

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

В НОМЕРЕ:

ДКМП как клинический синдром

Атриовентрикулярные блокады на фоне миокардита у детей младшего возраста

Роль эндомикардиальной биопсии в диагностике воспалительных заболеваний миокарда

Особенности клинических проявлений гипертрофической кардиомиопатии у пациентов с различными мутациями в генах

Инфекционный эндокардит у пожилых: от этиологических особенностей до лечения и профилактики

Болезни перикарда

Изолированный саркоидоз сердца

Влияние образа жизни на эффективность и безопасность лекарственных препаратов

В ФОКУСЕ:

Воспалительные заболевания сердца (перикардиты, миокардиты).

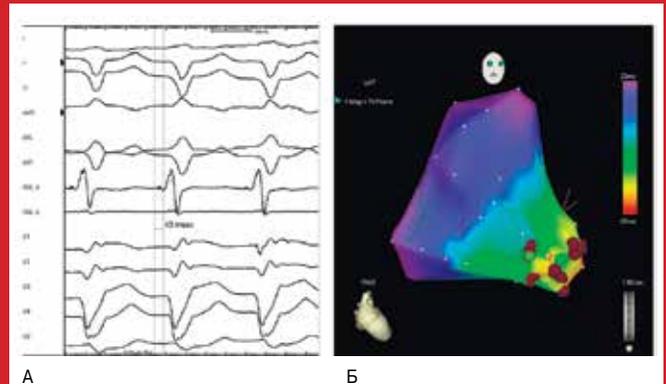


Рис. 2. Данные электроанатомического картирования пациентки В. А) ЭКГ и электрограмма с абляционного электрода (Abl d и Abl p) в верхушке правого желудочка. Ранняя активация во время тахикардии в верхушке правого желудочка. Б): электроанатомическая карта правого желудочка. Ранняя активация во время очаговой желудочковой тахикардии обозначена красным цветом. Красные точки — участки абляции. Зеленая точка — место купирования во время абляции. См. на стр. 100.

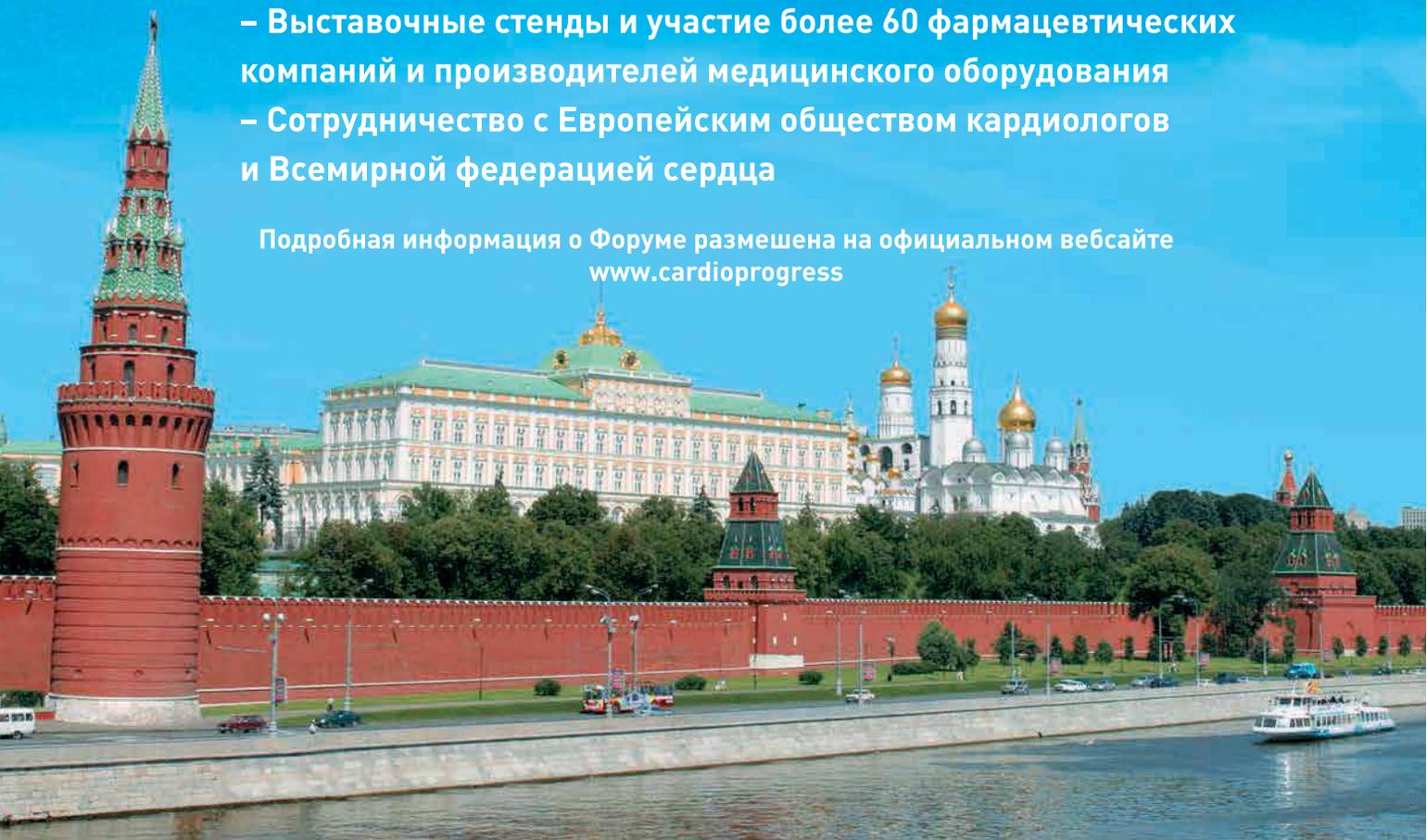
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ
ВСЕМИРНАЯ ФЕДЕРАЦИЯ СЕРДЦА
РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ
РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО
ФОНД СОДЕЙСТВИЯ РАЗВИТИЮ КАРДИОЛОГИИ «КАРДИОПРОГРЕСС»

V МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ КАРДИОЛОГОВ И ТЕРАПЕВТОВ

29–31 марта 2016 г.
г. Москва

- Участие около 3000 делегатов из Москвы, других регионов России, стран ближнего и дальнего зарубежья
- Научная программа включает пленарные заседания, круглые столы, лекции, симпозиумы, разбор клинических случаев и мастер-классы
- Выступления ведущих экспертов России, Европы и США
- Культурная программа включает достопримечательности, театры и музеи Москвы
- Выставочные стенды и участие более 60 фармацевтических компаний и производителей медицинского оборудования
- Сотрудничество с Европейским обществом кардиологов и Всемирной федерацией сердца

Подробная информация о Форуме размещена на официальном вебсайте
www.cardioprogress





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: 3,143
импакт-фактор (РИНЦ 2014) 1,134

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

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

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

Информация о подписке:

www.rosradio.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

№ 1 (129) 2016

издается с 1996 г.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург)

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)
Галаявич А. С. (Казань)
Карпов Р. С. (Томск)
Карпов Ю. А. (Москва)
Козиолова Н. А. (Пермь)
Конради А. О. (Санкт-Петербург)
Крюков Н. Н. (Самара)

Лопатин Ю. М. (Волгоград)
Мареев В. Ю. (Москва)
Недошивин А. О. (Санкт-Петербург)
Оганов Р. Г. (Москва)
Ревизишвили 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)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР НОМЕРА

Моисеева О. М. (Санкт-Петербург)

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Некрасова Л. И.

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Таратухин Е. О.

ШЕФ-РЕДАКТОР

Родионова Ю. В.

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР

Рыжова Е. В.

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)
Довгалевский П. Я. (Саратов)
Дупляков Д. В. (Самара)
Искендеров Б. Г. (Пенза)
Караськов А. М. (Новосибирск)
Колпаков Е. В. (Москва)
Концевая А. В. (Москва)

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)
Хлудеева Е. А. (Владивосток)
Шульман В. А. (Красноярск)
Щекотов В. В. (Пермь)

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)

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

Адрес Редакции:

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

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

№ 1 (129) 2016

founded in 1996

EDITOR-IN-CHIEF

Shlyakhto E. V. (St-Petersburg)

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)

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)

EXECUTIVE EDITOR OF THE ISSUE

Moiseeva O. M. (St-Petersburg)

SENIOR EDITOR

Nekrasova L. I.

EXECUTIVE SECRETARY

Taratukhin E. O.

MANAGING EDITORS

Rodionova Yu. V.
Ryzhova E. V.

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)

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)

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)

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)

Editorial office:

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

Publisher:

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

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Обращение к читателям

5 Address to the readers

НОВОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

CLINICAL MEDICINE NEWS

Обзор зарубежных новостей клинической медицины

6 Clinical medicine updates: a review of international news

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

Благова О. В., Недоступ А. В., Коган Е. А., Седов В. П.,
Донников А. Е., Кадочникова В. В., Зайденов В. А.,
Куприянова А. Г., Сулимов В. А.

7 *Blagova O. V., Nedostup A. V., Kogan E. A., Sedov V. P.,
Donnikov A. E., Kadochnikova V. V., Zaydenov V. A.,
Kupriyanova A. G., Sulimov V. A.*

ДКМП как клинический синдром: результаты
нозологической диагностики с применением биопсии
миокарда и дифференцированного лечения у вирус-
позитивных и вирус-негативных больных

DCMP as a clinical syndrome: results of nosological
diagnostics with myocardial biopsy and differentiated
treatment in virus-positive and virus-negative patients

Комиссарова С. М., Чакова Н. Н., Ниязова С. С.,
Казakov С. В., Жукова Е. А., Александров А. В.,
Готов О. С., Готов А. С.

20 *Komissarova S. M., Chakova N. N., Niyazova S. S.,
Kazakov S. V., Zhukova E. A., Aleksandrov A. V.,
Glotov O. S., Glotov A. S.*

Особенности клинических проявлений гипертрофической
кардиомиопатии у пациентов с различными мутациями
в генах саркомеров

The specifics of hypertrophic cardiomyopathy clinical
presentation in patients with various mutations of sarcomere
genes

Васичкина Е. С., Люскина Н. М., Первунина Т. М.,
Лебедев Д. С.

26 *Vasichkina E. S., Lyuskina N. M., Pervunina T. M.,
Lebedev D. S.*

Особенности и характер течения атриовентрикулярных
блокад на фоне миокардита у детей младшего возраста

The specifics and way of atrioventricular block course
in infants myocarditis

Палеев Ф. Н., Санина Н. П., Макаров А. И., Хишова Н. Н.,
Москалец О. В., Палеев Н. Р.

32 *Paleev F. N., Sanina N. P., Makarkov A. I., Khishova N. N.,
Moskaletz O. V., Paleev N. R.*

Иммунопатогенез сердечной недостаточности
у пациентов с инфекционно-иммунным миокардитом

Immunopathogenesis of heart failure in patients with infective-
immune myocarditis

Шуйкова К. В., Емелина Е. И., Гендлин Г. Е.,
Сторожаков Г. И.

41 *Shuykova K. V., Emelina E. I., Gendlin G. E.,
Storozhakov G. I.*

Изменение функции левого желудочка сердца у больных
с лимфомами на фоне введения антрациклиновых
антибиотиков

Change of the left ventricle functioning in lymphoma treated
with anthracycline antibiotics

Бахчоян М. Р., Космачева Е. Д., Славинский А. А.,
Терман Е. А., Порханов В. А.

47 *Bakhchoyan M. R., Kosmacheva E. D., Slavinsky A. A.,
Terman E. A., Porkhanov V. A.*

Структура морфологических изменений миокарда
у пациентов с систолической дисфункцией левого
желудочка некоронарогенной этиологии

Structure of morphological changes of myocardium
in non-coronary origin systolic dysfunction of the left ventricle

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

CLINIC AND PHARMACOTHERAPY

Тарловская Е. И., Козиолова Н. А., Чесникова А. И.
Влияние образа жизни на эффективность и безопасность
лекарственных препаратов в кардиологической практике:
что должен учитывать врач?

51 *Tarlovskaya E. I., Koziolova N. A., Chesnikova A. I.*
The influence of lifestyle on the efficacy and safety
of medications in cardiological practice: what shall physician
be aware of?

Кривошапова К. Е., Алтарев С. С., Груздева О. В.,
Плотников Г. П., Барбараш О. Л.

60 *Krivoshapova K. E., Altarev S. S., Gruzdeva O. V.,
Plotnikov G. P., Barbarash O. L.*

Оценка риска периоперационных осложнений
с помощью системы VerifyNow ARU® у пациентов,
подвергшихся аорто-коронарному шунтированию на фоне
продолжительной аспиринотерапии

Assessment of the perioperation risk with VerifyNow ARU®
tool in patients after coronary bypass on prolonged aspirin
treatment

Аверков О. В.
Использование ривароксабана у больных с острым коронарным синдромом: доказательная база и присутствие в действующих рекомендациях

68 *Averkov O. V.*
Application of rivaroxaban in acute coronary syndrome: evidence and current guidelines

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

LITERATURE REVIEWS

Митрофанова Л. Б.
Роль эндомикардиальной биопсии в диагностике воспалительных заболеваний миокарда

73 *Mitrofanova L. B.*
The role of endomyocardial biopsy in diagnostics of inflammatory myocardium diseases

Ватугин Н. Т., Тарадин Г. Г., Чаус Е. А., Смирнова А. С.
Инфекционный эндокардит у пожилых: от этиологических особенностей до лечения и профилактики

80 *Vatutin N. T., Taradin G. G., Tchaus E. A., Smirnova A. S.*
Infective endocarditis in elderly: from etiology to treatment and prevention

ЛЕКЦИЯ

LECTURE

Дёмин А. А., Дробышева В. П.
Болезни перикарда

90 *Dyomin A. A., Drobysheva V. P.*
Pericardium diseases

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

CLINICAL CASE

Моисеева О. М., Михайлов Е. Н., Митрофанова Л. Б.,
Хашчевская Д. А., Игнатьева Е. С., Маликов К. Н.,
Рыжкова Д. В.
Изолированный саркоидоз сердца: разбор клинического случая и обзор литературы

99 *Moiseeva O. M., Mikhailov E. N., Mitrofanova L. B.,
Khashchevskaya D. A., Ignatieva E. S., Malikov K. N.,
Ryzhkova D. V.*
Isolated sarcoidosis of the heart: clinical case and literary review

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

НОВЫЕ ПРАВИЛА ПУБЛИКАЦИИ АВТОРСКИХ МАТЕРИАЛОВ (2016):
<http://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>

Глубокоуважаемые читатели!

Перед вами первый номер Российского кардиологического журнала за 2016г, который посвящен обсуждению спорных вопросов, связанных с тактикой ведения больных с воспалительными заболеваниями сердца. Совершенствование методов диагностики, в том числе и основанных на достижениях молекулярной биологии и генетики, внедрение прижизненной биопсии тканей, инновационных способов визуализации расширили возможности выявления воспалительных заболеваний сердца. Но, несмотря на значительный прогресс, верификация диагноза и лечение пациентов с этими нозологиями для большинства практикующих врачей по-прежнему вызывает определенные трудности.

Первичные кардиомиопатии имеют многочисленные “клинические маски”. Поэтому проведение молекулярно-генетического исследования может объяснить ремоделирование камер сердца у пациентов с факторами риска. Однако во всех случаях дилатационной кардиомиопатии, генез которой остается неясным, наряду с генетическими исследованиями, целесообразно выполнять эндомикардиальную биопсию, рекомендации по проведению которой даны в предлагаемом вам обзоре.

По данным эндомикардиальных биопсий у трети больных с дилатационной кардиомиопатией выявляется миокардит. Вирусная инфекция считается одной из основных причин развития миокардита. В то же время молекулярно-биологические исследования биоптатов миокарда выявляют многочисленные случаи бессимптомной персистенции вирусов. Как это влияет на выбор медикаментозной терапии и прогноз заболевания? Все эти вопросы мы попытаемся обсудить на страницах журнала. Выбор оптимального метода лечения больных с миокардитом неразрывно связан с пониманием патогенеза воспалительного поражения миокарда, поэтому интерес читателей, несомненно, вызовет исследование, посвященное изучению механизмов нарушения аутоиммунитета у больных с заболеваниями миокарда воспалительной природы.

Благодаря успехам онкологии и онкогематологии, в последние десятилетия увеличилась прожитель-

д.м.н., профессор
Моисеева Ольга Михайловна



ность жизни пациентов, в лечении которых ранее использовались антрациклиновые антибиотики. Поэтому на приеме врача-кардиолога все чаще появляются больные с антрациклиновой кардиомиопатией. Анализ факторов, определяющих отдаленный прогноз пациентов, получающих химиотерапевтическое лечение, будет также представлен среди публикаций в первом номере журнала.

Несмотря на то, что перикардиты часто встречаются в практике врача-кардиолога, клинические данные и принципы ведения больных с этой патологией публикуются крайне редко. Вместе с тем, ранняя диагностика и своевременное лечение заболеваний перикарда имеет большое значение для определения отдаленного прогноза перикардита. Поэтому для обсуждения вам представляется обзор данных, посвященный этиологии, диагностике, терапии, профилактике и прогнозированию перикардита, с акцентом на анализ собственного опыта наблюдения 200 пациентов с этим заболеванием.

Надеюсь, что опубликованные в номере работы заинтересуют врачей различных специальностей и позволят улучшить качество медицинской помощи больным с воспалительными заболеваниями сердца.

ОБЗОР ЗАРУБЕЖНЫХ НОВОСТЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Эффективность физических упражнений оценена в наблюдательном исследовании пожилых людей в США. Включено 4207 человек, у которых не было обнаружено на момент начала исследования каких-либо сердечно-сосудистых заболеваний. Физическая активность рассматривалась кумулятивно как сочетание разных видов ходьбы и упражнений. За время 42 тысяч пациенто-лет произошло 1182 сердечно-сосудистых события. После статистической обработки было показано, что более высокий уровень физической активности обратно взаимосвязан с развитием ишемической болезни сердца, инсульта (в первую очередь, ишемического) и вообще патологии кровообращения, даже после 75 лет. С меньшими рисками были независимо ассоциированы скорость (ритм) ходьбы, проходимая дистанция, продолжительность активного отдыха. Отношение рисков для тех, кто ходил быстрее 4,8 км/ч, по сравнению с 3,2 км/ч, было 0,5 по ИБС, 0,47 по инсульту.

(По данным: *Circulation*, 2015)

Авторы из Великобритании обнаружили связь между количеством потребляемого кофеина и интенсивностью курения. Teug, et al. (2016) рассмотрели два регистра (NTR в Нидерландах и ALSPAC в Великобритании) с числом участников 30 тысяч. После коррекции данных на пол, уровень образования и социальный класс, начало курения было связано с потреблением кофеина в сутки 52,8 мг в Нидерландах и 59,5 мг в Великобритании. Каждая дополнительная сигарета в день была ассоциирована с приростом дозы кофеина от 3,8 мг в день до 8,6 мг в день. В основном, такая связь относилась к кофе, значительно меньше к кофеин-содержащим напиткам; в отношении чая связь была отрицательной.

(По данным: *Addiction*, 2016)

Авторы из США, Gao, et al. (2016), указывают, что на толщину комплекса интима-медиа ожирение само по себе не влияет, а оказывает действие через сопутствующие и связанные факторы риска. К такому выводу они пришли, изучив демографические, антропометрические и лабораторные данные 784 пациентов в возрасте 10-24 года. Наибольшую прямую связь с толщиной интима-медиа показали возраст, наличие диабета 2 типа, повышенное артериальное давление и липопротеиды невысокой плотности. Индекс массы тела имел влияние только в связи с остальными факторами.

(По данным: *Atherosclerosis*, 2016)

Корейские авторы обратились к применению антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА) после острого инфаркта миокарда без недостаточности сократимости, вместо ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ). Из 6781 пациента в регистре инфаркта миокарда они отобрали тех, чья

фракция выброса была выше 40%, и класс по Killip был I. В сравнении с иАПФ, АРА снижали внутрибольничную смертность (1,3% vs 3,3%), а также годовой риск конечных точек ("MACE"-событий) — 4,6% vs 6,9%. Тем не менее, годовая смертность была одинаковой. Авторы заключают, что АРА не хуже, а потенциально лучше, чем иАПФ, после инфаркта миокарда.

(По данным: *Korean J Intern Med*, 2016)

Индийские авторы Das, et al. (2016) обнаружили, что применение статинов перед операцией коронарного шунтирования без искусственного кровообращения способствует улучшению восстановления когнитивных функций среди пациентов 45-65 лет. Статины применялись с момента госпитализации для плановой операции и 6 дней после неё.

(По данным: *Ann Card Anaesth*, 2016)

Сообщаются данные продолжительного исследования CARDIA, посвящённого рискам развития коронарного атеросклероза и кальциноза аорты. Авторы оценивали данные 3 тыс. человек в возрасте 18-30 лет, у которых исходно был проведён подсчёт по шкале PDAY — патологические детерминанты атеросклероза в молодости. Спустя 25 лет, когда участникам было уже по 43-55 лет, выявлено, что более высокая оценка по шкале PDAY в молодости является сильным предиктором развития атеросклероза аорты или коронарных артерий в зрелом возрасте. На каждый балл по шкале PDAY отношение шансов в будущем составляло 1,29. Авторы также отмечают, что подобная оценка добавляет информацию к данным о классических предикторах риска.

(По данным: *Circulation*, 2016)

После транскатетерной имплантации аортального клапана нередко (в 20% случаев) развиваются нарушения проводимости, которые могут потребовать временной и даже постоянной электрокардиостимуляции. Австрийские авторы Scherthaner, et al. (2016) исследовали 153 пациента в возрасте от 65 до 97 лет с тяжёлым стенозом устья аорты, которым выполнялось вмешательство трансфеморально или трансапикально. У всех пациентов (6%), у которых была исходно блокада ножки пучка Гиса, после вмешательства развилась полная АВ-блокада. Как отмечают авторы, риск развития нарушения проводимости зависит от типа имплантируемого клапана и наличия исходных нарушений. У более чем половины пациентов после операции развиваются те или иные блокады или выскальзывающие ритмы, не требующие поддержки, но, как отмечают авторы, временная стимуляция может быть полезна для сохранения хорошей гемодинамики.

(По данным: *Wien Klin Wochenschr*, 2016)

ДКМП КАК КЛИНИЧЕСКИЙ СИНДРОМ: РЕЗУЛЬТАТЫ НОЗОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ С ПРИМЕНЕНИЕМ БИОПСИИ МИОКАРДА И ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ У ВИРУС-ПОЗИТИВНЫХ И ВИРУС-НЕГАТИВНЫХ БОЛЬНЫХ

Благова О. В.¹, Недоступ А. В.¹, Коган Е. А.¹, Седов В. П.¹, Донников А. Е.², Кадочникова В. В.², Зайденов В. А.³, Куприянова А. Г.⁴, Сулимов В. А.¹

Цель. Проведение нозологической диагностики у пациентов с исходным синдромом диагнозом “дилатационная кардиомиопатия (ДКМП)” с применением биопсии миокарда и оценка результатов комплексного лечения (кардиотропного, противовирусного, иммуносупрессивного, хирургического), в том числе у вирус-положительных и вирус-негативных больных с миокардитом.

Материал и методы. В исследование включены 220 больных с синдромом ДКМП, 69 женщин и 151 мужчина (31,4% и 68,6%), от 16 до 77 лет (средний возраст — 47,5±12,5) с дилатацией и систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ); конечный диастолический размер (КДР) более 5,5 см; фракция выброса (ФВ) менее 50% при отсутствии критериев исключения. Средний КДР составил 6,5 [6,0; 7,1] см, ФВ — 30,3±10,1%, dp/dt 659 [535; 774,25] мм рт.ст., VPI — 10,8±3,9 см.

Проведено определение уровня антикардиальных антител методом ИФА и ПЦР-диагностика вирусного генома в крови у 95,5% больных, тредмил-тест (5,9%), коронарография (41,8%), МСКТ (67,7%), МРТ (22,3%), сцинтиграфия с ^{99m}Tc-МИБИ (31,4%), консультация врача-генетика и ДНК-диагностика методом секвенирования по Сенгеру (21,8% и 16,8%). Морфологическое исследование миокарда выполнено у 84 (38,2%) больных, в т.ч. 52 эндомикардиальных биопсий (ЭМБ) с проведением ПЦР на геном парвовируса В19 и вирусов герпетической группы.

Результаты. По результатам клинико-морфологического исследования, вирусный геном в крови выявлен у 21% больных, в миокарде — у 52%; определенный/достоверный миокардит диагностирован у 48%, вероятный — у 8%, генетически детерминированная ДКМП — у 12%, сочетание миокардита и генетических кардиомиопатий — у 23% (в т.ч. с выявлением патогенных мутаций в генах *MYBPC3*, *DSP*, *DSG2*, *LMNA*, *EMD*, *DES*, *TTR*, *DTNA*), идиопатическая ДКМП — у 9%. У 59% больных миокардит имел первично — хроническое течение, более чем у трети пациентов выявлено сочетание нескольких причин синдрома ДКМП (включая алкоголь).

Непосредственные и отдаленные результаты лечения оценены у 127 пациентов с миокардитом: 52 вирус-положительных по крови и/или миокарду (миокардит морфологически верифицирован у 73,1%) и 75 вирус-негативных (биопсия у 30,7%), которые отличались несколько большим КДР ЛЖ и более низкой ФВ. Достоверных различий по степени иммунной активности (титрам антикардиальных антител) не было; у 7% был изолированный вирусный миокардит, у 34% — вирусно-иммунный, у 59% — иммунный. При наличии вирусов проводилась терапия ацикловиrom, ганцикловиrom, энтекавиrom, в/в иммуноглобулином, элиминация вируса из крови достигнута у 81% больных. При устойчивости к кардиотропной терапии и высокой иммунной активности проводилась иммуносупрессивная терапия (ИСТ): у 51% вирус-положительных и 62,7% вирус-негативных больных: стероиды 30 [22; 40] и 24 [16; 32] мг/сут., азатиоприн 1-2 мг/кг, гидроксихлорохин 200 мг/сут. Через 12,0 [6,0; 20,0] месяцев оказалось, что только в группе ИСТ отмечено выраженное достоверное уменьшение ФК ХСН, размеров ЛЖ, СДЛА и возрастание ФВ ЛЖ с 30,3±10,6% до 39,2±11,9% независимо от наличия вирусного генома. В отсутствие ИСТ такой динамики выявлено не было. Наилучшие результаты отмечены у вирус-негативных больных, получавших ИСТ (летальность 9,8%, потребность в хирургическом лечении 21,3%), наихудшие — у вирус-положительных больных без ИСТ (66,7% и 61,1%, соответственно).

Заключение. Нозологическая природа синдрома ДКМП может быть установлена в большинстве случаев; наиболее часто в его основе лежит миокардит. ИСТ при высокой иммунной активности миокардита (высоких титрах антикардиальных антител) приводит к достоверному возрастанию ФВ, снижению размеров левого желудочка, СДЛА, летальности и потребности в хирургии как у вирус-негативных, так и у вирус-положительных больных.

Российский кардиологический журнал 2016, 1 (129): 7–19

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-1-7-19>

Ключевые слова: дилатационная кардиомиопатия, миокардит, эндомикардиальная биопсия, антикардиальные антитела, герпетические вирусы, противовирусная терапия, иммуносупрессивная терапия.

¹ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова, Москва; ²НПФ “ДНК-технология”, Москва; ³ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В. И. Шумакова, Москва; ⁴Научно-исследовательский клинический институт педиатрии РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия.

Благова О. В. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии №1 лечебного факультета, Недоступ А. В. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии №1 лечебного факультета, Коган Е. А. — д.м.н., профессор кафедры патологической анатомии лечебного факультета, Седов В. П. — д.м.н., профессор кафедры лучевой диагностики, Донников А. Е. — к.м.н., с.н.с., Кадочникова В. В. — к.б.н., с.н.с., Зайденов В. А. — к.м.н., с.н.с. лаборатории иммуногистохимии, Куприянова А. Г. — к.м.н., зав. лабораторией патоморфологии и иммунологии, Сулимов В. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии №1 лечебного факультета, директор факультетской терапевтической клиники им. В. Н. Виноградова.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

blagovao@mail.ru

АНФ — антинуклеарный фактор, ВПГ-1,2 — вирусы простого герпеса 1 и 2 типа, ВЭБ — вирус Эпштейна-Барра, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ИСТ — иммуносупрессивная терапия, КДР/КДО — конечный диастолический размер/объем, КМП — кардиомиопатия, КСО — конечный систолический объем, ЛЖ/ПЖ — левый/правый желудочек, парвоВ19 — парвовирус В19, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭМБ — эндомикардиальная биопсия, ЦМВ — цитомегаловирус, HHV6 — *human herpes virus*.

Рукопись получена 03.12.2015

Рецензия получена 07.12.2015

Принята к публикации 14.12.2015

DCMP AS A CLINICAL SYNDROME: RESULTS OF NOSOLOGICAL DIAGNOSTICS WITH MYOCARDIAL BIOPSY AND DIFFERENTIATED TREATMENT IN VIRUS-POSITIVE AND VIRUS-NEGATIVE PATIENTS

Blagova O.V.¹, Nedostup A.V.¹, Kogan E.A.¹, Sedov V.P.¹, Donnikov A.E.², Kadochnikova V.V.², Zaydenov V.A.³, Kupriyanova A.G.⁴, Sulimov V.A.¹

Aim. The nosological diagnostics in patients with the baseline syndromic diagnosis “dilated cardiomyopathy” (DCMP) with the use of myocardial biopsy and evaluation of complex treatment (cardiotropic, antiviral, immune suppressing, surgical), including virus-positive and virus-negative patients with myocarditis.

Material and methods. Totally, 220 patients included with DCMP syndrome, 69 women and 151 men (31,4% and 68,6%), from 16 to 77 y.o. (mean age — 47,5±12,5), with dilation and systolic dysfunction of the left ventricle (LV); end diastolic size (EDS) more than 5,5 cm; ejection fraction (EF) less than 50%, and absence of exclusion criteria. Mean EDS was 6,5 [6,0; 7,1] cm, EF — 30,3±10,1%, dp/dt 659 [535; 774,25] mmHg, VTI — 10,8±3,9 cm.

The assessments were done of the anticardial antibodies via immune enzyme assay (IEA) and PCR-diagnostics of viral genome in blood of 95,5% patients, tread-mill test (5,9%), coronary arteriography (41,8%), MSCT (67,7%), MRI (22,3%), scintigraphy with 99mTc-MIBI (31,4%), genetic consultation and DNA-diagnostics via sequencing by Sanger (21,8% and 16,8%). Morphological study of myocardium was done in 84 (38,2%) patients, incl. 52 endomyocardial biopsies (EMB) with PCR for parvovirus B19 genome and herpes viruses.

Results. By the data of clinical-morphological assessment, viral genome in blood was revealed in 21% patients, in myocardium — 52%, definite myocarditis was set in 48%, possible — 8%, genetical DCMP — in 12%, myocarditis with genetic cardiomyopathy — 23% (incl. those with pathogenic mutations in genes *MYBPC3*, *DSP*, *DSG2*, *LMNA*, *EMD*, *DES*, *TTR*, *DTNA*), idiopathic DCMP — in 9%. In 59% patients myocarditis was primarily chronic, in more than one third of patients there was combination of several causes for DCMP (incl. alcohol).

Short-term and long-term results of treatment were evaluated in 127 patients with myocarditis: 52 virus-positive by blood and/or myocardium (myocarditis morphologically proved in 73,1%) and 75 virus-negative (biopsy in 30,7%), that differed by a little lower EDS LV and lower EF. Significant differences by immunity activation (titres of anticardial antibodies) were not found; in 7% there was isolated viral myocarditis, in 34% — viral-immune; in 59% — immune. If viruses were found,

therapy ordered with acyclovir, gancyclovir, entecavir, i.v. immunoglobulines; elimination of virus from the blood reached in 81% of patients. If there was tolerance to cardiotropic therapy and high immune activity, immune suppression therapy (IST) was ordered: in 51% of virus-positive and 62,7% virus-negative patients: steroids 30 [22; 40] and 24 [16; 32] mg/day, azathioprin 1-2 mg/kg, hydroxychloroquine 200 mg/day. In 12,0 [6,0; 20,0] months it was found that only in IST group there was remarkable decrease of CHF FC, LV sizes, MPPA and increase of EF LV from 30,3±10,6% to 39,2±11,9% independently from presence or absence of viral genome. In absence of IST such dynamics was not found. The best results were found in virus-negative patients receiving IST (mortality 9,8%, need for surgical treatment 21,3%), the worst — in virus-positive patients without IST (66,7% and 61,1%, respectively).

Conclusion. Nosological nature of DCMP syndrome can be defined in most cases; usually there is myocarditis in its origin. IST in high immune activity of myocarditis (high titers of anticardial antibodies) leads to significant increase of EF, decrease of the left ventricle size, MPPA, mortality and necessity of surgery in virus-negative, as in virus-positive patients.

Russ J Cardiol 2016, 1 (129): 7–19

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-1-7-19>

Key words: dilation cardiomyopathy, myocarditis, endomyocardial biopsy, anticardial antibodies, herpes viruses, antiviral therapy, immunity suppression therapy.

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health, Moscow, Russia; ²SPF “DNA-technology”, Moscow; ³V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs of the Ministry of Health, Moscow; ⁴Research clinical institute of pediatrics N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow, Russia.

Диагноз “дилатационная кардиомиопатия” (ДКМП) прочно вошел в клиническую практику и широко используется кардиологами, терапевтами, кардиохирургами. Во многих случаях термин применяется излишне широко: клинический диагноз ставится при наличии дилатации камер сердца со снижением его сократимости без учета причин, приведших к этому состоянию. Вместе с тем, нозологический диагноз собственно ДКМП предполагает отсутствие не только ишемического повреждения миокарда, пороков и гипертонического сердца, но и других известных причин кардиомегалии, отражая неизвестную (предположительно генетическую) или установленную генетическую природу болезни.

В качестве примера неоправданного использования понятия ДКМП можно привести случаи острого и подострого миокардита, который быстро приводит к дилатации камер и систолической дисфункции. В данной ситуации диагноз ДКМП является абсолютно формальным. При наличии хронического миокардита дифференцировать истинную ДКМП, постмиокардитическую дилатацию сердца и сохраня-

ющий активность воспалительный процесс существенно сложнее, однако делать это необходимо ввиду потенциальной эффективности противовоспалительного лечения. В этих случаях неоправданным диагнозом может оказаться “постмиокардитический кардиосклероз”, который подчеркивает воспалительную природу синдрома ДКМП, но без достаточных оснований исключает активность заболевания. То же касается и понятия “воспалительная кардиомиопатия” (КМП) — оно включает как активный, так и излеченный миокардит и должно, очевидно, дополняться указанием на фазу процесса.

Следует сразу оговориться, что использование не определенного четко термина “ишемическая КМП” вносит дополнительную путаницу в работу с этими больными. В наиболее общем смысле под ишемической КМП понимают синдром ДКМП у пациентов с ИБС. При этом чаще всего причиной дилатации левого желудочка (ЛЖ) и падения его сократимости является инфаркт миокарда с последующим постинфарктным ремоделированием. Однако изначально данное понятие подразумевало развитие

не вполне объяснимой дилатации сердца у небольшой части пациентов с многососудистым коронарным атеросклерозом, но без инфаркта в анамнезе. Такая необычная для стабильной ИБС, чрезмерная реакция миокарда на хроническую ишемию позволяла думать о генетической неполноценности миокарда (как и развитие “гипертонического сердца” лишь у небольшой части гипертоников) и до некоторой степени отвечала строгим представлениям о КМП (ишемическая КМП входила в классификацию КМП 1995г).

Наименее оправдана постановка диагноза ишемической КМП просто по факту выявления многососудистого атеросклероза: в этих случаях всегда требуется поиск дополнительных причин дилатации сердца. Исключение коронарного атеросклероза до сих пор считается обязательным критерием диагноза ДКМП, однако на самом деле необходимо в каждом случае оценивать соответствие степени атеросклероза, ишемии и ее последствий (объема инфаркта) и степени ремоделирования ЛЖ. Кроме того, наличие артериальной гипертензии, врожденных и клапанных пороков, любых других заболеваний сердца, включая и генетически детерминированные КМП, ни в коей мере не исключает присоединения потенциально курабельного миокардита, который может служить ведущей или одной из нескольких причин синдрома ДКМП.

