “сложных” форм ЖЭ, головокружений, синкопальных состояний, для исключения “скрытых” заболеваний миокарда целесообразно проведение расширенного лабораторного обследования (маркеры воспаления, иммунологическое, вирусологическое исследование крови и др.), скинтиграфии миокарда с радиофармпрепаратами, магнитно-резонансной томографии с контрастированием, в ряде случаев — генетического обследования и эндомикардиальной биопсии.

Детям с бессимптомной, редкой ЖЭ, при отсутствии органических заболеваний сердца разрешены занятия всеми видами спорта.

У спортсменов без органических заболеваний сердца, с частой мономорфной ЖЭ, симптоматичной ЖЭ, а также при снижении ФВ ЛЖ, можно рассмотреть вопрос о проведении РЧА источника аритмии, с учетом желания ребенка далее заниматься спортом, оценки ожидаемой эффективности операции и возможных осложнений. Спортсмены могут иметь дополнительные ограничения, связанные с заболеваниями, ставшими причиной развития ЖЭ.

Следует иметь в виду, что окончательное решение и формирование медицинского заключения о допуске ребенка к занятиям спортом должен принимать специалист по спортивной медицине (Приказ Минздравсоцразвития России от 9 августа 2010 года, N 613н, приложение N 2).

Если не установлена связь появления ЖЭ с органическими заболеваниями сердца, это не значит, что она возникла у совершенно здорового ребенка. Выявление и эффективное воздействие на экстракардиальные причины ЖЭ значительно чаще позволяют устранить ЖЭ, чем назначение ААТ. Обычно такие экстрасистолы называют “функциональными” и они чаще всего связаны с нейрогенными, дисэлектролитными, токсическими и дисгормональными воздействиями на миокард. При устранении данных причин, восстановлении вегетативного обеспечения и метаболизма миокарда, коррекции электролитных нарушений, экстрасистолия, в большинстве случаев, значительно уменьшается или полностью проходит. У детей раннего возраста причиной экстрасистолии часто является перинатальная патология (осложненная беременность, родовые травмы, инфекции плода, недоношенность, гипотрофия) в результате функциональной незрелости проводящей системы сердца и нарушения нейровегетативной регуляции сердечного ритма.

Экстрасистолия у детей возникает на фоне интоксикации при острых инфекционных болезнях, а также при наличии хронических очагов инфекции — хронического тонзиллита, аденоидита, кариеса. Достаточно часто экстрасистолия регистрируется у детей с нарушениями осанки, деформациями грудной клетки, малыми аномалиями сердца. Эти особенности развития, как и хронические инфекции, обычно сочетаются с вегетососудистой дистонией, что провоцирует появление экстрасистолии.

Не всегда получается провести четкую грань между функциональными и органическими изменениями миокарда. В настоящее время даже такие информативные методы обследования, как компьютерная томография, МРТ, эндомикардиальная биопсия, генетические методы и др. не всегда позволяют подтвердить или полностью исключить заболевания миокарда. Кроме того, практические возможности педиатра, детского кардио-

лога часто ограничены и не позволяют выполнить ребенку весь комплекс современных обследований. В результате, представление о ребенке с ЖЭ часто формируется не сразу, а в результате длительного наблюдения, повторных обследований, оценки ответа на терапию и в обязательном порядке — размышлений врача. Клиническое течение ЖЭ зависит от множества факторов, поэтому его трудно прогнозировать. Природу “функциональных” ЖЭ часто понять значительно сложнее, чем выявить органическое заболевание сердца. Поэтому, несмотря на бурное развитие аритмологии, мы и сейчас можем повторить слова, сказанные в начале прошлого века: “Среди всего многообразия аритмий у детей менее всего понятна экстрасистолия” [28].

Выявить и устранить провоцирующие факторы ЖЭ — это единственный путь к эффективному лечению. В данной ситуации наиболее справедливым является утверждение “лечим не болезнь, а больного”. Не следует начинать лечить “идиопатическую ЖЭ” с назначения антиаритмических препаратов, к которым следует прибегать лишь в незначительном количестве случаев.

Принципы лечения ЖЭ у детей

Решение о начале терапии для лечения частой ЖЭ у детей зависит от возраста, характера жалоб, клинической картины заболевания, наличия сопутствующей патологии сердца и гемодинамических влияний ЖЭ.

В большинстве случаев, с учетом благоприятного течения “идиопатических” ЖЭ лечение не требуется.

При частой, злокачественной ЖЭ должен быть рассмотрен вопрос о назначении ААТ и, в крайних случаях, о проведении эндокардиального ЭФИ с последующей РЧА источника аритмии. Решение о назначении терапии, выборе препарата или определение показаний для проведения РЧА должно быть строго индивидуальным, с оценкой и сопоставлением пользы от терапии и рисков возможных осложнений.

В 2014г опубликован документ, разработанный совместно специалистами Общества детских электрофизиологов (PACES) и Общества нарушений ритма (HRS), которые были одобрены Американским колледжем кардиологов (ACC) и Американской академией педиатрии (AAP), в котором предложено использовать следующий алгоритм выбора метода лечения [5]:

Показания класса IC:

— Пациенты с бессимптомной частой ЖЭ или ускоренным идиовентрикулярным ритмом, с нормальной сократительной способностью миокарда нуждаются в проведении комплексного обследования, в медикаментозной терапии не нуждаются.

— У детей с частой ЖЭ, осложненной развитием аритмогенной дисфункцией миокарда, следует рассмотреть вопрос об ААТ или РЧА.

Показания класса IIa C:

— При наличии у пациента симптомов заболевания, которые коррелируют с частой ЖЭ или ускорен-

ным идиовентрикулярным ритмом, следует рассмотреть вопрос об антиаритмической терапии β-адреноблокаторами или проведении РЧА источника аритмии.

Цель медикаментозной терапии при ЖЭ — подавить желудочковую эктопическую активность и предотвратить развитие аритмогенной дисфункции миокарда.

Использование ААТ у детей осуществляется обязательно под контролем ЭКГ и суточного мониторинга ЭКГ. Подбор терапии должен проводиться в условиях стационара. Для лечения многих форм желудочковых аритмий препаратами первой линии являются β-адреноблокаторы. Блокаторы кальциевых каналов являются эффективными препаратами для лечения желудочковых аритмий, хотя они, как правило, не рекомендуются детям младше 1 года из-за риска развития тяжелых гемодинамических осложнений [29]. В случае их неэффективности приходится осуществлять последовательный подбор препаратов других классов. Антиаритмический препарат считается эффективным, если при его назначении количество ЖЭ за сутки уменьшается более чем на 50%, число парных ЖЭ уменьшается не менее, чем на 90% и полностью отсутствуют пробежки ЖТ [1].

Препараты и дозы для ААТ у детей с ЖЭ

Пропранолол (индерал, анаприлин, обзидан), неселективный β-адреноблокатор (II класс антиаритмических препаратов). Суточная доза — 1-4 мг/кг/сут. (2-4 раза в день).

Атенолол, кардиоселективный β₁-адреноблокатор пролонгированного действия (II класс). Суточная доза — 0,5-2 мг/кг/сут. (1-2 раза в день).

Пропафенон (ритмонорм, пропанорм), блокатор натриевых каналов (IC класс). Суточная доза — 7-15 мг/кг/сут. (3 раза в день).

Аллапинин (IC класс). Суточная доза — 1 мг/кг/сут. (3 раза в день).

Верапамил (изоптин), блокатор медленных кальциевых каналов (IV класс). Суточная доза — 3-7 мг/кг/сут. (2-3 раза в день).

Амиодарон, блокатор калиевых каналов (III класс). Суточная доза: доза насыщения — 10 мг/кг/сут. (2 раза в день) — 10 дней, поддерживающая доза — 5 мг/кг/сут.

Соталол (соталекс) (III класс). Суточная доза — 1-4 мг/кг/сут. (2 раза в день).

У детей с ЖЭ на фоне заболеваний сердца показано лечение основного заболевания, коррекция метаболических нарушений в миокарде (гипокалиемии и гипомагнемии).

В случаях наличия частой ЖЭ, рефрактерной к ААТ, осложненной развитием аритмогенной дисфункцией миокарда, целесообразно рассмотреть вопрос о проведении РЧА очага ЖЭ. В Российской Федерации име-

ются рекомендации Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции от 2013 года по проведению РЧА у взрослых пациентов с желудочковой аритмией [30]. Международные рекомендации 2014г содержат следующие показания к проведению РЧА у детей с желудочковыми аритмиями [5]:

Показания класса IC:

— Наличие аритмогенной дисфункции миокарда, развившейся на фоне частой ЖЭ. РЧА может быть проведена при неэффективности ААТ, либо может быть первой линией терапии.

Показания класса IIa C:

— Наличие симптомов заболевания, которые коррелируют с частой ЖЭ или ускоренным идиовентрикулярным ритмом.

Класс III C (противопоказания):

— Бессимптомная ЖЭ, когда не прогнозируется развитие аритмогенной дисфункции миокарда.

— ЖЭ обусловленная преходящими причинами: острый миокардит, токсическое влияние медикаментов и т.д.