В настоящее время в России отсутствуют утвержденные Российским кардиологическим обществом рекомендации по диагностике и лечению миокардита, в т.ч. у пациентов с синдромом ДКМП, хотя в ряде клиник России накоплен значительный опыт работы с этими больными, разработаны классификации и подходы к терапии. В последние два года принято руководствоваться Европейскими рекомендациями 2013г [1], которые предложены впервые и представляют собой согласованное мнение ведущих европейских экспертов (при отсутствии существенной доказательной базы). Особенностью европейской школы в отличие, например, от американской, является представление об обязательности проведения эндомиокардиальной биопсии (ЭМБ) для подтверждения диагноза миокардита, что, к сожалению, не всегда возможно не только в российской клинической практике. Вместе с тем, предложенные авторами клинические критерии миокардита не лишены недостатков: к примеру, связь симптомов с перенесенной инфекцией рассматривается лишь как второстепенный признак; значимость большинства критериев не оценивалась в сопоставлении с ЭМБ. Справедливо отмечается, что информативность МРТ сердца с гадолинием достаточно высока лишь при острых формах миокардита.

Наконец, рекомендации европейских экспертов по лечению миокардита весьма осторожны и базируются

на исследованиях очень небольшого количества больных (включая единственное рандомизированное исследование TIMIC). В отношении целого ряда категорий пациентов, препаратов и нелекарственных методов лечения авторы воздерживаются от рекомендаций. Это касается и вирус-положительных больных с высокой иммунной активностью миокардита.

Целью настоящего исследования было проведение нозологической диагностики у пациентов с исходным диагнозом “синдром ДКМП” с применением биопсии миокарда и оценка результатов комплексного лечения (кардиотропного, противовирусного, иммуносупрессивного, хирургического), в том числе у вирус-положительных и вирус-негативных больных с миокардитом.

Материал и методы

В исследование включены 220 больных с синдромом ДКМП, 69 женщин и 151 мужчина (31,4% и 68,6%), от 16 лет и старше (средний возраст $47,5 \pm 12,5$, от 16 до 77 лет), с дилатацией и систолической дисфункцией ЛЖ (конечный диастолический размер, КДР, более 5,5 см; фракция выброса, ФВ, менее 50%) при отсутствии критериев исключения: инфаркта миокарда, острого коронарного синдрома и инфекционного эндокардита давностью менее 6 месяцев, врожденных и ревматических пороков сердца (за исключением ДМПП без значимого сброса, двустворчатого аортального клапана), тиреотоксического, гипертонического сердца (гипертрофия ЛЖ более 14 мм), гипертрофической КМП, верифицированного амилоидоза, болезней накопления, саркоидоза, диффузных болезней соединительной ткани, системных васкулитов, лимфопролиферативных заболеваний, химиотерапии антрациклинами, операции на сердце давностью менее 2 месяцев, отказа пациента от участия в исследовании.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) имела у всех пациентов, более чем у половины бивентрикулярная: I стадии у 15 (6,8%) больных, ПА у 91 (41,4%), ПБ у 106 (48,2%), ПП у 8 (3,6%), 1 функционального класса (ФК) у 18 больных (8,2%), 2 ФК у 59 (26,8%), 3 ФК у 112 (50,9%) и 4 ФК — у 31 (14,1%). Стенокардия как клинический симптом имела у трети больных (1 ФК у 17,3%, 2 ФК у 10,9% и 3 ФК у 4,1% всей группы), артериальная гипертензия 1, 2 и 3 степени — у половины пациентов (12,7%, 17,3% и 19,1%, соответственно). Ни в одном случае гипертензия не могла рассматриваться как ведущая причина синдрома ДКМП.

У большинства пациентов были расширены все камеры сердца: средний КДР ЛЖ составил $6,5 [6,0; 7,1]$ см, конечный диастолический объем (КДО) ЛЖ — $185 [140; 204]$ мл, систолический (КСО) — $120 [92; 168]$ мл, диаметр левого предсердия — $4,8 \pm 0,8$ см, его объем — $107,0 \pm 46,4$ мл, объем правого предсер-

дия — 76 [52; 109] мл, передне-задний размер правого желудочка (ПЖ) — $3,2 \pm 0,8$ см. Средняя ФВ ЛЖ составила $30,3 \pm 10,1\%$, у 41 больного (18,6%) — 20% и менее, были значительно снижены другие показатели сократимости (среднее значение dp/dt 659 [535; 774,25] мм рт.ст., VTI $10,8 \pm 3,9$ см); у 21,8% больных выявлены локальные гипокинезы.

Типичны также были митральная и трикуспидальная регургитация (в среднем 2 [1; 2,5] и 1 [0,5; 2] степени) с расширением фиброзного кольца митрального клапана ($3,7 \pm 0,5$ см), легочная гипертензия (систолическое давление в легочной артерии, СДЛА, в среднем $42,2 \pm 16,5$ мм рт.ст.), диастолическая дисфункция по рестриктивному типу (средний показатель E/A 1,6 [0,83; 2,61]). У 18,2% больных при ЭхоКГ выявлен внутрисердечный тромбоз, отражавший тяжесть повреждения миоэндокарда и систолической дисфункции.

С целью уточнения нозологической природы синдрома ДКМП, помимо стандартных методов обследования (опрос, осмотр, ЭКГ, ЭхоКГ, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру), проведены определение уровня антикардиальных антител методом ИФА преимущественно в лаборатории иммуногистохимии ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова (95,5% больных), ПЦР-диагностика вирусного генома в крови (вирусы герпеса 1, 2, 6 типов, зостер, Эпштейна-Барра, цитомегаловирус, парвовирус В19, энтеро/аденовирусы; 95,5%), тредмил-тест (5,9%), коронарография (41,8%), МСКТ сердца (67,7%), МРТ сердца (22,3%), скintiграфия миокарда с ^{99m}Tc -МИБИ (31,4%), консультация врача-генетика (проф. Е.В. Заклязьминская, РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского РАН) и ДНК-диагностика методом секвенирования по Сенгеру (21,8% и 16,8%).

Морфологическое исследование миокарда выполнено 84 (38,2%) больных, в том числе 52 ЭМБ ПЖ, 18 интраоперационных биопсий ЛЖ (включая 2 пациентов, которым ранее проведена ЭМБ), 5 исследований эксплантационного сердца и 11 аутопсий: таким образом, в 87% случаев исследование миокарда было прижизненным. Биоптаты исследовались в световом микроскопе (окраски гематоксилином-эозином, по Ван Гизону, в отдельных случаях — ШИК-реактивом, конго красным) и методом ПЦР на геном парвовируса В19 и вирусов герпетической группы. Биопсия других органов (легкие, кожа, мышцы, лимфоузлы средостения) выполнена 11 больным (5%).

Исследование одобрено межвузовским этическим комитетом. Статистическая обработка материала проводилась с помощью программы SPSS Statistics 17.0. Количественные признаки представлены как $M \pm \delta$ (среднее \pm одно стандартное отклонение) либо в виде медианы с указанием 1-го и 3-го квартилей. Нормальность распределения оценивалась с помощью теста Колмогорова-Смирнова, достоверность различий —

с помощью критериев Стьюдента, Манна-Уитни, Уилкоксона. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Первый этап обследования был направлен на исключение тех заболеваний и состояний, которые могли бы объяснить развитие синдрома ДКМП и были отнесены к критериям исключения. В частности, проводилась оценка наличия и выраженности коронарного атеросклероза и ишемии миокарда. Состояние коронарных артерий не оценивалось лишь у 16,4% больных с учетом их молодого возраста и полного отсутствия факторов риска. В остальных случаях проведены коронарография (15,9% больных), МСКТ (42,2%) или оба исследования (25,5%). Отсутствие гемодинамически значимых стенозов (от 50%) отмечено в 88,2% случаев.

У 22 больных (11,8% обследованных) выявлены стенозы более 50%, в том числе у 5 только по данным МСКТ и у 17 — с применением коронарографии. При этом степень корреляции симптома стенокардии с выраженностью атеросклероза была низкой ($r=0,29$, $p < 0,001$), отмечена еще более слабая достоверная корреляция стенокардии с возрастом, степенью гипертонией и уровнем холестерина; корреляции с ишемической динамикой сегмента ST не отмечено. У большей части пациентов со стенокардией значимого коронарного атеросклероза выявлено не было (в частности, у 93% с 0-1 ФК, у 67% со 2ФК и у 63% больных с 3ФК), что позволяет расценивать такую стенокардию/ишемию как микроваскулярную.

Дальнейшая нозологическая диагностика у пациентов с синдромом ДКМП без критериев исключения проводилась, в первую очередь, в направлении выявления миокардита, различных генетически детерминированных КМП, а также их сочетаний. Уровень употребления алкоголя оценивался у всех больных по балльной системе (от 0 до 3), говорить о злоупотреблении алкоголем (3 балла) можно было лишь у 8 пациентов (3,6% больных), однако и у них алкоголь в большинстве случаев не был единственной причиной синдрома ДКМП. У женщин дополнительно учитывалась связь появления симптомов с беременностью и родами.

Геном кардиотропных вирусов в крови был выявлен у 56 (20,7% обследованных) больных, в том числе ДНК вируса Эпштейна-Барра (ВЭБ) у 32 (16,3%), вируса герпеса 6 типа, (*human herpes virus type 6*, HHV6), у 4 (2,0%), обоих вирусов — у 1 (0,5%), ВЭБ и цитомегаловируса (ЦМВ) у 2 (1,0%) и вируса гепатита В также у 2 больных (1,0%). Повышенные титры антител класса IgG к различным герпетическим вирусам выявлялись у 54-82% обследованных больных, к парвовирусу В19 в 64%, несколько ниже была частота обнаружения IgG к HHV6 (48%) и более чем 10-кратного повышения титра IgG к ЦМВ (38%), которому придавалось диагностическое значение.

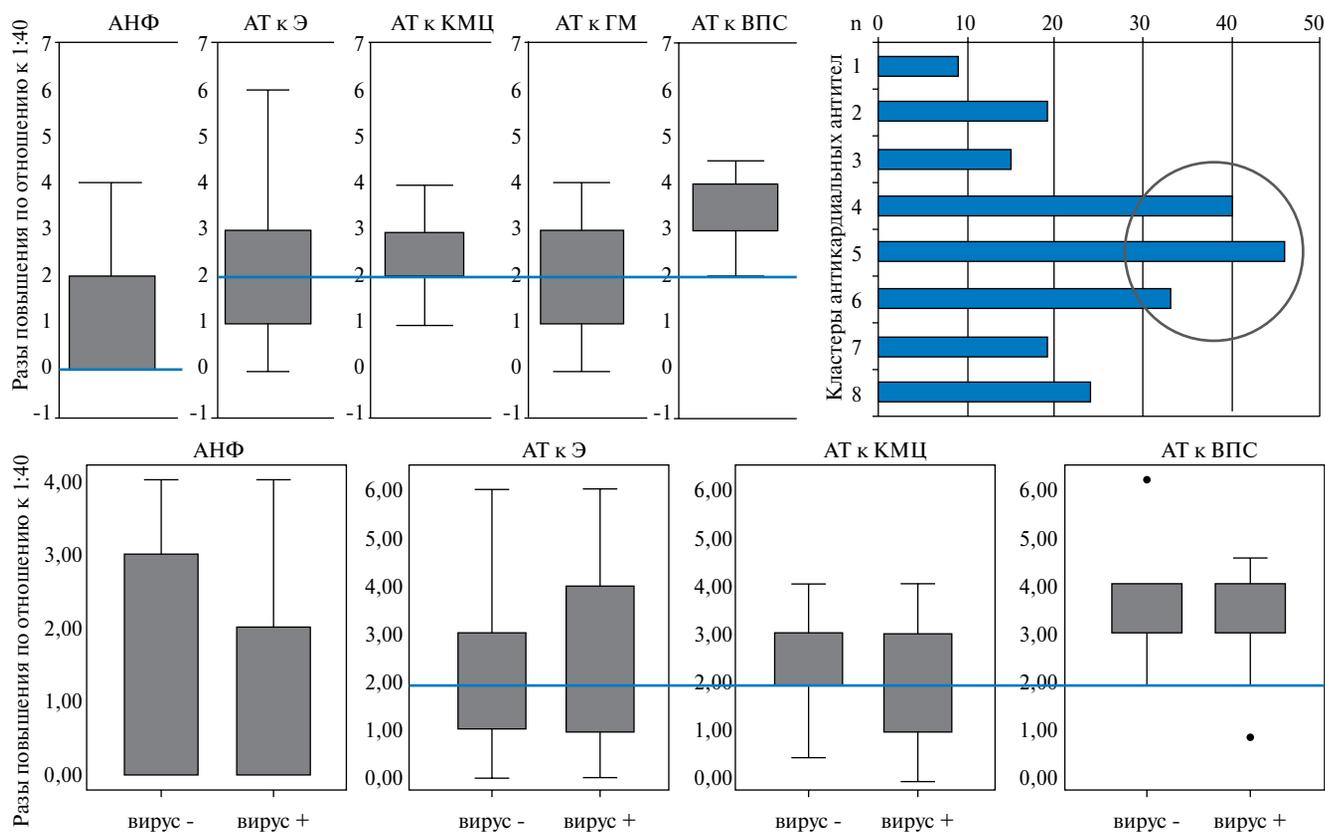


Рис. 1. Спектр повышения уровня различных антикардиальных антител в крови у всех пациентов с синдромом ДКМП и у вирус-положительных в сравнении с вирус-негативными.

Примечание: верхний ряд слева — уровень антител (АТ) к ядрам кардиомиоцитов (специфический антинуклеарный фактор, АНФ), к антигенам эндотелия (Э), кардиомиоцитов (КМЦ), гладкой мускулатуры (ГМ), волокон проводящей системы (ВПС). По оси ординат отложен уровень повышения антител в разях по отношению к норме (1:40): 2 соответствует разведению 1:80, 3 — 1:160, 4 — 1:320. Верхний ряд справа — распределение больных с синдромом ДКМП по кластерам антикардиальных антител (пояснения в тексте).

Нижний ряд — сравнение титров различных антикардиальных антител у вирус-негативных и вирус-положительных больных с воспалительной природой синдрома ДКМП (миокардитом).

У большинства пациентов выявлено повышение титров антикардиальных антител в крови: в наибольшей степени антител к ядрам кардиомиоцитов (специфический антинуклеарный фактор, АНФ), к антигенам кардиомиоцитов и волокон проводящей системы сердца; несколько в меньшей степени повышался титр антител к антигенам эндотелия и гладкой мускулатуры (рис. 1). Для удобства анализа различные комбинации повышенных титров были разбиты по 8 кластерам: 1 — полная норма (АНФ нет, титры не выше 1:80), 2 — условная норма (АНФ нет, титры не выше 1:160, за исключением 4 и 5 кластеров), 3 — нетипичные комбинации (1:160-1:320) без АНФ, 4 — антитела к кардиомиоцитам 1:160-1:320 без АНФ, 5 — типичная комбинация (антитела к эндотелию, проводящей системе 1:160-1:320), 6 — АНФ в титре 1:40-1:80, 7 — АНФ 1:160-1:320, остальные титры не выше 1:160, 8 — АНФ 1:160-1:320, хотя бы один из видов антител 1:320. Чаще всего у больных с синдромом ДКМП определялись 4-6 кластеры антител.

При исследовании миокарда методом ПЦР (у 77 больных) вирусный геном выявлен в 52% (рис. 2) — у 19 (25%) больных моноинфекцией парвовирусом В19, у 2 — ННВ6, у 4 — ВЭБ, у 1 — вирусами простого герпеса 1, 2 типов; во всех остальных случаях выявлена микст-инфекция, включая обнаружение ЦМВ у 4 пациентов. При этом одновременное наличие вирусного генома в крови, которое свидетельствовало о системной вирусной инфекции, отмечено у 12 больных: в 2 случаях это был ННВ6, в остальных — ВЭБ. Парвовирус В19 в крови никогда не выявлялся. Рассчитана диагностическая значимость IgG в крови в отношении обнаружения вируса в миокарде: для парвовируса В19 чувствительность и специфичность антител в крови составили 80% и 70%, для ННВ6 существенно ниже — 46% и 40%, соответственно.

По результатам морфологического исследования изолированный лимфоцитарный миокардит (активный/пограничный) диагностирован у 51 больного (60,7%), его сочетание с генетической КМП еще у 17

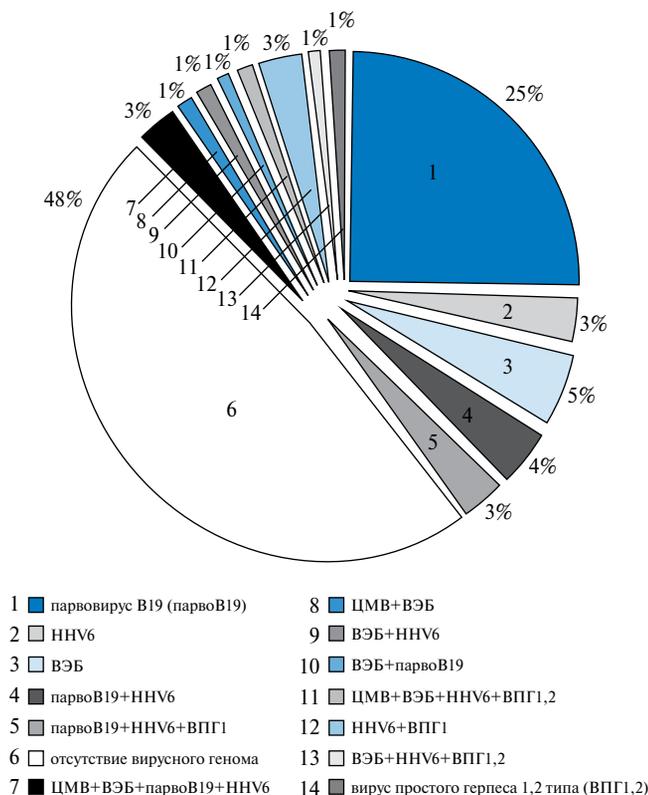


Рис. 2. Частота выявления вирусного генома в миокарде по результатам биопсии.

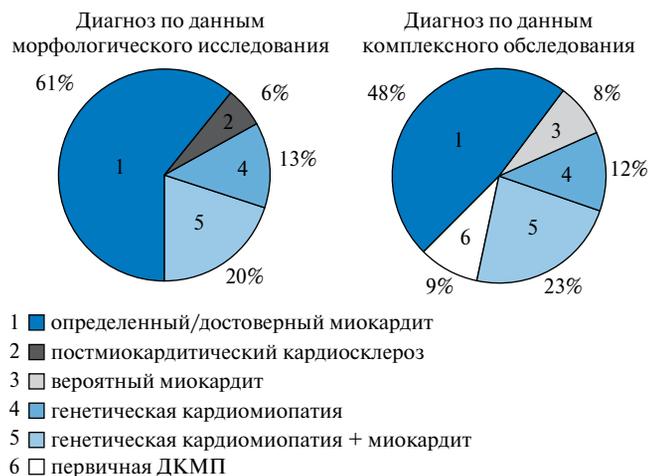


Рис. 3. Нозологический диагноз у пациентов с синдромом ДКМП по результатам морфологического и комплексного обследования.

пациентов (20,2%); частота миокардита у вирус-позитивных больных составила 95%; в 5 случаях (6,0%) морфологическая картина расценена как постмиокардитический кардиосклероз (излеченный миокардит по Далласской классификации), в 11 (13,1%) — как изолированная генетически детерминированная КМП (рис. 3). В частности, выявлены отложения амилоида, фиброзно-жировое замещение миокарда, хаотичное расположение кардиомиоцитов (т.н.

disarray), аутофагальная дегенерация. Результаты морфологического исследования у пациентов с синдромом ДКМП подробно обсуждались в наших предшествующих публикациях [2, 3].

У тех пациентов, которым биопсия миокарда не проводилась, мы использовали собственные критерии неинвазивной диагностики миокардита, разработанные с помощью сопоставления неинвазивных методик с результатами морфологического исследования миокарда [4].

К большим критериям (по 2 балла) были отнесены анамнестическая триада (острое начало, связь дебюта заболевания с инфекцией, давность менее года), системные иммунные проявления, высокие титры антикардиальных антител (3-8 кластеры), к малым критериям (1 балл) — возраст от 40 лет, отдельные компоненты триады, ангины/тонзиллит в анамнезе, микроваскулярная стенокардия/ишемия, вирусный геном в крови, лейкоцитоз, СРБ, увеличение СОЭ, уровня фибриногена, анти-О-стрептолизина, тропонина, общие иммунные изменения в крови, патологические Q/комплексы QS на ЭКГ, локальные гипокинезы, выпот в перикарде, диффузные/очаговые нарушения перфузии по данным сцинтиграфии, субэпикардальное/трансмуральное отсроченное накопление по данным КТ/МРТ.

При наличии 3-4 баллов вероятность миокардита расценивалась как средняя (вероятный миокардит), 5-7 баллов — как высокая, 8 и более баллов — очень высокая (определенный миокардит). По результатам комплексного обследования диагноз изолированного миокардита (определенного и вероятного) был поставлен 105 (47,7%) и 19 (8,6%) больных, генетической КМП — 26 (11,8%), их сочетания — 50 (22,7%), и лишь у 20 пациентов (9,1%) ДКМП расценена как первичная или идиопатическая. При этом результаты морфологической и комплексной нозологической диагностики оказались очень близки (рис. 3).

Спектр генетических КМП был представлен синдромом некомпактного миокарда ЛЖ (мутации в гене миозин-связывающего протеина С *MYBPC3* выявлены у 2 из 42 пациентов), аритмогенной дисплазией правого желудочка у 7 больных, в том числе у 3 в сочетании с некомпактным миокардом (мутации в генах десмоплакина *DSP* и десмоглеина *DSG2* выявлены у 2), миодистрофией Эмери-Дрейфуса у 3 (у 2 выявлены мутации в гене ламина *LMNA*, у 1 — в гене эмерина *EMD*), десминопатией у 1 (ген *DES*), неуточненной системной миопатией у 3, транстиретиновым амилоидозом у 1 (мутация в гене *TTR*). В 1 случае изолированной ДКМП выявлена мутация в гене дистобревина *DTNA*. У остальных пациентов уточнить генетическую природу ДКМП пока не удалось. Всего патогенные мутации выявлены у 10 больных из 48, консультированных генетиком (20,8%).

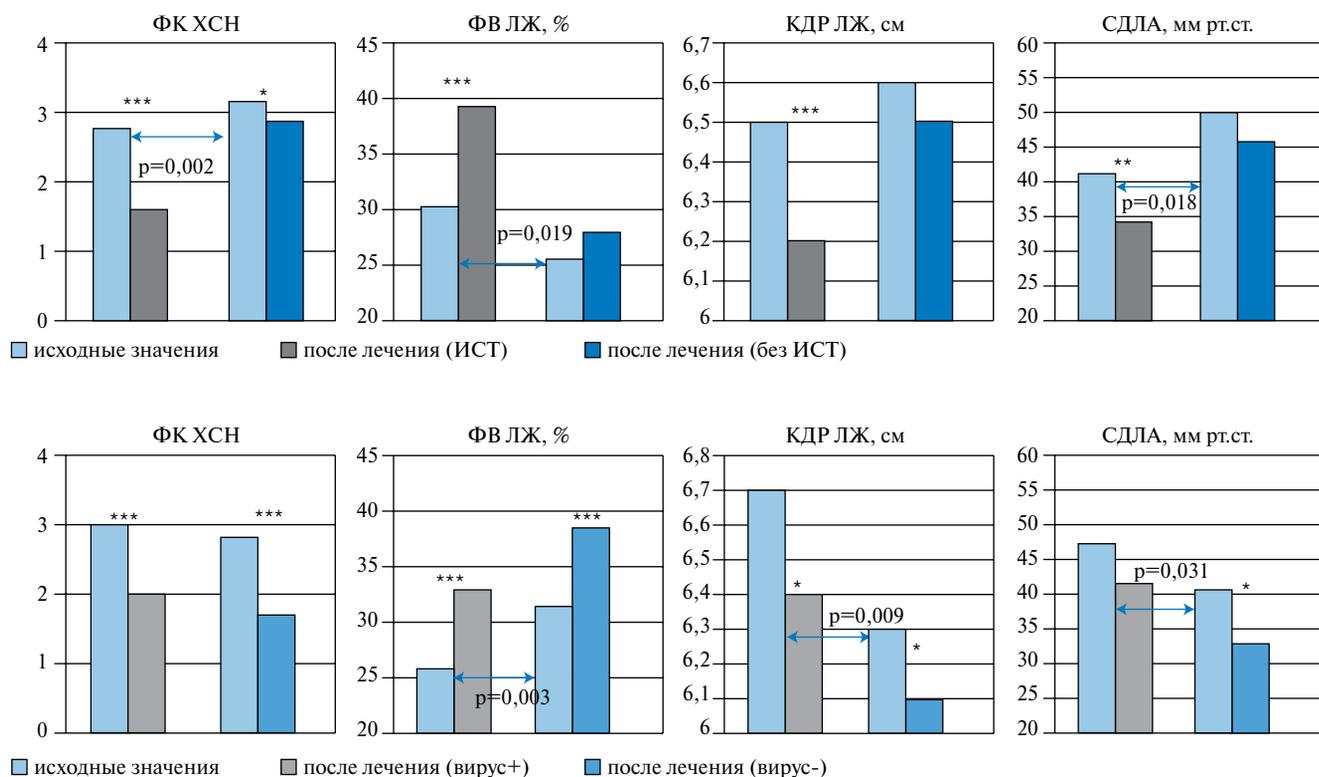


Рис. 4. Динамика основных структурно-функциональных параметров у пациентов с миокардитом в зависимости от применения иммуносупрессивной терапии (верхний ряд), наличия или отсутствия вирусного генома в крови/миокарде (нижний ряд).

Примечание: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$.

Завершая изложение результатов диагностического этапа исследования, отметим, что по мере роста числа пациентов соотношение частоты различных причин синдрома ДКМП существенно не менялось, отражая, по-видимому, некоторые устойчивые закономерности. У 59% больных миокардит имел первично хроническое течение (без яркого острого начала), что дополнительно затрудняло его диагностику. Более чем у трети пациентов выявлено сочетание нескольких причин синдрома ДКМП (наряду с базовыми — миокардитом и генетическими КМП — алкоголь, вторичная клапанная дисфункция, сопутствующая ишемия и пр.). Однако выделение ведущих и, особенно, курабельных причин, безусловно, необходимо в каждом случае.

Далее мы представим результаты наблюдения за 127 пациентами с воспалительной природой ДКМП (миокардитом), большинство из которых после постановки диагноза получали базисную (противовирусную и/или иммуносупрессивную) терапию. По составу они не отличались от всей когорты больных с синдромом ДКМП (46 женщин и 81 мужчина, средний возраст $46,7 \pm 12,7$ лет). Средний срок наблюдения составил 18 [7; 42] месяцев.

Среди этих 127 больных 52 были вирус-положительны по крови и/или миокарду, диагноз миокардита морфологически верифицирован у 38 (73,1%), остальные 75 больных отнесены к вирус-негативным (биопсия

миокарда, подтвердившая миокардит, проведена у 23, т.е. у 30,7% из них, у остальных вирусный геном исследовался только в крови). Вирус-положительные пациенты исходно отличались от вирус-негативных достоверно большими размерами ЛЖ (КДР $6,7 \pm 0,8$ см v $6,4 \pm 0,7$ см, КСО $158,4 \pm 73,8$ мл v $119,2 \pm 49,9$ мл, $p < 0,05$ и КДО $212,6 \pm 85,9$ мл v $172,9 \pm 58,8$ мл, $p < 0,01$), более низкой ФВ ЛЖ ($25,9 \pm 11,2\%$ v $31,5 \pm 9,8\%$, $p < 0,01$) и более выраженной легочной гипертензией (СДЛА $47,5 \pm 16,3$ мм рт.ст. v $40,7 \pm 15,9$ мм рт.ст., $p < 0,01$).

При сравнении степени иммунной активности у вирус-негативных и вирус-положительных больных миокардитом оказалось, что никаких достоверных различий по уровню различных антикардиальных антител между ними нет (рис. 1): этот крайне важный для выбора терапии факт говорит о том, что обнаружение или необнаружение вируса свидетельствует лишь об определенной фазе единого, во многих случаях индуцированного вирусами иммунного процесса, который участвует в поддержании активного миокардита. Лишь у 7% больных с воспалительной природой ДКМП можно было говорить об изолированном вирусном миокардите (без повышения антител к миокарду), еще у 34% — о вирусно-иммунном, у остальных 59% — об иммунном миокардите, хотя и в данном случае роль вирусов в запуске воспаления нельзя исключить.

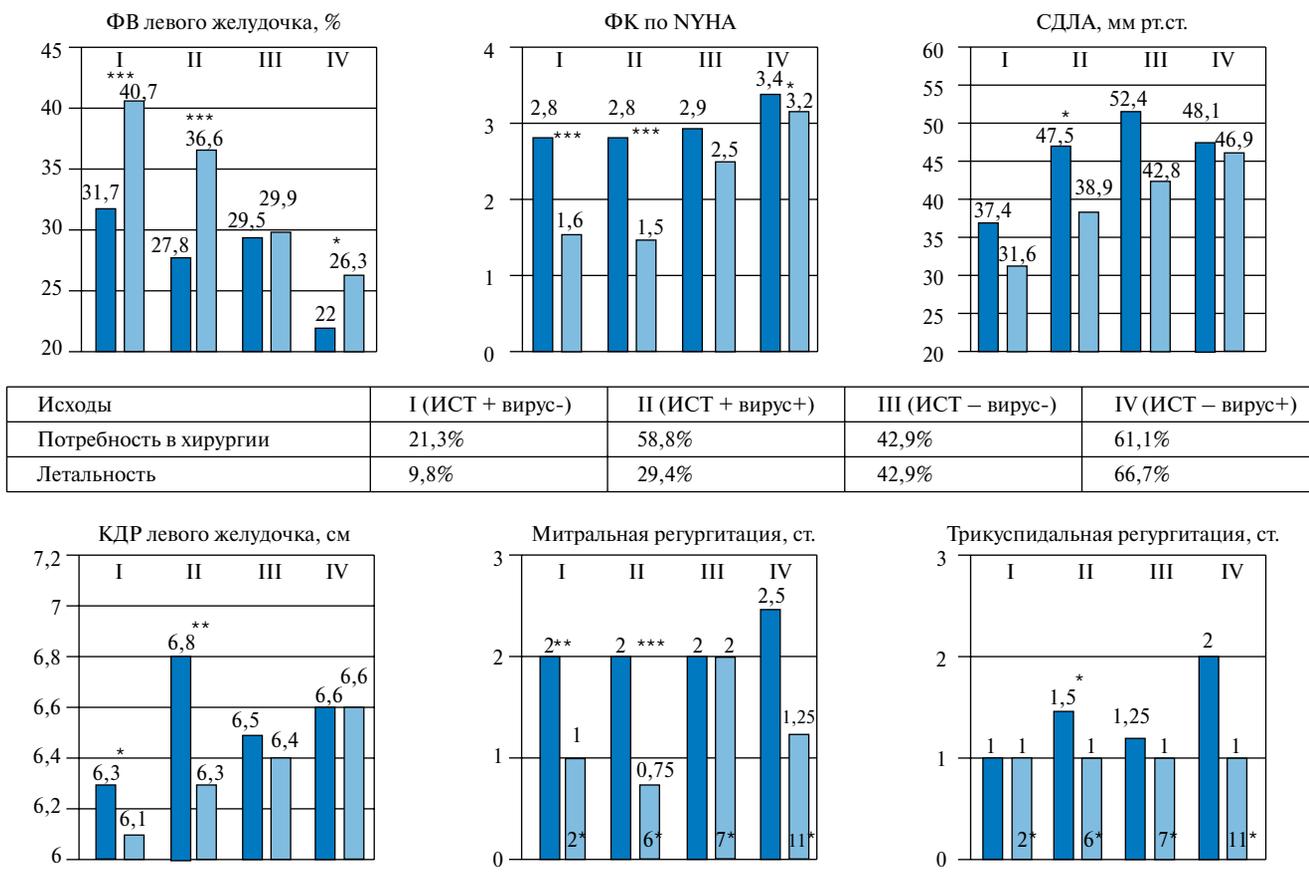


Рис. 5. Сравнение динамики основных структурно-функциональных параметров, летальности и потребности в кардиохирургическом лечении у больных с миокардитом в зависимости от наличия вирусного генома и проведения иммуносупрессивной терапии.

Примечание: * — уровень значимости различий $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$.

Соответственно, одновременное наличие вирусного генома и высоких титров антикардиальных антител подразумевало сочетание противовирусной и иммуносупрессивной (ИСТ). В качестве показаний к терапии ганцикловиром в/в 500 мг/сут. №7-10 и/или валганцикловиром 450-900 мг/сут. у 11 пациентов рассматривалось обнаружение в крови/миокарде ДНК ЦМВ либо более чем 10-кратное повышение IgG к ЦМВ в крови. Ацикловир назначался 45 больным при обнаружении генома других герпетических вирусов (в/в 750 мг/сут., далее *per os* 1,6-2,0 г/сут.; при неэффективности — ганцикловир или фамвир 1000 мг/сут.). При парвовирусном инфицировании миокарда, а также высокой иммунной активности миокардита 12 больным проведены в/в вливания человеческого иммуноглобулина 5-20 г. Активная НВВ-инфекция потребовала длительной терапии энтекавиром у 2 пациентов.

Непосредственная эффективность противовирусного лечения оценивалась по крови (первый контрольный анализ проводили через 14-21 день, далее в зависимости от результата с периодичностью раз в 3-4 недели): конечная эффективность элиминации ЦМВ составила 100%. ВЭБ — 100% при микст-инфекции с ЦМВ и 85% при моноинфекции, НВВ — 50%. Наибольшую устойчивость к лечению из герпетических инфекций проявлял ННВ6

(50%). Суммарная эффективность лечения составила 81%. При этом лишь у небольшой части больных, наряду с клиническим улучшением (купирование симптомов активной ЦМВ-инфекции, выраженной слабости у ВЭБ-позитивных больных), отмечено существенное снижение титра антикардиальных антител; радикального улучшения функциональных показателей сердца не отмечено ни разу.

Показаниями к назначению ИСТ служили резистентность к стандартной кардиотропной терапии, повышенные в 3-4 раза титры антикардиальных антител, особенно АНФ. Выбор режима ИСТ осуществлялся с учетом тяжести течения болезни и ее давности; наличия необратимых структурных изменений, системных иммунных проявлений, фоновой генетической КМП, эффективности подавления вирусной инфекции (у вирус-позитивных больных), достоверности диагноза миокардита, его морфологической активности, необходимости хирургических вмешательств на сердце и других органах, наличия противопоказаний к назначению ИСТ.

В результате индивидуального определения объема лечения стероидная терапия была назначена 26 (51%) вирус-позитивным больным и 47 (62,7%) вирус-негативных: средние дозы в пересчете на преднизон-

лон составили, соответственно, 30 [22; 40] и 24 [16; 32] мг/сут. Азатиоприн в дозе 1-2 мг/кг получали 8 (15,7%) и 24 (32,0%) больных, гидроксихлорохин 200 мг/сут. — 20 (39,2%) и 25 (33,3%) пациентов. Всего ИСТ различной степени агрессивности (от монотерапии плаквенилом до комбинации стероидов и азатиоприна) была назначена 95 больным (61 вирус-негативным и 34 вирус-положительным) и не назначалась 32 (14 и 18, соответственно).

При оценке лечения, независимо от наличия вирусов в крови/миокарде, в среднем, через 12,0 [6,0; 20,0] месяцев оказалось, что только в группе ИСТ (при исходно несколько большей тяжести пациентов, ее не получавших) отмечены не только выраженное достоверное уменьшение ФК ХСН, но и достоверное уменьшение размеров ЛЖ, СДЛА и возрастание ФВ ЛЖ с $30,3 \pm 10,6\%$ до $39,2 \pm 11,9\%$ (рис. 4, верх). В отсутствие ИСТ такой динамики выявлено не было. Наличие вирусного генома в крови/миокарде приводило к некоторому ослаблению эффекта ИСТ, но не к его отсутствию — достоверная динамика сохранялась и у вирус-положительных больных (рис. 4, низ).

Отдельно проведено сравнение результатов комплексного лечения в 4-х группах: I — вирус-негативные больные, получавшие ИСТ (n=61), II — вирус-положительные больные, получавшие ИСТ (n=34), III — вирус-негативные, не получавшие ИСТ (n=14) и IV — вирус-положительные больные, не получавшие ИСТ (n=18). Положительные эффекты лечения убывали от I к IV группе (рис. 5). Это касается и конечных точек исследования: летальность в группах I-II-III-IV составила, соответственно, 9,8-29,4-42,9-66,7%, потребность в кардиохирургическом лечении (имплантация устройств, реконструктивные операции, трансплантация) — 21,3-58,8-42,9-61,1%. Таким образом, результаты лечения (как непосредственные, так и конечные) у вирус-положительных больных, получавших ИСТ, в целом оказались лучше в сравнении со всеми не получавшими ИСТ пациентами — не только вирус-положительными, но и вирус-негативными.

Противоположное влияние ИСТ и наличия вирусного генома на исходы комплексной терапии представлены в таблицах 1 и 2: взаимодействием этих двух факторов во многом определялся успех лечения. Однако еще раз подчеркнем, что достоверное положительное влияние ИСТ на функциональные показатели и исходы лечения сохранялось и у вирус-положительных больных. Одним из наиболее клинически значимых показателей является летальность оперированных больных, которая была достоверно ниже в группе ИСТ: речь идет как о реконструктивной операции на сердце (операция обратного ремоделирования, которая выполняется в РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского РАМН), так и о трансплантации

Таблица 1

Потребность в хирургическом лечении и исходы заболевания комплексной терапии у вирус-положительных и вирус-негативных больных с миокардитом

Вирус +	Конечная точка	Вирус -
42,3%	летальность ($p < 0,01$), ОР=2,64 (95% ДИ 1,44-4,86)	16,0%
67,7%	потребность в хирургии ($p < 0,01$), ОР=1,80 (95% ДИ 1,27-2,56)	37,3%
87,7%	летальность + потребность в хирургии ($p < 0,001$), ОР=1,76 (95% ДИ 1,36-2,29)	48,0%
37,1%	летальность оперированных больных ($p < 0,01$), ОР=2,16 (95% ДИ 1,50-3,11)	14,3%

Таблица 2

Влияние иммуносупрессивной терапии на потребность в хирургическом лечении и исходы заболевания у больных с воспалительной природой ДКМП

ИСТ +	Некоторые сходные параметры и конечные точки	ИСТ -
3 [2; 3]	исходный функциональный класс ХСН ($p < 0,01$)	3 [3; 4]
$30,3 \pm 10,6\%$	исходная ФВ ($p < 0,05$)	$25,3 \pm 9,2\%$
35,8%	частота выявления вирусного генома ($p < 0,05$)	56,3%
16,8%	летальность ($p < 0,001$), ОР=0,55 (95% ДИ 0,38-0,80)	56,3%
47,4%	потребность в хирургии ($p > 0,05$), ОР=0,91 (95% ДИ 0,75-1,12)	56,3%
55,8%	летальность + потребность в хирургии ($p < 0,01$), ОР=0,74 (95% ДИ 0,62-0,89)	84,4%
17,8%	летальность оперированных больных ($p < 0,01$), ОР=0,60 (95% ДИ 0,36-0,99)	50%

сердца — у пациентов без ИСТ она не только выполнялась чаще (4:1), но и в половине случаев закончилась фатально в ранний срок.

В заключение представим анализ летальности во всей когорте из 220 пациентов с синдромом ДКМП различной этиологии. Большинство пациентов, независимо от этиологии синдрома ДКМП, получали стандартную кардиотропную терапию, включавшую β -адреноблокаторы (79,5%), ингибиторы АПФ (80,9%), спиронолактон/эплеренон (82,7%), ограничением к назначению которых служили выраженная гипотония, повышение уровня креатинина и калия, а также амиодарон (57,7%) по поводу желудочковых и наджелудочковых аритмий, петлевые диуретики (75,9%), дигоксин (8,6%), непрямые антикоагулянты (58,2%), аспирин (19,1%), статины (29,5%). Постоянный стимулятор/CRTP имплантированы 6,4% больных, ИКД/CRTD — 27,7%; операции на открытом сердце выполнены 28 больным (12,7%), трансплантация сердца — 6 пациентам (2,7%).

За 12,0 [4; 27] месяцев наблюдения летальность составила 39 больных или 17,7%. Основными причинами смерти были терминальная ХСН (51%),

Таблица 3

Основные предикторы летального исхода у всех больных с синдромом ДКМП

Фактор	ОР	95% ДИ
4 ФК ХСН (в сравнении с 1-3 ФК)	6,43	3,44-11,99
плохой непосредственный ответ на лечение	4,39	2,66-7,25
геном вируса герпеса 6 типа в миокарде	9,58	2,28-40,28
крупноочаговый кардиосклероз	3,53	1,07-11,63
трикуспидальная регургитация 3 ст.	3,15	1,61-6,18
неназначение ингибиторов АПФ	3,04	1,77-5,21
митральная регургитация 3 ст.	3,03	1,88-4,88
Е/А >2	2,67	1,90-3,74
тяжелый миокардит с острым началом	2,64	1,75-3,96
СРБ >1,0 мг/дл	2,58	1,58-4,20
неназначение β-адреноблокаторов	2,46	1,48-4,15
вирусный геном в крови/миокарде	2,37	1,64-3,43
ФВ левого желудочка <26%	2,27	1,59-3,25
возраст моложе 40 лет	2,26	1,48-3,46
VT1 <10 см	2,07	1,37-3,14
субэпикардильное/трансмуральное контрастирование	1,88	1,28-2,76
γ-глобулины крови <14,0 отн. %	1,77	1,01-3,11
полная блокада ЛНПГ	1,60	0,96-3,67
отсутствие ИСТ	1,41	0,96-2,06
женский пол	1,29	0,82-2,03
отсутствие АНФ в крови/кластер <6	1,23	0,97-1,54

внезапная аритмическая смерть (10%), печеночная недостаточность и смерть в ранний послеоперационный период (после операций на сердце и брюшной полости), по 8%. Кроме того, по 5% в структуре причин летальности составили инсульт, пневмония, инфаркт вследствие тромбоза коронарной артерии (без признаков атеросклероза), по 3% — ТЭЛА, мезентериальный тромбоз и рак желудка с метастазами. Большинство смертей (за исключением рака) явились прямым следствием синдрома ДКМП.

В таблице 3 представлен шкала факторов, ассоциированных с летальным исходом, в соответствии с рассчитанным для них относительным риском. Наиболее значимыми факторами оказались 4ФК ХСН и плохой непосредственный ответ на лечение (отсутствие прироста ФВ хотя бы на 5%). Далее следуют признаки, свидетельствующие о грубом и нередко необратимом ремоделировании сердца (крупноочаговый кардиосклероз, клапанная регургитация 3 степени, блокада левой ножки пучка Гиса и т.п.). Однако следует отметить, что существенное отрицательное влияние на прогноз оказывали также наличие вирусного генома в крови/миокарде, низкий уровень γ-глобулинов и антикардиальных антител (отсутствие субстрата для ИСТ), а также отсутствие самой ИСТ, невозможность назначения ингибиторов АПФ и β-блокаторов.

Обсуждение

Результаты данного исследования свидетельствуют о том, что использование термина “синдром ДКМП” в качестве входного диагноза целесообразно, поскольку ориентирует врача на максимально тщательный поиск его возможных причин даже после исключения наиболее частых причин дилатации сердца со снижением его сократимости. В подтверждение процитируем работу Luc A, et al., которые обнаружили расхождение клинического диагноза с результатами исследования эксплантированных сердец у пациентов с неишемической КМП в 30-100% [5]. В тех случаях, когда нозологический диагноз (миокардит, генетическая КМП) исходно более очевиден и требует лишь подтверждения, без синдромного диагноза можно обойтись. Мы предпочитаем неконкретному в отношении фазы процесса диагнозу “воспалительная КМП” более точный диагноз “миокардит с развитием дилатации камер сердца”.

Частота выявления миокардита у наших больных с синдромом ДКМП по данным, как биопсии миокарда, так и комплексного обследования остается высокой по мере возрастания числа наблюдений (изолированный в 61% и 56%, соответственно, в сочетании с генетическими причинами у 20% и 23%), частота выявления вирусного генома в миокарде колеблется около 50%. В литературе (главным образом европейской) эти цифры колеблются в очень широких пределах: частота обнаружения вирусов в миокарде — от 17 до 67% [6-9], частота миокардита — от 11 до 67% [10-13]. Наиболее трудно объяснить полное отсутствие миокардита при высокой частоте выявления вирусов в достаточно масштабных работах из клиники Шаритэ (245 больных, [7]); можно предполагать излишне строгие критерии миокардита. Вместе с тем, опубликованных российских исследований у пациентов с ДКМП практически нет; наши данные говорят о сходной с европейскими странами ситуации.

Еще одним важным выводом диагностического этапа работы является установленный факт далеко не редкого сочетания не только приобретенных причин синдрома ДКМП (миокардит, алкоголь и пр.), но и миокардита с генетически детерминированными КМП (23%). В литературе имеются лишь единичные сообщения о сочетаниях миокардита с ГКМП, синдромом Бругада, некомпактным миокардом [14-16]; несколько шире эта тема представлена в работах по АДПЖ [17], однако миокардит часто рассматривают как вторичный и не придают ему клинического значения. Наши данные свидетельствуют не только о высокой частоте таких сочетаний (что вполне объяснимо: генетически неполноценный миокард является удобной площадкой для развития миокардита, а миокардит способствует клинической манифестации генетической КМП), но и высокой клинической

значимости миокардита и необходимости его лечения [18].

Наиболее серьезного обсуждения заслуживают, на наш взгляд, результаты лечения у пациентов с воспалительной природой ДКМП (миокардитом). Европейские эксперты рекомендуют проведение ИСТ в следующих клинических ситуациях: гигантоклеточный миокардит, саркоидоз, миокардит, ассоциированный с аутоиммунными заболеваниями, вирус-негативный эозинофильный или токсический миокардит с ХСН и/или аритмиями, рефрактерный к стандартной терапии вирус-негативный лимфоцитарный миокардит в отсутствие противопоказаний. Подчеркивается, что ИСТ может быть начата только после исключения инфекционной природы миокардита, однако это рекомендация базируется на крайне малочисленных исследованиях: в основную группу единственного рандомизированного исследования 2009г TIMIC вошло 43 больных с хроническим вирус-негативным лимфоцитарным миокардитом (назначение стероидов в дозе 1 мг/кг в сочетании с азатиоприном 2 мг/кг привело к достоверному возрастанию ФВ и улучшению прогноза [19]). Ранее было установлено, что в группе больных миокардитом, не ответивших на стероидную терапию (n=20), с высокой частотой определяется вирусный геном в миокарде и, напротив, отсутствуют антикардиальные антитела в крови, в то время как в подгруппе респондеров (n=21) ситуация была обратной [20].

При этом подразумевается, что т.н. аутоиммунный миокардит предполагает отсутствие инфекционной (вирусной) составляющей. Вместе с тем, даже предложенная европейскими экспертами классификация показывает, что такое разделение является излишне упрощенным: авторы выделяют как хронический микробный и аутореактивный миокардиты, так и смешанную форму — микробный и иммунный, что в наибольшей степени соответствует отечественному понятию об инфекционно-иммунном миокардите (без четкого разделения на отдельные фазы). На наш взгляд, отсутствие европейских работ по оценке эффективности лечения у пациентов с вирусно-иммунным миокардитом связано с отсутствием широкого и обязательного определения титров антикардиальных антител. Внедрение этого теста в г. Падуя, где работают ведущие эксперты, позволяет ожидать пересмотра целого ряда позиций. На сегодня авторы просто не отвечают на вопрос о лечении вирусного миокардита с высокой иммунной активностью.

Необходимость выявления вирусов в миокарде — главный аргумент европейских экспертов в пользу обязательного проведения ЭМБ. Однако в литературе неоднократно показано, что у пациентов без воспалительных заболеваний сердца (врожденные пороки сердца, ишемическая КМП, любая диастолическая ХСН, операции на открытом сердце у пациен-

тов без ДКМП), и даже в общей популяции, частота обнаружения вирусного генома, особенно парвовируса В19, составляет 17-95% [21-25] и едва ли не превосходит таковую у пациентов с синдромом ДКМП. В собственном исследовании мы получили этому подтверждение [4]: в группе сравнения у больных без систолической дисфункции, оперированных на открытом сердце по поводу ИБС, пороков сердца и ГКМП, вирусный геном был выявлен в 66% биоптатов, однако морфологические признаки миокардита — только в 24%.

Эти факты лишь иллюстрируют хорошо известное положение о том, что развитие болезни в ответ на вирусную инвазию в значительной степени определяется состоянием макроорганизма (по И. В. Давыдовскому, “патогенез есть свойство реагирующего субстрата”), и само по себе обнаружение вируса не может быть единственным ориентиром при выборе лечения. Кроме того, у пациентов с ДКМП вирус может, как появляться, так и исчезать при повторном исследовании. Безусловно, при назначении ИСТ должно учитываться наличие активной вирусной инфекции. Однако в целом ряде других работ была показана успешность применения ИСТ у вирус-положительных больных в сочетании с противовирусным лечением: у детей с острым, а также с хроническим миокардитом и синдромом ДКМП, при котором выраженный эффект ИСТ был получен независимо от персистенции вирусов в миокарде при отсутствии улучшения в группе контроля [26, 27]; у взрослых с тяжелым вирусным миокардитом [28, 29]. Маастрихтский алгоритм подразумевает при одновременном выявлении вирусного генома в миокарде и антикардиальных антител проведение противовирусного лечения с последующей ИСТ [30]; аналогичных принципов придерживается группа Andréoletti L, et al. [31].

Европейские эксперты рекомендуют обсуждать лечение вирусного миокардита с инфекционистами [1], однако именно инфекционисты нередко используют сочетания стероидной терапии с противовирусной, в т.ч. при тяжелой ВЭБ-инфекции с системными проявлениями [32]; то же можно сказать о вирусных гепатитах и об индуцированных вирусами гепатита В и С иммунных реакциях [33], о лечении вирусных инфекций у больных с системными заболеваниями, после трансплантации органов, когда неназначение или отмена массивной ИСТ невозможны [34]. В этой связи можно вспомнить исследование 1995г МТТ, которое более 10 лет широко цитировалось как неопровержимое доказательство полной неэффективности ИСТ при миокардите — до тех пор, пока не были проведены исследования Frustaci A, et al. Такого же пересмотра позиций можно ожидать по мере проведения новых целенаправленных исследований эффективности ИСТ у вирус-положительных больных.

Наши данные получены на существенно большем, чем в исследовании TIMIC, количестве больных (причем число вирус-негативных больных по миокарду наверняка занижено в связи с тем, что не всем проводилась ЭМБ) и свидетельствуют о том, что ИСТ оправдана и у вирус-позитивных больных с высокой иммунной активностью после максимально возможного подавления вирусной активности. Наличие вируса в целом несколько снижало эффект лечения в сравнении с вирус-негативными больными (в т.ч., вероятно, и в связи с исходно большей тяжестью этих пациентов), однако изменения оставались достоверными, чего не отмечено в отсутствие ИСТ, независимо от наличия вирусов. В целом неэффективность терапии ассоциировалась с необратимыми структурными изменениями сердца, однако и у пациентов “из листа ожидания” (с ФВ менее 26%, клапанной регургитацией 3 степени) удавалось добиться выраженного улучшения, несмотря на наличие вируса (чаще всего парвовируса В19) в миокарде.

Наконец, остается нерешенным вопрос выбора степени агрессивности ИСТ. В зарубежной литературе рекомендуется только максимально активная терапия (преднизолон 1 мг/кг в сочетании с азатиоприном 2 мг/кг), хотя отечественными авторами накоплен большой опыт эффективного использования меньших доз кортикостероидов, а также аминохинолинов. В литературе имеются сообщения о возможной кардиотоксичности последних [35], однако ни у кого из 75 больных, получавших гидроксихлорохин, мы этого не наблюдали, в то время как эффект от лечения был получен. Наши данные говорят также о возможности достаточно эффективного использования малых и средних доз кортикостероидов и их сочетания с аминохинолинами или азатиоприном у больных с синдромом ДКМП, что

существенно реже приводит к развитию побочных эффектов в сравнении с агрессивной ИСТ.

Заключение

1. Синдром ДКМП представляет собой полиэтиологическое состояние, нозологическая природа которого может быть установлена в большинстве случаев с разной степенью вероятности; наиболее часто в его основе лежит миокардит, в т.ч. первично хронического течения.

2. Миокардит у больных с синдромом ДКМП (воспалительная кардиомиопатия) лишь в 7% носит изолированный вирусный характер, у 54% больных определяется высокая иммунная активность при отсутствии вирусного генома, в 34% на момент обследования выявлено сочетание вирусного и иммунного механизмов.

3. Наличие вирусного генома в крови/миокарде у больных с ДКМП сопровождается морфологическими признаками миокардита в большинстве случаев и оказывает отрицательное влияние на прогноз.

4. Иммуносупрессивная терапия оправдана при высокой иммунной активности миокардита, независимо от наличия вирусов: она приводит к достоверному возрастанию ФВ, снижению размеров левого желудочка, СДЛА, уменьшению летальности и потребности в хирургии (при исходно несколько меньшем ФК ХСН).

5. Наилучшие результаты лечения отмечены у вирус-негативных больных, получавших иммуносупрессивную терапию, наихудшие — у вирус-позитивных, ее не получавших; наиболее прогностически неблагоприятны 4ФК ХСН, клинический вариант тяжелого вирус-позитивного миокардита с острым началом и плохой непосредственный ответ на лечение.

Литература

1. 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.
2. Kogan EA, Blagova OV. Myocardial biopsy in the differential diagnosis of the etiology of DCM: clinical and morphological study. *Clinical and Experimental Surgery*. B. V. Petrovsky journal. 2014; 1: 42-53. Russian (Коган Е.А., Благова О.В. Биопсия миокарда в дифференциальной нозологической диагностике синдрома ДКМП: клинико-морфологическое исследование. Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б. В. Петровского. 2014; 1: 42-53).
3. Blagova OV, Sulimov VA, Nedostup AV, et al. Experience of myocardial biopsy in a therapeutic clinic: patient selection, immediate results, the value in the choice of treatment. *Russ J Cardiol*, 2015; 15: 82-92. Russian (Благова О.В., Сулимов В.А., Недоступ А.В. и др. Опыт проведения биопсии миокарда в терапевтической клинике: отбор пациентов, непосредственные результаты, значение в выборе тактики лечения. Российский кардиологический журнал, 2015; 15: 82-92).
4. Osipova YuV, Blagova OV, Nedostup AV, et al. The significance of various noninvasive markers in the diagnosis of latent myocarditis in comparison with the data of biopsy. *Cardiology and cardiac surgery*, 2015, 8 (1): 40-56. Russian (Осипова Ю.В., Благова О.В., Недоступ А.В. и др. Значимость различных неинвазивных маркеров в диагностике латентного миокардита в сопоставлении с данными биопсии. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия, 2015; 8, 1: 40-56).
5. Luk A, Metawee M, Ahn E, et al. Do clinical diagnoses correlate with pathological diagnoses in cardiac transplant patients? The importance of endomyocardial biopsy. *Can J Cardiol*. 2009; 25(2): e48-54.
6. Bowles NE, Ni J, Kearney DL, et al. Detection of viruses in myocardial tissues by polymerase chain reaction. evidence of adenovirus as a common cause of myocarditis in children and adults. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 42(3): p. 466-72.
7. Kühl U, Pauschinger M, Noutsias M, et al. High prevalence of viral genomes and multiple viral infections in the myocardium of adults with “idiopathic” left ventricular dysfunction. *Circulation*. 2005; 111(7): 887-93.
8. Moimas S, Zacchigna S, Merlo M, et al. Idiopathic dilated cardiomyopathy and persistent viral infection: Lack of association in a controlled study using a quantitative assay. *Heart Lung Circ*. 2012; 21(12): 787-93.
9. Pankuweit S, Ruppert V, Eckhardt H, et al. Pathophysiology and aetiological diagnosis of inflammatory myocardial diseases with a special focus on parvovirus B19. *J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health*. 2005; 52(7-8): 344-7.
10. Agüero J, Navarro J, Medina MC, et al. Clinical variables associated with the presence of inflammatory infiltrates in patients with dilated cardiomyopathy undergoing heart transplantation. *Transplant Proc*. 2008; 40(9): 3017-9.
11. Dec GW Jr, Palacios IF, Fallon JT, et al. Active myocarditis in the spectrum of acute dilated cardiomyopathies. Clinical features, histologic correlates, and clinical outcome. *N Engl J Med*. 1985; 312(14): 885-90.
12. Frustaci A, Francone M, Petrosillo N, et al. High prevalence of myocarditis in patients with hypertensive heart disease and cardiac deterioration. *Eur J Heart Fail*. 2013; 15(3): 284-91.
13. Hufnagel G, Pankuweit S, Richter A, et al. The European Study of Epidemiology and Treatment of Cardiac Inflammatory Diseases (ESETCID). First epidemiological results. *Herz*. 2000; 25(3): 279-85.
14. Frustaci A, Verardo R, Caldarulo M, et al. Myocarditis in hypertrophic cardiomyopathy patients presenting acute clinical deterioration. *Eur Heart J*. 2007; 28(6): 733-40.

15. Juhasz Z, Tiszlavicz L, Kele B, et al. Sudden cardiac death from parvovirus B19 myocarditis in a young man with Brugada syndrome. *J Forensic Leg Med.* 2014; 25: 8-13.
16. Patil KG, Salagre SB, Itolkar SM. Left ventricular non-compaction with viral myocarditis: a rare presentation of a rarer disease. *J Assoc Physicians India.* 2014; 62(3):261-3.
17. Fontaine G. The multiple facets of right ventricular cardiomyopathies. *Eur Heart J.* 2011; 32(9): 1049-51.
18. Blagova OV, Nedostup AV, Sedov VP, et al. Noncompaction myocardium as a primary phenomenon or consequence of myocardial dysfunction: clinical masks of the syndrome. *Kardiologija.* 2012; 52(11): 17-26. Russian (Благова О. В., Недоступ А. В., Седов В. П. и др. Некомпактный миокард как первичный феномен или следствие дисфункции миокарда: клинические маски синдрома. *Кардиология.* 2012; 52(11): 17-26).
19. Frustaci A, Russo MA, Chimenti C. Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy: the TIMIC study. *Eur Heart J.* 2009; 30(16): 1995-2002.
20. Frustaci A, Chimenti C, Calabrese F, et al. Immunosuppressive therapy for active lymphocytic myocarditis: virological and immunologic profile of responders versus nonresponders. *Circulation.* 2003; 107(6): 857-63.
21. Andreoletti L, Hober D, Decoene C, et al. Detection of enteroviral RNA by polymerase chain reaction in endomyocardial tissue of patients with chronic cardiac diseases. *J Med Virol.* 1996; 48(1): 53-9.
22. Kuethe F, Lindner J, Matschke K, et al. Prevalence of parvovirus B19 and human bocavirus DNA in the heart of patients with no evidence of dilated cardiomyopathy or myocarditis. *Clin Infect Dis.* 2009; 49(11): 1660-6.
23. Schenk T, Enders M, Pollak S, et al. High prevalence of human parvovirus B19 DNA in myocardial autopsy samples from subjects without myocarditis or dilative cardiomyopathy. *J Clin Microbiol.* 2009; 47(1): 106-10.
24. Tschöpe C, Bock CT, Kasner M, et al. High prevalence of cardiac parvovirus B19 infection in patients with isolated left ventricular diastolic dysfunction. *Circulation.* 2005; 111(7): 879-86.
25. Wang X, Zhang G, Liu F, et al. Prevalence of human parvovirus B19 DNA in cardiac tissues of patients with congenital heart diseases indicated by nested PCR and in situ hybridization. *J Clin Virol.* 2004; 31(1): 20-4.
26. Aziz KU, Patel N, Sadullah T, et al. Acute viral myocarditis: role of immunosuppression: a prospective randomised study. *Cardiol Young.* 2010; 20(5): 509-15.
27. Camargo PR, Okay TS, Yamamoto L, et al. Myocarditis in children and detection of viruses in myocardial tissue: Implications for immunosuppressive therapy. *Int J Cardiol.* 2011; 148(2): 204-8.
28. Baumgratz JF, Vila JH, Silva JP, et al. Cardiogenic shock due to cytomegalovirus myocarditis: successful clinical treatment. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2010; 25(2):149-53.
29. Moreels M, Delforge ML, Renard M. Fulminant myocarditis with dramatic response to corticoids. *Acta Cardiol.* 2010; 65(1): 97-9.
30. Dennert R, Crijns HJ, Heymans S. Acute viral myocarditis. *Eur Heart J.* 2008; 29(17): 2073-82.
31. Andréoletti L, Lévêque N, Boulagnon C, et al. Viral causes of human myocarditis. *Arch Cardiovasc Dis.* 2009; 102(6-7): 559-6.
32. Rafailidis PI, Mavros MN, Kapaskelis A, et al. Antiviral treatment for severe EBV infections in apparently immunocompetent patients. *J Clin Virol.* 2010; 49(3): 151-7.
33. Morales JM, Kamar N, Rostaing L. Hepatitis C and renal disease: epidemiology, diagnosis, pathogenesis and therapy. *Contrib Nephrol.* 2012; 176: 10-23.
34. Azuma N, Hashimoto N, Yasumitsu A, et al. CMV infection presenting as a cavitory lung lesion in a patient with systemic lupus erythematosus receiving immunosuppressive therapy. *Intern Med.* 2009; 48(24): 2145-9.
35. Fragasso G, Sanvito F, Baratto F, et al. Cardiotoxicity after low-dose chloroquine antimalarial therapy. *Heart Vessels.* 2009; 24(5): 385-7.

**Министерство здравоохранения Самарской области
Самарский государственный медицинский университет
Российское кардиологическое общество**

**21-22 октября 2016 года
Самара**

**5-я Всероссийская конференция
“Противоречия современной кардиологии:
спорные и нерешенные вопросы”**

Основные направления работы:

- Фундаментальные исследования в кардиологии
- Эпидемиология и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний
 - Артериальная гипертония.
 - Новые подходы в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений
 - Острый коронарный синдром
 - Тромбоэмболия легочной артерии
 - Хроническая сердечная недостаточность
 - Нарушения ритма сердца (медикаментозное и немедикаментозное лечение)
 - Интервенционная кардиология
 - Высокотехнологичная медицинская помощь в кардиологии
 - Детская кардиология и кардиохирургия
 - Синкопы и проблемы вегетативных дисфункций в неврологии и кардиологии.
 - Взаимодействие кардиологов и врачей других специальностей.

Заявки на выступление направлять ответственному секретарю конференции д.м.н. Дуплякову Дмитрию Викторовичу

Заявки принимаются до 01 июля 2016г на e-mail: **duplyakov@yahoo.com** или **samaracardio@micpartner.ru**
Место проведения: г. Самара, ул. А. Толстого, д. 99, ОТЕЛЬ “ХОЛИДЕЙ ИНН”.

Языки конференции: русский и английский.

Регистрационный взнос: бесплатно.

Требования к оформлению тезисов:

- Тезисы подаются **ТОЛЬКО** на сайте конференции **www.samaracardio.ru** согласно указанным на сайте правилам.
 - Подача тезисов открывается **01 апреля 2016 года.**
 - Дата окончания подачи тезисов **01 июля 2016 года.**

Форма участия молодых кардиологов (до 35 лет включительно) — представление результатов собственных исследований, клинических случаев, решение клинических задач

Организационные вопросы: ООО “Майс-партнер”, Репина Анна Юрьевна
Тел./факс +7 (846) 273 36 10, e-mail: **samaracardio@micpartner.ru**

ФОРМЫ УЧАСТИЯ МОЛОДЫХ КАРДИОЛОГОВ: продолжение информации на стр. 50.

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ МУТАЦИЯМИ В ГЕНАХ САРКОМЕРОВ

Комиссарова С. М.¹, Чакова Н. Н.², Ниязова С. С.², Казаков С. В.³, Жукова Е. А.⁴, Александров А. В.³, Глотов О. С.^{4,5}, Глотов А. С.^{4,5}

Цель. Оценка клинических проявлений заболевания у пациентов с ГКМП, имеющих мутации в генах белков саркомера кардиомиоцитов.

Материал и методы. У 11 пациентов с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП) проведен анализ клиническо-инструментальных данных и поиск мутаций в кодирующих последовательностях генов *ACTC1*, *MYBPC3*, *MYH7*, *MYL2*, *MYL3*, *TNNI3*, *TNNT2* и *TPM1* методом секвенирования следующего поколения (next-generation sequencing (NGS)).

Результаты. Дано описание клинической картины ГКМП и анализ развития осложнений за период наблюдения у пациентов с мутациями в генах, кодирующих белки саркомера: Arg403Trp, Lys847del и Arg1712Trp (ген *MYH7*); Gln1233Term, Trp1214Arg, Arg502Gln, Arg326Gln и Ser236Gly (ген *MYBPC3*); Arg58Gln в гене *MYL2*.

Заключение. Обнаруженные мутации в генах саркомеров у пациентов с ГКМП ассоциированы с ранней клинической манифестацией заболевания, с отягощенным семейным анамнезом и развитием осложнений в процессе наблюдения.

Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д. О. Отта, Санкт-Петербург, Россия; ⁵Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия.

Комиссарова С. М.* — к.м.н., доцент, руководитель функциональной группы клинической патофизиологии кровообращения, Чакова Н. Н. — к.б.н., в.н.с. лаборатории моделирования генетических процессов, Ниязова С. С. — м.н.с. лаборатории моделирования генетических процессов, Казаков С. В. — аспирант лаборатории компьютерных технологий, Жукова Е. А. — врач-генетик, Александров А. В. — аспирант лаборатории компьютерных технологий, Глотов О. С. — с.н.с. лаборатории пренатальной диагностики, в.н.с. кафедры генетики и биотехнологии биологического факультета, Глотов А. С. — с.н.с. лаборатории пренатальной диагностики, директор ПЦ «Центр Биобанк» НП.

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

Российский кардиологический журнал 2016, 1 (129): 20–25

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-1-20-25>

Ключевые слова: гипертрофическая кардиомиопатия, секвенирование следующего поколения, гены саркомеров, мутации, клинические проявления.

ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, NGS (next-generation sequencing) — метод секвенирования следующего поколения, ВСС — внезапная сердечная смерть, НЖТ — неустойчивая желудочковая тахикардия, ЛЖ — левый желудочек, ИММ — индекс массы миокарда, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, ВТЛЖ — выносящий тракт левого желудочка, ЖЭ — желудочковая экстрасистолия, СМ ЭКГ — суточное мониторирование ЭКГ.

Рукопись получена 07.05.2015

Рецензия получена 29.05.2015

Принята к публикации 05.06.2015

¹Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь; ²Институт генетики и цитологии НАН Беларуси, Минск, Беларусь; ³Санкт-Петербургский национальный исследовательский университет информационных технологий, механики и оптики, Санкт-Петербург, Россия; ⁴ФГБНУ

THE SPECIFICS OF HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY CLINICAL PRESENTATION IN PATIENTS WITH VARIOUS MUTATIONS OF SARCOMERE GENES

Komissarova S. M.¹, Chakova N. N.², Niyazova S. S.², Kazakov S. V.³, Zhukova E. A.⁴, Aleksandrov A. V.³, Glotov O. S.^{4,5}, Glotov A. S.^{4,5}

Aim. The assessment of clinical presentation of HCMP in patients having mutations of the sarcomere protein genes.

Material and methods. In 11 patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCMP) we performed analysis of clinical and instrumental data and search for mutations of coding sequences of the genes *ACTC1*, *MYBPC3*, *MYH7*, *MYL2*, *MYL3*, *TNNI3*, *TNNT2* and *TPM1* via the sequencing method (next-generation sequencing (NGS)).

Results. The clinical presentation is described, of HCMP, and the analysis provided of the complications development during the period of follow-up of the patients with genes coding sarcomere proteins: Arg403Trp, Lys847del and Arg1712Trp (gene *MYH7*); Gln1233Term, Trp1214Arg, Arg502Gln, Arg326Gln and Ser236Gly (gene *MYBPC3*); Arg58Gln in gene *MYL2*.

Conclusion. The revealed mutations in sarcomere genes in patients with HCMP are associated with early clinical onset of the disease, with worse family anamnesis and development of complications during follow-up.

Russ J Cardiol 2016, 1 (129): 20–25

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-1-20-25>

Key words: hypertrophic cardiomyopathy, sequencing of the next generation, sarcomere genes, mutations, clinical presentation.

¹Republic Scientific-Practical Center «Cardiology», Minsk, Belorussia; ²Institute of Genetics and Cytology of NSA of Belorussia, Minsk, Belorussia; ³Saint-Petersburg National Research University of Information Technologies, Mechanics and Optics, Saint-Petersburg, Russia; ⁴FSBI The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology n.a. D.O. Ott, Saint-Petersburg, Russia; ⁵Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia.

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) — генетически детерминированное заболевание с ауто-сомно-доминантным типом наследования, при котором наблюдается асимметричная гипертрофия левого желудочка (ЛЖ) без признаков другой кардиальной патологии или системных заболеваний, ответственных за развитие гипертрофии ЛЖ [1]. ГКМП характеризуется клинической и генетической гетерогенно-

стью. К настоящему времени у пациентов с ГКМП выявлено как минимум 13 генов с более 1400 различных генных мутаций [2], являющихся причиной возникновения данного заболевания. Примерно у 50% пациентов ГКМП возникает в результате мутаций генов, контролирующих синтез саркомерных белков кардиомиоцитов. При этом около 80% мутаций локализованы в двух генах, кодирующих тяжелую цепь

β -миозина (*MYH7*) и миозин-связывающий протеин С (*MYBPC3*) [3].

Клиническую гетерогенность данного заболевания пытаются объяснить многообразием генетических нарушений, однако до сих пор не выявлено достоверных корреляций между генными мутациями и соответствующими фенотипическими (клиническими) проявлениями заболевания [3]. В ряде работ показано, что некоторые мутации белков саркомера ассоциированы с тяжелыми клиническими проявлениями заболевания и низкой выживаемостью [4]. Есть мнение, что неблагоприятное течение заболевания, оцениваемое по частоте сердечно-сосудистой летальности, развитию неблагоприятных событий и прогрессированию течения, чаще наблюдается у пациентов с множественными мутациями. Такие пациенты имеют раннюю манифестацию и тяжелое течение заболевания по сравнению с пациентами, имеющими одну мутацию, особенно при наличии тройных мутаций и гомозиготности [5]. Двойные и комбинированные мутации (пациенты с двумя различными мутациями в одном гене или двумя и более мутациями в различных генах) встречаются от 3% до 6% случаев при скрининге когорт пациентов с ГКМП [6].

Целью данного исследования являлась оценка клинических проявлений заболевания у пациентов с ГКМП, имеющих мутации в генах белков саркомера кардиомиоцитов.

Материал и методы

В исследование были включены 11 пациентов с ГКМП (6 женщин и 5 мужчин; средний возраст — $31,7 \pm 6,5$ лет) с ранней манифестацией заболевания и имеющих анамнез, отягощенный наличием семейной формы заболевания или ВСС у ближайших родственников. Диагноз ГКМП устанавливался в соответствии с рекомендациями Международного комитета экспертов по ГКМП (ESC 2014) [7].

Структурные и гемодинамические параметры сердца исследовали методом ЭхоКГ на аппарате IE-33 фирмы PHILIPS и определяли показатели, стандартно используемые при оценке структурных изменений при ГКМП: толщину миокарда межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки левого желудочка, массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ), индекс массы миокарда (ИММ), конечный систолический и диастолический размер ЛЖ, размер левого предсердия, наличие обструкции выносящего тракта ЛЖ (ВТЛЖ), величину фракции выброса ЛЖ. Состояние диастолической функции ЛЖ определяли с помощью импульсного доплеровского исследования трансмитрального кровотока, кровотока в легочных венах и тканевого доплеровского исследования диастолического подъема основания ЛЖ.