Заключение

ЖЭ является частым нарушением ритма сердца у детей, но в большинстве случаев не несет угрозу для здоровья и жизни ребенка. Все дети с впервые выявленной ЖЭ должны пройти первичное обследование для оценки характера аритмии, выявления органических заболеваний сердца и сопутствующих нарушений ритма, после чего формируется план наблюдения и лечения. При редкой “идиопатической” ЖЭ прогноз хороший. Дети с частой ЖЭ, “сложными” формами ЖЭ, требуют динамического наблюдения. Только ограниченному числу детей с частой ЖЭ и риском развития аритмогенной дисфункции миокарда требуется ААТ, а в ряде случаев, проведение РЧА источника аритмии.

Литература

- Clinical practice guidelines for pediatric cardiology and rheumatology. Ed. Shkol'nikova MA, Alekseeva EA. M., 2011: p. 503. Russian (Клинические рекомендации по детской кардиологии и ревматологии. Под редакцией: Школьниковой МА, Алексеевой ЕА. М., 2011: 503 с).
- Vorobiov AS. Electrocardiography. Saint Petersburg: SpetsLit; 2011: p. 456. Russian (Воробьев АС. Электрокардиография. СПб: СпецЛит; 2011: 456 с).
- Makarov LM, Komolyatova VN, Zewald SV, et al. Holter monitoring in healthy children during the first days of life. *Kardiologija* 2009; 49 (10): 27-30. Russian (Макаров ЛМ, Комолытова ВН, Зевальд СВ и др. Холтеровское мониторирование у здоровых детей первых дней жизни. *Кардиология* 2009; 49 (10): 27-30).
- Alexander ME, Berul CI. Ventricular arrhythmias: when to worry. *Pediatr Cardiol* 2000; 21: 532-41.
- Crosson JE, Callans DJ, Bradley DJ, et al. PACES/HRS Expert Consensus Statement on the Evaluation and Management of Ventricular Arrhythmias in the Child With a Structurally Normal Heart. *Heart Rhythm* 2014; 11(9): e55-78.
- Biffi A, Pelliccia A, Verdile L, et al. Long-term clinical significance of frequent and complex ventricular tachyarrhythmias in trained athletes. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 446-52.
- Tanaka Y, Tada H, Ito S, et al. Gender and Age Differences in Candidates for Radiofrequency Catheter Ablation of Idiopathic Ventricular Arrhythmias. *Circ J* 2011; 75: 1585-91.
- National guidelines for admission of athletes with abnormalities of the cardiovascular system to training-competitive process (project). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2011; Suppl. 6. Russian (Национальные рекомендации по допуску спортсменов с отклонениями со стороны сердечно-сосудистой системы к тренировочно-соревновательному процессу (проект). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2011; приложение 6).
- Bigger JT. Identification of patients at high risk for sudden cardiac death. *Am J Cardiol* 1984; 54: 3D-8D.
- Jacobsen JR, Garson AJR, Gillette PC, McNamara DG. Premature ventricular contractions in normal children. *J Pediatr* 1978; 92(1): 36-8.
- Attina DA, Mori F, Falorni PL, et al. Long-term follow-up in children without heart disease with ventricular premature beats. *Eur Heart J* 1987; 8 (Suppl D): 21-3.
- Paul T, Marchal C, Garson AJR. Ventricular couplets in the young: prognosis related to underlying substrate. *Am Heart J* 1990; 119 (Pt 1): 577-82.
- Tsuji A, Nagashima M, Hasegawa S, et al. Long-term follow-up of idiopathic ventricular arrhythmias in otherwise normal children. *Jpn Circ J* 1995; 59: 654-62.
- Sestito A, Pardo M, Sgueglia GA, et al. Cardiac magnetic resonance of healthy children and young adults with frequent premature ventricular complexes. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2007; 8(9): 692-8.
- Cağdaş D, Celiker A, Ozer S. Premature ventricular contractions in normal children. *Turk J Pediatr* 2008; 50(3): 260-4.
- Beaufort-Krol GC, Dijkstra SS, Bink-Boelkens MT. Natural history of ventricular premature contractions in children with a structurally normal heart: does origin matter? *Europace* 2008; 10(8): 998-1003.
- Kakavand B, Ballard HO, Disessa TG. Frequent ventricular premature beats in children with a structurally normal heart: a cause for reversible leftventricular dysfunction? *Pediatr Cardiol* 2010; 31(7): 986-90.
- Duffee DF, Shen WK, Smith HC. Suppression of frequent premature ventricular contractions and improvement of left ventricular function in patients with presumed idiopathic dilated cardiomyopathy. *Mayo Clin Proc* 1998; 73: 430-3.
- Wang Y, Eltit JM, Kaszala K, et al. Cellular mechanism of premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2014; 11(11): 2064-72.
- Latchamsetty R, Bogun F. Premature Ventricular Complexes and Premature Ventricular Complex Induced Cardiomyopathy. *Curr Probl Cardiol* 2015; 40(9): 379-422.
- Sun Y, Blom NA, Yu Y. The influence of premature ventricular contractions on left ventricular function in asymptomatic children without structural heart disease: an echocardiographic evaluation. *The International Journal of Cardiovascular Imaging* 2003; 19: 295-9.
- Del Carpio Munoz F, Syed FF, Noheria A, et al. Characteristics of premature ventricular complexes as correlates of reduced left ventricular systolic function: study of the burden, duration, coupling interval, morphology and site of origin of PVCs. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011; 22(7): 791-8.
- Olgun H, Yokokawa M, Baman T, et al. The role of interpolation in PVC-induced cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2011; 8(7): 1046-9.
- Yokokawa M, Kim HM, Good E, et al. Impact of QRS duration of frequent premature ventricular complexes on the development of cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2012; 9(9):1460-4.
- Ban JE, Park HC, Park JS, et al. Electrocardiographic and electrophysiological characteristics of premature ventricular complexes associated with left ventricular dysfunction in patients without structural heart disease. *Europace* 2013; 15(5): 735-41.
- Takemoto M, Yoshimura H, Ohba Y, et al. Radiofrequency catheter ablation of premature ventricular complexes from right ventricular outflow tract improves left ventricular dilation and clinical status in patients without structural heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45(8):1259-65.
- Baman TS, Lange DC, Ilg KJ. Relationship between burden of premature ventricular complexes and left ventricular function. *Heart Rhythm* 2010; 7(7): 865-9.
- Bass MH. The significance of cardiac extrasystoles in childhood. *The Journal of the American Medical Association* 1926; 86(6): 387-91.
- Lapage MJ, Bradley DJ, Dick M. Verapamil in infants: an exaggerated fear? *Pediatr Cardiol* 2013; 34: 1532-34.
- Bockeria LA, Revishvili ASH, Golitsyn SP, et al. Clinical recommendations for electrophysiologic studies, catheter ablation and the use of implantable antiarrhythmic devices. M.: New edition, 2013: p. 595. Russian (Бокерия ЛА, Ревিশвили АШ, Голицын СП и др. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств. М.: Новая редакция, 2013: 595 с).

СЛУЧАЙ ФОКУСНОЙ ПРЕДСЕРДНОЙ ТАХИКАРДИИ ИЗ ОБЛАСТИ УШКА ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ

Лебедев Д. С.¹, Термосесов С. А.², Лебедева В. К.¹, Любимцева Т. А.¹

Российский кардиологический журнал 2015, 11 (127): 111–113

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-11-111-113>**Ключевые слова:** синусовая тахикардия, предсердная тахикардия, ушко левого предсердия, катетерная абляция, навигационное картирование.¹ФГБУ Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; ²Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева РНИМУ имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия.

Лебедев Д. С.* — д.м.н., зав. научно-исследовательским отделом аритмологии, Термосесов С. А. — к.м.н., зав. отделением хирургического лечения

сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, Лебедева В. К. — к.м.н., с.н.с. научно-исследовательского отдела аритмологии, Любимцева Т. А. — аспирант научно-исследовательского отдела аритмологии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

lebedevdmitry@mail.ru

БАБ — бета-адреноблокаторы, ЛП — левое предсердие, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Рукопись получена 26.10.2015

Рецензия получена 27.10.2015

Принята к публикации 03.11.2015

A CASE OF FOCAL ATRIAL TACHYCARDIA FROM THE LEFT ATRIAL APPENDAGE

Lebedev D. S.¹, Termosesov S. A.², Lebedeva V. K.¹, Lyubimtseva T. A.¹

Russ J Cardiol 2015, 11 (127): 111–113

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-11-111-113>**Key words:** sinus tachycardia, atrial tachycardia, left atrial appendage, catheter ablation, navigation and mapping.¹Federal Almazov North-West Medical Research Centre of the Ministry of Health, Saint-Petersburg; ²Acad. J.E. Veltishev Research clinical Institute of Pediatrics N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow, Russia.

Частота встречаемости фокусных предсердных тахикардий колеблется от 2,25 до 3,5 случаев на 1000 населения с преобладанием молодого возраста пациентов [1]. Медикаментозное лечение данного типа аритмий не всегда способно удержать стойкий синусовый ритм [2]. Опыт использования катетерной абляции показывает, что не всегда возможно добиться радикального устранения нарушений ритма сердца. Трудности вызывают тахикардии, очаг которых находится в ушке левого предсердия [3].