При суточном мониторинге ЭКГ (СМ ЭКГ) оценивали среднюю ЧСС за сутки, количество желудочковых экстрасистол (ЖЭ), наличие эпизодов неустойчивой желудочковой тахикардии (НЖТ), а также маркеры электрической нестабильности миокарда: продолжительность скорректированного интервала QT (QTc), дисперсию скорректированного интервала QT (QTd) и величину микроволновой альтернации зубца T (mTWA).

Изучали фенотипические особенности носителей мутаций в обследованной выборке пациентов с ГКМП и сравнивали их с описанными ранее в медицинской литературе случаями с одинаковыми мутациями.

Поиск мутаций в кодирующих последовательностях генов *ACTC1*, *MYBPC3*, *MYH7*, *MYL2*, *MYL3*, *TNNI3*, *TNNT2* и *TPM1* проводили с помощью метода секвенирования следующего поколения (next-generation sequencing (NGS)). С использованием Ion AmpliSeq™ Designer (Life Technologies, США) была разработана специальная панель (AmpliSeq panel), захватывающая 133 экзона исследуемых генов (общий размер — 24,6 кб/пациент). Количество прочтений каждого нуклеотида было около 30 раз. Определение нуклеотидной последовательности осуществлялось на генетическом анализаторе Personal Genome Machine Ion Torrent. Обработка результатов секвенирования, включающая выравнивание последовательностей, определение позиций нуклеотидов в референсном геноме, проводилась биоинформатиками лаборатории компьютерных технологий (г. Санкт-Петербург) с помощью специального программного обеспечения Torrent Mapping Alignment Program (Torrent Suite v.4.0), VCFtools v.0.1.7 [8].

Результаты и обсуждение

В результате секвенирования у 6 (54,5%) пациентов с ГКМП выявлены ранее известные мутации в генах, кодирующих белки саркомера, роль которых в развитии ГКМП на сегодняшний день не вызывает сомнений: Arg403Trp и Lys847del в гене *MYH7*, Gln1233Term и Trp1214Arg в гене *MYBPC3*, Arg58Gln в гене *MYL2*, а также сочетание двух мутаций Arg502Gln (ген *MYBPC3*) и Arg1712Trp (ген *MYH7*). У 3 (27,3%) человек обнаружены замены с невыясненной диагностической значимостью в гене *MYBPC3*: Arg326Gln (у 1 пациента) и Ser236Gly (у 2х пациентов). Кроме того, были выявлены не описанные ранее замены Pro893Gln в гене *MYBPC3*, Ser1722Asn в гене *MYH7*, которые, возможно, являются существенными в отношении ГКМП. У 4 (36,6%) пациентов с ГКМП мутаций в исследуемых генах обнаружено не было.

Результаты генетического исследования и клиническая характеристика заболевания при исходном обследовании, а также данные по развитию осложне-

Таблица 1

Особенности клинического проявления различных мутаций в генах саркомера

№ про-банда	Пол, возраст	Возраст мани-феста-ции	Семейный анамнез	Ген	Мутация	Амино-кислота	ФК NYHA	ЭхоКГ-признаки			СМ-ЭКГ	События
								ИММ ЛЖ, г/м ²	МТС, мм	ГД ВТЛЖ, мм рт.ст.		
1	ж, 42	15	брат (ОГКМП)	MYH7	с.1207 C>T	Arg403Trp	II	112	16	54	НЖТ, ЖЭ, mTWA>45 мВ	Нет
2	ж, 37	25	Отец (ОНМК с летальным исходом)	MYBPC3	с.706A>G	Ser236Gly	III	130	19	66	НЖТ, mTWA>45 мВ	миосептэктомия, протез МК; ФП, ОНМК
				MYH7	с.5165G>A*	Ser1722Asn						
3	м, 26	16	Отец (ВСС)	MYBPC3	с.3640T>C	Trp1214Arg	II	152	32	32	НЖТ, mTWA>45 мВ	ИКД
				MYBPC3	с.2678C>A*	Pro893Gln						
4	ж, 37	32	Отец (ВСС)	MYH7	с.2539_2541del	Lys847del	I	150	16	6	Инверсия Т	Нет
				MYBPC3	с.706A>G	Ser236Gly						
5	ж, 36	18	Отец (ВСС)	MYH7	с.5134C>T	Arg1712Trp	II	119	15	5	Инверсия Т	Нет
				MYBPC3	с.1505G>A	Arg 502Gln						
6	м, 23	15	Отец (ВСС)	MYBPC3	с.3697C>T	Gln1233Term	I	112	23	8	mTWA>45 мВ	Нет
				MYBPC3	с.977G>A	Arg326Gln						
7	м, 23	16	-	MYL2	с.173G>A	Arg58Gln	I	174	20	32	НЖТ	Нет

Примечание: * — не описанные ранее мутации.

Сокращения: ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОГКМП — обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия, ФК — функциональный класс, МТС — максимальная толщина стенки, ГД ВТЛЖ — градиент давления в выносящем тракте ЛЖ, НЖТ — неустойчивая желудочковая тахикардия, ЖЭ — желудочковые экстрасистолы, ФП — фибрилляция предсердий, МК — митральный клапан.

ний (аритмические эпизоды, потребовавшие имплантации кардиовертера-дефибриллятора, оперативное вмешательство, развитие инсульта) в процессе длительного наблюдения пациентов представлены в таблице 1. Было проведено изучение фенотипических особенностей носителей мутаций в обследованной выборке пациентов с ГКМП и сравнение их с описанными ранее в литературе случаями с одинаковыми мутациями.

Неблагоприятный вариант течения ГКМП наблюдалось у пробанда №1 (табл. 1), 42-летней женщины, являющейся носителем мутации Arg403Trp в гене MYH7, кодирующем тяжелую цепь β-миозина. Первые симптомы заболевания появились в 15 лет в виде сердцебиений, перебоев в области сердца, синкопальных состояний. У женщины выявлена обструктивная форма заболевания (ОГКМП) с внутрижелудочковой обструкцией (ГД ВЖ 54 мм рт.ст.). Диагностировали асимметричную гипертрофию МЖП с максимальной толщиной в области средних отделов левого желудочка (16 мм) и отсутствием гипертрофического фенотипа, SAM-феномен (переднесистолическое движение митрального клапана) и псевдонормальный тип диастолической дисфункции. При СМ ЭКГ регистрировали частые ЖЭ высоких градаций (1283 за сутки), 3 эпизода НЖТ и признаки электрической нестабильности миокарда (удлинение интервала QTc до 480 мс, QTd до 83 мс, величина mTWA до 85 мВ). У брата пробанда, 37-летнего мужчины, также являющегося носителем данной мутации, диа-

гностировали ОГКМП с внутрижелудочковой обструкцией в покое 30 мм рт.ст., при нагрузке — 43 мм рт.ст., наличие SAM-феномена и более выраженный гипертрофический фенотип, чем у сестры (максимальная толщина средне-верхушечных отделов ЛЖ составила 26 мм, ММЛЖ 373 г и ИММЛЖ 207 г/м²). При СМ ЭКГ также регистрировали частые желудочковые экстрасистолы (2180 за сутки), эпизоды НЖТ и признаки электрической нестабильности миокарда.

Согласно известным данным, кодон 403 является “горячей точкой” мутаций: описаны три различных мутации (Arg403Gln, Arg403Leu, Arg403Trp), обуславливающих снижение функциональной активности кардиального β-миозина [9]. Наиболее неблагоприятной, так называемой “злокачественной” мутацией, ассоциированной с ранним началом заболевания, выраженной гипертрофией миокарда, а также с высокой частотой внезапной смерти и развитием сердечной недостаточности, является мутация Arg403Gln. Мутация Arg403Trp, обнаруженная в нашем исследовании у пациентки №1, чаще характеризуется благоприятным течением ГКМП: более чем у половины ее носителей отсутствуют признаки утолщения стенки ЛЖ либо её максимальная толщина не превышает 13 мм [10]. Однако среди пациентов с ГКМП из двух неродственных польских семей наличие мутации Arg403Trp сопровождалось ранней манифестацией заболевания с тяжелыми клиническими проявлениями — такими, как асимметричная гипертрофия ЛЖ

с экстремальной толщиной межжелудочковой перегородки 40 мм [11], обструкцией выходного тракта ЛЖ, а также эпизодами НЖТ, которые, по-видимому, у одного из пациентов были причиной внезапной смерти в молодом возрасте при физической нагрузке.

Прогрессирующее течение ГКМП наблюдалось также у обследованного нами пробанда №2 (табл. 1), 37-летней женщины, у которой обнаружена описанная ранее замена Ser236Gly в гене *MYBPC3*, значимость которой для развития ГКМП до конца не выяснена, а также не описанная в литературных источниках замена Ser1722Asn в гене *MYH7*, которая, возможно, и детерминирует тяжелые проявления и раннюю манифестацию заболевания (25 лет). У пациентки диагностирована ОГКМП (ГД ВТЛЖ 66 мм рт.ст.). Максимальная толщина МЖП — 19 мм — выявлена в средних отделах ЛЖ, обнаружена гипертрофия папиллярных мышц. Зарегистрирован выраженный SAM-феномен и рестриктивный тип диастолической дисфункции. Наблюдались частые ЖЭ (2370 за сутки), 2 эпизода НЖТ и признаки электрической нестабильности миокарда (удлинение интервалов QTc до 491 мс и QTd до 79 мс, увеличение mTWA до 63 мВ). Впоследствии заболевание прогрессировало: отмечался рост ГД ВТЛЖ до 78 мм рт.ст., увеличение степени митральной недостаточности (III-IV степень) и ХСН (III ФК NYHA). В 32-летнем возрасте пациентке была выполнена миосептэктомия, протезирование митрального клапана и резекция папиллярных мышц. При последующем наблюдении отмечалось улучшение состояния пациентки, уменьшение симптомов заболевания, однако появились частые пароксизмы фибрилляции предсердий. В возрасте 37 лет перенесла ишемический инсульт. Отец пациентки умер от инсульта в возрасте 48 лет, у него также была диагностирована ГКМП.

Замена Ser236Gly в работах ученых из Кореи, Японии и Китая определена как диагностически значимая мутация для ГКМП [12,13]. Китайские исследователи назвали сайт 236 “горячей точкой”, т.к. мутация Ser236Gly была выявлена у 3 пациентов из 100 (3,0%). Однако финские исследователи обнаружили эту замену у 1 из 111 индивидуумов контрольной группы, в связи с чем на данный момент нет окончательного вывода о ее диагностической значимости [14]. На основании более частой встречаемости замены Ser236Gly среди пациентов с ГКМП по сравнению с контрольной группой, можно предположить все же функциональную значимость данной замены в развитии ГКМП или, по крайней мере, в реализации клинических проявлений этого заболевания.

Ранняя манифестация ГКМП в возрасте 16 лет, семейный анамнез, отягощенный ВСС отца в возрасте 33 года, и появление осложнений выявлены нами у пробанда №3 (табл. 1) — 26-летнего мужчины, имеющего мутацию Thr1214Arg в гене *MYBPC3*. У пациента

выявлена латентная форма обструкции (ГД ВТЛЖ в покое — 16 мм рт.ст., при физической нагрузке — 32 мм рт.ст.), экстремальная толщина МЖП в базальных и средних отделах (32 мм), наличие SAM-феномена и выраженная диастолическая дисфункции (рестриктивный тип). На СМ ЭКГ регистрировали частые желудочковые экстрасистолы высоких градаций, эпизоды НЖТ и наджелудочковой тахикардии, признаки электрической нестабильности миокарда (удлинение QTc до 480 мс, QTd — до 78 мс, увеличение mTWA до 64 мВ). В ходе наблюдения симптомы заболевания прогрессировали, в результате чего в возрасте 26 лет пациенту имплантировали двухкамерный ИКД с целью первичной профилактики ВСС. При секвенировании у пациента обнаружена также не описанная до настоящего момента замена Pro893Gln в гене *MYBPC3*. Мутация Trp1214Arg в гене *MYBPC3*, выявленная нами у обследованного пациента №3, впервые описана в работе голландских исследователей Christiaans I, et al., которыми проводился анализ бессимптомных родственников пациентов с ГКМП [15], а затем у пациента с ГКМП из Индии [16]. Однако данная мутация не описана как однозначно патогенная, что, возможно, указывает на диагностическую значимость впервые обнаруженной нами мутации Pro893Gln в этом же гене.

У пробанда №4 (табл. 1) — 37-летней женщины, идентифицирована делеция Lys847del в гене *MYH7*. Первые симптомы заболевания появились в 32 года. При исходном ЭхоКГ обследовании была диагностирована необструктивная форма ГКМП (ГД ВТЛЖ 6 мм рт.ст.). Гипертрофический фенотип отсутствовал (максимальная толщина в базальном отделе МЖП 16 мм, ММЛЖ 250 г и ИММ 150 г/м²). Течение заболевания у пациентки носит благоприятный характер, но семейный анамнез отягощен ВСС отца пациентки в возрасте 48 лет. Делеция Lys847del в гене *MYH7* впервые обнаружена у неродственных американских пациентов с ГКМП [17]. Фенотипические проявления данной делеции в литературе не представлены. У пациентки №4, как и у пациентки №2, обнаружена также замена Ser236Gly в гене *MYBPC3*.

ГКМП с более благоприятным течением заболевания наблюдалась у пробанда №5 (табл. 1) — 36-летней женщины с сочетанием мутации Arg502Gln в гене *MYBPC3* и мутации Arg1712Trp в гене *MYH7*. Несмотря на наличие мутаций в 2 генах и на раннюю манифестацию заболевания (18 лет), у пациентки диагностирована необструктивная форма ГКМП (ГД ВТЛЖ 5 мм рт.ст.) с умеренной степенью гипертрофии ЛЖ (ММЛЖ 213 г, ИММ 119 г/м², МЖП 15 мм) без значимых нарушений ритма, а также с зоной некомпактного миокарда в верхушечной области ЛЖ. Однако следует подчеркнуть, что семейный анамнез этой пациентки отягощен ВСС у отца в возрасте 40 лет.

Фенотипические проявления мутации Arg502Gln подробно охарактеризованы в литературе у 2 неродственных испанских пациентов с семейной формой ГКМП [18]. У носителей этой мутации наряду с благоприятным течением и поздней манифестацией заболевания имелись случаи с тяжелым и ранним развитием ГКМП: у одного из пробандов (66 лет) заболевание диагностировано в 42 года, впоследствии выполнено хирургическое вмешательство (миосепэктомия). У 70-летнего брата пробанда ГКМП диагностировали в 50 лет, при этом наблюдали тяжёлое течение заболевания: обмороки, эпизоды НЖТ, более выраженная гипертрофия ЛЖ. Во второй семье у 36-летнего пробанда также выявили тяжелое течение заболевания с ранней манифестацией (15 лет) и выраженной гипертрофией ЛЖ (максимальная толщина стенки ЛЖ составляла 36 мм). Пациенту был имплантирован кардиовертер-дефибриллятор.

Мутация Arg1712Trp в гене *MYH7*, по литературным данным, также характеризовалась различными фенотипическими проявлениями. При анализе большой родословной (16 человек) одного из пробандов из Дании [19] данный дефект обнаружили у 7 человек, при этом только у 3 носителей мутации диагностировали ГКМП: у 39-летнего пациента (пробанд) с максимальной толщиной стенки ЛЖ — 26 мм, у 47-летнего и 45-летнего братьев пробанда с максимальной толщиной стенки ЛЖ — 13 мм и 21 мм, соответственно. Трое носителей мутации без фенотипических признаков ГКМП были моложе пробанда (14, 33 и 35 лет), что, по-видимому, свидетельствует о поздней манифестации заболевания у носителей данной мутации. Вышесказанное в отношении мутации Arg502Gln в гене *MYBPC3* и мутации Arg1712Trp в гене *MYH7* позволяет предположить, что оба генетических дефекта обуславливают неполную пенетрантность и более позднюю манифестацию заболевания, разнообразие фенотипических проявлений от длительного бессимптомного течения заболевания до тяжелого течения с выраженной гипертрофией ЛЖ., при этом в любом случае сохраняется высокий риск ВСС.

Благоприятное течение заболевания наблюдали у пробанда №6 (табл. 1) — 23-летнего мужчины, носителя ранее описанной мутации Gln1233Term в гене *MYBPC3*, у которого диагностирована необструктивная форма ГКМП с ранней манифестацией заболевания в 15 лет. Максимальная толщина МЖП в базальных отделах была 23 мм, выявлены псевдонормальный тип диастолической функции и отсутствие SAM-феномена. При СМ ЭКГ наблюдались признаки электрической нестабильности миокарда (удлинение интервалов QTc до 460 мс и QTd до 63 мс, увеличение mTWA до 58 мВ), серьезные нарушения ритма отсутствовали. Семейный анамнез пациента был отягощен ВСС отца в возрасте 35 лет. У пациента

обнаружена также описанная ранее замена Arg326Gln, оценка значимости которой для развития ГКМП различается в ряде исследований. Впервые данную мутацию выявил Erdmann J, et al., у 2 из 108 пациентов с ГКМП в немецкой популяции (1,9%). [20] Мутация Gln1233Term в гене *MYBPC3* приводит к образованию терминального кодона, остановке синтеза полипептидной цепи и, в результате этого, потерю 42 аминокислот, входящих в сайт связывания миозина и титина. У всех носителей данной мутации обнаружен либо фенотип ГКМП, либо пограничная гипертрофия миокарда [21]. Семейный анамнез двух семей турецкого происхождения с мутацией Gln1233Term в гене *MYBPC3* был отягощен ВСС. У 53-летнего австралийского пациента с выраженной гипертрофией ЛЖ (толщина стенки ЛЖ — 28 мм) мутация Gln1233Term в гене *MYBPC3*, как и в нашем исследовании, была обнаружена в сочетании с заменой Arg326Gln.

У пробанда №7 (табл. 1) — 23-летнего мужчины, была обнаружена мутация Arg58Gln в гене *MYL2*, кодирующем регуляторную легкую цепь миозина. Как показывают молекулярно-генетические исследования, мутации в гене *MYL2* среди пациентов с ГКМП встречаются в 1-7% случаев и характеризуются, как и мутации других генов белков саркомера, различной степенью “злокачественности” [22, 23]. По литературным данным, мутация Arg58Gln ассоциируется с ранней манифестацией, тяжелыми проявлениями ГКМП с серьезными нарушениями ритма и высоким риском ВСС. В исследовании, проведенном в Германии, у пациентки с данной мутацией ГКМП диагностирована в возрасте 7 лет, а в 25 лет из-за повторяющихся эпизодов наджелудочковой тахикардии, переходящих в фибрилляцию желудочков, ей имплантирован дефибриллятор. В ее семейном анамнезе зарегистрирована ВСС у отца и сестры в молодом возрасте при наличии диагноза ГКМП [23]. У обследованного нами пациента №7 первые симптомы заболевания в виде одышки при физической нагрузке, болей в сердце и сердцебиений появились в 16 лет. При исходном ЭхоКГ обследовании диагностирована латентная форма заболевания (ГД ВТЛЖ в покое — 24 мм рт.ст., при физической нагрузке — 32 мм рт.ст.) с умеренной гипертрофией ЛЖ (ММЛЖ 325 г, ИММ 174 г/м²) и максимальной толщиной МЖП (20 мм) в базальном отделе. Регистрировали рестриктивный тип диастолической дисфункции. При СМ ЭКГ наблюдались редкие желудочковые экстрасистолы, 3 эпизода НЖТ и признаки электрической нестабильности миокарда (удлинение QTc до 480 мс, QTd до 83 мс, увеличение mTWA до 48 мВ). В семье у близких родственников наличия ГКМП не установлено.

В нашем исследовании у 4 из 11 пациентов не было идентифицировано мутаций в анализируемых генах,

при этом у 2 из них наблюдалась тяжелая картина заболевания, а также случаи ВВС у ближайших родственников. Можно предположить, что у данных пациентов мутации могут находиться в некодирующей области исследованных генов, которая не анализировалась при данном методе секвенирования, или в других кандидатных генах, что требует дальнейшего изучения в этом направлении.

Таким образом, результаты нашего и аналогичных исследований, проведенных в других странах, указывают на то, что отсутствует строгая корреляция генотипа и фенотипа ГКМП у пациентов с обнаруженными мутациями, однако, эти мутации являются генетическими маркерами высокого риска развития осложненного течения заболевания и могут быть использованы для прогнозирования неблагоприятных исходов при данной патологии. Логично предположить, что на клинические характеристики заболевания помимо рассматриваемых мутаций оказывают

влияние и другие факторы генетической и негенетической природы, включая полиморфизм генов-модификаторов, которые усиливают или ослабляют действие основной мутации, пол и возраст пациента, а также образ жизни (занятие спортом или другие физические нагрузки, наличие вредных привычек) и факторы внешней среды (климат, наличие стрессов и т.д.).

Исходя из вышесказанного, напрашивается оптимистичный вывод о том, что своевременная коррекция образа жизни, адекватная терапия и регулярное мониторирование физического состояния может существенно снизить вероятность прогрессирования заболевания даже при наличии мутаций.

Благодарности. В исследовании использовали оборудование РЦ “Центр Биобанк” НП СПбГУ. Работа поддержана грантом РНФ № 14-50-00069 (NGS секвенирование) и грантом Правительства РФ №074-U01 (биоинформатика).

Литература

1. Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, et al. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *JASS* 2003; 42: 1687-13.
2. Maron BJ, Maron MS, Semsarian C. Genetics of hypertrophic cardiomyopathy after 20 years clinical perspectives. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60: 705-15.
3. Keren A, Syrris P, McKenna WJ. Hypertrophic Cardiomyopathy: the genetic determinants of clinical disease expression. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008; 5(3): 158-68.
4. Lopes LR, Rahman MS, Elliott PM. A systematic review and meta-analysis of genotype-phenotype association in patients with hypertrophic cardiomyopathy caused by sarcomeric protein mutations. *Heart* 2013; 99: 1800-11.
5. Kelly M, Semsarian C. Multiple mutations in genetic cardiovascular disease: a marker of disease severity. *Circ Cardiovasc Genet* 2009; 2: 182-90.
6. Olivetto I, Girolami F, Ackermab MJ, et al. Myofibrillar protein gene mutation screening and outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Mayo Clin Proc* 2008; 83(6): 630-80.
7. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, et al. Guideline for the Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American College of Cardiology Foundation /American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J of the American College of Cardiology*. 2011; 11: 1-49.
8. Danecek P, Auton A, Abecasis G, et al. The variant call format and VCFtools. *Bioinformatics* 2011; 27(15): 2156-8.
9. Yamashita H, Tyska M, Warshaw D, et al. Functional consequences of mutations in the smooth muscle myosin heavy chain at sites implicated in familial hypertrophic cardiomyopathy. *J Biol Chem* 2000; 275(36): 28045-52.
10. Devlin A.M, Östman-Smith I. Diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy and screening for the phenotype suggestive of gene carriage in familial disease: a simple echocardiographic procedure. *J Med Screen* 2000; 7: 82-90.
11. Al-Mahdawi S, Chamberlain S, Chojnowska L, et al. The electrocardiogram is a more sensitive indicator than echocardiography of hypertrophic cardiomyopathy in families with a mutation in the MYH7 gene. *Br Heart J* 1994; 72(2): 105-11.
12. Hayashi T, Arimura T, Itoh-Satoh M, et al. Tcap gene mutations in hypertrophic cardiomyopathy and dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44(11): 2192-201.
13. Wang H, Song L, Zou YB, et al. A novel hot-spot mutation S236G in the cardiac myosin binding protein C gene in Chinese patient with hypertrophic cardiomyopathy. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2009; 37(12): 1078-80.
14. Jääskeläinen P, Kuusisto J, Miettinen R, et al. Mutations in the cardiac myosin-binding protein C gene are the predominant cause of familial hypertrophic cardiomyopathy in eastern Finland. *J Mol Med (Berl)* 2002; 80(7): 412-22.
15. Christiaans I, Birnie E, van Langen IM, et al. The yield of risk stratification for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy myosin-binding protein C gene mutation carriers: focus on predictive screening. *Eur Heart J* 2010; 31(7): 842-8.
16. Bashyam MD, Purushotham G, Chaudhary AK, et al. A low prevalence of MYH7/MYBPC3 mutations among familial hypertrophic cardiomyopathy patients in India. *Mol Cell Biochem* 2012; 360(1-2): 373-82.
17. Van Driest SL, Jaeger MA, Ommen SR, et al. Comprehensive analysis of the beta-myosin heavy chain gene in 389 unrelated patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44(3): 602-10.
18. Rodríguez-García MI, Monserrat L, Ortiz M, et al. Screening mutations in myosin binding protein C3 gene in a cohort of patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. *BMC Medical Genetics* 2010, 11: 67.
19. Hougs L, Havndrup O, Bundgaard H, et al. One third of Danish hypertrophic cardiomyopathy patients with MYH7 mutations have mutations [corrected] in MYH7 rod region. *Eur J Hum Genet* 2005; 13(2): 161-5.
20. Erdmann J, Raible J, Maki-Abadi J, et al. Spectrum of clinical phenotypes and gene variants in cardiac myosin-binding protein C mutation carriers with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38(2): 322-30.
21. Ehlermann P, Weichenhan D, Zehelein J, et al. Adverse events in families with hypertrophic or dilated cardiomyopathy and mutations in the MYBPC3 gene. *BMC Med Genet* 2008; 9: 95.
22. Flavigny J, Richard P, Isnard R, et al. Identification of two novel mutations in the ventricular regulatory myosin light chain gene (MYL2) associated with familial and classical forms of hypertrophic cardiomyopathy. *J Mol Med* 1998; 76: 208-14.
23. Kabaeva ZT, Perrot A, Wolter B, et al. Systematic analysis of the regulatory and essential myosin light chain genes: genetic variants and mutations in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Hum Genet* 2002; 10(11): 741-8.

ОСОБЕННОСТИ И ХАРАКТЕР ТЕЧЕНИЯ АТРИОВЕНТРИКУЛЯРНЫХ БЛОКАД НА ФОНЕ МИОКАРДИТА У ДЕТЕЙ МЛАДШЕГО ВОЗРАСТА

Васичкина Е. С.¹, Люскина Н. М.¹, Первунина Т. М.^{1,2}, Лебедев Д. С.¹

В статье представлены данные о 6 детях младшей возрастной группы с атриовентрикулярными блокадами сердца (АВБ), развившимися на фоне острого или подострого миокардита.

Цель. Проанализировать особенности течения и исходы АВБ высокой степени, развившихся на фоне воспалительных изменений миокарда у детей младшей возрастной группы в течение трех лет наблюдения.

Материал и методы. Для изучения особенностей течения АВБ на фоне текущего миокардита были обобщены данные обследования 6 пациентов в возрасте до 1,5 лет; средний возраст $10,0 \pm 4,5$ месяцев (от 3 до 16 месяцев). Во всех клинических случаях был проведен анализ медицинской документации с выкопировкой данных о течении беременности, проанализированы результаты кардиотокографии (КТГ) и ультразвукового исследования (УЗИ) плода (для исключения врожденного генеза АВБ), этапов роста и развития ребенка, перенесенных заболеваний. Проведено комплексное лабораторно-инструментальное обследование, включающее определение биохимических маркеров воспаления и сывороточных маркеров повреждения миокарда, электрокардиографическое ЭКГ и эхокардиографическое (ЭхоКГ) обследование.

Результаты. Длительность наблюдения составила $23,3 \pm 10,4$ месяцев (от 9 до 35 месяцев). На фоне терапии у всех пациентов отмечена тенденция к снижению уровня кардиоспецифических ферментов, выявлено уменьшение функционального класса сердечной недостаточности и положительная динамика ЭхоКГ-показателей к концу первого года наблюдения. Однако нарушения АВ-проводимости сердца у всех пациентов носили необратимый характер. Постоянный электрокардиостимулятор (ПЭКС) был имплантирован двум пациентам через 6 и 14 месяцев после установления диагноза.

Заключение. У детей младшего возраста нарушения АВ проведения, развившиеся на фоне миокардита, носят стойкий, необратимый характер.

Ключевые слова: атриовентрикулярная блокада, атриовентрикулярное проведение, миокардит, дети, постоянная электрокардиостимуляция.

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

Васичкина Е. С.* — к.м.н., заведующая НИЛ детской аритмологии, Люскина Н. М. — аспирант, Первунина Т. М. — к.м.н., заведующая отделением педиатрии, доцент кафедры педиатрии медицинского факультета, Лебедев Д. С. — заведующий НИО интервенционной аритмологии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Vasichkina Elena@mail.ru

AA — антагонисты альдостерона, АВ — атриовентрикулярный, АВБ — атриовентрикулярная блокада, АСТ — аспаратаминотрансфераза, иАПФ — ингибиторы АПФ, КДРЛЖ — конечно-диастолический размер левого желудочка, КТГ — кардиотокография, КФК — креатинфосфокиназа, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, ПЦР — полимеразная цепная реакция, ПЭКС — постоянный электрокардиостимулятор, СН — сердечная недостаточность, УЗИ — ультразвуковое исследование, ЭКС — электрокардиостимулятор, ЭхоКГ — эхокардиографический.

Рукопись получена 14.12.2015

Рецензия получена 16.12.2015

Принята к публикации 23.12.2015

Российский кардиологический журнал 2016, 1 (129): 26–31

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-1-26-31>

THE SPECIFICS AND WAY OF ATRIOVENTRICULAR BLOCK COURSE IN INFANTS MYOCARDITIS

Vasichkina E. S.¹, Lyuskina N. M.¹, Pervunina T. M.^{1,2}, Lebedev D. S.¹

Aim. To study the specifics of clinical course and outcomes of higher degree AVB, developed due to inflammatory changes of myocardium in infants, during three years follow-up.

Material and methods. For the assessment of AVB specifics in current myocarditis we have summarized the investigation data of 6 patients younger than 1,5 y.o.; mean age $10,0 \pm 4,5$ months (3 to 16 months). In all clinical cases we performed the analysis of medical source documents with outcopying of pregnancy data, analysis of cardiotocography (CTG) data and ultrasound examination (USE) of the fetus (to rule out inborn cause for AVB), stages of the growth and development of a child, diseases anamnesis. The complex laboratory and instrumental investigation was done, including evaluation of biochemical markers of inflammation and serum markers of myocardial damage, electrocardiographic (ECG) and echocardiographic (EchoCG) studies.

Results. Mean follow-up was $23,3 \pm 10,4$ months (from 9 to 35 months). On treatment, all patients had tendency for the decrease of cardiac specific enzymes,

the decrease of heart failure functional class and positive EchoCG dynamics by the end of the first year. However, AV-conduction disorders of the heart in all patients had irreversible course. Permanent pacemaker (PPM) was set up in two cases, in 6 and 14 months after diagnosis.

Conclusion. In infants the AV conduction disorders that develop in myocarditis, show irreversible pattern of clinical course.

Russ J Cardiol 2016, 1 (129): 26–31

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-1-26-31>

Key words: atrioventricular block, atrioventricular conduction, myocarditis, infants, permanent pacemaker.

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

Вирусный миокардит является одной из самых распространенных причин транзиторных нарушений ритма и проводимости сердца у детей [1]. Истинная частота вирусных миокардитов у детей неизвестна в связи с тем, что заболевание часто носит неспецифический характер.

По течению миокардиты у детей разделены на миокардиты с фульминантным течением, острые миокардиты с длительностью до 6 недель от начала заболевания, подострые варианты — от 6 недель до 6 месяцев от дебюта и хронические миокардиты —

более 6 месяцев. Клиническая картина острого миокардита у детей может быть разнообразной от легких проявлений вирусной инфекции до развития тяжелой сердечной недостаточности и внезапной сердечной смерти. В детской практике проявлениями острого миокардита могут быть симптомы, характерные для респираторных и кишечных вирусных инфекций, что становится причиной неадекватной и несвоевременной диагностики. Однако развитие аритмий или изменений на ЭКГ при остром воспалении миокарда является чувствительным индикатором острого миокардита и описано у 90% детей [2].

Изменения на ЭКГ часто бывают первыми проявлениями острого миокардита, именно они могут определять клиническую картину заболевания и определять прогноз заболевания [3].

Наиболее часто при острых миокардитах на ЭКГ выявляются неспецифические изменения сегмента ST и зубца T (подъем ST, инверсия зубца T), замедление внутрижелудочковой проводимости, частая экстрасистолия, блокады ножек пучка Гиса [4–6]. Более серьезными осложнениями являются арест синусового узла, суправентрикулярная и желудочковая тахикардии, фибрилляция предсердий, атрио-вентрикулярные блокады (АВБ) и фибрилляция желудочков [7]. Частота развития АВБ у детей с острыми миокардитами составляет от 23% до 33% случаев [2, 8].

Большинство авторов описывают благоприятное течение нарушений АВ проведения на фоне острых миокардитов у детей при своевременном лечении основного заболевания, с полным восстановлением АВ проведения без необходимости имплантации постоянного электрокардиостимулятора (ПЭКС) в последующем [9].

Тем не менее, следует отметить, что все эти исследования малочисленные и представляют собой либо небольшие ретроспективные исследования, либо описания клинических случаев.

Так, Wang JN, et al. представили развитие полной АВБ у 9 пациентов детского возраста с острым миокардитом. В 8 из 9 случаев полное восстановление АВ проведения произошло в течение 10 дней [10].

Наиболее масштабная аналитическая работа была представлена Vatra AS, et al. в которой обобщены данные разных авторов о 40 детях с острым миокардитом, осложненным АВБ II и III степени. Средний интервал между появлениями первых симптомов заболевания и диагностикой АВБ был 3 дня. По данным этих авторов имплантация электрокардиостимулятора (ЭКС) обычно требовалась в том случае, если АВ проведение не восстанавливалось в течение недели с момента возникновения АВБ [9].

Патогенез нарушений АВ-проведения на фоне вирусного процесса обусловлен отеком и повреждением клеток проводящей системы сердца, что приво-

дит к нарушению проведения от блокады ножек пучка Гиса до полной АВБ [6, 10].

Таким образом, согласно литературным данным, при миокардитах у детей могут встречаться разнообразные нарушения в работе проводящей системы сердца. Отдаленный прогноз этих нарушений в большинстве случаев благоприятный, но напрямую зависит от сроков возникновения АВБ.

Цель настоящего исследования, проанализировать особенности течения и исходы АВБ высокой степени, развившихся на фоне воспалительных изменений миокарда у детей младшей возрастной группы в течение трех лет наблюдения.

Материал и методы

В обследуемую группу включено 6 пациентов раннего возраста с впервые возникшими нарушениями АВ проводимости на фоне воспалительного поражения миокарда. Все пациенты неоднократно госпитализировались в педиатрическое отделение ФГБУ СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова в период с 2011 по 2015гг. Средний возраст пациентов на момент первичного обращения в наш центр составил $10,0 \pm 4,5$ месяцев (от 3 до 16 месяцев). В группе преобладали мальчики.

По данным анамнеза, анализу амбулаторных карт, и медицинских документов, ориентировочная длительность существования нарушений АВ проведения до момента госпитализации в нашу клинику составила в среднем $4,5 \pm 3,5$ месяца (от 1 до 11 месяцев). У всех детей обследуемой группы до развития заболевания была хотя бы однократно выполненная ЭКГ с регистрацией синусового ритма с нормальным АВ проведением или/и представлены данные нескольких осмотров врача-педиатра с описанием частоты сердечных сокращений, которая находилась в пределах возрастной нормы.

Для исключения врожденного генеза АВБ были изучены данные о течении беременности, проанализированы результаты КТГ и УЗИ плода.

Диагноз миокардит, осложненный АВБ, был поставлен в случаях установления связи между впервые возникшей АВБ и с переносимой или ранее перенесенной вирусной инфекцией в сочетании с одним из следующих показателей: повышением уровня кардиоспецифических ферментов и/или дилатацией камер сердца по данным ЭхоКГ. Критериями исключения были врожденные пороки сердца, ранее перенесенные операции на сердце, аномалии коронарных артерий, кардиомиопатии, которые могли быть причиной возникновения нарушений АВ проводимости. Нарушения АВ проводимости были представлены следующим образом: полная АВБ — 3 пациента, АВБ II степени II типа — 3 пациента. Всем детям было проведено комплексное обследование. С целью поиска этиологического фактора проводилась поли-

Таблица 1

Основные сведения о пациентах на момент первичного обследования

N	Возраст, мес.	Пол	Вес, кг	АВБ	Длительность, мес.	Связь с перенесенной инфекцией	Симптомы	Этиология
1	16	м	10	АВБ II-II	6	+	нет	не известна
2	12	м	10,7	АВБ III	3	+	пресинкопе	<i>Varicella zoster</i>
3	3	м	5,8	АВБ II-II	2	-	пресинкопе	<i>Parvovirus B19, Mycoplasma pneumoniae</i>
4	12	м	9	АВБ III	11	+	нет	<i>Mycoplasma</i>
5	7	ж	6,4	АВБ II-II	1	-	нет	не известна
6	9	м	9	АВБ III	3	+	нет	не известна

Сокращения: АВБ — атриовентрикулярная блокада, АВБ II-II — атриовентрикулярная блокада 2 ст. 2 типа, АВБ III — атриовентрикулярная блокада 3 ст.

мерзая цепная реакция (ПЦР) периферической крови, слюны и мочи для выявления кардиотропных вирусов, серологическое исследование сыворотки крови для выявления антител к кардиотропным инфекционным агентам. Для оценки степени повреждения миокарда в динамике определялся уровень кардиоспецифических ферментов (КФК, КФК-МВ, ЛДГ, АСТ, тропонина). Динамический контроль нарушений ритма и проводимости до и после лечения проводился с помощью стандартной ЭКГ и холтеровского мониторирования ЭКГ. Анализ морфометрических параметров и сократительной способности миокарда произведен по данным ЭхоКГ с доплерографическим анализом и с оценкой размеров камер сердца в соответствии с перцентильными таблицами, ассоциированными с массо-ростовыми показателями пациента на момент проведения обследования.

Учитывая маленький возраст пациентов и отсутствие абсолютных показаний, магнитно-резонансная томография сердца и эндомикардиальная биопсия в данной группе не проводились.

Оценка состояния пациентов проводилась в процессе сравнительного анализа данных обследования первого и последнего визитов.

Результаты

Длительность наблюдения составила $23,3 \pm 10,4$ месяцев (от 9 до 35 месяцев).

Во всех клинических случаях была получена достоверная информация об отсутствии нарушений АВ проведения при предыдущих обследованиях, исключен врожденный генез АВБ. Все пациенты росли и развивались по возрасту, имели средние прибавки массы тела, равномерные темпы роста.

По данным анамнеза, незадолго до регистрации АВБ трое детей перенесли острую респираторную вирусную инфекцию, у одного пациента (N2) полная АВБ развилась после перенесенной ветряной оспы, у двоих детей очевидной связи с перенесенной инфекцией установлено не было.

Со слов родителей, жалобы полностью отсутствовали у четырех пациентов, у двух детей отмечались

пресинкопальные состояния. Синкопальных состояний в исследуемой группе зарегистрировано не было. В таблице 1 обобщены исходные данные на момент первичного обращения.

Лабораторные маркеры острого воспалительного процесса у всех детей были в пределах нормы. Повышение уровня С-реактивного белка до 58,6 мг/л отмечалось лишь у одного ребенка.

У всех детей в ходе первого обследования отмечалось значительное повышение уровня кардиоспецифических ферментов по сравнению с заданными целевыми показателями. Уровень креатинфосфокиназы (КФК) составлял $176, 6 \pm 93$ Ед/л (от 91 до 291); КФК-МВ $56,0 \pm 19,3$ Ед/л (от 38,8 до 88,2); лактатдегидрогеназы (ЛДГ) $336,8 \pm 63,1$ Ед/л (от 259 до 400); аспартатаминотрансферазы (АСТ) $48,4 \pm 9,9$ Ед/л (от 42 до 65). Средний уровень тропонина I составлял 0,066 нг/мл (от 0 до 0,155), его повышение было отмечено только у двух пациентов.

При ПЦР периферической крови двоих пациентов выявлен вирусный геном вируса герпеса 6 типа и у двоих детей цитомегаловируса.

Предполагаемый этиологический фактор был установлен у 3 пациентов путем использования серологических методов исследования. В первом случае *Varicella zoster* (повышение титра антител класса IgM с последующей нормализацией их уровня через 2 месяца), у второго ребенка была обнаружена *Mycoplasma pneumoniae* (повышение титра антител класса IgM с последующей нормализацией их через месяц и появлением антител класса IgG) и *Parvovirus B19* (повышение антител класса IgM с последующей через месяц их нормализацией и появлением антител класса IgG), и в третьем случае — *Mycoplasma pneumoniae* (с длительным повышением антител класса IgM).

При индивидуальном анализе ЭхоКГ оценивались отклонения показателей от возрастных и антропометрических норм. При первичном обследовании у всех детей отмечено увеличение камер сердца: увеличение конечно-диастолического размера левого желудочка (КДРЛЖ) определено у 5 из 6 пациентов, увеличение

Сравнение параметров электрокардиограммы и холтеровского мониторирования в начале и в конце периода наблюдения

	N обл.	АВ блокада	ЧСС, уд./мин	ЧСС ср., уд./мин	Максимальная длительность паузы, мс
1	1	АВ блокада II ст. II тип	49	99	2039
	2	АВ блокада I ст. и II ст. I тип	79	104	1391
2	1	АВ блокада III ст.	46	57	1693
	2	АВ блокада III ст.	34	50	2202
3	1	АВБ II ст. II тип	54	67	2463
	2	АВБ II ст. II тип	40	55	2444
4	1	АВ блокада III ст.	39	49	2315
	2	АВ блокада III ст.	38	48	2315
5	1	АВБ II ст. II тип	52	68	1413
	2	АВБ II ст. II тип	45	96	1623
6	1	АВБ II ст. II тип	48	63	1798
	2	АВ блокада III ст.	37	52	1823

Сокращения: АВ — атриовентрикулярная, АВБ — атриовентрикулярная блокада, мс — миллисекунды, обл. — обследование, ЧСС — частота сердечных сокращений.

левого предсердия — у 3 из 6; увеличение правого желудочка у 2 из 6 детей.

Сократительная способность сердца у всех пациентов соответствовала нормальным значениям, что было связано в первую очередь с наличием выраженной брадикардии на фоне блокад высокой степени и существованием гиперкинетического компенсаторного механизма, который поддерживал высокие значения сократительной функции левого желудочка. Приклапанная митральная регургитация зарегистрирована только у 2 детей.

Уровень натрийуретического пептида был значительно повышен у 5 пациентов и составил в среднем $1176,7 \pm 686,4$ пг/мл (681,2 до 2137), у одного ребенка данный параметр не оценивался.

Клинически у всех детей имели место проявления недостаточности кровообращения. Функциональный класс сердечной недостаточности определялся по классификации Ross, в связи с малым возрастом детей. В целом по группе, у 5 детей функциональный класс сердечной недостаточности соответствовал II классу, у одного ребенка \pm III классу.

В процессе трехлетнего динамического наблюдения, на фоне терапии отмечена нормализация или тенденция к нормализации всех лабораторных показателей.

При исследовании морфометрических показателей и сократительной способности миокарда по данным ЭхоКГ выявлено, что на фоне лечения миокардита и в случае коррекции нарушений АВ проведения (т.е. медикаментозного лечения и после имплантации ПЭКС), у 4 из 6 пациентов отмечена нормализация камер сердца. Сократительная способность как при первом, так и при последнем исследовании соответствовала нормальным значениям. Из четырех пациентов с положительной

динамикой ЭхоКГ картины двоим был имплантирован ПЭКС (N3; N4), уменьшение размеров камер сердца до целевых значений зарегистрировано у них в течение первого месяца после имплантации ЭКС.

У двоих пациентов (N2; N6) сохранялась дилатация камер сердца, при этом на промежуточном этапе лечения нами была отмечена нормализация параметров ЭхоКГ (через 14 и 9 месяцев с момента установления диагноза). Однако в последующем вновь отмечалось постепенное нарастание размеров камер сердца. В настоящее время оба пациента имеют абсолютные показания для имплантации ЭКС, но процедура не проведена в связи с отказом родителей.

В процессе наблюдения ни в одном клиническом случае восстановления АВ проведения зарегистрировано не было. У одного ребенка мы отметили трансформацию АВБ II степени II типа в полную АВБ, кроме того, в некоторых случаях наблюдалась отрицательная динамика в частотных характеристиках ритма, что в том числе повлияло на определение показаний для имплантации ЭКС. В таблице 2 представлена динамика показателей ЭКГ и холтеровского мониторирования.

В процессе лечения пациенты получали противовирусную, иммуномодулирующую терапию иммуноглобулином G для внутривенного введения, терапию СН. У двоих пациентов, с тяжелым течением заболевания, в виде быстрого прогрессирования брадикардии и симптомов СН и отсутствием серологического и молекулярно-биологического подтверждения вирусной инфекции, в качестве терапии использовался преднизолон из расчета 1 мг/кг/сут.

В таблице 3 представлены данные о медикаментозной терапии.

Таблица 3

Характеристика проводимой медикаментозной терапии

N	Противовирусная	Иммуномодулирующая	Стероидная (преднизолон)	Терапия СН		
				иАПФ	диуретики	AA
1	-	-	-	+	-	-
2	+	+	+	+	-	-
3	+	+	+	+	-	+
4	+	-	-	+	-	-
5	+	+	-	+	-	+
6	+	+	-	+	-	-

Сокращения: иАПФ — ингибиторы АПФ, AA — антагонисты альдостерона, СН — сердечная недостаточность.

Постоянный ЭКС был имплантирован двум пациентам через 6 и 14 месяцев после установления диагноза.

Летальных исходов среди наблюдаемых больных не было.

Обсуждение

Симптомы и признаки острого миокардита у детей, как правило, неспецифичны, поэтому диагностика на ранних стадиях заболевания крайне затруднена [11].

В настоящем исследовании пациенты обращались в клинику, как правило, уже после перенесенной вирусной инфекции, когда ее клинические проявления завершились и имели место только нарушения АВ проведения, наличие которых заставляло нас думать о вероятном миокардите, осложненном развитием АВБ. Кроме того, в нескольких случаях, четкой связи с раннее перенесенной инфекцией установлено не было. Хотя общеизвестно, что отсутствие связи с инфекцией не исключает диагноза миокардит [12].

Данные лабораторных исследований в диагностике миокардита малоспецифичны и могут служить лишь дополнительным фактором “вероятного” миокардита [13]. Так, уровень КФК-МВ повышается только у 12% больных с гистологически подтвержденным миокардитом, что не позволяет нам придавать большое значение уровню кардиоспецифических ферментов, в том числе КФК-МВ [14].

Одной из первостепенных задач при обследовании больных с подозрением на миокардит является установление этиологии заболевания.

Однако на сегодня это одна из самых неразрешимых задач, которая, во-первых, связана с поздней диагностикой заболевания, а во-вторых, наличие положительного серологического исследования на вирусы не означает, что пациент болен миокардитом именно этой этиологии, а свидетельствует лишь о том, что периферическая иммунная система реагирует на какой-то инфекционный агент в организме. Кроме того, данное исследование имеет невысокое диагностическое значение в связи с тем, что циркуля-

ция антител класса IgG к кардиотропным вирусам высока в общей популяции и в отсутствии вирусного миокардита [7]. В работе Kinderman I, et al. подчеркнуто, что соответствие между серологическими тестами и результатами эндомикардиальной биопсии имеет место лишь в 10% случаев [16].

Wang J, et al. сообщили о развитии кардиомегалии у детей с миокардитом и полной АВБ в 22% случаев [10]. В обследуемой нами группе кардиомегалия была выявлена у всех детей и ассоциировалась не с тяжестью течения миокардита, а с наличием выраженной для данного возраста брадикардии, что подтверждено фактом нормализации размеров камер сердца после имплантации ЭКС.

По данным Vatra AS, et al. в большинстве случаев АВБ на фоне острого миокардита носят временный характер с восстановлением АВ проведения в 67% случаев в среднем в течение $3,3 \pm 2,8$ дней, поэтому не требуют постоянной электрокардиостимуляции. Тем не менее, в случае если длительность существования АВБ была более 1 недели, имплантация ЭКС потребовалась у 27,5% пациентов [9].

По данным нашего исследования АВБ, развившиеся на фоне воспалительного поражения миокарда у детей младшего возраста, несмотря на проводимую комплексную терапию, носили необратимый характер в течение трех лет наблюдения, и имплантация ЭКС была осуществлена 33,3% пациентам.

Заключение

При поздней диагностике АВБ, осложнивших течение миокардита у детей раннего возраста, нарушения АВ-проведения носят необратимый характер и в большинстве случаев требуют имплантации ПЭКС.

С целью раннего выявления нарушений АВ проведения и своевременного лечения у пациентов с предполагаемым миокардитом необходима тщательная оценка частоты сердечного ритма и выполнение поверхностной ЭКГ в 12 отведениях на фоне вирусных заболеваний, что является лучшим неинвазивным методом диагностики миокардита, осложненного АВБ.

Литература

1. Freedman S, Haladyn J, Floh A, et al. Pediatric myocarditis: emergency department clinical findings and diagnostic evaluation. *Pediatrics*. 2007; 120(6): 1278-85.
2. Feldman A, McNamara D. Myocarditis. *Engl J Med*. 2000; 9: 343(19): 1388-98.
3. Ukena C, Mahfoud F, Kindermann I, et al. Prognostic electrocardiographic parameters in patients with suspected myocarditis. *Eur J Heart Fail*. 2011; 13(4): 398-405.
4. Lee K, McCrindle B, Bohn D, et al. Clinical outcomes of acute myocarditis in childhood. *Heart*. 1999; 82(2): 226-33.
5. Nakashima H, Honda Y, Katayama T. Serial electrocardiographic findings in acute myocarditis. *Intern Med*. 1994; 33(11): 659-66.
6. Chien S, Liang C, Lin I, et al. Myocarditis complicated by complete atrioventricular block: nine years' experience in a medical center. *Pediatr Neonatol*. 2008; 49(6): 218-22.
7. Caforio A, Pankuweit S, Arbustini, 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; 1-17.
8. Dec GJ, Waldman H, Southern J, et al. Viral myocarditis mimicking acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1992; 20(1): 85-9.
9. Batra A, Epstein D, Silka M. The clinical course of acquired complete heart block in children with acute myocarditis. *Pediatr Cardiol*. 2003; 24(5): 495-7.
10. Wang J, Tsai Y, Lee W, et al. Complete atrioventricular block following myocarditis in children. *Pediatr Cardiol*. 2002; 23(5): 518-21.
11. Levi D, Alejos J. Diagnosis and treatment of pediatric viral myocarditis. *Curr Opin Cardiol* 2001; 16: 77-83
12. Blagova OV, Nedostup AV. Contemporary masks of the myocarditis (from clinical signs to diagnosis). *Russ J Cardiol* 2014; 5 (109): 13-22. Russian (Благова О., Недоступ А. Современные маски миокардита (от клинических синдромов к диагнозу). Российский кардиологический журнал. 2014; 5 (109): 13-22).
13. Guideline for cardiology. Ed. Kovalenko VN. K. Morion 2008; p. 1424. Russian (Руководство по кардиологии. Под ред. В. Н. Коваленко. К.: Морион, 2008; с.1424).
14. Krasnovsky AL, Grigoriev SP, Alekhina RM, et al. Non-rheumatic myocarditis (part 1). Acute and urgent conditions in medical practice. 2010; 10: 1-10. Russian (Красновский А. Л., Григорьев С. П., Алехина Р. М., и др. Неревматические миокардиты (часть 1). Острые и неотложные состояния в практике врача. 2010; 10: 1-10).
15. Kindermann I, Gärtner B, Gadomski K, et al. Correlation of virus serology with molecular biology in the diagnosis of viral myocarditis. *Z Kardiol*. 2004; 93: 278.

Министерство здравоохранения РФ, Российская академия наук, Всемирная Федерация Сердца, Департамент здравоохранения города Москвы, Министерство здравоохранения Московской области, Российское кардиологическое общество, Фонд содействия развитию кардиологии "Кардиопрогресс"

**V МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ КАРДИОЛОГОВ И ТЕРАПЕВТОВ
29-31 марта 2016г, г. Москва
ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО**

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в V Международном Форуме кардиологов и терапевтов, который состоится 29-31 марта 2016г в г. Москве, в Новом здании Президиума Российской академии наук по адресу: Ленинский проспект, 32А; проезд: ст. метро "Ленинский проспект".

Научная программа Форума включает лекции, пленарные заседания, научные симпозиумы, секционные заседания, стендовые доклады и школы для практикующих врачей с участием российских и международных экспертов. По традиции, в рамках Форума будет организован симпозиум молодых ученых, в котором могут принять участие лица в возрасте до 35 лет.

Для официального участия специалистов в работе Форума будут изданы соответствующие приказы Департа-

мента здравоохранения г. Москвы, Министерства здравоохранения Московской области, а также Министерства здравоохранения РФ.

Информация о Международном форуме кардиологов и терапевтов доступна на официальном сайте Форума www.cardioprogress.ru, а также сайтах партнеров: www.rosradio.ru, www.rpcardio.ru, www.internist.ru, www.bionika-media.ru, www.medvestnik.ru, www.pharmvestnik.ru.

Регистрация. Регистрационные взносы для участия делегатов в работе V Международного форума кардиологов и терапевтов не требуются. При этом все зарегистрированные делегаты получают портфель участника также без оплаты. Регистрационную форму необходимо выслать в Оргкомитет до 3 марта 2016г по электронному адресу: registraciya.cardio@gmail.com.

РЕГИСТРАЦИОННАЯ ФОРМА

**V МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ КАРДИОЛОГОВ И ТЕРАПЕВТОВ
Москва, 29-31 марта 2016г**

Пожалуйста, заполняйте форму печатными буквами

Фамилия _____ Имя _____

Отчество _____ Должность _____

Ученая степень _____ Ученое звание _____

Место работы _____

Полный адрес места работы, включая почтовый индекс _____

_____ Домашний адрес с индексом _____

Телефон: _____ служебный, с кодом города _____

_____ домашний, с кодом города _____

Факс с кодом города _____ E-mail _____

Просьба поставить отметку в соответствующих квадратах:

Нуждается ли Вы в гостинице: да нет

Тип номера: одноместный одно место в двухместном номере

Дата приезда _____ Дата отъезда _____

ИММУНОПАТОГЕНЕЗ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФЕКЦИОННО-ИММУННЫМ МИОКАРДИТОМ

Палеев Ф. Н.¹, Санина Н. П.¹, Макаров А. И.², Хишова Н. Н.¹, Москалец О. В.¹, Палеев Н. Р.¹

Цель. Изучить количественные параметры, особенности функционального состояния основных субпопуляций лимфоцитов периферической крови больных инфекционно-иммунным миокардитом (ИИМ) и миокардитическим кардиосклерозом (МК) и особенности цитокинового профиля у этих больных.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 35 больных ИИМ и 39 больных МК. У 17 больных ИИМ отмечались выраженные симптомы сердечной недостаточности (СН) — III функциональный класс (ФК) по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA), у 18 пациентов с ИИМ признаки СН отсутствовали или были умеренно выражены (0-II ФК по NYHA). У 18 больных МК симптомы СН отсутствовали, а у 21 пациента выявлялись незначительные признаки СН (I ФК по NYHA). Контрольную группу составили 10 условно здоровых лиц.

Исследование популяционного и субпопуляционного состава и активационных маркеров лимфоцитов периферической крови проводили методом четырехцветной лазерной проточной цитометрии с использованием прибора FACSCalibur и соответствующих моноклональных антител (Becton Dickinson, США). Изучали средние значения концентрации цитокинов, характеризующих Th1-, Th2- и Th17-субпопуляции хелперных лимфоцитов. Определение концентрации цитокинов в сыворотке крови проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов производства ЗАО «Вектор-Бест» (Россия). Статистическую обработку результатов выполняли с помощью программы PASW Statistics 18.

Результаты. Воспалительные заболевания миокарда характеризуются изменениями как врожденного, так и адаптивного иммунитета. При ИИМ и МК выявлено значительное уменьшение числа NKT-лимфоцитов, не зависящее от выраженности симптомов СН и продолжительности заболевания.

Признаки иммуноактивации в группе больных ИИМ характеризовались приростом экспрессии раннего активационного маркера CD25, который отмечен в первые 2 недели от начала заболевания. В последующем, к концу 1-го месяца и на 2-м месяце от начала заболевания, регистрировали прирост числа T- и не-T-лимфоцитов с признаками поздней активации, выявляемой по экспрессии антигена HLA-DR. Паттерн активационных маркеров различался у пациентов с разной степенью выраженности симптомов СН.

Концентрации интерферона- γ (ИФН- γ) и интерлейкина (ИЛ)-4 была более чем в 3 раза выше у пациентов с ИИМ по сравнению со здоровыми донорами. Выявлено почти 7-кратное увеличение уровня ИЛ-17A, а также концентраций эффекторных цитокинов Th17-субпопуляции — ИЛ-8 и гранулоцитарно-макрофагального колонистимулирующего фактора (ГМ-КСФ).

Уровень ИФН- γ достигал максимальных значений в первые 2 недели от начала заболевания. В последующем концентрация ИФН- γ снижалась. Напротив, сывороточная концентрация ИЛ-4 оказалась значительно повышенной к концу 1-го и на 2-м месяце от начала заболевания. Концентрации ИЛ-17A, ИЛ-8

и ГМ-КСФ в сыворотке крови были повышены во 2-ю неделю, к концу 1-го месяца и на 2-м месяце заболевания.

Концентрации Th17-цитокинов оказались существенно повышенными у больных МК. Уровень ИЛ-17A превышал показатель контрольной группы почти вдвое, ИЛ-8 — на 51%, а ГМ-КСФ — на 50%. Сывороточные уровни ИЛ-4, а также ИЛ-17A, ИЛ-8 и ГМ-КСФ оказались повышенными в подгруппе больных МК со сроком заболевания менее 6 месяцев.

Заключение. Нарушения противoinфекционного иммунитета и механизмов самоограничения иммунных реакций играют важную роль в возникновении и прогрессировании поражений миокарда воспалительной природы.

Российский кардиологический журнал 2016, 1 (129): 32–40

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-1-32-40>

Ключевые слова: инфекционно-иммунный миокардит, миокардитический кардиосклероз, лимфоциты, иммуноактивация.

¹ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского, Москва; ²ГБУЗ Центр планирования семьи и репродукции Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия.

Палеев Ф. Н.* — д.м.н., профессор РАН, директор, Санина Н. П. — д.м.н., профессор кафедры терапии факультета усовершенствования врачей, Макаров А. И. — к.м.н., н.с., Хишова Н. Н. — аспирант кафедры терапии факультета усовершенствования врачей, Москалец О. В. — к.м.н., г.н.с. лаборатории иммунологии, Палеев Н. Р. — академик РАН, профессор, зав. кафедрой терапии факультета усовершенствования врачей.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

filipp.paleev@monikiweb.ru

ИИМ — инфекционно-иммунный миокардит, МК — миокардитический кардиосклероз, СН — сердечная недостаточность, ФК — функциональный класс, NYHA — New-York Heart Association (Нью-Йоркской кардиологической ассоциации), Th — T-helper (Т-хелпер), NKT — Natural killers Т-лимфоциты (Естественные киллеры), CD — Cluster of differentiation (Кластер дифференцировки), HLA-DR — Human Leukocyte Antigen — antigen D Related, ИФН — интерферон, ИЛ — интерлейкин, ГМ-КСФ — гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор.

Рукопись получена 14.12.2015

Рецензия получена 16.12.2015

Принята к публикации 23.12.2015

IMMUNOPATHOGENESIS OF HEART FAILURE IN PATIENTS WITH INFECTIVE-IMMUNE MYOCARDITIS

Paleev F. N.¹, Sanina N. P.¹, Makarkov A. I.², Khishova N. N.¹, Moskaletz O. V.¹, Paleev N. R.¹

Aim. To study quantitative parameters, specifics of functional state of the main subpopulations of peripheral blood lymphocytes of the infective-immune myocarditis patients (IIM) and postmyocarditis cardiosclerosis (PMC), and specifics of cytokine profile.

Material and methods. Totally, 35 IIM patients included, and 39 with PMC. In 17 patients with IIM there was significant heart failure (HF) — III functional class (FC) by New-York Heart Association (NYHA), in 18 patients with IIM there were no signs of HF, or mild signs (0-II FC by NYHA). In 18 patients with PMC there were no signs of HF, and in 21 — there was I FC by NYHA. The controls were 10 formally healthy persons. Study of population and subpopulation contents, and lymphocytes activation markers of peripheral blood, was done with four-color laser flow cytometry using

FACSCalibur equipment and relevant monoclonal antibodies (Becton Dickinson, USA). We studied the mean cytokines concentrations characterizing Th1-, Th2- and Th17- subpopulations of the helper lymphocytes. Measurement of serum cytokines was done with the method solid-phase immune-enzyme assay with LLC "Vectro-Best" (Russia) media. Statistics was done with software PASW Statistics 18.

Results. Inflammatory diseases of myocardium show the deviations of native, as acquired immunity. In IIM and PMC there was significant decrease of NKT-lymphocytes, not related to the severity of HF signs and durations of the disease. Immunity activation signs in IIM group showed the increase of the early activator marker CD25 expression activation, that was marked during the first 2 weeks from the disease onset. Following, by the end of the 1st month and on the 2nd month from

the disease onset, the increase of T- and non-T-lymphocytes was found with the signs of delayed activation, revealed by HLA-DR antigen expression. The activator marker patterns were differ in patients with different grade of HF severity.

Concentration of interferon- γ (IFN- γ) and interleukine (IL)-4 was more than 3 times higher in IIM patients comparing to controls. There was more than 7-times higher increase of IL-17A, and concentrations of effector cytokines of Th17-subpopulation — IL-8 and granulocyte-macrophagal colony-stimulating factor (GM CSF).

The level of IFN- γ reached maximal levels during the first 2 weeks from the disease onset. Later, IFN- γ concentration declined. Opposite, serum level of IL-4 was significantly increased by the end of the 1st and on the 2nd month from disease onset. Concentrations of IL-17A, IL-8 and GM CSF in blood serum were increased during the whole 2nd week, by the end of the 1st month and on the 2nd month.

Th17-cytokines concentrations were significantly increased in PMC patients. Level of IL-17A was higher than in controls almost two times, IL8 — by 51%, GM CSF — by

50%. Serum levels of IL-4, and IL-17A, IL-8 and GM CSF were higher in subgroup of PMC patients with the disease duration less than 6 months.

Conclusion. Disorders of anti-infection immunity and mechanisms of self-restriction of immune reactions do play important role in development of myocardium damage of inflammatory origin.

Russ J Cardiol 2016, 1 (129): 32–40

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-1-32-40>

Key words: infective-immune myocarditis, postmyocarditis cardiosclerosis, lymphocytes, immune activation.

¹Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI), Moscow; ²Center for Family Care and Reproduction of the Healthcare Department of Moscow, Moscow, Russia.

Миокардиты представляют собой поражение сердечной мышцы преимущественно воспалительного характера, обусловленное непосредственным или опосредованным через иммунные механизмы воздействием инфекции, химических и физических факторов, а также возникающее при аллергических и аутоиммунных заболеваниях. Наиболее частой причиной миокардитов является вирусная инфекция. Исследования последних лет убедительно показали ключевую роль иммунных механизмов в возникновении и прогрессировании поражения миокарда [1, 2].

При доброкачественном течении инфекционно-иммунного миокардита (ИИМ) цитотоксические реакции направлены на элиминацию инфицированных кардиомиоцитов с закономерной выработкой антител к вирусам [3, 4]. У больных со злокачественным течением ИИМ обнаруживается выраженная активация цитотоксических иммунных механизмов в сочетании с выработкой большого количества аутоантител, что указывает на цитолитическое аутоиммунное повреждение неинфицированных кардиомиоцитов [5, 6]. Цитотоксические иммунные реакции, обеспечивающие на начальном этапе элиминацию чужеродного — вирусного или бактериального — генома, становятся затем основным фактором повреждения миокарда [4, 7, 8]. Гуморальный ответ вносит свою лепту в нарушение взаимодействия сократительных белков миокарда, дисрегуляцию рецепторного аппарата кардиомиоцитов и энергетического обмена миокарда [9, 10].

Применительно к вирусным миокардитам необходимо учитывать баланс иммунных реакций, направленных на элиминацию инфекционного патогена, и аутоагрессивных иммунных факторов, оказывающих повреждающее воздействие на миокард. Известно, что на ранних стадиях заболевания доминируют Th1-опосредованные иммунорегуляторные механизмы, обеспечивающие эффективную работу клеточного звена иммунитета; в последующем возрастает активность Th2-клеток, ответственных за гуморальный иммунитет, благодаря чему ИИМ приобретает затяжное или хронически-рецидивирующее течение [11, 12].

Исследование цитокинового профиля является одним из важнейших методов оценки функционального баланса основных субпопуляций Т-хелперных (Th) лимфоцитов: Th1, Th2 и Th17. Несмотря на известные ограничения, определение концентраций цитокинов в сыворотке периферической крови считается надежным иммунодиагностическим инструментом [2, 13].

О функциональном состоянии Th1-субпопуляции принято судить по продукции иммунокомпетентными клетками интерферона- γ (ИФН- γ). Интерлейкин (ИЛ)-4 служит маркером Th2-субпопуляции лимфоцитов [2, 13]. ИЛ-17А — основной цитокин Th17-субпопуляции Т-хелперов [13]. Однако учитывая пластичность Th17-субпопуляции, ее способность к образованию промежуточных Th1/Th17, Th2/Th17 и Treg/Th17 клеточных форм, а также усиление или, напротив, угнетение продукции отдельных Th17-цитокинов в условиях меняющегося клеточного микроокружения, представляется целесообразным наряду с ИЛ-17А оценивать концентрации эффекторных цитокинов Th17-зависимых иммунных механизмов — таких, как ИЛ-8 и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) [13].

Комплексное изучение состояния различных звеньев иммунитета при миокардите открывает перспективы для выявления высокочувствительных и специфических индикаторов воспалительного поражения миокарда и определения их места в диагностическом алгоритме.

Исследование поверхностного фенотипа лимфоцитов периферической крови служит надежным и высокоинформативным инструментом иммунодиагностики, позволяющим оценить как количественный состав, так и особенности функционального состояния иммунокомпетентных клеток [15].

Материал и методы

В исследовании приняли участие 35 больных ИИМ и 39 больных миокардитическим кардиоскле-

Таблица 1
Характеристика популяционного и субпопуляционного состава лимфоцитов и экспрессия активационных маркеров и маркера апоптоза лимфоцитами периферической крови больных с воспалительными поражениями миокарда

Маркер	Инфекционно-иммунный миокардит	Миокардитический кардиосклероз	Контрольная группа
CD3 ⁺	71,3±1,01	71,2±1,13	70,6±1,21
CD3 ⁺ CD4 ⁺	41,8±1,11	42,9±1,41	40,1±1,79
CD3 ⁺ CD8 ⁺	26,6±1,00	25,5±1,31	27,9±2,06
ИРИ	1,69±0,08	1,87±0,17	1,73±0,17
CD3 ⁺ CD16/56 ⁺	13,1±0,77	15,6±1,08 ^{††}	16,0±1,33
CD3 ⁺ CD16/56 ⁻	5,3±0,47 [†]	4,3±0,51 [†]	13,9±2,02
CD19 ⁺	12,4±0,66*	10,4±0,74	9,4±0,39
CD4 ⁺ CD25 ⁺	5,7±0,73*	3,4±0,23	3,1±0,18
CD3 ⁺ CD25 ⁺	5,2±0,63	3,5±0,26	3,2±0,22
CD3 ⁺ HLA-DR ⁺	7,6±0,70	3,7±0,41 [†]	6,1±0,89
CD3 ⁺ HLA-DR ⁻	15,6±0,82**	12,4±1,00	11,0±0,42
CD3 ⁺ CD95 ⁺	23,1±1,81***	13,4±1,33*** [†]	7,7±1,06

Примечание: данные представлены как средние значения (M) и стандартная ошибка среднего (±m), * — p<0,05, по сравнению с контрольной группой, ** — p<0,01, по сравнению с контрольной группой, *** — p<0,001, по сравнению с контрольной группой, † — p<0,001, по сравнению с группой больных ИИМ, †† — p<0,05, по сравнению с группой больных ИИМ.

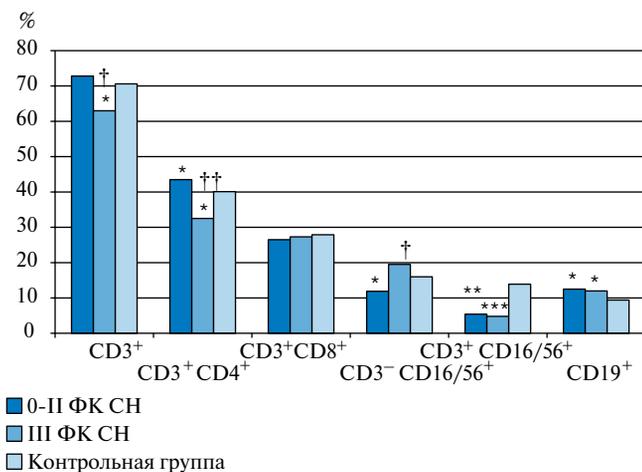


Рис. 1. Популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови у больных ИИМ с отсутствием или умеренной выраженностью симптомов СН (0-II ФК СН) и выраженными симптомами СН (III ФК СН).

Примечание: * — p<0,05, по сравнению с контрольной группой, ** — p<0,001, по сравнению с контрольной группой, *** — p<0,01, по сравнению с контрольной группой, † — p<0,01, по сравнению с подгруппой больных с 0-II ФК СН, †† — p<0,001, по сравнению с подгруппой больных с 0-II ФК СН.

розом (МК). У 17 больных ИИМ отмечались выраженные симптомы сердечной недостаточности (СН) — III функциональный класс (ФК) по классификации NYHA. У 18 пациентов с ИИМ признаки СН отсутствовали или были умеренно выражены (0-II ФК по NYHA). У 18 больных МК симптомы СН отсутствовали, а у 21 пациента выявлялись незначи-

тельные признаки СН (I ФК по NYHA). Контрольную группу составили 10 условно здоровых лиц.

Исследование популяционного и субпопуляционного состава и активационных маркеров лимфоцитов периферической крови проводили методом четырехцветной лазерной проточной цитометрии с использованием прибора FACSCalibur и соответствующих моноклональных антител (Becton Dickinson, США).

Определение концентрации цитокинов в сыворотке крови проводили методом твердофазного иммуоферментного анализа с использованием наборов реагентов производства ЗАО “Вектор-Бест” (Россия).

Статистическую обработку результатов выполняли с помощью программы PASW Statistics 18. Для определения статистической обоснованности различия исследуемых групп применяли непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Для оценки характера, силы и достоверности связи отдельных показателей использовали коэффициент линейной корреляции Пирсона.

Результаты и обсуждение

В таблице 1 представлена характеристика популяционного и субпопуляционного состава лимфоцитов, а также экспрессия активационных маркеров у пациентов с ИИМ и МК. При анализе зависимости популяционного и субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови больных ИИМ от выраженности симптомов СН были выявлены разнонаправленные изменения числа Т-лимфоцитов в группах по выраженности СН (рис. 1).

У пациентов с умеренными симптомами СН был выявлен повышенный уровень Т-лимфоцитов (CD3⁺) и Т-хелперов (CD3⁺CD4⁺) при одновременном достоверном снижении уровня NK-клеток (CD3⁻CD16/56⁺). У пациентов с выраженной СН наблюдалась противоположная картина — достоверное снижение уровня Т-лимфоцитов и Т-хелперов и повышение уровня NK-клеток (лимфоидные клетки, формирующие неспецифическую защиту против патогенов).