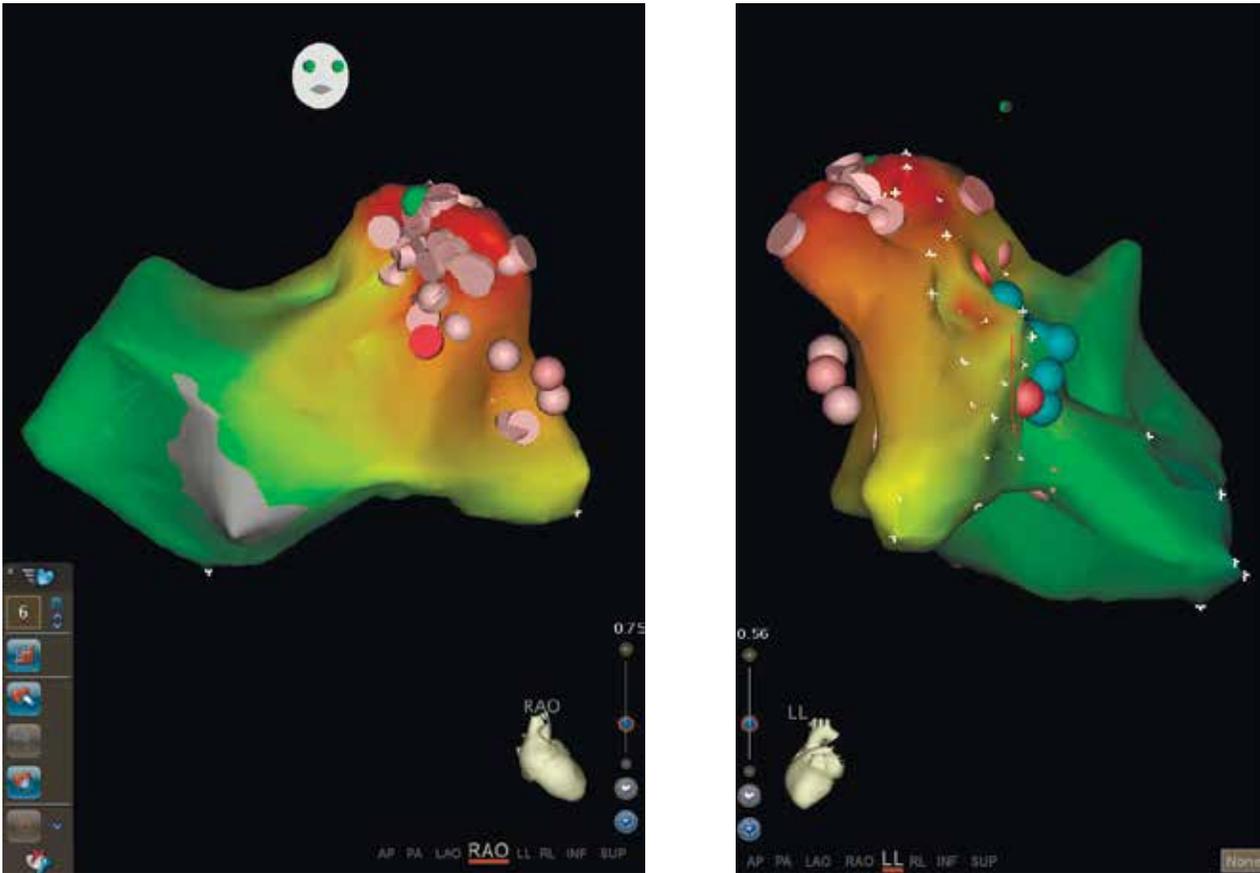
Пациент 49 лет с умеренной гипертонической болезнью, без значимой сопутствующей патологии длительный период времени страдал учащенным сердцебиением. В течение последних 5 лет в связи с постепенным ухудшением состояния в виде появления и усиления одышки, снижения толерантности к физическим нагрузкам, приступами учащенного сердцебиения неоднократно обращался к кардиологу. Учитывая представление о хронической синусовой тахикардии, проводилась терапия бета-адреноблокаторами (БАБ) без выраженного эффекта. Был направлен в СЗФМИЦ имени В.А. Алмазова для уточнения тактики ведения. По данным обследования в Центре: предсердная тахикардия с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 120–150 уд/мин; на фоне приема 10 мг бисопролола — урежение ЧСС до 110–130 уд./мин, отрицательный зубец Р в I отведении, положительный — в II, III отведениях, интервал PQ 170 мс, QRS 100 мс, QT 300 мс, нормальная ось сердца. Трансторакальная эхокар-

диограмма без отклонений от нормы. Пациенту были определены показания к проведению катетерной абляции для устранения очага предсердной тахикардии.

При проведении навигационного картирования (система CARTO 3; Biosense Webster Inc., США) диагностирована левопредсердная тахикардия с циклом 556 мс (рис. 1). Через пункцию межпредсердной перегородки лечебный картирующий электрод заведен в левое предсердие (ЛП), построена активационная карта на фоне тахикардии. Наиболее ранняя активность диагностирована в области основания ушка ЛП. Построена отдельная карта ушка левого



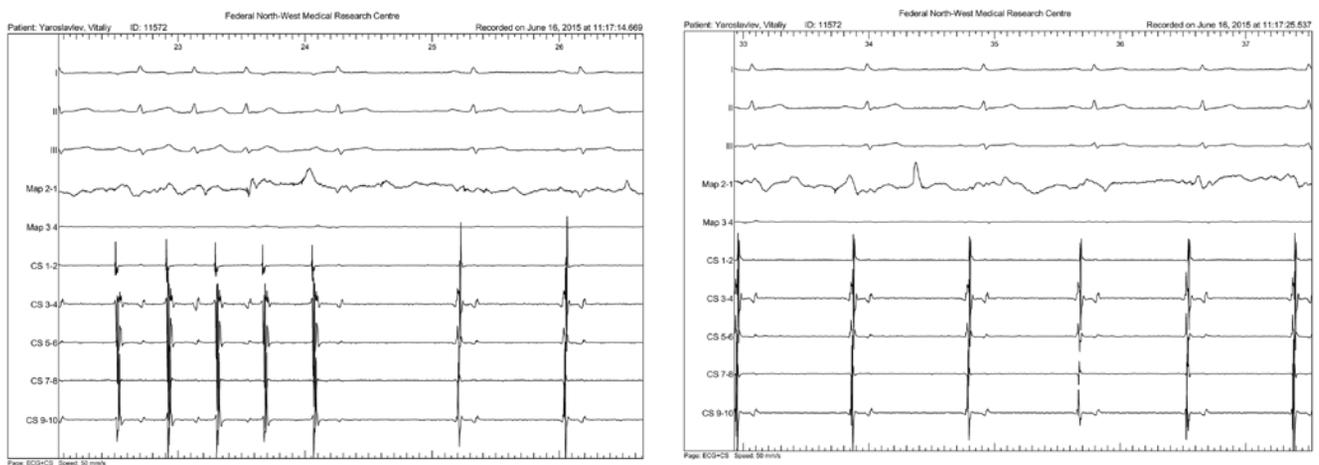
Рис. 1. Левопредсердная тахикардия с циклом 556 мс.



А

Б

Рис. 2. Прицельное активационное картирование области ушка ЛП: А). Правая косая проекция. Б). Левая боковая проекция. Голубые точки — зоны фрагментированных потенциалов, розовые точки — места аппликаций радиочастотной энергии, зеленая точка — место купирования тахикардии.



А

Б

Рис. 3. ЭКГ-картина и электрограммы с электрода коронарного синуса в период лечебного воздействия: А) Купирование предсердной тахикардии с изменением фронта возбуждения на электрограммах электрода в коронарном синусе. Б) Синусовый ритм после воздействия.

предсердия (рис. 2). Проведена серия аппликаций радиочастотной энергией с мощностью 30 Вт, температурой 43° С, скоростью орошения 17 мл/мин в данную область с купированием тахикардии и восста-

новлением синусового ритма с ЧСС 64 уд./мин (рис. 3).

С целью контроля лечебного воздействия интраоперационно проведена медикаментозная проба

с внутривенным введением адреналина — результат стабильный, тахикардия не индуцирована, сохранялся синусовый ритм. Проведено контрольное электрофизиологическое исследование, параметры без отклонений от нормы. В ходе оперативного лечения осложнений не получено. В раннем послеоперационном периоде состояние пациента удовлетворительное. Приступы тахикардии не рецидивировали. Пациент выписан под наблюдение кардиолога амбулаторного звена. В дальнейшем доза принимаемого биспролола была снижена до 2,5 мг для контроля артериального давления. При плановом осмотре спустя 4 месяца сохраняется стойкий синусовый ритм, отмечено повышение толерантно-

сти к физическим нагрузкам и исчезновение одышки.

Таким образом, выявлен редкий случай фокусной предсердной тахикардии из области ушка ЛП, которая длительное время расценивалась как синусовая с безуспешной терапией БАБ в больших дозах. Подробное картирование предсердий и ушка левого предсердия позволило эффективно устранить данный тип нарушения ритма. В существующих рекомендациях по лечению наджелудочковых тахикардий роль интервенционных методов на сегодняшний день достаточно значима [3]. Однако оказание правильной помощи пациенту возможно только при своевременной адекватной диагностике заболевания на амбулаторном этапе.

Литература

1. Orejarena LA, Vidaillet HJr, DeStefano F, et al. Paroxysmal supraventricular tachycardia in the general population. *J Am Coll Cardiol.* 1998; 31(1): 150-7.
2. Roberts-Thomson KC, Kistler PM, Kalman JM. Atrial tachycardia: mechanisms, diagnosis, and management. *Curr Probl Cardiol.* 2005; 30(10): 529-73.
3. Patel A, Markowitz SM. Atrial tachycardia: mechanisms and management. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2008; 6(6): 811-22.
4. Бокерия ЛА, Оганов РГ, Ревивили АС. Clinical recommendations for electrophysiologic studies, catheter ablation and the use of implantable antiarrhythmic devices. М.: Max-Press; 2013. p.518. Russian (Бокерия Л. А., Оганов Р. Г., Ревивили А. С. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств. М.: Макс-Пресс; 2013. с.518).

МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД ПРИ ИМПЛАНТАЦИИ РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩИХ УСТРОЙСТВ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Осадчий Ан. М.¹, Каменев А. В.², Агарков М. В.¹, Павлова Н. Е.¹, Власенко С. В.¹, Лебедева С. В.¹, Щербак С. Г.¹, Лебедев Д. С.²

Российский кардиологический журнал 2015, 11 (127): 114–115
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-11-114-115>

Ключевые слова: ресинхронизирующая терапия, хроническая сердечная недостаточность, коронарный синус, имплантация левожелудочкового электрода, стентирование.

¹ГБУЗ ГБ №40, Санкт-Петербург; ²ФГБУ Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр Минздрава России им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия.

Осадчий Ан. М. — к.м.н., врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечения, Каменев А. В. — м.н.с., врач сердечно-сосудистый хирург, Агарков М. В. — врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечения, Павлова Н. Е. — врач функциональной диагностики, Власенко С. В. — к.м.н., зав. ведущий отделения РЭВДЛ, Лебедева С. В. — врач кардиолог, руководитель ССЦ, Щербак С. Г. — профессор, д.м.н., главный врач, Лебедев Д. С.* — профессор, д.м.н., зав. НИО аритмологии.

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

ЛЖ — левый желудочек, ПБЛНПГ — полная блокада левой ножки пучка Гиса, СРТ-Д — трехкамерный электрокардиостимулятор с функцией кардиоверсии-дефибрилляции, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ЖТ — желудочковая тахикардия, Эхо КГ — эхокардиография, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, КДДЛЖ — конечно-диастолический диаметр левого желудочка, ЛПоб — объем левого предсердия, иобЛП — индекс объема левого предсердия, МН — митральная недостаточность, ТН — трикуспидальная недостаточность, ЛГ — легочная гипертензия, МЖМЗ — межжелудочковая механическая задержка, ВЖД — внутривентрикулярная диссинхрония, КС — коронарный синус, ЗВЛЖ — задняя вена левого желудочка, ЭКГ — электрокардиограмма.

Рукопись получена 26.10.2015

Рецензия получена 27.10.2015

Принята к публикации 03.11.2015

MULTIDISCIPLINARY APPROACH TO IMPLANTATION OF RESYNCHRONIZING DEVICES

Osadchiy An. M.¹, Kamenev A. V.², Agarkov M. V.¹, Pavlova N. E.¹, Vlasenko S. V.¹, Lebedeva S. V.¹, Shcherbak S. G.¹, Lebedev D. S.²

Russ J Cardiol 2015, 11 (127): 114–115
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-11-114-115>

Key words: resynchronizing therapy, chronic heart failure, coronary sinus, LV electrode implantation, stenting.

¹SBHI SH №40, Saint-Petersburg; ²Federal Almazov North-West Medical Research Centre of the Ministry of Health, Saint-Petersburg, Russia.

Сердечная ресинхронизирующая терапия — это доказанный и эффективный способ коррекции хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1, 2]. Однако применение кардиоресинхронизирующего устройства (СРТ) не всегда дает ожидаемые клинические результаты, одной из причин может быть неоптимальное расположение левожелудочкового (ЛЖ) электрода [1, 2]. Нередко встречаются и технические трудности при имплантации ЛЖ электрода [3].

Нами представлен клинический случай использования комплексного подхода при имплантации ЛЖ электрода с использованием как традиционных аритмологических методик, так и эндоваскулярной имплантации внутрисосудистого стента.

Пациент 52 лет поступил для имплантации СРТ. Диагноз: *основной* — ДКМП. ГБ II стадии, риск ССО 4; *осложнения* — ХСН 3 ФК (NYHA), ПБЛНПГ. Частая желудочковая экстрасистолия, пробежки устойчивой ЖТ.

По ЭКГ — синусовый ритм с ПБЛНПГ, QRS — 220 мс. Перед операцией больному выполнена КАГ с венозной фазой по разработанной методике [1]. Ангиографических признаков поражения коронар-

ных сосудов не выявлено, при венозной фазе доступна задняя вена ЛЖ. По ЭхоКГ с тканевой доплерографией миокарда ФВ-22%, КДДЛЖ-84 мм, ЛПоб-90 мл, иобЛП-67, МН 2 ст., ТН 1 ст., ЛГ 1 ст. (44 мм рт.ст.), выявлена межжелудочковая механическая задержка (МЖМЗ) — 68 мс и внутривентрикулярная диссинхрония (ВЖД) с максимальной задержкой на срединных сегментах задней стенки ЛЖ — 220 мс. С учетом неэффективности медикаментозной терапии и прогрессирования ХСН, наличия ПБЛНПГ и выраженной диссинхронии у больного определены абсолютные показания к имплантации СРТ-Д устройства.

19.08.2015 выполнена попытка имплантации СРТ-Д устройства. Однако имплантировать ЛЖ электрод в заднюю вену сердца не представилось возможным ввиду многократных смещений ЛЖ электрода в КС. В операционную приглашен эндоваскулярный хирург и выполнена имплантация электрода в заднюю коронарную вену (ЗВЛЖ) с фиксирующим стентированием электрода в вене.

Из протокола: после установки правопредсердного и правожелудочковых электродов и многократ-

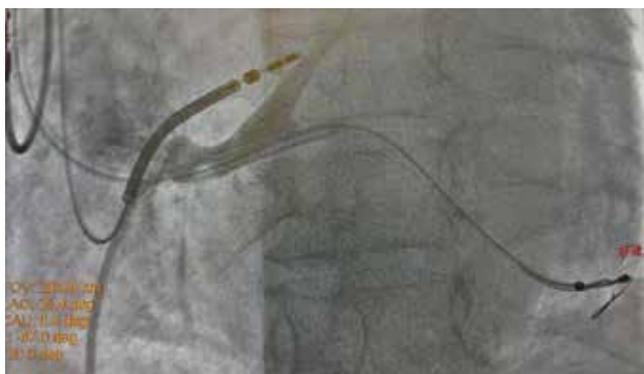


Рис. 1. Рентгеновский стоп-кадр при проведении коронарного проводника в “целевую” вену.

ных попыток имплантации ЛЖ электрода принято решение о фиксирующем стентировании ЛЖ электрода в ЗВЛЖ. Для этого бедренным доступом к устью КС подведен проводниковый катетер JR4 6FR (Cordis, США). В дистальное русло ЗВЛЖ проведен коронарный проводник (рис. 1). По проводнику дистально в ЗВЛЖ заведен стент 4,5-16 mm, выполнена имплантация (рис. 2). Под контролем Rg-скопии удалена система доставки, ЛЖ электрод стабилен (рис. 3), порог стимуляции — 0,8 мА (до стентирования — 1,5 мА). Электроды фиксированы в ране. Подключен CRT-D и помещен в ложе над грудными мышцами.

Пациент был осмотрен через 2 месяца. Он отмечает увеличение результатов теста с 6-минутной ходьбой (ТШХ) до 400 м, при программировании: 100% Р-синхронизированная бивентрикулярная ЭКС, пороги ЭКС на A/RV/LV — 0,7/0,9/0,8 мА, импеданс, сенсинг в норме. По данным ЭхоКГ, ФВ-27%, КДДЛЖ-76мм; по ЭКГ длительность QRS-136 мс.

Заключение: использование фиксирующего стентирования ЛЖ электрода во время имплантации СРТ-Д устройства возможно при тесном сотрудничестве специалистов смежных специальностей, что позволяет использовать необходимое оборудование и инвентарий, что возможно в современном оснащённом многофункциональном стационаре. Данный подход позволяет расположить электрод в зоне поздней механической активации (максимальной ВЖД) и добиться



Рис. 2. Рентгеновский стоп-кадр при имплантации стента в заднюю вену ЛЖ при фиксации ЛЖ электрода.



Рис. 3. Финальный рентгеновский стоп-кадр. После фиксации электрода стентом отмечается снижение порога ЭКС на LV электроде до 0,8 мА.

адекватных электрических показателей, избежать стимуляции диафрагмального нерва и дальнейших дислокаций. Отличительной особенностью данного наблюдения является дистальная фиксация электрода, которая позволила избежать внутрисосудистой дислокации.

Рядом авторов на большом количестве пациентов доказана эффективность и безопасность данной методики, и последняя может быть альтернативой при сложностях имплантации ЛЖ электрода [2, 3].