Количество CD3⁺CD16/56⁺ NKT-клеток было существенно сниженным как в группе пациентов с отсутствием или умеренной выраженностью симптомов СН (5,4%, p<0,001), так и среди больных с выраженными симптомами СН (4,8%, p<0,01). Уровень CD19⁺ В-лимфоцитов оказалось достоверно повышенным у пациентов обеих групп.

Анализ показателей иммунологической активации от степени тяжести симптомов СН у больных ИИМ показал, что у пациентов с отсутствием или умеренной выраженностью симптомов СН (0-II ФК СН) повышен уровень активированных Т-клеток, экспрессирующих антиген CD25. Это касалось как CD3⁺CD25⁺-лимфоцитов, так и CD4⁺CD25⁺ (рис. 2).

В группе больных с выраженными симптомами СН (III ФК) содержание $CD3^+CD25^+$ и $CD4^+CD25^+$ -клеток не превышало соответствующие показатели контрольной группы, составив 2,7 и 2,5%, соответственно, ($p>0,05$). При этом число $CD3^+HLA-DR^+$ -лимфоцитов было достоверно повышено у больных с выраженными симптомами СН.

Интересным представляется увеличение числа $CD3^+HLA-DR^+$ -клеток при ИИМ. Эту клеточную популяцию принято рассматривать как активированные не-Т-клетки, под которыми подразумевают В- и НК-лимфоциты. Принимая во внимание рост числа В-лимфоцитов у больных ИИМ, можно говорить об активации не только клеточного, но и гуморального иммунитета. В пользу данного предположения свидетельствуют наличие положительной корреляционной связи между числом $CD19^+$ и $CD3^+HLA-DR^+$ -клеток в группе больных с воспалительными поражениями миокарда ($r=0,52$, $p<0,001$) и отсутствие связи между этими показателями в контрольной группе [13].

Число Т-лимфоцитов, экспрессирующих маркер апоптоза CD95, у больных ИИМ оказалось в 3 раза выше, чем в контрольной группе. При этом количество клеток, несущих маркер поздней активации HLA-DR, не отличалось от контрольного показателя. Последнее наблюдение позволяет предположить дисгармоничный характер иммуноактивации у больных ИИМ. Количество $CD3^+CD95^+$ -лимфоцитов в группе пациентов с отсутствием или умеренной выраженностью симптомов СН превышало показатель контрольной группы в 3 раза ($p<0,001$), а в группе с выраженными симптомами СН — в 3,5 раза ($p<0,05$).

Количество активированных не-Т-клеток (фенотип $CD3^+HLA-DR^+$) составило 14,3% в группе пациентов с отсутствием или умеренной выраженностью симптомов СН ($p<0,01$ по сравнению с контрольной группой) и 22,8% — в группе больных с выраженными симптомами СН ($p<0,001$, по сравнению с контрольной группой). Различие между группами с разной степенью выраженности симптомов СН оказалось статистически достоверным ($p<0,01$), что указывает на более высокую степень активации механизмов гуморального иммунитета у пациентов с тяжелой СН.

Для ИИМ характерна активация как Th1-, так и Th2-зависимых иммунных реакций, что согласуется с представлениями о роли Т-клеточных и гуморальных механизмов в патогенезе воспалительных поражений миокарда [14]. В таблице 2 представлены средние концентрации цитокинов, характеризующих Th1-, Th2- и Th17-субпопуляции хелперных лимфоцитов, у больных ИИМ и МК. Рост концентрации ИФН- γ составил 124% по сравнению с контрольной группой ($p<0,001$); концентрация ИЛ-4 также увеличивалась более чем в 3 раза по сравнению с уровнем

Таблица 2

Характеристика цитокинового профиля Th1-, Th2- и Th17-субпопуляций лимфоцитов у больных с воспалительными поражениями миокарда

Цитокин	Инфекционно-иммунный миокардит	Миокардитический кардиосклероз	Контрольная группа
ИФН- γ , пг/мл	112,5 \pm 12,27*	50,2 \pm 9,21 [†]	53,8 \pm 9,64
ИЛ-4, пг/мл	55,6 \pm 8,01**	21,2 \pm 4,22 ^{††}	14,6 \pm 5,12
ИЛ-17А, пг/мл	63,8 \pm 12,25*	27,3 \pm 9,64*** ^{†††}	9,3 \pm 2,74
ИЛ-8, пг/мл	16,9 \pm 2,76*	6,2 \pm 2,11*** ^{†††}	4,1 \pm 1,76
ГМ-КСФ, пг/мл	0,8 \pm 0,11**	0,6 \pm 0,02** ^{††}	0,4 \pm 0,02

Примечание: данные представлены как средние значения (M) и стандартная ошибка среднего ($\pm m$), * — $p<0,001$, по сравнению с контрольной группой, ** — $p<0,01$ по сравнению с контрольной группой, *** — $p<0,05$, по сравнению с контрольной группой, [†] — $p<0,001$, по сравнению с группой больных ИИМ, ^{††} — $p<0,05$, по сравнению с группой больных ИИМ, ^{†††} — $p<0,01$, по сравнению с группой больных ИИМ.

Сокращения: ИФН- γ — интерферон- γ , ИЛ — интерлейкин, ГМ-КСФ — гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор.

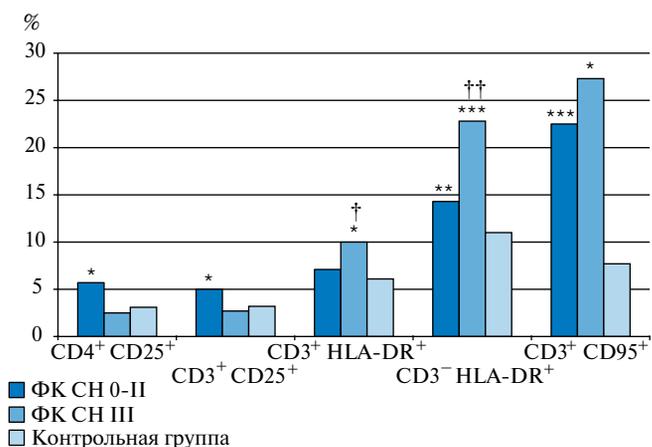


Рис. 2. Экспрессия активационных маркеров и маркера апоптоза лимфоцитами больных ИИМ с отсутствием или умеренной выраженностью симптомов СН (0-II ФК СН) и выраженными симптомами СН (III ФК СН).

Примечание: * — $p<0,05$, по сравнению с контрольной группой, ** — $p<0,01$, по сравнению с контрольной группой, *** — $p<0,001$, по сравнению с контрольной группой, [†] — $p<0,05$, по сравнению с подгруппой больных с ФК СН 0-II, ^{††} — $p<0,01$, по сравнению с подгруппой больных с ФК СН 0-II.

цитокина в сыворотке крови здоровых доноров ($p<0,01$).

Наши исследования показали, что концентрация ИЛ-17А в сыворотке крови больных ИИМ повышена почти в 7 раз, что указывает на участие Th17-опосредованных иммунных механизмов в патогенезе заболевания. В поддержку данной гипотезы также свидетельствует увеличение сывороточных концентраций эффекторных цитокинов Th17-субпопуляции — ИЛ-8 и ГМ-КСФ — по сравнению с контрольной группой на 312% ($p<0,001$) и 100% ($p<0,01$), соответственно.

Нами был произведен анализ особенностей цитокинового профиля у больных ИИМ с различной сте-

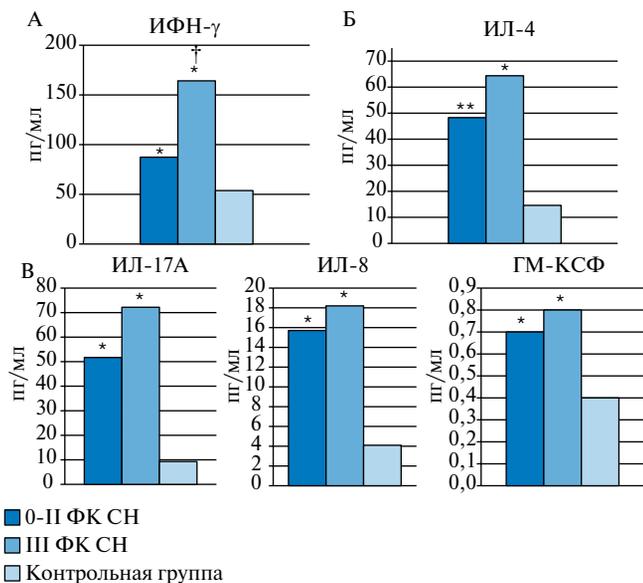


Рис. 3. Концентрации Th1- (А), Th2- (Б) и Th17-цитокинов (В) в сыворотке крови больных ИИМ с отсутствием или умеренной выраженностью симптомов СН (0-II ФК СН) и выраженными симптомами СН (III ФК СН).

Примечание: * — $p < 0,01$, по сравнению с контрольной группой, ** — $p < 0,05$, по сравнению с контрольной группой, † — $p < 0,05$, по сравнению с подгруппой больных с 0-II ФК СН.

Сокращения: ИФН-γ — интерферон-γ, ИЛ — интерлейкин, ГМ-КСФ — гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор.

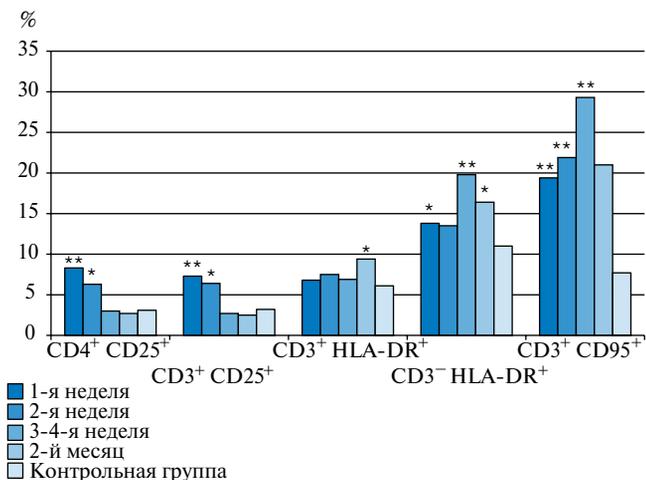


Рис. 4. Экспрессия активационных маркеров и маркера апоптоза лимфоцитами больных ИИМ в зависимости от сроков заболевания.

Примечание: * — $p < 0,05$, по сравнению с контрольной группой, ** — $p < 0,001$, по сравнению с контрольной группой.

пенью выраженности симптомов СН, результаты которого представлены на рисунке 3. В группе пациентов с отсутствием или умеренной тяжестью симптомов СН (0-II ФК СН) концентрация ИФН-γ оказалась достоверно ниже, чем у пациентов с выраженной СН (III ФК СН). Средний уровень цитокина составил 87,4 пг/мл по сравнению со 164,2 пг/мл в группе больных более тяжелой СН ($p < 0,05$). Напротив, средние концентрации ИЛ-4 сущест-

венно не различались в группах больных с отсутствием или умеренной тяжестью симптомов СН (0-II ФК СН) и с выраженными симптомами СН (III ФК СН), составив 48,3 и 64,4 пг/мл, соответственно, ($p > 0,05$) [15].

Была выявлена тенденция к росту концентрации ИЛ-17А, а также ИЛ-8 и ГМ-КСФ у больных с более тяжелым ФК СН, однако различие не было статистически значимым из-за значительного разброса индивидуальных показателей. В частности, уровень ИЛ-17А у больных с отсутствием или умеренной тяжестью симптомов СН составил 51,7 пг/мл, а у пациентов с симптомами III ФК СН — 72,2 пг/мл ($p > 0,05$). Сывороточная концентрация ИЛ-8 достигала 18,2 пг/мл в группе больных с III ФК СН и лишь 15,7 пг/мл у пациентов с 0-II ФК СН ($p > 0,05$). Наконец, концентрация ГМ-КСФ составила 0,7 пг/мл в группе пациентов с отсутствием или умеренной тяжестью симптомов СН и 0,8 — у больных с выраженными симптомами СН ($p > 0,05$). Эти наблюдения не позволяют исключить патогенетическую роль Th17-зависимых механизмов иммунорегуляции в прогрессировании симптомов СН у больных ИИМ, однако для проверки гипотезы необходимо проведение дополнительных исследований.

Нами был проведен анализ зависимости показателей иммунной системы от сроков заболевания (рис. 2). Наиболее существенно изменялось число CD3⁺CD4⁺ Т-лимфоцитов: в 1-ю неделю содержание в крови хелперных клеток возрастало до 45,6% ($p < 0,05$, по сравнению с показателем контрольной группы), во 2-ю неделю оно все еще оставалось несколько выше, чем в контроле (43,5%, $p > 0,05$), однако к концу 1-го месяца и на 2-й месяц от начала заболевания возвращалось к нормальному уровню и даже демонстрировало тенденцию к снижению по сравнению с контрольной группой (39,6 и 38,2%, соответственно, $p > 0,05$).

Содержание цитотоксических CD3⁺CD8⁺-лимфоцитов, как и общее число Т-клеток, существенно не зависело от сроков заболевания; величина ИРИ также достоверно не менялась.

Число CD19⁺ В-лимфоцитов демонстрировало тенденцию к повышению в 1-й месяц от начала заболевания, и во 2-й половине месяца было достоверно выше, чем в контрольной группе, составив 14,3% ($p < 0,01$).

Мы также выявили достоверное снижение числа NK-клеток во 2-ю неделю от начала заболевания до 10,7% ($p < 0,01$ по сравнению с контрольной группой). Число NKT-клеток было сниженным и не зависело от сроков заболевания: 5,0% в 1-ю неделю ($p < 0,01$, по сравнению с контрольной группой), 4,6% — во 2-ю неделю ($p < 0,001$, по сравнению с контрольной группой), 6,5% — в конце 1-го месяца ($p < 0,05$, по сравнению с контрольной группой)

и 5,2% — во 2-м месяце от начала заболевания ($p < 0,01$, по сравнению с контрольной группой).

Активационный профиль лимфоцитов периферической крови больных ИИМ также зависел от сроков заболевания (рис. 4). Признаки ранней активации иммунокомпетентных клеток были наиболее выражены в 1-ю неделю заболевания. Количество $CD4^+CD25^+$ -клеток составило 8,3% ($p < 0,001$ по сравнению с показателем контрольной группы), а количество $CD3^+CD25^+$ -лимфоцитов — 7,3% ($p < 0,001$ по сравнению с показателем контрольной группы). На 2-й неделе заболевания показатели ранней активации Т-клеточного иммунитета также были повышены: число $CD4^+CD25^+$ -клеток составило 6,3% ($p < 0,05$, по сравнению с показателем контрольной группы), а $CD3^+CD25^+$ -клеток — 6,4% ($p < 0,05$, по сравнению с показателем контрольной группы). Позднее число клеток, экспрессирующих маркеры $CD4^+CD25^+$ и $CD3^+CD25^+$, не отличалось от показателей контрольной группы.

Число Т-лимфоцитов, несущих признаки поздней активации (фенотип $CD3^+HLA-DR^+$) не отличалось от показателя контрольной группы в 1-й месяц от начала заболевания. Однако на 2-м месяце показатель возрастал до 9,4% ($p < 0,05$, по сравнению с контрольной группой).

Количество активированных не-Т-лимфоцитов с фенотипом $CD3^-HLA-DR^+$ повышалось уже в 1-ю неделю от начала заболевания, составляя в среднем 13,8% ($p < 0,01$, по сравнению с показателем контрольной группы). Однако наибольшей величины данный показатель достигал в конце 1-го месяца (19,8%, $p < 0,001$, по сравнению с контрольной группой) и во 2-м месяце от начала заболевания (16,4%, $p < 0,05$, по сравнению с контрольной группой).

Количество Т-лимфоцитов, несущих маркер готовности к апоптозу $CD95$, было повышено у всех больных ИИМ: 19,5% на 1-й неделе заболевания ($p < 0,001$, по сравнению с контрольной группой), 21,9% на 2-й неделе ($p < 0,001$, по сравнению с контрольной группой) и 29,3% в конце 1-го месяца ($p < 0,001$, по сравнению с контрольной группой). На 2-м месяце от начала заболевания имела место тенденция к увеличению средней величины показателя до 21,0%, не достигшая уровня статистической значимости из-за значительного разброса индивидуальных показателей.

Представляют интерес результаты анализа особенностей цитокинового профиля сыворотки крови больных ИИМ в зависимости от сроков заболевания. Как видно из рисунка 5, концентрация ИФН- γ — основного цитокина Th1-субпопуляции лимфоцитов — достигала максимальных значений в первые 2 недели от начала заболевания. В 1-ю неделю средняя концентрация цитокина составила 87,2 пг/мл ($p < 0,01$, по сравнению с контрольной группой), а во 2-ю

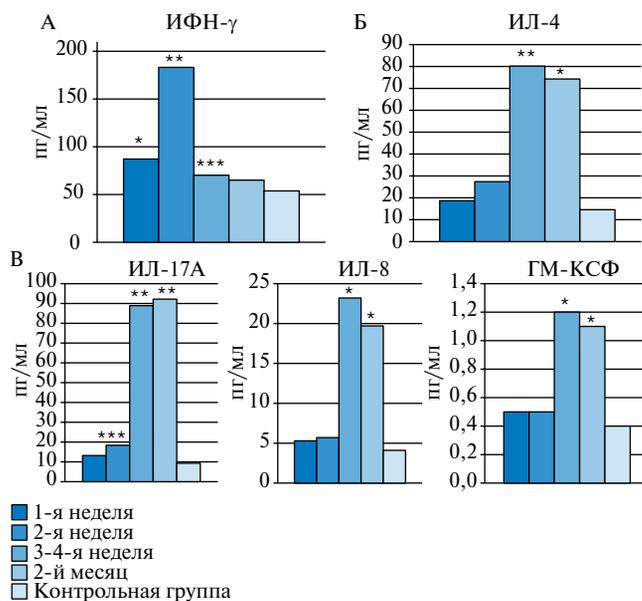


Рис. 5. Концентрации Th1- (А), Th2- (Б) и Th17-цитокинов (В) в сыворотке крови больных ИИМ в зависимости от сроков заболевания.

Примечание: * — $p < 0,01$, по сравнению с контрольной группой, ** — $p < 0,001$, по сравнению с контрольной группой, *** — $p < 0,05$, по сравнению с контрольной группой.

Сокращения: ИФН- γ — интерферон- γ , ИЛ — интерлейкин, ГМ-КСФ — гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор.

неделю — 183,1 пг/мл ($p < 0,001$, по сравнению с контрольной группой). В последующем концентрация ИФН- γ снижалась, достигая 70,2 пг/мл в конце 1-го месяца заболевания ($p < 0,05$, по сравнению с контрольной группой) и 65,1 пг/мл на 2-м месяце от начала заболевания (отличие от показателя контрольной группы статистически недостоверно). Таким образом, можно заключить, что Th1-опосредованные иммунные механизмы играют ключевую роль в остром периоде воспаления миокарда.

Напротив, сывороточные концентрации ИЛ-4, характеризующие функциональное состояние Th2-субпопуляции хелперных Т-лимфоцитов, демонстрировали лишь тенденцию к повышению в 1-ю неделю (18,7 пг/мл, $p > 0,05$, по сравнению с контрольной группой) и 2-ю неделю (27,4 пг/мл, $p > 0,05$, по сравнению с контрольной группой) от начала заболевания. Однако к концу 1-го месяца концентрация ИЛ-4 оказалась значительно повышенной, составив в среднем 80,2 пг/мл ($p < 0,001$, по сравнению с контрольной группой). На 2-м месяце от начала заболевания уровень ИЛ-4 составил 74,3 пг/мл ($p < 0,01$, по сравнению с контрольной группой). Можно предположить, что Th2-зависимые иммунные процессы “включаются” к концу 1-го месяца, обуславливая вовлечение гуморальных иммунопатологических механизмов, что согласуется с ростом числа активированных не-Т-лимфоцитов (фенотип $CD3^-HLA-DR^+$) в этом периоде заболевания.

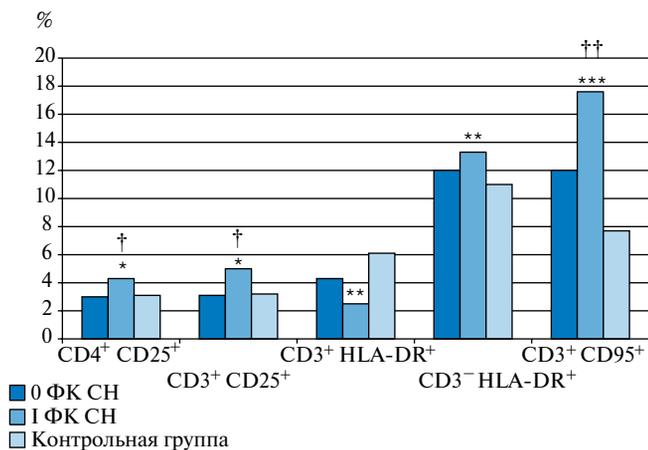


Рис. 6. Экспрессия активационных маркеров и маркера апоптоза лимфоцитами больных МК с отсутствием (0 ФК СН) или незначительной выраженностью (1 ФК СН) симптомов СН.

Примечание: * — $p < 0,01$, по сравнению с контрольной группой, ** — $p < 0,05$, по сравнению с контрольной группой, *** — $p < 0,001$, по сравнению с контрольной группой, † — $p < 0,01$, по сравнению с подгруппой больных с 0 ФК СН, †† — $p < 0,05$, по сравнению с подгруппой больных с 0 ФК СН.

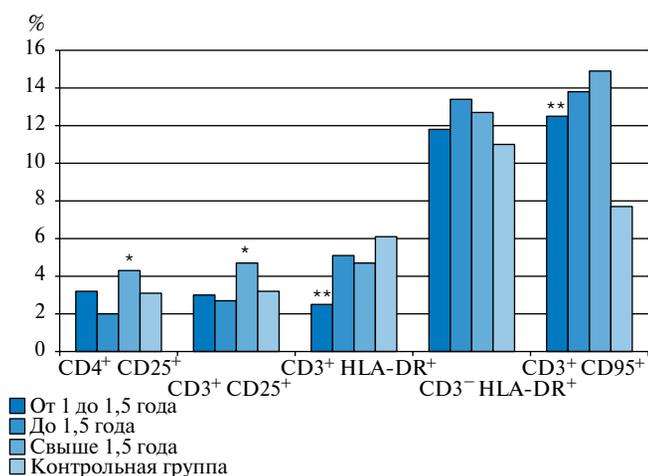


Рис. 7. Экспрессия активационных маркеров и маркера апоптоза лимфоцитами больных МК в зависимости от сроков заболевания.

Примечание: * — $p < 0,01$, по сравнению с контрольной группой, ** — $p < 0,05$, по сравнению с контрольной группой.

Концентрация ИЛ-17А в сыворотке крови демонстрировала тенденцию к увеличению в 1-ю неделю (13,2 пг/мл, $p > 0,05$, по сравнению с контрольной группой) и была умеренно повышенной во 2-ю неделю от начала заболевания (18,4 пг/мл, $p < 0,05$, по сравнению с контрольной группой). К концу 1-го месяца и на 2-м месяце заболевания имело место значительное повышение концентраций ИЛ-17А до 88,9 пг/мл ($p < 0,001$, по сравнению с контрольной группой) и до 92,2 пг/мл ($p < 0,001$, по сравнению с контрольной группой), соответственно.

Изменения концентраций ИЛ-8 и ГМ-КСФ имели сходный характер. Так, уровень ИЛ-8 был нормальным в 1-ю (5,3 пг/мл, $p > 0,05$, по сравнению с конт-

рольной группой) и 2-ю (5,7 пг/мл, $p > 0,05$, по сравнению с контрольной группой) неделю от начала заболевания. В конце 1-го месяца имел место существенный рост содержания ИЛ-8 в сыворотке крови больных ИИМ; средняя концентрация цитокина достигала 23,2 пг/мл ($p < 0,01$, по сравнению с контрольной группой). На 2-м месяце от начала заболевания уровень ИЛ-8 также был значительно повышен, составляя 19,7 пг/мл ($p < 0,01$, по сравнению с контрольной группой).

Сходным образом сывороточная концентрация ГМ-КСФ не отличалась от показателя контрольной группы, составив 0,5 пг/мл в 1-ю и во 2-ю неделю от начала заболевания ($p > 0,05$). К концу 1-го месяца уровень цитокина возрастал до 1,2 пг/мл ($p < 0,01$, по сравнению с контрольной группой) и оставался повышенным (1,1 пг/мл, $p < 0,01$, по сравнению с контрольной группой) на 2-м месяце от начала заболевания.

Полученные результаты указывают на вероятную патогенетическую роль Th17-лимфоцитов при воспалительных поражениях сердечной мышцы, а динамика изменения концентраций Th17-цитокинов не позволяет исключить их участия в процессах ремоделирования миокарда.

Цитокиновый профиль сыворотки крови больных МК демонстрировал ряд особенностей, отличающих его от показателей как при ИИМ, так и контрольной группы.

Содержание ИФН- γ было практически таким же, как в контрольной группе, и достоверно ниже, чем у больных ИИМ. Уровень ИЛ-4 был несколько выше, чем в контрольной группе, однако различие было статистически недостоверным из-за значительного разброса индивидуальных показателей. Таким образом, Th1- и Th2-опосредованные иммунные механизмы, играющие важную роль в патогенезе ИИМ, едва ли имеют существенное значение для прогрессирования склеротических изменений миокарда.

При МК в целом отсутствовали признаки активации иммунной системы. Число $CD3^+CD25^+$ и $CD4^+CD25^+$ -клеток не отличалось от соответствующих показателей контрольной группы, а количество $CD3^+HLA-DR^+$ -клеток демонстрировало тенденцию к снижению. При этом, однако, доля клеток с фенотипом $CD3^+CD95^+$ оставалась повышенной, хотя и не столь значительно, как при ИИМ (рис. 6). Выявленные умеренные признаки активации иммунной системы у определенной группы пациентов с МК позволяют предположить, что иммунные механизмы продолжают участвовать в патогенезе поражения миокарда у лиц, у которых ИИМ клинически завершился формированием кардиосклероза. При этом симптомы СН могут быть связаны, в том числе, с сохраняющейся активацией иммунокомпетентных клеток.

Умеренные признаки иммуноактивации выявлялись в группе больных МК со сроком заболевания свыше 1 года (рис. 7).

Концентрации Th17-цитокинов у больных с МК оказались существенно повышенными. Уровень ИЛ-17А превышал показатель контрольной группы почти вдвое ($p < 0,01$), ИЛ-8 — на 51% ($p < 0,05$), а ГМ-КСФ — на 50% ($p < 0,01$). Следовательно, при МК роль Th17-опосредованных иммунных механизмов в ремоделировании миокарда и формировании склеротических изменений представляется вероятной и требует дальнейшего изучения.

У больных МК мы также проанализировали зависимость сывороточных концентраций цитокинов от ФК СН. Статистически значимых различий между подгруппами выявлено не было. Как видно из данного рисунка 8, концентрация ИФН- γ составила 48,4 пг/мл у больных без признаков СН (0 ФК СН) и 62,4 пг/мл ($p > 0,05$) у больных с незначительно выраженными симптомами СН (I ФК СН). Уровень ИЛ-4 у больных без признаков СН составил 19,7 пг/мл и в подгруппе с I ФК СН — 25,1 пг/мл ($p > 0,05$).

При МК концентрации ИЛ-17А были повышены по сравнению с контрольной группой, составив 28,8 пг/мл у больных без признаков СН ($p < 0,05$, по сравнению с показателем контрольной группы) и 25,5 пг/мл у пациентов с I ФК СН ($p < 0,05$, по сравнению с показателем контрольной группы), однако различия между подгруппами также отсутствовали ($p > 0,05$).

Концентрации ИЛ-8 не различались между подгруппами и были близки к величине показателя в контрольной группе: 6,5 пг/мл у больных с МК без признаков СН ($p > 0,05$, по сравнению с контрольной группой) и 6,0 пг/мл у пациентов с I ФК СН ($p > 0,05$, по сравнению с контрольной группой). Наконец, уровни ГМ-КСФ также были повышены в обеих подгруппах по сравнению с контрольным значением, но не различались между собой. Содержание ГМ-КСФ в крови пациентов с МК, у которых отсутствовали симптомы СН, составило 0,6 пг/мл ($p < 0,01$, по сравнению с показателем контрольной группы), так же, как и у больных МК с I ФК СН ($p < 0,05$, по сравнению с показателем контрольной группы).

Результаты анализа зависимости сывороточных концентраций цитокинов от сроков заболевания у больных МК представлены на рисунке 9. Концентрация ИФН- γ у пациентов в подгруппе до 6 месяцев от начала заболевания составила 47,1 пг/мл ($p > 0,05$, по сравнению с контрольной группой), в подгруппе с продолжительностью заболевания от 6 месяцев до 1 года — 58,1 пг/мл ($p > 0,05$, по сравнению с контрольной группой), и в подгруппе со сроками заболевания свыше 1 года — 52,7 пг/мл ($p > 0,05$, по сравнению с контрольной группой).

Сывороточный уровень ИЛ-4 оказался повышенным в подгруппе больных МК со сроком заболевания

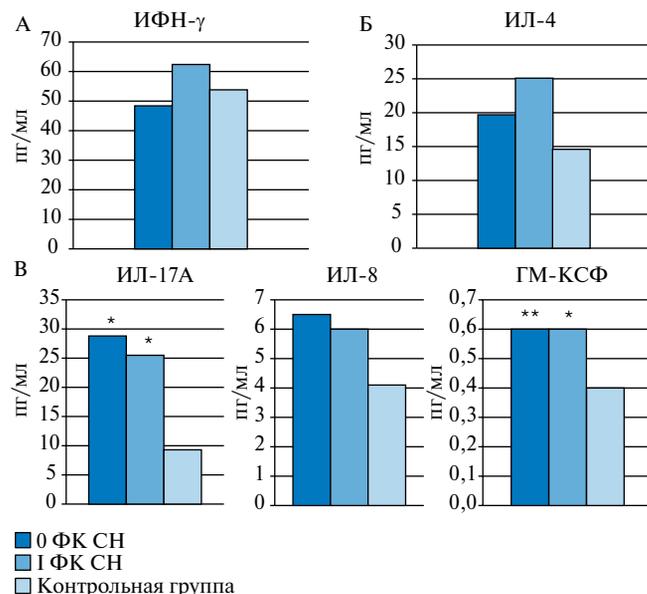


Рис. 8. Концентрации Th1- (А), Th2- (Б) и Th17-цитокинов (В) в сыворотке крови больных МК с отсутствием (0 ФК СН) или незначительной выраженностью (I ФК СН) симптомов СН.

Примечание: * — $p < 0,05$, по сравнению с контрольной группой, ** — $p < 0,01$, по сравнению с контрольной группой.

Сокращения: ИФН- γ — интерферон- γ , ИЛ — интерлейкин, ГМ-КСФ — гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор.

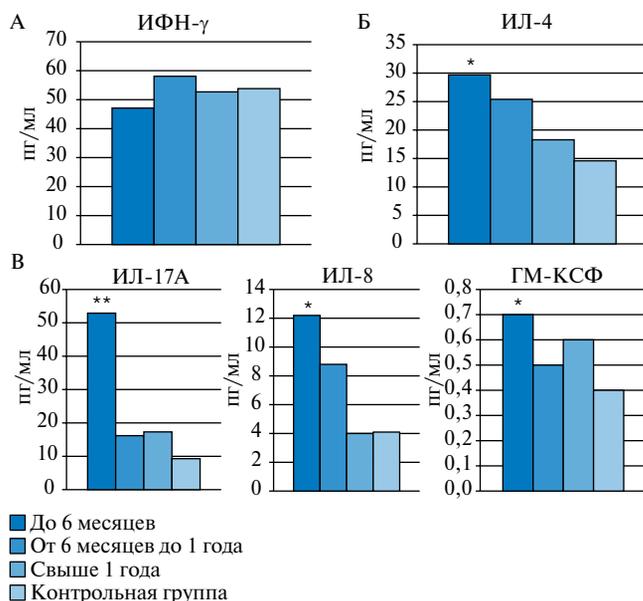


Рис. 9. Концентрации Th1- (А), Th2- (Б) и Th17-цитокинов (В) в сыворотке крови больных МК в зависимости от сроков заболевания.

Примечание: * — $p < 0,05$, по сравнению с контрольной группой, ** — $p < 0,01$, по сравнению с контрольной группой.

Сокращения: ИФН- γ — интерферон- γ , ИЛ — интерлейкин, ГМ-КСФ — гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор.

менее 6 месяцев, составив 29,7 пг/мл ($p < 0,05$, по сравнению с контрольной группой). В последующем средние концентрации ИЛ-4 не отличались от показателя контрольной группы. В подгруппе с продол-

жительностью заболевания от 6 месяцев до 1 года содержание ИЛ-4 составило 25,4 пг/мл ($p > 0,05$, по сравнению с контрольной группой), в подгруппе с продолжительностью заболевания свыше 1 года — 18,3 пг/мл ($p > 0,05$, по сравнению с контрольной группой).

Все исследованные цитокины, характеризующие Th17- субпопуляцию лимфоцитов, оказались повышенными в подгруппе пациентов с МК со сроками заболевания до 6 месяцев. Уровень ИЛ-17А составил 52,9 пг/мл ($p < 0,01$, по сравнению с контрольной группой), средняя концентрация ИЛ-8 в сыворотке крови была равна 12,2 пг/мл ($p < 0,05$, по сравнению с контрольной группой), и, наконец, содержание ГМ-КСФ составило 0,7 пг/мл ($p < 0,05$, по сравнению с контрольной группой).

Концентрации ИЛ-17А, ИЛ-8 и ГМ-КСФ в крови больных МК со сроками заболевания от 6 месяцев до 1 года и свыше 1 года не отличались от соответствующих показателей контрольной группы.

Полученные данные свидетельствуют о том, что Th17- и, возможно, Th2-субпопуляции хелперных Т-лимфоцитов играют роль в возникновении и прогрессировании склеротических изменений в миокарде как исхода его острого воспалительного поражения.

Заключение

Особенности иммунного статуса больных ИИМ необходимо рассматривать в контексте баланса реакций противовирусной защиты и аутоиммунного повреждения сердечной мышцы. При ИИМ выявлено значительное снижение числа НКТ-лимфоцитов, обладающих противовирусной и цитотоксиче-

ской активностью. Т-лимфоциты больных ИИМ с минимальными проявлениями СН характеризовались признаками “ранней” активации, выявляемой по повышенной экспрессии маркера CD25. Напротив, в крови больных с выраженными симптомами СН было отмечено увеличение числа активированных не-Т-клеток, связанное, вероятно, со стимуляцией гуморальных иммунных реакций. Наконец, иммунный статус больных ИИМ характеризовался преобладанием лимфоцитов, несущих признаки “поздней” активации и готовности к реализации апоптотической программы, особенно в группе с выраженными симптомами СН. Последнее наблюдение указывает на вероятное нарушение механизмов активационного апоптоза лимфоцитов при ИИМ.

Для ИИМ характерна активация Th1-, Th2- и Th17-опосредованных механизмов иммунорегуляции. Рост концентрации Th1-цитокинов является наиболее ранним событием и связан, вероятно, с нарастанием симптомов СН. Активация Th2-субпопуляции лимфоцитов наблюдается в конце 1-го — во 2-м месяце заболевания и совпадает по времени с ростом числа активированных не-Т-лимфоцитов, реализуя, тем самым, гуморальные иммунопатологические процессы при миокардите.

Нарастание уровней Th17-цитокинов также происходит на фоне затухания Th1-опосредованных иммунных реакций, что, предположительно, связано с функциональным антагонизмом Th1- и Th17-субпопуляций лимфоцитов [13]. Th17-опосредованные иммунные процессы могут способствовать ремоделированию миокарда, прогрессированию склеротических изменений в сердечной мышце и трансформации миокардита в МК.