Литература

1. Osadchiy AM, Kachanov IN, Slogo EA, et al. Choice of surgical access for the implantation of left ventricular electrode according to the after-hours coronary angiography. Bulletin of surgery n.a. I.I. Grekov 2011; 170 (3): 11-6. Russian (Осадчий А.М., Качанов И.Н., Шлойдо Е.А., и др. Выбор хирургического доступа для имплантации левожелудочкового электрода по данным продленной коронароангиографии. Вестник хирургии им. И.И. Грекова 2011; 170 (3): 11-6).
2. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, et al. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. Circulation 2008; 117(20): 2608-16.
3. Gellér L, Szilágyi S, Zima E, et al. Long-term experience with coronary sinus side branch stenting to stabilize left ventricular electrode position. Heart Rhythm 2011; 8: 845-50.

НЕОЖИДАННЫЕ ТРУДНОСТИ В ЛЕЧЕНИИ ДЛИТЕЛЬНО ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ МЕРЦАТЕЛЬНОЙ АРИТМИИ

Миронов Н. Ю., Гorieва Ш. Б., Голицын С. П.

Российский кардиологический журнал 2015, 11 (127): 116–117
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-11-116-117>**Ключевые слова:** мерцательная аритмия, ортостатическая гипотензия, синкопе.

ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс МЗ РФ, Москва, Россия.

Миронов Н. Ю.* — к.м.н., м.н.с. лаборатории интервенционных методов диагностики и лечения нарушений ритма, проводимости сердца и синкопальных состояний отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца, Гorieва Ш. Б. — к.м.н., н.с. отдела

новых методов диагностики, Голицын С.П. — д.м.н., профессор, руководитель отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца.

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

МА — мерцательная аритмия, ТП — трепетание предсердий, ЭКС — электрокардиостимулятор, ОГ — ортостатическая гипотензия.

Рукопись получена 20.10.2015
Рецензия получена 21.10.2015
Принята к публикации 27.10.2015**UNEXPECTED DIFFICULTIES IN LONG PERSISTING ATRIAL FIBRILLATION TREATMENT**

Mironov N. Yu., Gorieva Sh. B., Golitsyn S. P.

Russ J Cardiol 2015, 11 (127): 116–117
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-11-116-117>**Key words:** atrial fibrillation, orthostatic hypotension, syncope.

FSBI Russian Cardiological Scientific-Production Complex of the Healthcare Ministry, Moscow, Russia.

Пациент А. 78 лет был госпитализирован в связи с жалобами на одышку при незначительной физической нагрузке. Из анамнеза известно, что он длительное время страдает гипертонической болезнью. В 2004г перенёс ишемический инсульт в бассейне левой среднемозговой артерии без грубого неврологического дефицита. С 2005г отмечаются пароксизмы мерцательной аритмии (МА). Во время последней госпитализации в 2014г в связи с частыми рецидивами МА были выявлены паузы до 7,3 с, сопровождавшиеся головокружением и предобморочным состоянием, пациенту был имплантирован электрокардиостимулятор (ЭКС). Учитывая неэффективность поддерживающей антиаритмической терапии препаратами IС и III классов, начата терапия биспрололом 2,5 мг/сут. с хорошим клиническим эффектом. В течение последующих 9 месяцев состояние больного было стабильным. По данным телеметрического контроля ЭКС в течение всего времени регистрировалась постоянная форма МА, данных за дисфункцию аппарата не получено. Постепенно усиливающаяся одышка возникла около 2-х недель назад.

При поступлении у пациента были выявлены признаки декомпенсации сердечной недостаточности (гиперволемиа, венозный застой в лёгких 2 ст. и правосторонний гидроторакс) на фоне тахисистолии, развившейся вследствие трансформации МА в атипичную форму трепетания предсердий (ТП). По данным

суточного мониторирования ЭКГ, средняя частота желудочковых сокращений составляла 122 уд./мин. Пациенту была начата диуретическая терапия торасемидом 20 мг/сут., на фоне которой проявления сердечной недостаточности уменьшились, вес снизился на 4 кг в течение 5 дней; доза биспролола была постепенно увеличена до 10 мг/сут. без достижения контроля частоты желудочковых сокращений, в связи с чем к лечению был добавлен дигоксин 0,25 мг/сут. Спустя 3 дня произошло спонтанное восстановление синусового ритма, после чего доза биспролола была снижена до 2,5 мг/сут.; приём дигоксина и диурера был прекращён. В течение последующих 2-х дней вес пациента снизился ещё на 2 кг. По данным повторного клинического обследования отмечено уменьшение гиперволемии и степени венозного застоя в лёгких, признаки гидроторакса не определялись.

Пациент отметил существенное уменьшение одышки, но появление выраженной слабости; дважды во время пребывания в вертикальном положении развивалось синкопальное состояние. При проведении активной ортопробы выявлена тяжёлая ортостатическая гипотензия (ОГ) (рис. 1). Приём биспролола был полностью прекращён, и у пациента стали отмечаться подъёмы АД до 180/100 мм рт.ст., при этом синкопальные состояния ортостатического генеза продолжали рецидивировать. Немедикаментозные методы лечения ОГ (обучение, компрессионный трикотаж и изменение

режима питания) позволили предотвратить развитие синкопальных состояний, однако клинические проявления выраженной ортостатической неустойчивости и артериальная гипертензия у пациента сохранились.

Трансформация МА в ТП может быть причиной неэффективности урежающей ритм терапии. Такая трансформация происходит обычно у пациентов с продолжительным эпизодом МА и наиболее характерна при пароксизмальной форме заболевания [1]. У данного пациента длительность предшествовавшего эпизода МА превышала 9 мес. Следует подчеркнуть, что в данном случае спонтанное восстановление ритма хотя и сопровождалось улучшением гемодинамических параметров и привело к полному регрессу недостаточности кровообращения, однако имело неблагоприятные клинические последствия. ОГ является распространённой причиной синкопальных состояний у пожилых больных и независимым неблагоприятным прогностическим фактором [2]. Примечательно, что ОГ может быть одним из клинических проявлений МА [3], однако в нашем случае длительно персистировавшая у пациента МА маскировала клинические проявления сопутствующей тяжёлой ОГ.

Литература

1. Riva S, Tondo C, Carbucicchio C, et al. Incidence and clinical significance of transformation of atrial fibrillation to atrial flutter in patients undergoing long-term antiarrhythmic drug treatment. *Europace* 1999; 1(4): 242-7.
2. Veronese N, De Rui M, Bolzetta F, et al. Orthostatic Changes in Blood Pressure and Mortality in the Elderly: The Pro.VA Study. *Am J Hypertens*. 2015; 28(10): 1248-56.
3. Reato S, Baratella MC, D'este D. Persistent atrial fibrillation associated with syncope due to orthostatic hypotension: a case report. *J Cardiovasc Med*. 2009; 10(11): 866-8.

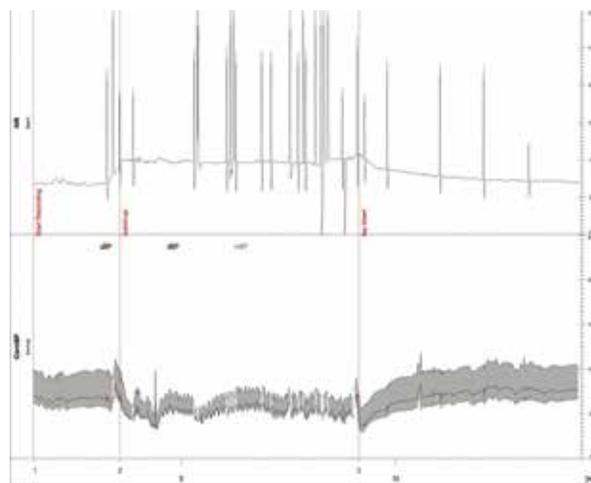


Рис. 1. Непрерывное мониторирование артериального давления (contBP) и частоты сердечных сокращений (HR) во время активной ортостатической пробы пациента А.

Примечание: Start recording — начало исследования, Stand-up — переход в ортостаз, Lay-down — принятие горизонтального положения.

Сокращения: sBP, dBP, mBP — систолическое, диастолическое и среднее артериальное давление, соответственно.

ВЛИЯНИЕ ТИРЕОИДНЫХ РАССТРОЙСТВ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИстую СИСТЕМУ: КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Червякова Г. А.¹, Шарипов Р. А.²

В клинике тиреотоксикоза нередко на первый план выступают изменения со стороны сердечно-сосудистой системы, а субклиническое течение болезни Гревса остаётся незамеченным.

У больных развивается тиреотоксическая кардиопатия, которая проходит стадию регресса при ранней диагностике и адекватном лечении. При нераспознавании симптомов заболевание медленно прогрессирует. В статье на примере истории заболевания описывается вариант течения одного из не часто встречающихся осложнений тиреотоксикоза — нарушение проводимости вплоть до полной атриовентрикулярной блокады.

Российский кардиологический журнал 2015, 11 (127): 118–122

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-11-118-122>

Ключевые слова: гипертиреоз, тиреотоксическая кардиомиопатия, послеоперационный гипотиреоз, нарушение проводимости, полная атриовентрикулярная блокада.

¹ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва; ²ГКБ №15 им. О. М. Филатова, Москва, Россия.

Червякова Г. А.* — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии №1 л/ф, Шарипов Р. А. — к.м.н., врач-терапевт.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): supermama5000@list.ru

СМП — скорая медицинская помощь, ЭКГ — электрокардиограмма, ЧСС — частота сердечных сокращений, БПВПГ — блокада правой ветви пучка Гиса, КДЦ — консультативно-диагностический центр, ЭКС — электрокардиостимулятор, АД — артериальное давление.

Рукопись получена 23.02.2015

Рецензия получена 24.02.2015

Принята к публикации 03.03.2015

THE INFLUENCE OF THYROID DISORDERS ON CARDIOVASCULAR SYSTEM: CLINICAL CASE

Chervyakova G. A.¹, Sharipov R. A.²

Changes in the cardiovascular system are frequently put in the first place in the clinical picture of thyrotoxicosis while subclinical disease course is often neglected. Patients develop thyrotoxic cardiomyopathy which regresses in case of early detection and adequate treatment. It develops slowly in case of failure to recognize the syndrome of the disease. The article is a case study which illustrates a clinical course of an uncommon complication of thyrotoxicosis — conductivity disturbance which leads to atrioventricular obstruction

Russ J Cardiol 2015, 11 (127): 118–122

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-11-118-122>

Key words: hyperthyroidism, thyrotoxic cardiomyopathy, post operation hypothyroidism, conduction disorder, complete atrioventricular block.

¹SBEI HPE RNRMU n.a. N.I. Pirogov, Moscow; ²CCH №15 n.a. O.M. Filatov, Moscow, Russia.

Последнее время в литературе особое внимание уделяется кардиопатиям, которые обусловлены заболеваниями щитовидной железы [1, 2]. Безусловно, эта проблема становится все более актуальной, так как увеличивается распространенность патологии щитовидной железы среди городского населения. Доказана большая распространенность этих заболеваний, особенно у лиц 40–50 лет, преимущественно у женщин [1].

Особый интерес представляют тиреоидные расстройства на грани нормы и патологии: субклинический тиреотоксикоз и субклинический гипотиреоз, так как нарушение содержания тиреоидных гормонов в организме, даже незначительное их повышение или снижение, вызывает патологию сердечно-сосудистой системы, в то время как клинические симптомы заболевания не очень заметны [1, 3, 4].

Тиреотоксикоз в разных формах чрезвычайно распространен. Очень часто, наблюдая симптомы, о которых речь пойдет ниже, сам человек или даже врач не видят истинную причину явления. И, в итоге, лечение направляется на борьбу с последствиями

вместо нормализации гормонального фона щитовидной железы [1, 4].

Клинический пример. Пациентка П., 51 год поступила в отделение кардиореанимации с жалобами на слабость, головокружение, дурноту. СМП была вызвана по поводу кратковременной потери сознания на фоне хорошего самочувствия, которая не сопровождалась непроизвольным мочеиспусканием или дефекацией. За 6 мес. до поступления в кардиореанимацию имел место подобный кратковременный эпизод, по поводу которого пациентка за медицинской помощью не обращалась.

При профилактическом обследовании в возрасте 42-х лет на ЭКГ были выявлены изменения (рис. 1): синусовый ритм, частота сердечных сокращений (ЧСС) 62 в мин, АВ-блокада I степени (PQ=0,22), полная блокада правой ветви пучка Гиса (БПВПГ), блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса. PQ=0,18 с. QT=0,40 с, перегрузка правого желудочка (S-тип ЭКГ).

При сборе анамнеза выяснилось, что в этот же период времени у пациентки отмечались сердцебие-

ние, потливость ладоней, повышенный аппетит без изменения веса (рост 175 см, вес 75 кг), немотивируемая раздражимость, приливы, выпадение волос, ломкость ногтей, была потребность время от времени “вздохнуть поглубже”. Отмечались эпизодические подъёмы артериального давления (130-160/80 мм рт.ст.). В возрасте 42 лет — аменорея. Мама больной наблюдалась по поводу заболевания щитовидной железы у эндокринолога. Двумя годами раньше при очередной диспансеризации врач вел разговор с больной о наличии “какой-то блокады”.

В возрасте 46 лет на ЭКГ при диспансеризации регистрировался синусовый ритм с ЧСС 68 ударов в минуту. Отклонение электрической оси сердца влево. Нарушение внутрисердечной проводимости (P=0,124 с). AV блокада I степени (PQ=0,216). Блокада правой ножки пучка Гиса (QRS=0,204) (рис. 2). QT=0,424 с. Блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса. Состояние больной оставалось стабильным.

Спустя месяц после последней диспансеризации, на фоне стрессовой ситуации (смерть близкого человека) потеряла в весе. Появилась отёчность в области век, по поводу чего обратилась к урологу, и поставлен предварительный диагноз “гломерулонефрит”. Больная обследовалась, однако диагноз гломерулонефрита подтвержден не был.

Через месяц после вышеописанного события отмечался подъём артериального давления до 150-160/80 мм рт.ст., подъём температуры до 37,3°C, по поводу чего был вызван участковый врач. Учитывая жалобы больной (гипертермия, слабость, отечность век, покраснение глаз, ощущение “песка” в глазах, слезотечение, двоение в глазах, дрожь в теле, тремор верхних конечностей), был поставлен диагноз: острая респираторно-вирусная инфекция, вирусный конъюнктивит. Пациентка была направлена на консультацию к окулисту. Лечение конъюнктивита проводилось на протяжении месяца. Эффекта от проводимой терапии не было. Из поликлиники больная получила направление на консультацию к окулисту в консультативно-диагностический центр ГКБ №15 им. О. М. Филатова. Окулист КДЦ после тщательного осмотра и сбора анамнеза направил пациентку для дальнейшего обследования к эндокринологу. На основании вышеперечисленных жалоб и исследования гормонов щитовидной железы: T_{3св} — 11,63 (2,63-5,7), T_{4св} 27,5 (9-19,1), ТТГ — менее 0,01 (0,4-4), АТ ТГ 113 (менее 9) эндокринолог диагностировал: “Тиреотоксикоз средней степени тяжести. Субкомпенсация. Эндокринная офтальмопатия”. Проводилось лечение. На фоне проводимой терапии T_{3св} — 9,1; T_{4св} — 18,35. По результатам ультразвунографии щитовидной железы объём железы — 12,75 (норма). В это же время была проведена ЭКГ, на которой было отме-

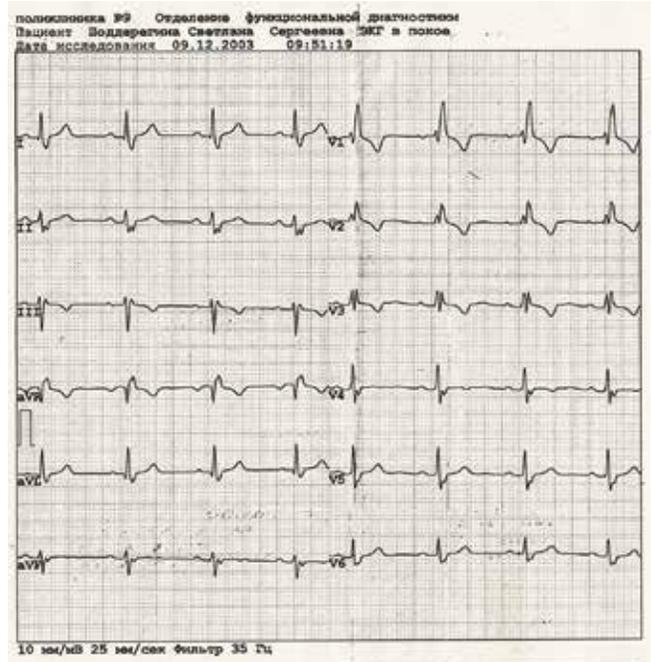


Рис. 1. ЭКГ больной П. 42 года.

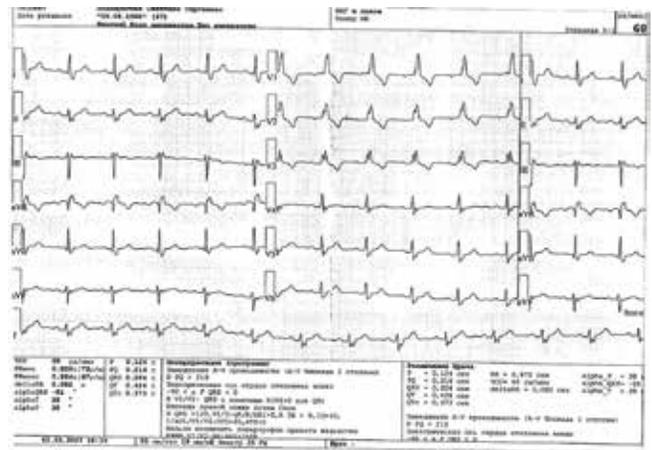


Рис. 2. ЭКГ больной П. 46 лет (диспансеризация).

чено: ЧСС 64 уд./мин, уширение зубца P (0,134 с), замедление проведения по AV узлу (PQ=0,246), уширение комплекса QRS (0,204), QT=408 с (рис. 3).