Литература

- Blauwet LA, Cooper LT. Myocarditis. *Prog Cardiovasc Dis.* 2010; 52(4): 274-88.
- Paleev NR, Paleev FN. Immunopathology of myocarditis. *Kreativnaya kardiologiya.* 2007; (1-2): 46-55. Russian (Палеев НР, Палеев ФН. Иммунопатология миокардитов. *Креативная кардиология.* 2007; (1-2): 46-55).
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62(16): e147-239.
- Schultheiss HP, Kühl U, Cooper LT. The management of myocarditis. *Eur Heart J.* 2011; 32(21): 2616-25.
- Kindermann I, Barth C, Mahfoud F et al. Update on myocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 59(9): 779-92.
- Qian Q, Xiong S, Xu W. Manipulating intestinal immunity and microflora: an alternative solution to viral myocarditis? *Future Microbiol.* 2012; 7(10): 1207-16.
- Frustaci A, Russo MA, Chimenti C. Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy: the TIMIC study. *Eur Heart J.* 2009; 30(16): 1995-2002.
- Salmasi ZhM, Sanina NP, Makarkov AI, et al. The role of Th17-mediated mechanisms of immune regulation in pathogenesis of inflammatory heart disease. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal.* 2012; 6(3): 211-22. Russian (Салмаси ЖМ, Санина НП, Макарьков АИ, и др. Роль Th17-опосредованных механизмов иммунорегуляции в патогенезе воспалительных поражений миокарда. *Российский иммунологический журнал.* 2012; 6(3): 211-22).
- Krueger GRF, Rojo J, Buja LM, et al. Human Herpes virus-6 (HHV-6) is a possible cardiac pathogen: an immune-histological and ultra-structural study. *Hosp Gen.* 2008; 71: 187-91.
- Nikitin Yu, Sukhina IA, Tsygan VN, et al. The immunologic characteristic of the stages of chronic hepatitis C and an assessment of immune system factors as prognostic criteria of a current disease. *Zhurnal infektologii.* 2009; (1): 30-40. Russian (Никитин ЮЮ, Сухина ИА, Цыган ВН, и др. Иммунологическая характеристика стадий хронического гепатита С и оценка факторов иммунной системы как прогностических критериев течения заболевания. *Журнал инфектологии.* 2009; (1): 30-40).
- Simoni Y, Diana J, Ghazarian L, et al. Therapeutic manipulation of natural killer (NK) T cells in autoimmunity: are we close to reality? *Clin Exp Immunol.* 2013; 171(1): 8-19.
- Liu W, Huber SA. Cross-talk between CD1d-restricted NKT cells and $\gamma\delta$ cells in T regulatory cell response. *Viral J.* 2011; 8: 32.
- Paleev FN, Sanina NP, Makarkov AI. Immunopathology of inflammatory heart disease of viral etiology. *Almanac of clinical medicine* 2014; 35: 12-21. Russian (Палеев ФН, Санина НП, Макарьков АИ. Иммунологическая характеристика воспалительных заболеваний миокарда вирусной этиологии, *Альманах клинической медицины* 2014; 35: 12-21).
- Baldeviano GC, Barin JG, Talor MV, et al. Interleukin-17A is dispensable for myocarditis but essential for the progression to dilated cardiomyopathy. *Circ Res.* 2010; 106(10): 1646-55.
- Sanina NP, Paleev FN, Makarkov AI, et al. Cytokine profile of Th1-, Th2- and Th17-lymphocytes subpopulation in viral myocarditis. *Almanac of clinical medicine* 2014; 35: 22-29. Russian (Санина НП, Палеев ФН, Макарьков АИ и др. Цитокиновый профиль Th1-, Th2- и Th17-субпопуляций лимфоцитов при вирусных миокардитах. *Альманах клинической медицины* 2014; 35: 22-29).

ИЗМЕНЕНИЕ ФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ С ЛИМФОМАМИ НА ФОНЕ ВВЕДЕНИЯ АНТРАЦИКЛИНОВЫХ АНТИБИОТИКОВ

Шуйкова К. В., Емелина Е. И., Гендлин Г. Е., Сторожаков Г. И.

Цель. Изучение токсического воздействия антрациклиновых антибиотиков на работу сердца в различные периоды их введения.

Материал и методы. Нами обследовано 94 пациента с лимфомами до, в момент проведения и в отдаленном периоде после окончания химиотерапии. Все больным проводилось СХМ с оценкой ВСР и длительности интервала QTc. При ЭхоКГ изучалась систолическая и диастолическая функции ЛЖ; последняя с использованием показателей $V_{1/3}$, ФН и ФР за первую треть диастолы.

Результаты. У части пациентов в момент введения антрациклинов отмечено удлинение интервала QTc с статистически более низкими показателями ВСР и диастолических параметров (ФН и ФР ЛЖ). У 11 из 24 пациентов, обследованных в динамики, выявлены симптомы ХСН, что сопровождалось статистически значимым последовательным снижением КДО, иКДО и ФР ЛЖ.

Заключение. У части пациентов в момент введения антрациклиновых антибиотиков наблюдается скрытая диастолическая дисфункция ЛЖ и преобладание активности СНС на работу сердца, что может определять в дальнейшем ремоделирование миокарда с формированием антрациклин-индуцированной кардиомиопатии.

Российский кардиологический журнал 2016, 1 (129): 41–46

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-1-41-46>

Ключевые слова: химиотерапия, антрациклиновая кардиотоксичность, вариабельность сердечного ритма, скорректированный интервал, диастолическая дисфункция, объем левого желудочка за первую треть диастолы, фракция наполнения, фракция расслабления.

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия.

Шуйкова К. В. — ассистент кафедры госпитальной терапии №2, Емелина Е. И. — доцент кафедры госпитальной терапии №2, Гендлин Г. Е.* — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии №2, Сторожаков Г. И. — академик РАН, зав. кафедрой госпитальной терапии №2.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

rgmugt2@mail.ru

ВСР — вариабельность сердечного ритма, иКДО — индексированный конечно-диастолический объем (мл/м²), иКСО — индексированный конечно-систолический объем (мл/м²), КДО — конечно-диастолический объем (мл/м²), КСО — конечно-систолический объем (мл/м²), ЛЖ — левый желудочек, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, СНС — симпатическая нервная система, СХМ — суточное Холтеровское мониторирование, ФИ — фракция изгнания, ФН — фракция наполнения, ФР — фракция расслабления, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХТ — химиотерапия, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, QTc — скорректированный интервал QT, NN100 — сумма всех подобных NN с отклонениями, большими, чем 100 мс, NN200 — сумма всех подобных NN с отклонениями, большими, чем 200 мс, NN50 — сумма всех подобных NN с отклонениями, большими, чем 50 мс (вычисляется разница между следующими друг за другом интервалами NN, и все разницы более 50 мс суммируются), pNN100 — процентное соотношение смежных NN интервалов с изменениями, большими 100 мс к общему числу NN интервалов, pNN50 — процентное соотношение смежных NN интервалов с изменениями, большими 50 мс к общему числу NN интервалов, rMSSD — среднеквадратичное от последовательных отклонений: все отклонения между следующими друг за другом интервалами NN возводятся в квадрат и суммируются, сумма делится на число отклонений и из результата извлекается квадратный корень, SDNN — стандартное усредненное отклонение NN, SDNNidx — стандартное отклонение интервалов NN, $V_{1/3}$ — объем ЛЖ за первую треть диастолы.

Рукопись получена 02.12.2015

Рецензия получена 04.12.2015

Принята к публикации 11.12.2015

CHANGE OF THE LEFT VENTRICLE FUNCTIONING IN LYMPHOMA TREATED WITH ANTHRACYCLINE ANTIBIOTICS

Shuykova K. V., Emelina E. I., Gendlin G. E., Storozhakov G. I.

Aim. Study of toxic effect of anthracycline antibiotics on the heart in various periods of application.

Material and methods. We studied 94 patients with lymphomas before, at the moment and in long-term follow-up of chemotherapy. All patients underwent AHM with HRV and QTc duration. In EchoCG we studied systolic and diastolic LV function; the latter — with values of $V_{1/3}$, IF and RF in the first third of diastole.

Results. In some patients at the moment of anthracycline application we found the prolonged QTc with statistically lower HRV and diastolic parameters (IF and RF of LV). In 11 from 24 patients, assessed in dynamics, we found the signs of CHF, followed with consequent decrease of EDV, iEDV and RF of LV.

Conclusion. In some patients at the moment of anthracycline antibiotics load there is covert diastolic dysfunction of the LV and predominance of SNS on the heart that

might lead later to remodeling of myocardium with the development of anthracycline-induced cardiomyopathy.

Russ J Cardiol 2016, 1 (129): 41–46

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-1-41-46>

Key words: chemotherapy, anthracycline cardiotoxicity, heart rate variability, corrected interval, diastolic dysfunction, left ventricle volume in first third of diastole, injection fraction, relaxation fraction.

N. I. Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow, Russia.

Известно, что заболеваемость злокачественными новообразованиями в мире увеличивается. В то же время в последние годы отмечено снижение смертности от раковых заболеваний, что обусловлено более раннее диагностикой и новыми методами лечения онкологических больных [1].

За 2012г в мире зарегистрировано 14,1 млн новых случаев онкологических заболеваний, количество смертей от них составило 8,2 млн [1]. В России же за 2012г было зарегистрировано 0,526 млн новых случаев злокачественных болезней, при этом смертность составила 0,29 млн [2]. В то же время, как в мире, так

и в России от них умирают все меньше, а в нашей стране число умерших от рака снизилось с 2002 по 2012гг на 8,86% [1, 2].

С учетом того, что многие онкологические заболевания на определенной стадии излечимы (например, лимфома Ходжкина) или переходят в длительную ремиссию (рак молочной железы), основные усилия должны быть направлены на снижение числа осложнений химиотерапии. Попытки лечения отдаленных последствий химиолучевой терапии не всегда эффективны и приоритетным становится раннее выявление нежелательных воздействий, проведение профилактических мероприятий и их своевременная коррекция.

Поэтому все более интенсивно изучаются случаи кардиотоксичности препаратов применяемых в онкологии. Лидерство среди них занимают антрациклиновые антибиотики. Высокая противоопухолевая активность этой группы препаратов, во многом объясняет и развитие кардиологических осложнений при их использовании.

В зависимости от скорости развития антрациклин-индуцированной кардиотоксичности ее разделяют на несколько видов [3, 4]:

- острую, развивающуюся менее чем в 1% случаев, которая считается обратимой, но может протекать достаточно тяжело [5];

- остро начавшуюся хроническую прогрессирующую, симптомы которой проявляются у 1,6-2,1% пациентов в момент введения препаратов или в течение первого года;

- поздно начавшуюся прогрессирующую, возникающую у 1,6-2,5% больных через год после окончания лечения;

- отдаленную (поздно начавшуюся), проявляющуюся через 10-30 лет после завершения химиотерапии.

Наибольшее количество случаев сердечно-сосудистых событий, развивающихся после противоопухолевого лечения, описанных в литературе, относятся к той или иной форме хронической антрациклиновой кардиотоксичности. Многие механизмы ее развития к настоящему моменту изучены и продолжают изучаться, однако процессы, которые возникают в миокарде в момент введения антрациклинов — малоизвестны.

В большинстве работ антрациклиновая кардиомиопатия имеет характеристики дилатационной или рестриктивной. При этом у взрослых пациентов ремоделирование сердца чаще носит дилатационный характер, а у пациентов, которые получали лечение в детском возрасте — рестриктивный и дилатационный [3, 6]. В 2007г на нашей кафедре были опубликованы данные об изменениях внутрисердечной гемодинамики у больных с лимфопрлиферативными заболеваниями на фоне проведения химиотерапии с включением антрациклиновых антибиотиков в уме-

ренных дозах. Было показано, что в отдаленном периоде противоопухолевого лечения, отмечается достоверное снижение фракции изгнания (ФИ) левого желудочка (ЛЖ) в пределах нормальных значений, сопровождающееся статистически значимым увеличением конечно-систолического объема ЛЖ (КСО) и его индексированного значения (иКСО), без изменения конечно-диастолического объема (КДО) [7].

В настоящее время нами наблюдаются 3 типа ремоделирования сердца под действием антрациклиновых антибиотиков:

- с маленькой полостью ЛЖ и нормальной ФИ, но с одышкой, небольшими отеками (у большинства таких пациентов в дальнейшем симптомы хронической сердечной недостаточности (ХСН) исчезают);

- больные с большой полостью ЛЖ и низкой ФИ, с типичным течением ХСН;

- самая тяжелая группа пациентов — с маленькой полостью и низкой ФИ, с самым тяжелым течением ХСН [7].

Материал и методы

Нами обследовано 94 пациента с установленным диагнозом лимфома Ходжкина, среди них было 53 женщины, в возрасте 28 (23,0-36,0) лет и 41 мужчина, в возрасте 27 (23,0-39,0) лет. Большинство из них были с II стадией заболевания согласно классификации лимфом Ann. Arbor в модификации Cotswold (1971г) (рис. 1А). Наличие симптомов интоксикации у пациентов (лихорадка, ночная потливость, снижение массы тела более чем на 10% за последние 6 месяцев) было выражено одинаково (рис. 1Б).

Все пациентам проводилась химиотерапия, по схемам ABVD, BEACOPP, CNOP и EA(50)COPP. Доза доксорубина (адриабластина) в схеме BEACOPP составила 200 мг/м², в остальных — 300 мг/м², что значительно ниже пороговой для антрациклиновых антибиотиков (550 мг/м²). Консолидирующая лучевая терапия проведена 50 пациентам.

В комплекс нашего обследования входили: первичный осмотр больного с изучением истории болезни, суточное Холтеровское мониторирование (СХМ) с оценкой variability сердечного ритма (BCP) во временной области и определением длительности скорректированного интервала QT (QTc); эхокардиография (ЭхоКГ) с оценкой систолической и диастолической функции ЛЖ.

СХМ проводилось на регистраторе Shiller MT-100 с использованием программного обеспечения для оценки BCP. Длительность интервала QT оценивалась вручную, вычисление QTc проводился по формуле Баззета. Его оценка проводилась в 6-часовом периоде из 24-часовой записи СХМ, во время которого вводились антрациклины. При этом за удлиненный интервал QTc было принято значение >460 мс. Перед лечением и в отдаленном периоде после лече-

ния интервал QTc и BCP оценивались в то же время суток, что и при введении антрациклинов.

ЭхоКГ-исследование проводилось на аппарате Acuson Sequoia 512 (Simens, ФРГ). В настоящее время проявляется интерес к процессам, происходящим в ЛЖ в первую 1/3 диастолы [8, 9]. Поэтому, помимо стандартного протокола ЭхоКГ оценивалась диастолическая функция ЛЖ с использованием его объемных показателей за первую треть диастолы:

- объем ЛЖ за первую треть диастолы ($V_{1/3}$);
- фракция наполнения (ФН) за первую треть диастолы;
- фракция расслабления (ФР) за первую треть диастолы.

Объем ЛЖ в первой трети диастолы определялся нами следующим образом: продолжительность всей диастолы оценивалась от момента максимальной систолы на ЭхоКГ до зубца R синхронно записываемой ЭКГ, затем определялась временная точка, соответствующая 1/3 диастолы, в момент которой по методу Симпсона определялся объем ЛЖ сердца. ФН определялась как отношение объема ЛЖ за первую 1/3 диастолы к КДО: $ФН = [V_{1/3} / КДО] * 100\%$. ФР рассчитывалась как $ФР = [(V_{1/3} - КСО) / (КДО - КСО)] * 100\%$. При этом данные показатели не коррелировали с КДО или иКДО и были независимы от них.

Всего обследовано 94 пациента. У 24 пациентов удалось проследить динамику ЭхоКГ-показателей до, после первого курса и в отдаленном периоде после окончания химиолучевой терапии (до 6 месяцев). Кроме того, еще 70 больных были обследованы на разных этапах, их данные вместе с показателями упомянутых выше пациентов до лечения (n=18), в момент лечения (n=58) и в отдаленном периоде (n=74) сравнивались как независимые величины.

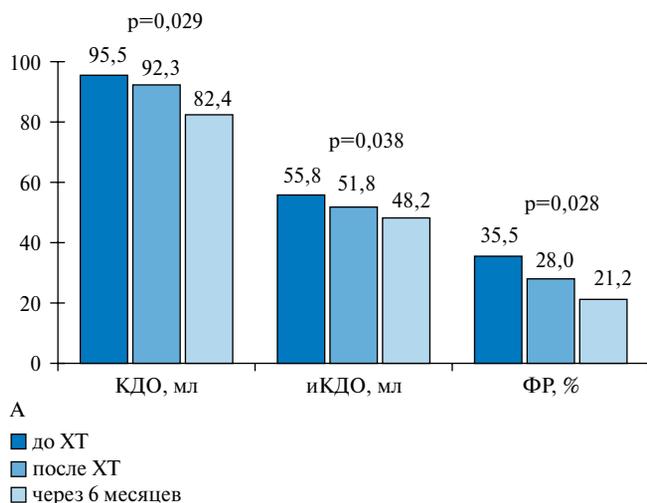


Рис. 2 (А, Б). Динамика показателей ЭхоКГ (КДО, иКДО, ФР) у больных до химиотерапии, после первого курса и через 6 месяцев после ее завершения. **А** — больные с симптомами ХСН. **Б** — больные без симптомов ХСН.

Сокращения: ХТ — химиотерапия.

Статистический анализ в отсутствие нормального распределения проводился с использованием непараметрических методов: при сравнении двух групп независимых величин для оценки статистической значимости использовался метод Манна-Уитни. В сравнении трех или нескольких групп независимых величин применяли метод Краскела-Уоллиса, с последующей попарной оценкой значимости различий по методу Манна-Уитни. При сравнении двух зависимых величин использовали метод Вилкоксона, трех или нескольких зависимых величин — Фридмана-Кендалла в статистике ANOVA. Все данные, если не оговорено, представлены в виде медианы и интерквартильного размаха.

Результаты

Из пациентов, обследованных в динамике, была выделена группа пациентов с симптомами ХСН (в основном на уровне II ФК), возникшими к моменту завершения лечения (n=11). Оказалось то, что у них

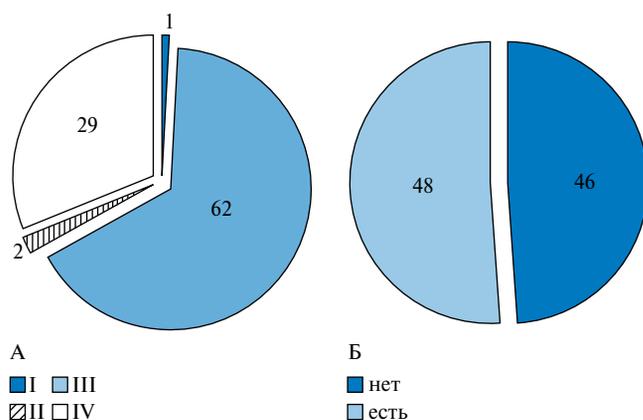
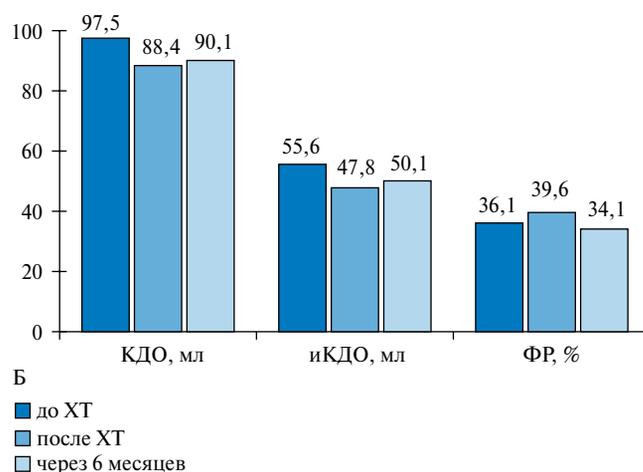


Рис. 1 (А, Б). Распределение пациентов. **А** — распределение пациентов по стадиям заболевания. **Б** — распределение пациентов по наличию симптомов интоксикации.



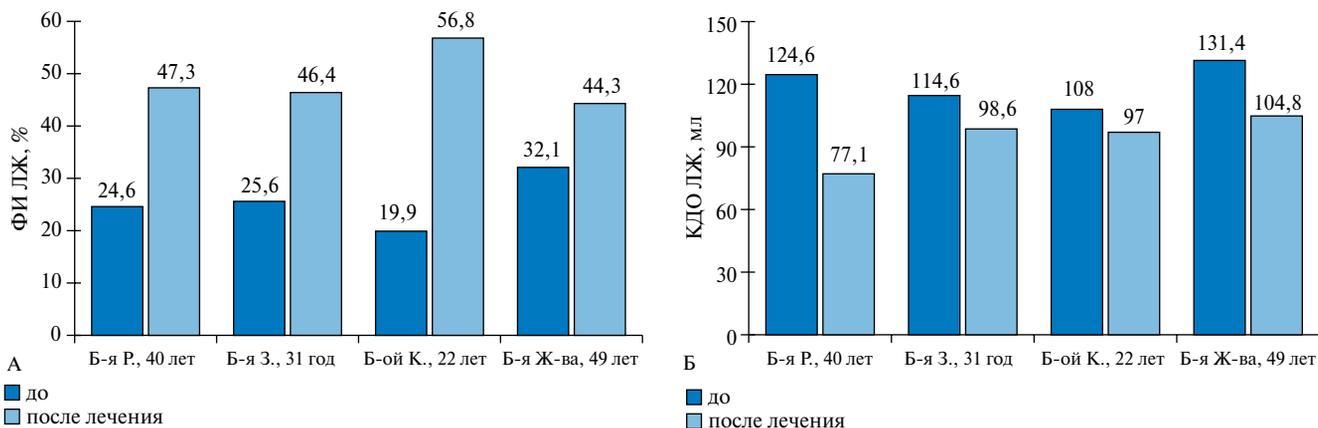


Рис. 3 (А, Б). Динамика показателей ЭхоКГ у 4-х пациентов после лечения антрациклиновой кардиомиопатии. А – динамика ФИ ЛЖ. Б – динамика КДО ЛЖ.

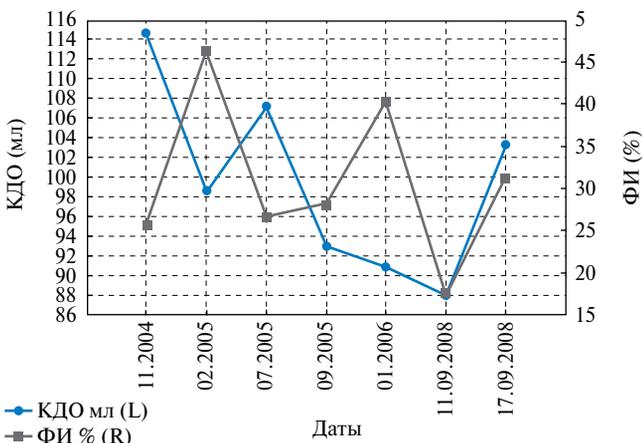


Рис. 4. Динамика показателей ЭхоКГ (КДО ЛЖ и ФИ ЛЖ) у больной З., 31 год, на фоне лечения антрациклиновой кардиомиопатии.

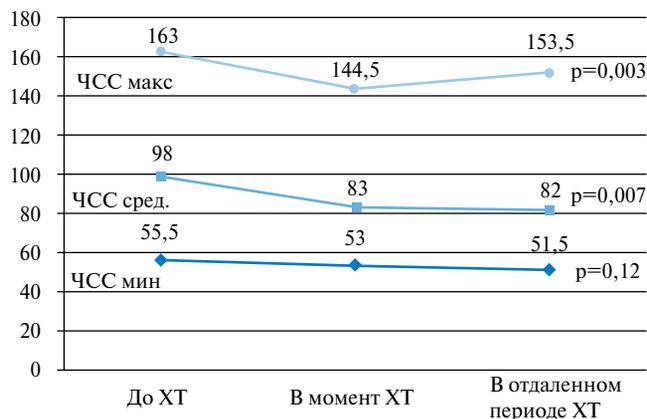


Рис. 5. ЧСС на разных этапах проведения химиотерапии.

отмечалось статистически значимое снижение КДО и иКДО на всем протяжении исследования. У больных без ХСН (n=13) также выявлено снижение этих показателей после первого курса, но в отдаленном периоде происходил возврат этих показателей исходному уровню. Кроме того, у больных с явлениями ХСН отмечалось статистически значимое снижение ФР, тогда как у больных без ХСН этого не отмечено (рис. 2).

У 4 пациентов в дальнейшем развилась клиническая картина тяжелой ХСН с низкой ФИ ЛЖ и маленькой или нормальной полостью ЛЖ. С помощью стандартной терапии ХСН удалось временно достичь приемлемых клинических результатов. При этом, несмотря на небольшие исходные значения КДО, на фоне лечения диуретиками и ингибиторами АПФ произошло еще большее его уменьшение и увеличение ФИ (рис. 3).

Иллюстрацией развития подобного ремоделирования в течение длительного времени служит четырехлетнее наблюдение за одной из этих пациенток, у которой прогрессировало снижение и КДО и ФИ ЛЖ (рис. 4).

По данным 24-часовой записи СХМ у пациентов в момент проведения химиотерапии отмечались следующие изменения: синусовая тахикардия частота сердечных сокращений (ЧСС) >90 уд./мин) — 9 пациен-

тов (15%), наджелудочковая экстрасистолия — 1 пациент (1,7%), желудочковая экстрасистолия — 1 пациент (1,7%), удлинение интервала QTc — 14 пациентов (24,1%). Тяжелые сердечно-сосудистые события развились у 4-х пациентов, что составило 6,9%: 3 пациента — клиническая картина ОИМ, 1 пациент — клиническая картина ОНМК. Данные пациентов с тяжелой клинической картиной острой кардиотоксичности из статистического анализа были исключены.

Самая высокая ЧСС отмечалась до начала химиотерапии, что возможно было связано с эмоциональным фоном. В последующем, в момент проведения химиотерапии, ЧСС снижалась. В отдаленном периоде после окончания химиотерапии отмечено статистически значимое возрастание максимальной ЧСС (рис. 5). Изменения ЧСС на разных этапах химиотерапии могут быть связаны с первичной эффективностью препаратов и их токсическим влиянием в дальнейшем.

До проведения химиотерапии статистически значимых изменений ВСП и показателей внутрисердечной гемодинамики не отмечалось.

В период проведения химиотерапии у 14 из 58 пациентов отмечено удлинение интервала QTc. При этом, у больных с удлиненным интервалом QTc выяв-

Таблица 1

ЧСС в группах больных с различным интервалом QTc во время проведения химиотерапии

Показатели	Группа с QTc <460 мс (n=44)	Группа QTc >460 мс (n=14)	P _{mw}
Минимальная ЧСС (уд./мин)	64 (57-67)	78 (69-80,5)	0,001
Средняя ЧСС (уд./мин)	88,5 (79,5-93,5)	99 (88-107)	0,02

Таблица 2

BCP в группах больных с различным интервалом QTc во время проведения химиотерапии

Показатели	Группа с QTc <460 мс (n=44)	Группа с QTc >460 мс (n=14)	P _{mw}
SDNN, мс	103 (82,5-129)	67,5 (52-85)	0,003
SDNNidx, мс	57 (43-72)	35,5 (25-54)	0,003
rMSSD, мс	32,5 (23-45,5)	19,5 (14,5-32)	0,02
NN50	1973,5 (692,5-4192)	533,5 (257-1355)	0,01
pNN50%	6,2 (2-14,3)	1,4 (0,7-4,5)	0,007
NN100	226,5 (71,5-684,5)	76 (26-162)	0,01
pNN100%	0,7 (0,3-2,3)	0,2 (0,1-0,05)	0,009
NN200	35,5 (15-88,5)	9,5(2,5-29,5)	0,02

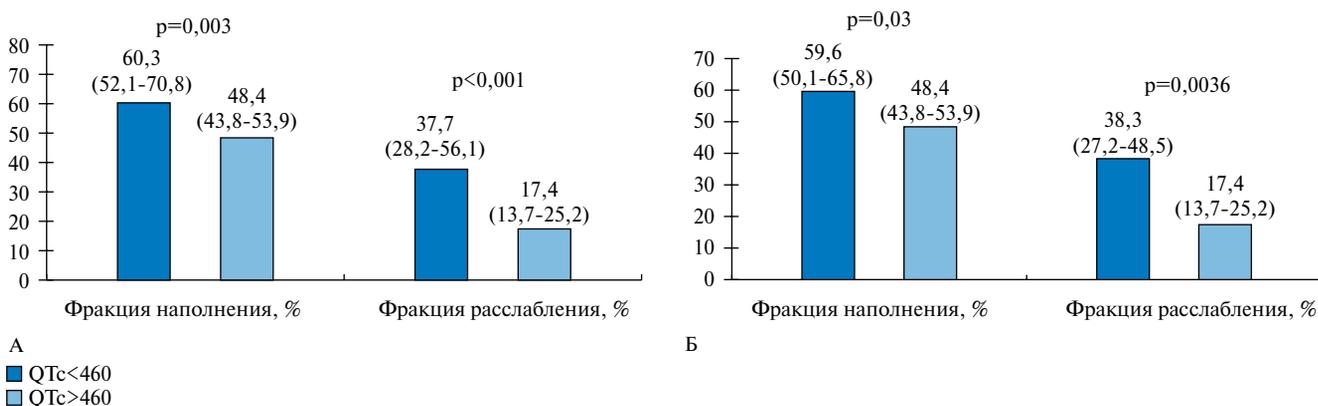


Рис. 6 (А, Б). Показатели фракции наполнения и фракции расслабления в период проведения химиотерапии у больных с нормальным и удлиненным интервалом QTc. А – независимо от значений ЧСС. Б – при ЧСС <100 уд./мин.

лена статистически значимо более высокие показатели минимальной и средней ЧСС (табл. 1).

По-видимому, в группе пациентов с удлиненным интервалом QTc имела место более выраженная активность СНС во время введения химиотерапевтических препаратов. Данное предположение подтверждено снижением показателей ВСР относительно нормальных значений в обеих группах больных, в группе больных с удлиненным интервалом QTc эти показатели оказались еще ниже, чем у больных с нормальным интервалом QTc (табл. 2).

Показательно, что у больных с удлиненным интервалом QTc на фоне введения химиотерапевтических препаратов отмечено статистически значимое снижение ФН и ФР ЛЖ за первую треть диастолы (рис. 6А) в сравнении с группой с нормальным QTc, в то время как обычные показатели импульсного и тканевого Доплера не различались. Для исключения влияния ЧСС на исследуемые

показатели, были проанализированы данные пациентов с ее одинаковыми значениями (18 больных с нормальным QTc и 14 – с удлиненным QTc). При одинаковой ЧСС (<100 в мин) эти различия остались такими же: у пациентов с удлиненным интервалом QTc ФН и ФР были статистически значимо ниже, чем в группе пациентов с нормальным интервалом QTc (рис. 6Б).

В отдаленном периоде после окончания химиотерапии оставалось такое же количество пациентов с удлиненным интервалом QTc, однако отличия в показателях диастолической функции исчезли, из показателей ВСР статистически ниже остался только SDNN.

Обсуждение

Как сказано выше, антрациклиновая кардиомиопатия в разных возрастных группах имеет различные эхокардиографические характеристики. У пациентов, которым химиотерапия проводилась в детском возрасте, в отдаленном

ленном периоде развивается рестриктивная или дилатационная кардиомиопатия, у взрослых пациентов — дилатационная [3, 6]. Нами показано, что у части молодых пациентов после лечения антрациклинами симптомы ХСН появляются на фоне нормального или уменьшенного КДО ЛЖ и скрытой диастолической дисфункции и нормальной ФИ ЛЖ. Значительно реже возникает тяжелая систолическая дисфункция без дилатации ЛЖ.

Изменения в миокарде, определяющие дальнейшее развитие и прогрессирование антрациклиновой кардиотоксичности, по-видимому, происходят именно в момент их введения. В нашем исследовании у пациентов в отдаленном периоде после окончания химиотерапии отмечена тенденция к тахикардии, что вероятно всего связано с преобладанием воздействия СНС на работу сердца. В период проведения химиотерапии признаки ее активизации оказались более выражены у больных с удлинением QTc, что подтверждалось более высокой ЧСС и сниженной ВСР.

В 2006г Калинкина Н.В. описала появление в момент тахикардии ишемических изменений на фоне минимальной физической нагрузки по данным СХМ у 87 из 118 пациентов (73,7%), которые получали антрациклиновые антибиотики в дозах <math>< 550 \text{ мг/м}^2</math>. При этом клинических проявлений ишемии выявлено не было. Кроме того, ею отмечено снижение ВСР именно у этих 87 пациентов [10].

А в 2009г была описана взаимосвязь снижения вольтажа QRS-комплекса, увеличения длительности интервала QTc у больных с лимфопротеративными заболеваниями, которые получали лечение антрациклиновыми антибиотиками в дозах не превышающих пороговые. Авторами показано достоверное удлинение интервала QTc в пределах нормальных значений на фоне химиотерапии и через 6 месяцев после окончания противоопухолевого лечения [11].

Мы попытались оценить изменение интервала QTc и диастолической функции ЛЖ, как предикторов развития тяжелой ХСН у больных непосредственно после лечения антрациклиновыми антибиотиками. Помимо стандартных методик оценки диастолической функции, мы определяли объем ЛЖ, ФН и ФР за первую треть диастолы. У группы больных с удлинением интервалом QTc в момент проведения химиотерапии отмечено статистически значимое снижение двух последних показателей. Вероятнее всего, этот факт говорит об изменениях микрососудистого русла миокарда на фоне введения химиотерапевтических препаратов, что и проявляется скрытой диастолической дисфункцией и удлинением интервала QTc.

В 2005г Исхаков Э.Д. исследовал кардиотоксичность антрациклиновых антибиотиков при лечении пациентов с лимфопротеративными заболеваниями при помощи равновесной радионуклидной вентрикулографии. В исследовании было показано, что у пациентов с лимфопротеративными заболеваниями, в момент проведения химиотерапии происходит снижение фракции наполнения ЛЖ в различные фазы диастолы, наиболее значимо за первую треть [9].

Таким образом, у части больных в момент введения антрациклиновых антибиотиков развивается нестабильность миокарда ЛЖ со скрытой диастолической дисфункцией и преобладанием симпатического воздействия на сердце, что отражается в удлинении интервала QTc и снижении ВСР. Пока остается неясным, чем определяется дальнейшее ремоделирование ЛЖ в отдаленном периоде после терапии антрациклинами у больных с и без ХСН. Учитывая развитие тяжелой дисфункции ЛЖ у части пациентов после полихимиотерапии лимфом, необходимо дальнейшее изучение этих процессов с анализом полиморфизма генов, кодирующих сократительные белки [12].

Литература

1. Stewart B, Wild CP. World Cancer Report 2014. <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>.
2. Kaprin AD, Starinskiy VV, Petrova GV. Malignant neoplasms in Russia in 2012 (morbidity and mortality). М.: FGBI "MNIОI them. P.A. Herzen "Russian Ministry of Health; 2014. Russian (Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность). М.: ФГБУ "МНИОИ им. П.А. Герцена" Минздрава России; 2014).
3. Raj S, Franco VI, Lipshultz SE. Anthracycline-Induced Cardiotoxicity: A Review of Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Curr Treat Options Cardio Med* (2014) 16: 315.
4. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*. 2012. 23 (Suppl 7): vii155-vii166.
5. Gendlin GE, Storozhakov GI, Shuykova KV, et al. Acute cardiovascular events during antitumor drugs treatment: clinical cases. *Clinical oncohematology*. 2011; 4(2): 155-64 Russian (Гендлин Г.Е., Storozhakov Г.И., Шуйкова К.В. и др. Острые сердечно-сосудистые события во время применения противоопухолевых химиопрепаратов: клинические наблюдения. *Клиническая онкогематология*. 2011; 4 (2): 155-64).
6. Douraid KS, Kakil IR. Chemotherapy Induced Cardiomyopathy: Pathogenesis, Monitoring and Management. *J. Clin. Med Res*. 2009; 1(1): 8-12.
7. Emelina EI. The cardiovascular system in patients lymphoproliferative diseases treated with anthracycline antibiotics. Dissertations for the degree of candidate of medical sciences. Moscow. 2007. (Емелина Е.И. Состояние сердечно-сосудистой системы у больных лимфопротеративными заболеваниями, получавших антрациклиновые антибиотики. Дисс. на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Москва. 2007).
8. Satlykova DF. Role of radionuclide 4D-tomoventriculography in a comprehensive assessment of violations of systolic and diastolic function of the heart in patients with heart failure with preserved and reduced left ventricular ejection fraction. Dissertations for the degree of candidate of medical sciences. Moscow. 2014. (Сатлыкова Д.Ф. Роль радионуклидной 4D-томографии в комплексной оценке нарушений систолической и диастолической функции сердца у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной и сниженной фракцией выброса левого желудочка. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Москва. 2014).
9. Iskhakov ID. Radiation diagnostics and monitoring of mediastinal tumor and cytostatic cardiomyopathy at lymphogranulomatosis and lymphosarcoma. Abstract of dissertation for the degree of candidate of medical sciences. Moscow. 2005. (Исхаков И.Д. Лучевая диагностика и мониторинг опухоли средостения и цитостатической кардиомиопатии при лимфогранулематозе и лимфосаркомах. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Москва. 2005).
10. Kalinkina NV. Interconnection of painless myocardial ischemia and heart rate variability in patients receiving cumulative doses of anthracyclines small. *Ukrainian therapeutic journal*. 2006; 4: 27-30. (Калинкина Н.В. Взаимосвязь безболевого ишемии миокарда и вариабельности сердечного ритма у пациентов, получивших малые кумулятивные дозы антрациклинов. *Украинский терапевтический журнал*. 2006; 4: 27-30).
11. Horacek JM, Jakl M, Horackova J, et al. Assessment of anthracycline-induced cardiotoxicity with electrocardiography. *Exp Oncol*. 2009. 31(2): 115-7.
12. Wasielewski M, van Spaendonck-Zwarts KY, Westerink ND, et al. Potential genetic predisposition for anthracycline-associated cardiomyopathy in families with dilated cardiomyopathy. *Open Heart*. 2014. 18; 1(1): e000116.