По истечении четырёх месяцев после проведённой терапии некоторые показатели нарушения проводимости на ЭКГ улучшились: частота сердечных сокращений — 69 ударов в минуту, ритм синусовый. Электрическая ось отклонена влево. P=0,116 с, PQ=0,184 с. Регистрируется блокада правой ножки пучка Гиса (QRS=0,154 с), QT=0,404 с. Нарушение проводимости по передней ветви левой ножки пучка Гиса. Инверсия “Т” в отведении V₄ была расценена как ЭКГ “с отрицательной динамикой” по сравнению с предыдущей (рис. 4). Было принято решение об оперативном лечении.



Рис. 3. ЭКГ больной П. в начала терапии тиреотоксикоза.



Рис. 4. ЭКГ больной П. спустя 4 месяца после терапии тиреотоксикоза.

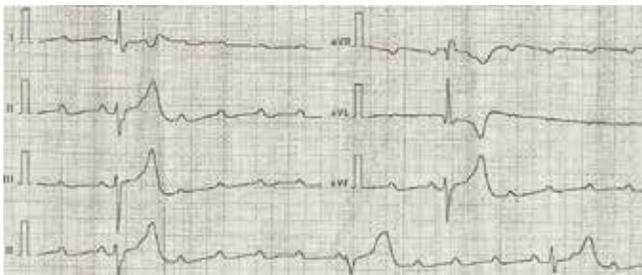


Рис. 5. ЭКГ больной П. 51 год при поступлении в БИТ.

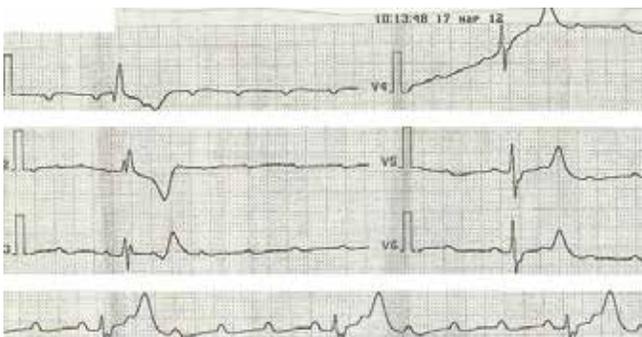


Рис. 6. ЭКГ больной П. 51 год при поступлении в БИТ.

Субтотальная резекция щитовидной железы осложнилась впоследствии послеоперационным гипотиреозом (выписка из стационара была утеряна).

Через 3 мес. после оперативного вмешательства больная госпитализирована в офтальмологическую клинику с диагнозом: “отечный экзофтальм в стадии субкомпенсации”. Проведены пульс-терапия Метипредом, витаминотерапия, метаболическая терапия и физиотерапия.

До поступления в отделение кардиореанимации ГКБ №15 пациентка наблюдалась у эндокринолога по поводу болезни Грейвса в фазе медикаментозного (L-тироксин 100 мг) субкомпенсированного гипотиреоза (тиреотропный гормон — 10,915 МЕ/л), постоянно принимала эутирокс 100 мг.

Настоящее ухудшение в день поступления в больницу, когда около восьми часов утра ощутила дискомфорт, чувство “пустоты” в грудной клетке, выраженную слабость, головокружение, дурноту. Была вызвана СМП, на ЭКГ — трепетание предсердий с частотой сокращения предсердий 150 уд./мин, частотой желудочковых сокращений — 20 в мин, АВ-блокадой III степени, блокадой правой ножки пучка Гиса (рис. 5, 6). В стандартных и дополнительных отведениях — без признаков острых очаговых изменений. Введение атропина — без эффекта, начата чреспищеводная стимуляция, инфузия допамина, аспирин — *per os*, плавикс. Тропонин Т оставался в пределах нормы. Больная была госпитализирована в блок кардиореанимации. Прием гипотензивных и антиаритмических препаратов в течение суток категорически отрицает.

При поступлении: состояние крайне тяжелое. В контакт вступает с трудом, заторможена, сонлива. Память, слух, зрение сохранены. Очаговой неврологической симптоматики нет. Менингеальных знаков нет. Положение не вынужденное. Правильного телосложения. Удовлетворительного питания. Кожные покровы обычной окраски и влажности. Периферические лимфоузлы не увеличены. Отеков нет. Костно-мышечная система — без видимых деформаций. Щитовидная железа не пальпируется. Имеется послеоперационный шов в области щитовидной железы. Частота дыхательных движений — 16 в мин. Перкуторно — легочный звук. Дыхание жесткое, проводится во все отделы. Хрипов нет. Патологическая пульсация не определяется. Границы относительной сердечной тупости не расширены. АД — 70/20 мм рт.ст. Тоны сердца аускультативно — приглушены, выраженная брадикардия. ЧСС 20 уд./мин. Шумов в проекции сонных и бедренных артерий не выслушивается. Пульсация на периферических артериях удовлетворительная. Живот мягкий, безболезненный. Печень — по краю реберной дуги. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Стул и диурез не нарушены. Очаговой неврологической

симптоматики нет. Менингеальной симптоматики нет.

Проводилась временная трансвенозная кардиостимуляция, при отключении электрокардиостимулятора на мониторе — асистолия желудочков, в связи с чем проведена имплантация постоянного электрокардиостимулятора (ЭКГ — рис. 6). При обследовании данных за острый коронарный синдром нет. Одышка и боль в грудной клетке на фоне физической и эмоциональной нагрузки не беспокоят. Симптомов недостаточности кровообращения нет. На ЭКГ — ЭКС: частота сердечных сокращений 70 в мин (рис. 7). Гемодинамика стабильная. АД 120/130/80 мм рт.ст. Пациентка была переведена под наблюдение в кардиологическое отделение.

При осмотре окулистом отмечается эндокринная офтальмопатия обоих глаз. Несмыкание глазной щели правого глаза на 1 мм.

Консультирована эндокринологом: состояние после субтотальной струмэктомии по поводу болезни Грейвса в фазе медикаментозного (L-тироксин 100мг) субкомпенсированного (тиреотропный гормон — 10,915 МЕ/л) гипотиреоза.

Впоследствии пациентка была выписана под наблюдение кардиолога и эндокринолога по месту жительства.

Симптоматический комплекс тиреотоксикоза весьма сложный и многомерный. Однако, в общем случае, можно выделить ряд наиболее характерных признаков, по которым можно выявить больного без проведения специального обследования [1, 2].

Проявления субклинического тиреотоксикоза различны. Зачастую это — эутиреоидный вариант болезни Грейвса. У больного появляется одышка (вследствие ощутимого снижения объема легких), а также развивается тиреотоксическая офтальмопатия с периорбитальным отёком (в результате длительного действия тиреоидных гормонов на вегетативную нервную систему), при которой появляется блеск в глазах, отмечается редкое мигание и широкое раскрытие глазной щели. Но раньше могут появиться жалобы на чувство давления и жжения в глазах, слезотечение, снижение остроты зрения, двоение, ощущение инородного тела в глазах, которые на начальном этапе могут расцениваться как конъюнктивит. Периорбитальный отёк, который имело место в нашем случае, был расценен как симптом поражения почек [1, 2, 3].

Больные, как правило, начинают худеть, несмотря на повышенный аппетит. У них снижается физическая выносливость, отмечается тремор, двигательные дисфункции. Как правило, появляется резкая и немотивированная нервозность, раздражительность, нарушения сна, необычно быстрая речь, необъяснимое чувство страха и переживания. У женщин определяется нарушение менструального

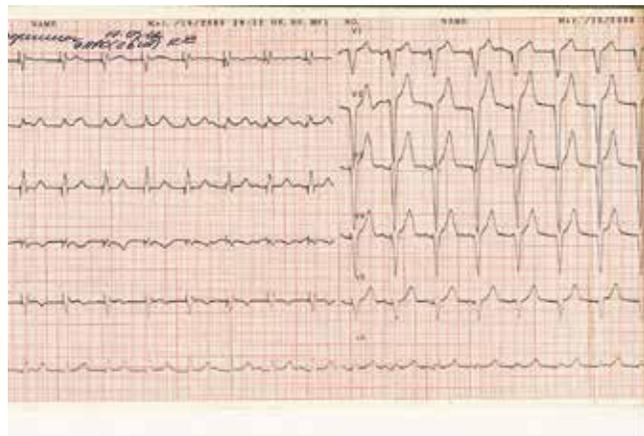


Рис. 7. ЭКГ больной П. 51 год после установки кардиостимулятора.

цикла, вплоть до аменореи, наблюдается онихолиз (разрушение ногтевой пластины), что имелось у нашей больной [1, 2].

Наиболее существенные осложнения, угрожающие жизни как больных гипотиреозом так и тиреотоксикозом, обусловлены патологическими изменениями сердечно-сосудистой системы: нарушениями ритма и проводимости, кардиалгией, артериальной гипертензией, симптомами миокардиодистрофии, недостаточностью кровообращения, поэтому данная проблема является не только эндокринологической, но и, не в меньшей степени, кардиологической. Патология сердца при тиреотоксикозе и гипотиреозе зачастую является ведущей в клинике заболевания [3, 4].

Отклонения при регистрации ЭКГ зависят от тяжести и длительности заболевания.

Принято считать, что особенностями клинических проявлений тиреотоксического поражения миокарда являются: преобладание таких нарушений ритма, как синусовая тахикардия от 100 до 120 уд./мин, мерцательная аритмия. Однако изучение проявлений тиреотоксикоза показывает, что у больных с субклиническим гипертиреозом не всегда наблюдается тахикардия, отчётливое увеличение щитовидной железы, характерная мимика, глазные симптомы, что особенно затрудняет раннюю диагностику заболевания. Следует подчеркнуть, что у ряда больных в клинической картине тиреотоксикоза доминируют признаки миокардиодистрофии вне зависимости от проявления симптомов токсического зоба [2-4].

На ЭКГ на начальном этапе характерными являются изменения зубца Р, (не выражен, слабо выражен, расщеплен, уширен) и признаки гипертрофии левого желудочка (высокий R-V₅, V₆). При анализе электрокардиограмм отклонения от нормы (синусовая брадикардия, замедление проведения импульсов в разных отделах миокарда, снижение

вольтажа зубцов, особенно зубца Т) наблюдаются в 80% случаев [3, 4].

Выявление ранее не существовавшего нарушения проводимости на фоне симптомов гипертиреоза, а в последствии — отрицательной динамики на ЭКГ — можно расценить как признак прогрессирующего патологического процесса в миокарде [2, 4].

Во время тиреотоксического криза больные становятся беспокойными, может повышаться температура тела, резко усиливается тахикардия, синусовый ритм чаще сменяется мерцанием предсердий, дыхание учащенное, поверхностное, повышается артериальное давление. Развивается значительное возбуждение, тремор конечностей, выраженная мышечная слабость [1]. При посещении больного участковым врачом, который мало знаком со своими пациентами, данное состояние может оцениваться как пристрастие больного к алкоголю (отёчность век, гиперемия и одутловатость лица, учащенное дыхание, тремор конечностей, значительное возбуждение) [1, 2].

Из методов исследования наиболее информативным в оценке стадий тиреотоксического сердца является эхокардиография. В первой, гиперкинетической стадии отмечается выраженная гиперкинезия мио-

карда, о чем свидетельствуют увеличение амплитуды сокращений задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки, увеличение фракции выброса до 65%, а также повышение других показателей, характеризующих сократительную функцию миокарда. Дилатация полости левого желудочка и его гипертрофия может отсутствовать.

После тиреоидэктомии у пациентов обычно развивается послеоперационный гипотиреоз.

Как правило, у больных с субклиническим гипотиреозом течение “немое”: количество сердечных сокращений, конфигурация сердца остаются в норме, однако в большинстве случаев наблюдается ослабление одного или обоих тонов [4].

Наиболее существенные осложнения, угрожающие жизни как больных гипотиреозом, так и тиреотоксикозом, обусловлены патологическими изменениями сердечно-сосудистой системы: нарушениями ритма и проводимости, кардиалгией, артериальной гипертензией, миокардиодистрофией, недостаточностью кровообращения [2-4].

При адекватной, во-время назначенной терапии гипертиреоза и гипотиреоза изменения в миокарде могут регрессировать. Прогноз определяется своевременностью диагностики и лечения.

Литература

1. Rudnitsky LV. Thyroid gland diseases. Moscow, 2009; p. 128. Russian (Рудницкий Л. В. Заболевания щитовидной железы. Москва, 2009; с. 128).
2. Skvortsov VV, Fomina NG. Contemporary diagnostic and treatment aspects of thyrotoxic myocardiodystrophy. *Terapevt*, 2010; 7: 18-23. Russian (Скворцов В. В., Фомина Н. Г. Современные аспекты диагностики и лечения тиреотоксической миокардиодистрофии. *Терапевт*, 2010; 7: 18-23).
3. Troshina EA, Yurkina MYu, Ogneva NA, et al. Thyroid gland disorders and cardiovascular system. *Clin and Exp Thyroidol*, 2010; 6(1): 12-9. Russian (Трошина Е. А., Юркина М. Ю., Огнева Н. А. и др. Нарушение функции щитовидной железы и сердечно-сосудистая система. *Клин. и Экспер. тиреолог.*, 2010; 6(1): 12-9).
4. Biondi B. Natural history, diagnosis and management of subclinical thyroid dysfunction. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2012; 26(4): 431-46.



УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

Приглашаем Вас на сайт издательства журнала – www.rosocardio.ru
Вашему вниманию мы можем предложить много новой и интересной информации:
В 2016 году Российский кардиологический журнал **принимает для публикации англоязычные статьи** – как оригинальные, так и переводы уже напечатанных статей. Англоязычная часть журнала будет выходить 4 раза в год, размещаться в системе РИНЦ, Scopus и других системах, куда входит журнал. Приглашаем авторов!

НОМЕРА РОССИЙСКОГО КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО ЖУРНАЛА ПО ТЕМАМ В 2016 ГОДУ

Номер журнала	Тема	Ответственный редактор	Дополнительные материалы
1	Воспалительные заболевания сердца	Моисеева О. М.	
		Демин А. А.	Инфекционные эндокардиты 2015 Infective endocarditis
2	Интервенционная кардиология и кардиохирургия	Белов Ю. В., Дземешкевич С. Л.	Кардиоонкология (Позиция ЕОК) 2015 Cardio-oncology (Position paper)
3	Ишемическая болезнь сердца	Галявич А. С.	Острый коронарный синдром с подъёмом сегмента ST 2015 Acute coronary syndrome NSTEMI
4	Артериальная гипертония, коморбидное ожирение и сахарный диабет	Чумакова Г. А., Недогода С. В.	Консенсус по ожирению
5	Перикардиты, миокардиты и эндокардиты (заболевания оболочек сердца)	Арутюнов Г. П.	Заболевания перикарда 2015 Pericardial Diseases
		Моисеева О. М.	Легочная гипертензия 2015 Pulmonary hypertension
6	Эпидемиология и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний	Бойцов С. А., Концевая А. В.	
7	Аритмии	Лебедев Д. С.	Желудочковые аритмии и внезапная сердечная смерть 2015 Ventricular Arrhythmias & Sudden Cardiac Death
8	Острая и хроническая сердечная недостаточность	Лопатин Ю. М.	
9	Конгресс	Таратухин Е. О.	Избранные статьи
10	Кардиогенетика	Костарева А. А., Заклязьминская Е. В.	
11	Клапанная болезнь сердца и соединительнотканная дисплазия	Чернявский А. М., Протопопов А. В.	
12	Методы исследования в кардиологии	Васюк Ю. А., Мацкеплишвили С. Т.	

УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ “КАК ПОДГОТОВИТЬ СТАТЬЮ В НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ?”

Не только молодые ученые, но и профессионалы сталкиваются с трудностями при написании качественной научной статьи. В данном учебном пособии мы расскажем о том, как:

- собирать научный материал, структурировать текст и использовать литературные источники?
- как осуществлять поиск в интернете, как работать с базами данных?
- что такое индекс-цитирования, импакт-фактор, международные рейтинги журналов?
- оформить текст научной статьи, чтобы он индексировался в научных базах?

Принимаются предварительные заказы (без оплаты).
Цена: 1100-00 руб. в т.ч. НДС (в стоимость не входят почтовые услуги по доставке).

Бонусом к данной книжке Издательство дарит двухтомник **ЕВРОПЕЙСКИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ЕОК 2014 и 2015** (сборник переводов Европейских рекомендаций, опубликованных в Российском кардиологическом журнале в 2015-2016гг).

Более подробно с изданием можно ознакомиться на сайте <http://www.rosocardio.ru> в разделе Издательство.

ПОДПИСКА НА ЖУРНАЛ 2016

- Самая низкая стоимость подписки и удобное оформление:
1. Анкета читателя заполняется на сайте и автоматически отсылается.
 2. Распечатывается готовый и заполненный бланк для оплаты.

Стоимость электронной версии:

Журнал	Цена подписки на 2016 год	Выберите способ оплаты
Российский кардиологический журнал	1080,00 руб.	<input type="checkbox"/> Наличными в отделении Сбербанка <input type="checkbox"/> Электронным платежом через ROBOKASSA (Visa, Mastercard, мобильным телефоном- МТС, Мегафон, Билайн, всеми электронными валютами, наличными через сеть терминалов, через интернет-банки и другими способами)
Кардиоваскулярная терапия и профилактика	570,00 руб.	

<http://www.rosocardio.ru/ru/subscription.html>

Оригинальный инновационный препарат

ТРОМБОВАЗИМ®

Единственный пероральный тромболитик
Высокий профиль безопасности*



Рег.уд.: ЛСР-007166/09 от 10.09.2009

Фармакологическое действие:*

- ✦ Тромболитическое/фибринолитическое
- ✦ Противовоспалительное
- ✦ Антитромботическое

Клинические эффекты:*

- ✦ Увеличение венозного и лимфатического оттока более чем на 20%
- ✦ Уменьшение площади трофических язв на 59%

Показания : в комплексной терапии ХВН

Способ применения : по 1 капсуле 2 раза в день. Курс 20 дней

* Отчет «Открытое рандомизированное исследование нового лекарственного средства ТРОМБОВАЗИМ® для лечения хронической венозной недостаточности III фаза»
Отчет «Открытое рандомизированное исследование нового лекарственного средства ТРОМБОВАЗИМ® для лечения хронической венозной недостаточности II фаза»
Отчет «Открытое рандомизированное исследование нового лекарственного средства ТРОМБОВАЗИМ® для лечения хронической венозной недостаточности I фаза»