СТРУКТУРА МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С СИСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА НЕКОРОНАРОГЕННОЙ ЭТИОЛОГИИ

Бахчоян М. Р.¹, Космачева Е. Д.¹, Славинский А. А.¹, Терман Е. А.², Порханов В. А.²

Цель. Определить морфологические изменения миокарда у пациентов с систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) некоронарогенной этиологии.

Материал и методы. Обследовано 96 пациентов. Среди них 80 мужчин и 16 женщин в возрасте от 14 до 66 лет. Период наблюдения — апрель 2010 — август 2014 г. У 81 больного выполнена коронароангиография с целью исключения атеросклеротического поражения коронарных артерий. Девять человек исключены из исследования в связи с наличием гемодинамически значимых стенозов коронарного русла. Остальным пациентам проведена эндомикардиальная биопсия правого желудочка по стандартной методике.

Результаты. Все больные страдали ХСН различной степени выраженности (согласно классификации NYHA): ФК I — 2,83%, ФК II — 16,9%, ФК III — 56,33%, ФК IV — 23,94%. Фракция выброса ЛЖ по данным ЭхоКС составила 20,67±8,10%, левой вентрикулографии — 21,75±8,94%. Исследуемой группе пациентов выполнена биопсия правого желудочка с последующим определением качественного и количественного характера инфильтрата миокарда и его гистоморфологической оценкой. Получены следующие результаты: определенный миокардит — 1,39%, вероятный миокардит — 9,71%, миокардитический кардиосклероз — 6,94%, кардиомиопатия невоспалительного генеза — 38,90%, амилоидоз — 1,39%. В 37,50% случаев фрагменты миокарда были обычного гистологического строения, без признаков текущего воспаления и миоцитонекроза; 4,17% биоптатов были неинформативны в связи со скудным количеством исследуемого материала.

Заключение. Представленные нами данные позволяют судить о нозологической структуре выраженной систолической дисфункции ЛЖ некоронарогенной этиологии на территории Краснодарского края. Учитывая отсутствие в Российской Федерации крупномасштабных эпидемиологических исследований по изучаемой проблеме, необходимо разработать базу данных и внедрить ее в повседневную практику врачей-кардиологов. Подобная

информация может способствовать оптимизации диагностики, этиотропной и патогенетической терапии, а также улучшить прогноз данной группы заболеваний.

Российский кардиологический журнал 2016, 1 (129): 47–50
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-1-47-50>

Ключевые слова: кардиомиопатия, миокардит, эндомикардиальная биопсия, сердечная недостаточность.

¹ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России, Краснодар; ²НИИ ГБУЗ ККБ №1 им. проф. С. В. Очаповского, Краснодар, Россия.

Бахчоян М. Р.* — аспирант кафедры терапии, Космачева Е. Д. — зав. кафедрой терапии, Славинский А. А. — зав. кафедрой патологической анатомии, Терман Е. А. — врач-патологоанатом, Порханов В. А. — главный врач.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
 marbach1988@mail.ru

ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, КМП — кардиомиопатия, ЛЖ — левый желудочек, ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция, ПЖ — правый желудочек, ФВ — фракция выброса, ЭМБ — эндомикардиальная биопсия, ЭхоКС — эхокардиоскопия, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Рукопись получена 30.11.2015

Рецензия получена 03.12.2015

Принята к публикации 10.12.2015

STRUCTURE OF MORPHOLOGICAL CHANGES OF MYOCARDIUM IN NON-CORONARY ORIGIN SYSTOLIC DYSFUNCTION OF THE LEFT VENTRICLE

Bakhchoyan M. R.¹, Kosmacheva E. D.¹, Slavinsky A. A.¹, Terman E. A.², Porkhanov V. A.²

Aim. To assess morphological changes of myocardium in patients with non-coronary origin systolic dysfunction of the left ventricle (LV).

Material and methods. Totally, 96 patients studied. Among the 80 males, 16 females at the age 14–66 y.o. Follow-up duration: April, 2010 — August, 2014. In 81 patient coronary arteriography was done to rule out atherosclerotic lesion of arteries. Nine patients were excluded due to hemodynamically significant stenoses. Others underwent endomyocardial biopsy of the right ventricle.

Results. All patients suffered from various degree CHF (by NYHA): FC I — 2,83%, FC II — 16,9%, FC III — 56,33%, FC IV — 23,94%. By EchoCG the ejection fraction of LV was 20,67±8,10%, by left ventriculography — 21,75±8,94%. The intervention group underwent biopsy of the right ventricle with further qualitative and quantitative study of myocardial infiltrate and its histomorphological assessment. We got following results: definite myocarditis — 1,39%, possible myocarditis — 9,71%, myocarditis cardiosclerosis — 6,94%, non-inflammatory cardiomyopathy — 38,9%, amyloidosis — 1,39%. In 37,5% cases myocardial specimens were of common histological structure, without signs of current inflammation and myocyte

necrosis; 4,17% of specimens were non-informative due to lack of amount for assessment.

Conclusion. The data obtained in the study makes it possible to define nosological structure of severe systolic dysfunction of the LV of non-coronary origin in Krasnodarsky Region. Taken the absence in Russian Federation of any large scale epidemiological studies of the problem, it is necessary to elaborate database and to implement it into routine practice of cardiologists. Such data might improve diagnostics, etiologic and pathogenetic therapy, and improve outcomes of the diseases group.

Russ J Cardiol 2016, 1 (129): 47–50
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-1-47-50>

Key words: cardiomyopathy, myocarditis, endomyocardial biopsy, heart failure.

¹Kuban State Medical University of the Ministry of Health, Krasnodar; ²Research Institute, S. V. Ochapovskiy Regional clinical hospital №1, Krasnodar, Russia.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) характеризуется высокой частотой распространённости среди населения, неблагоприятным прогнозом и исходом. Об этом свидетельствуют данные значи-

тельного числа клинических и эпидемиологических исследований, как в пределах Российской Федерации, так и за рубежом [1]. Несмотря на все современные возможности медикаментозных и хирургических

методов лечения, смертность при данной патологии составляет за 1 год 12%, за 3 года — 36% [2].

В последнее время отмечается неуклонный рост некоронарогенных заболеваний миокарда, большую часть которых составляют кардиомиопатии (КМП). Они являются причиной прогрессирующего снижения систолической функции сердечной мышцы, нарушения системной гемодинамики, метаболических изменений, ухудшения качества жизни пациентов, снижения или полной утраты трудоспособности, и в итоге — смерти пациентов [3].

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) характеризуется постепенным расширением камер сердца, снижением сократительной способности миокарда (фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) <45%, конечно — диастолический размер ЛЖ >117% или фракция укорочения передне-заднего размера ЛЖ <25%), скорректированной по возрасту и площади поверхности тела, и развитием застойной ХСН [4]. Частота заболевания составляет 5–8 случаев на 100000 населения в год и имеет тенденцию к увеличению [5]. Ежегодная летальность в данной группе пациентов колеблется от 10 до 50% [6]. Морфологические критерии данного заболевания достаточно детально изучены. К ним относят неравномерную гипертрофию кардиомиоцитов, многоядерные клетки, гипертрофию, гиперхромную и причудливую форму ядер, кариопикноз, перинуклеарный лизис цитоплазмы за счет уменьшения количества миофибрилл, липофузиноз, миолиз, диффузный и очаговый фиброз, коллапс стромы за счет гибели кардиомиоцитов. Необходимо помнить, что идиопатическая ДКМП является диагнозом исключения [7].

Большую роль среди некоронарогенных заболеваний миокарда по распространенности и тяжести течения занимают миокардиты. Они встречаются в 9–16% случаев у взрослых пациентов с неишемической кардиомиопатией. Эндомиокардиальная биопсия (ЭМБ) является “золотым стандартом” в диагностике данной патологии. Однако только 30% морфологически верифицированных миокардитов прогрессируют с развитием ДКМП, что связывают с плохим прогнозом [8].

Цель исследования: определить морфологические изменения миокарда у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ некоронарогенной этиологии.

Материал и методы

Обследовано 96 пациентов. Среди них 80 мужчин и 16 женщин в возрасте от 14 до 66 лет. Период наблюдения — апрель 2010 — август 2014г.

Критерии включения в исследование: наличие признаков сердечной недостаточности, отсутствие жалоб на типичные ангинозные боли, отсутствие данных за перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе, систолическая дисфункция ЛЖ (ФВ ЛЖ ≤40% по данным ЭхоКС).

У 81 больного выполнена коронароангиография с целью уточнения коронарной анатомии. 9 человек исключены из исследования в связи с наличием гемодинамически значимых стенозов венечных артерий; 72 пациентам проведена эндомиокардиальная биопсия правого желудочка (ПЖ) по стандартной методике.

В процессе обработки и исследования биоптатов миокарда использовались:

- аппарат для гистологической проводки Microm STP-120;
- заливочная станция Microm EC 350-2;
- моторизованный ротационный микротом Microm HM 340e с водопадной системой переноса срезов;
- нагревательный столик MEDITRE OTS 40;
- термостат TC 1/180 СПУ;
- микроскоп Nikon ECLIPS Ni с системой визуализации.

Парафиновые срезы окрашивались гематоксилин-эозином, методом Ван Гизон, Конго-красным.

Проводилось вирусологическое исследование биоптата миокарда методом ПЦР (полимеразно-цепной реакции, n=52). Вирусологический спектр: вирус Эпштейна-Барра, цитомегаловирус, *t. gondii*, *varicella zoster*, вирусы простого герпеса 1, 2, вирус возбудителя ОРВИ, парвовирус В19, полиовирусы, энтеровирусы группы С.

Результаты

Все пациенты страдали ХСН различной степени выраженности (согласно классификации NYHA): ФК I — 2,83%, ФК II — 16,9%, ФК III — 56,33%, ФК IV — 23,94%; ФВ ЛЖ, по данным ЭхоКС, составила 20,67±8,10%, левой вентрикулографии — 21,75±8,94%.

Исследуемой группе больных выполнена биопсия ПЖ с последующим определением качественного и количественного характера инфильтрата миокарда и его гистоморфологической оценкой. Результаты анализа представлены в таблице 1.

У 4,17% больных ЭМБ была неинформативна в связи со скудным количеством исследуемого материала (рис. 1).

При проведении ПЦР-диагностики биоптатов вирусный геном не верифицирован ни у одного больного.

Обсуждение

В настоящее время продолжается поиск новых и попытка усовершенствования ранее известных диагностических алгоритмов кардиомиопатий. С огромной скоростью развиваются иммуногистохимические и молекулярно-генетические методы верификации миокардитов [9–11].

По-прежнему остаются спорными вопросы целесообразности и безопасности биопсии ЛЖ при его

Таблица 1

Гистоморфологическая оценка биоптатов ПЖ

Морфологические особенности инфильтрата миокарда	Заключение	%
Гистоархитектоника миокарда не изменена. На фоне слабо выраженного отека в интерстиции определяются скопления больших групп зрелых лимфоцитов. Кардиомиоциты неравномерно гипертрофированы, ядра неоднородно окрашены. Конго-позитивные массы при окраске Конго красным не определяются. Признаков миоцитонекроза не обнаружено.	Вероятный миокардит*	9,71
Среди пучков неравномерно гипертрофированных кардиомиоцитов в интерстиции имеются диффузные разрастания фиброзной ткани, единичные зрелые лимфоциты. Ядра окрашены неравномерно, отмечается слабый фокальный ядерный полиморфизм.	Миокардитический кардиосклероз*	6,94
Гистоархитектоника миокарда существенно не изменена. Отмечаются участки миоцитонекроза, выраженный отек в интерстиции, на фоне которого визуализируются густые инфильтраты (преимущественно, лимфоцитарные), участки замещения фиброзной тканью. Сохранные кардиомиоциты неравномерно гипертрофированы.	Определенный миокардит*	1,39
Гистоархитектоника миокарда нарушена за счет хаотичного расположения неравномерно гипертрофированных кардиомиоцитов. Ядра полиморфные, неоднородно окрашены. Цитоплазма со слабо выраженной зернистостью. Конго-позитивных масс не обнаружено. Признаков текущего воспаления и миоцитонекроза не выявлено.	Кардиомиопатия невоспалительного генеза	38,90
Фрагменты миокарда обычного гистологического строения без признаков текущего воспаления и миоцитонекроза.	Миокард без признаков патологических изменений	37,50
Между мышечными волокнами миокарда обнаружены обширные поля амилоида при окраске конго красным.	Амилоидоз	1,39

Примечание: * — диагноз миокардита выставлен на основании Марбургской классификации с учетом дополнений рабочей группы Европейского общества кардиологов по заболеваниям миокарда и перикарда (2013г, [8]).

изолированном поражении или невозможности проведения исследования миокарда ПЖ. Chimenti С et Frustaci А в ходе проведенного ретроспективного анализа осложнений (1983-2010гг), обосновали относительную безопасность биопсии ЛЖ [12]. Однако, учитывая отсутствие должной доказательной базы, данная процедура в настоящее время не рекомендуется как стандарт диагностики кардиомиопатий. Ведутся работы по разработке новых методик выполнения манипуляции с использованием безоболочного проводникового катетера для снижения рисков возможных осложнений [13]. Разработка и внедрение в медицинскую практику новых информативных методов диагностики, в том числе морфологических, позволят более дифференцированно подходить к терапии этих пациентов.

В Российской Федерации крупномасштабные исследования, определяющие распространенность некоронарогенных заболеваний миокарда среди населения, никогда не проводились. Были лишь одноцентровые, включающие небольшое количество пациентов. Однако, данные регистра ДКМП, в котором приняли участие 20 регионов страны (в том числе г. Краснодар), отражают эпидемиологическую ситуацию по изучаемой проблеме в целом и свидетельствует о назревшей необходимости установления единых стандартов диагностики и улучшения качества медицинской помощи больным КМП [14].

Заключение

Представленные нами данные позволяют судить о нозологической структуре выраженной систоличе-

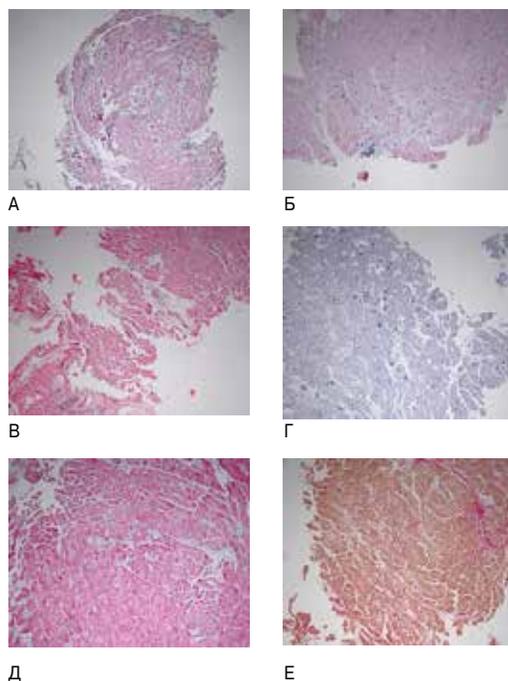


Рис. 1. Морфологические изменения, выявленные по данным ЭМБ. А-Д: окраска гематоксилином и эозином: А — определенный миокардит, Б — вероятный миокардит, В — постмиокардитический кардиосклероз, Г — кардиомиопатия невоспалительного генеза, Д — сохранная гистоархитектоника миокарда, x100, Е — окраска по Ван Гизон: постмиокардитический кардиосклероз, x100.

ской дисфункции ЛЖ некоронарогенной этиологии на территории Краснодарского края. У 38,90% больных сердечная недостаточность обусловлена КМП невоспалительного генеза. Второе место по частоте

встречаемости занимают пациенты, у которых при наличии снижения ФВ ЛЖ <40% патологических изменений миокарда не выявлено. На наш взгляд, эта группа вызывает особый интерес и требует более детального диагностического поиска для определения дифференцированного подхода к терапии. На долю миокардитов (острая и хроническая формы) приходится 18,04%. Вклад остальных нозологий в общую структуру заболеваемости минимальный.

Безусловно, требуется дальнейшее накопление материала для клинического выявления возможно более узкой группы больных, которым необходимо проводить биопсию. Необходимо разработать всероссийскую базу данных и внедрить ее в повседневную практику врачей-кардиологов. Подобная информация может способствовать оптимизации диагностики, этиотропной и патогенетической терапии, а также улучшить прогноз заболевания.

Литература

1. National guidelines of the Company cardiovascular failure of the Russian Society of Cardiology and the Russian Scientific Medical Society of physicians for the diagnosis and treatment of chronic heart failure (fourth revision). Heart failure, fourth revision 2013; 14, 7 (81). p. 94. Russian (Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Сердечная недостаточность, 2013; 14, 7 (81). с. 94).
2. Belenkov YN, Mareev VY. Treatment of heart failure in the 21st century: the achievement, issues and lessons of evidence-based medicine. Cardiology 2008; 48 (2): 6-16 Russian (Беленков Ю. Н. Мареев В. Ю. Лечение сердечной недостаточности в 21 веке: достижение, вопросы и уроки доказательной медицины. Кардиология 2008; 48 (2): 6-16).
3. Govorin AV. Noncoronary myocardial damage. Nauka, 2014. p. 448. Russian (Говорин А. В. Некоронарогенные поражения миокарда. Новосибирск: Наука, 2014. с. 448).
4. Henry WL, Gardin JM, Ware JH. Echocardiographic measurements in normal subjects from infancy to old age. Circulation 1980; 62: 1054-61.
5. Hare J. The dilated restrictive cardiomyopathies. Braunwald: Braunwald's Heart Disease, 2008. p. 1739-62.
6. Levy WC, Mozaffarian D, Linker D. The Seattle heart failure model: prediction of survival in heart failure. Circulation. 2006; 113: 1424.
7. Kogan EA, Blagova OV. Myocardial biopsy in the differential diagnosis of the syndrome nosology DCM: clinical and morphological study. Clinical and Experimental Surgery. Journal named after acad. BV Petrovsky. 2014; 1: 42-53. Russian (Коган Е. А., Благова О. В. Биопсия миокарда в дифференциальной нозологической диагностике синдрома ДКМП: клинико-морфологическое исследование. Клини. и эксперимент. хир. Журн. им. акад. Б. В. Петровского. 2014; 1: 42-53).
8. Saforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, et al. European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Current state of knowledge on etiology, 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.
9. Moiseeva OM, Mitrofanova LB, Pakhomov AB, et al. Controversial issues in diagnosis of myocarditis. Heart: journal for practitioners, 2010; 9 (4): 234-41. Russian (Моисеева О. М., Митрофанова Л. Б., Пахомов А. В. и др. Спорные вопросы диагностики миокардитов. Сердце: журнал для практикующих врачей, 2010; 9 (4): 234-41).
10. Runov AL, Korchakova EV, Kashevskaya DA, et al. Selection of reference genes for transcription analysis of myocarditis. Cytology. 2015; 57, 3: 212-7. Russian (Рунов А. Л., Курчакова Е. В., Хашцевская Д. А., и др. Выбор референтных генов для анализа транскрипции при миокардите. Цитология. 2015; 57, 3: 212-7).
11. Antonova TV, Zhevnerova NS. Viral myocarditis: etiology and pathogenesis, diagnostic challenges. Journal of Infectology 2013; 5, 2: 13-21. Russian (Антонова Т. В., Жевнерова Н. С. Вирусные миокардиты: этиология и патогенез, проблемы диагностики. Журнал инфектологии 2013; 5, 2: 13-21).
12. Chimenti C, Frustaci A. Contribution and risks of left ventricular endomyocardial biopsy in patients with cardiomyopathies: a retrospective study over a 28-year period. Circulation. 2013; 128(14): 1531-41. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.13.001414.
13. Bagur R, Bertrand OF, Béliveau P, et al. Feasibility of using a sheathless guiding catheter for left ventricular endomyocardial biopsy performed by transradial approach. J Invasive Cardiol. 2014; 26(12): E161-3.
14. Tereshenko SN, Alaeva EN, Narusov OYu, et al. Prevalence and diagnosis of dilated cardiomyopathy according to the Russian register. Cardiology 2002; 7: 67-72 Russian (Терешенко С. Н., Алаева Е. Н., Нарусов О. Ю. и др. Распространенность и диагностика дилатационной кардиомиопатии по данным Российского регистра. Кардиология 2012; 7: 67-72).

Научная сессия молодых исследователей

Необходимо подать статью с результатами исследований (по любому из направлений работы конференции) и короткое резюме о себе (до 250 слов) на почту samagacardio@micspartner.ru.

Рекомендуемая структура работы: вступление, цель, материалы и методы, результаты, обсуждение, заключение (объемом до 4 страниц). Короткие тезисы работы с аналогичной структурой также необходимо подать на сайте www.samagacardio.ru в разделе — тезисы.

Лучшие работы будут представлены на модерлируемой постерной сессии.

Научная сессия “Редкие клинические случаи”

Для участия необходимо подать тезисы с описанием клинического случая (объем до 500 слов). Реко-

мендуемая структура: вступление, описание случая, обсуждение, заключение по применению в клинической практике. Лучшие клинические случаи будут отобраны для представления на модерлируемой постерной сессии.

Впервые планируется проведение сессии студентов медицинских вузов!

Необходимо подать тезисы с результатами исследований (по любому из направлений работы конференции) и короткое резюме о себе (до 250 слов) на почту samagacardio@micspartner.ru. Рекомендуемая структура тезисов: вступление, цель, материалы и методы, результаты, обсуждение, заключение (объемом до 1 страницы). Лучшие работы будут представлены на модерлируемой постерной сессии.

ВЛИЯНИЕ ОБРАЗА ЖИЗНИ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: ЧТО ДОЛЖЕН УЧИТЫВАТЬ ВРАЧ?

Тарловская Е. И.¹, Козиолова Н. А.², Чесникова А. И.³

В статье представлен обзор данных касающихся влияния продуктов питания, лекарственных растений, алкоголя и курения на эффективность и безопасность лекарственных препаратов. Показано, что крайне нежелателен одновременный прием лекарственных средств и фитопрепаратов, которые разнонаправленно влияют на метаболизм лекарств в организме человека. Употребление алкоголя, в зависимости от длительности и интенсивности, также различно влияет на эффективность лекарственных средств. Компоненты табачного дыма значительно снижают эффективность многих лекарственных препаратов, активируя систему цитохромов. При выборе лекарственных средств следует отдавать предпочтение препаратам, имеющим минимальное лекарственное и пищевое взаимодействие.

Российский кардиологический журнал 2016, 1 (129): 51–59

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-1-51-59>

Ключевые слова: пищевое взаимодействие, лекарственные растения, алкоголь, табакокурение, валсартан, розувастатин, клопидогрель.

¹ГБОУ ВПО Нижегородская государственная медицинская академия, Нижний Новгород; ²ГБОУ ВПО Пермский государственный медицинский университет

им. акад. Е. А. Вагнера, Пермь; ³ГБОУ ВПО Ростовский государственный медицинский университет, Ростов, Россия.

Тарловская Е. И.* — д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней, Козиолова Н. А. — д.м.н., профессор, главный внештатный терапевт МЗ Пермского края, зав. кафедрой внутренних болезней, Чесникова А. И. — д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней с основами физиотерапии №1.

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

АГ — артериальная гипертония, АДГ — алкогольдегидрогеназа, АСК — ацетилсалициловая кислота, ОЖ — образ жизни, ЛП — лекарственные препараты, ЛС — лекарственные средства, СД — сахарный диабет, FDA — Food and Drug Administration.

Рукопись получена 14.12.2015

Рецензия получена 16.12.2015

Принята к публикации 23.12.2015

THE INFLUENCE OF LIFESTYLE ON THE EFFICACY AND SAFETY OF MEDICATIONS IN CARDIOLOGICAL PRACTICE: WHAT SHALL PHYSICIAN BE AWARE OF?

Tarlovskaya E. I.¹, Koziołova N. A.², Chesnikova A. I.³

The article provides an overview of the data on the influence of food, herbs, alcohol and smoking on the efficacy and safety of drug treatments. It is shown, that strictly implausible is to take drug treatments and fitomedicines at the same time, those influencing metabolism in opposite ways. Alcohol consumption, depending on duration and intensity, also influences the effectiveness of drugs. The compounds of tobacco smoke significantly decrease the effectiveness of many medications, activating cytochrome systems. While choosing the medications, it is important to prefer those drugs having minimum interactions with food as with drugs.

Russ J Cardiol 2016, 1 (129): 51–59

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-1-51-59>

Key words: food interaction, herbs, alcohol, tobacco smoking, valsartan, rosuvastatin, clopidogrel.

¹Nizhny Novgorod State Medical Academy of the Ministry of Health, Nizhny Novgorod; ²Wagner E. A. Perm State Medical University of the Ministry of Health, Perm; ³Rostov State Medical University of the Ministry of Health, Rostov-na-Donu, Russia.

В России, как и в других странах, много пациентов, склонных к самолечению препаратами лекарственных растений, к систематическому табакокурению, употребляющих алкоголь одновременно с приемом лекарств. Эффективное и безопасное лечение таких пациентов является непростой задачей. Практическому врачу приходится принимать во внимание, что факторы образа жизни (ОЖ) (продукты питания, курение, алкоголь, фитопрепараты) способны также влиять на фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных препаратов (ЛП). В одном из последних Кокрановских обзоров, посвященных влиянию ОЖ на эффективность лечения артериальной гипертонии (АГ), эксперты утверждают, что “в клинических исследованиях по тактике ведения больных АГ (в том числе в испытаниях лекарственных

средств) необходимо выяснять преимущества и риски взаимодействия “лекарство-образ жизни”, поддерживать приоритет модификации образа жизни...” [1].

По данным Food and Drug Administration (FDA), существует как минимум 200 наименований ЛП, на эффективность или токсичность которых влияет пища. Проблема взаимодействия лекарственных средств (ЛС) с пищей далека от окончательного решения, но проблему эту необходимо решать, информируя практикующих врачей о том, что есть взаимодействия с пищевыми продуктами, которые надо учитывать. Назначая лекарственную терапию, врач должен обязательно оговаривать режим питания больного с целью снижения риска таких взаимодействий. У многих людей есть ошибочное представление, что, будучи натуральными, все травы и про-

Таблица 1
Влияние продуктов питания на СУР3А4 (60% ЛП)

Чем ниже биодоступность субстрата, тем выше его концентрация в крови при ингибировании СУР3А4 и выше риск негативных реакций	Ингибитор (повышение концентрации)	Индуктор (снижение концентрации)
Очень низкая биодоступность (<10%) Ловастатин, Симвастатин	Грейпфрутовый сок	Зверобой Мед
Низкая биодоступность (10-30%) Аторвастатин, Фелодипин, Пропафенон, Верапамил	Клюквенный сок Горький апельсин Зеленый чай (кишечник)	Женьшень Зеленый чай (печень) Ревень
Средняя биодоступность (30-70%) Лозартан, Амлодарон, Дилтиазем, Нифедипин, Силденафил, Диазепам	Кофе (кофестол) Одуванчик Петрушка Черный перец	Ревень тунгуский
Высокая биодоступность (>70%) Амлодипин, Дексаметазон, Хинидин, Варфарин, Клопидогрель	Гинкго Красный клевер Элеутерококк Лимонник Ромашка аптечная Соя Фенхель	

Таблица 2
Влияние продуктов питания на СУР2С9 до 20% ЛП

Субстраты, на которые осуществляется воздействие	Ингибитор (повышение концентрации)	Индуктор (снижение концентрации)
Кандесартан	Расторопша	
Ирбесартан	Горький апельсин	
Лозартан	Одуванчик	
Варфарин	Гинкго	
Флувастатин	Красный клевер	
НПВС (диклофенак, ибупрофен, напроксен)	Элеутерококк Гранатовый сок Клюквенный сок Дерева китайская Лимонник	

Таблица 3
Влияние продуктов питания на СУР1А2

Субстраты, на которые осуществляется воздействие	Ингибитор (повышение концентрации)	Индуктор (снижение концентрации)
Варфарин	Грейпфрутовый сок	Полициклические ароматические
Верапамил	Расторопша	гидрокарбонаты
Пропафенон	Горький апельсин	(шашлык)
Пропранолол	Одуванчик	Хорошо
Кофеин	Гинкго	прожаренное
Теofilлин	Красный клевер	мясо
Арбидол	Элеутерококк	Брокколи
Афобазол	Лимонник	Брюссельская
Клопидогрель	Ромашка аптечная Шалфей	капуста Зверобой (женщины) Финик китайский

дукты безопасны, но это не так. Очень часто травы и еда могут взаимодействовать с лекарствами и, как результат, наблюдаются серьезные нежелательные эффекты. В конце XX века фитотерапия стала господствующей тенденцией во всем мире. Однако, не надо забывать, что растительные ЛС — это смеси больше чем одного активного ингредиента. Множество фармакологически активных компонентов увеличивает вероятность взаимодействий. Следовательно, вероятность лекарственных взаимодействий фитопрепаратов теоретически выше, чем лекарственные взаимодействия обычного ЛП, потому что синтетические лекарства обычно содержат единственный активный ингредиент [2].

В настоящее время растет озабоченность экспертов ВОЗ по поводу эффективности, безопасности и контроля фитотерапии. Указывается на ряд серьезных проблем [3].

- Недоказанные терапевтические эффекты;
- Суммация токсичности в сборах;
- Взаимодействие химических веществ в растительных ЛП друг с другом и с лекарствами;
- Несовместимость с пациентом, связанная с возрастом, полом, генетическим фоном и состоянием печени и почек;
- Трудность в стандартизации процедуры контроля за качеством;
- Включение ЛП с растительными компонентами без раскрытия.

Травы и лекарства могут взаимодействовать или фармакокинетическим или фармакодинамическим путем. Фармакодинамическое взаимодействие может быть прямым и косвенным. Пример прямого взаимодействия на уровне специфических молекул-мишеней: варфарин и витамин К - содержащие продукты — шпинат, салат, капуста, редька, репа, брюссельская капуста, брокколи, спаржа. Если пациент получает варфарин, то употребление этих продуктов может привести к снижению эффекта ЛП. Примером косвенного фармакодинамического взаимодействия является снижение эффекта антигипертензивных ЛС при одновременном употреблении продуктов с большим содержанием поваренной соли: колбасы, ветчины, мясных и рыбных консервов [4].

Преобладающий механизм фармакокинетического взаимодействия — влияние на систему цитохромов P450. Ферменты цитохрома P450, участвующие в метаболизме лекарств в организме человека, представлены в основном в печени. Тем не менее, они также присутствуют в кишечнике (как тонком, так и толстом), в легких и в головном мозге. Система цитохрома P450 может усваивать практически любой органический ксенобиотик. Продукты питания, алкоголь, фитопрепараты, курение могут увеличивать или уменьшать активность одного или нескольких ферментов системы цитохромов P450, что изменяет скорость, с которой ЛС разлагается и выводится из организма. Это может работать в обоих направлениях [2].

Когда повышается активность цитохромов, метаболизм ЛП ускоряется и происходит снижение его

Таблица 4

Влияние ЛС на CYP2C19

Субстраты, на которые осуществляется воздействие	Ингибитор (повышение концентрации)	Индуктор (снижение концентрации)
Варфарин Клопидогрель (пролекарство)	Лимонник Снижение образования активного метаболита	Зверобой Повышение образования активного метаболита

Таблица 5

Влияние ЛС на CYP3A2

Субстраты, на которые осуществляется воздействие	Ингибитор (повышение концентрации)	Индуктор (снижение концентрации)
Никардипин Верапамил	Мед из рода <i>Rhododendron</i>	Гинкго билоба

Таблица 6

Влияние продуктов питания и лекарственных растений на Р-гликопротеин

Препараты-субстраты	Продукты-индукторы (снижение концентрации)	Продукты-ингибиторы (повышение концентрации)
Телмисартан Верапамил Дилтиазем Амиодарон Ловастатин Дигоксин	Зверобой	Апельсиновый сок (красные апельсины) Грейпфрутовый сок Черный перец Мандариновый сок

эффективной концентрации. Если продукты питания ингибируют активность цитохромов, то метаболизм ЛП замедляется и возрастает его концентрация в крови, что может привести к острой передозировке. Цитохромы CYP1, CYP2, CYP3 и CYP4 являются наиболее важными для метаболизма ЛП; CYP3A4 является наиболее распространенным в организме и, как известно, метаболизирует до 60% ЛС [2].

Многие продукты питания и лекарственные растения влияют на активность цитохрома CYP3A4 (табл. 1), CYP2C9 (табл. 2), CYP1A2 (табл. 3), CYP2C19 (табл. 4), CYP3A2 (табл. 5) [2, 4, 5].

Другой важный механизм — ингибирование Р-гликопротеина — транспортера, который переносит ЛП от энтероцита назад к просвету пищеварительного тракта, что приводит к повышению концентрации ЛП или индукция Р-гликопротеина, что ускоряет выведение ЛП из организма и обеспечивает быстрое снижение его концентрации в крови [2, 6]. Продукты питания и лекарственные растения также могут влиять на активность системы Р-гликопротеина (табл. 6) [5-7].

Таким образом, когда речь идет о пациентах, принимающих ЛП, возникает вопрос: лекарственные



ЗДОРОВЫЕ сосуды
здоровое **СЕРДЦЕ**



Достижение в ОДИН ШАГ целевого уровня ХС ЛНП у 82% больных с гиперхолестеринемией – на стартовой дозе 10 мг¹



Выраженный липидмодулирующий эффект – снижает ХС ЛНП и, при этом, повышает ХС ЛВП эффективнее других статинов¹



реклама

1. Jones P.H. et al. // Am J Cardiol 2003;93:152-160.
Информация для специалистов. Обязательно ознакомьтесь с полной инструкцией по применению препарата.
РУ № ЛП-002213. RU.R05.15.11.03
ООО «АКТАВИС» 119017, г. Москва, ул. Б. Ордынка, д. 40, стр. 4,
тел.: (495) 644-44-14, www.actavis.ru

Таблица 7

Метаболизм статинов через систему цитохромов P450

	Симвастатин	Ловастатин	Аторвастатин	Флувастатин	Розувастатин	Правастатин
Основная система цитохромов	3A4	3A4	3A4	2C9	2C9	3A4

Примечание: из инструкции по медицинскому применению РОЗАРТ: *Метаболизм.* Биотрансформируется в печени в небольшой степени (около 10%), являясь непрофильным субстратом для изоферментов системы цитохрома P450. Основным изоферментом, участвующим в метаболизме розувастатина, является CYP2C9. *Выведение.* Около 90% дозы розувастатина выводится в неизменном виде.

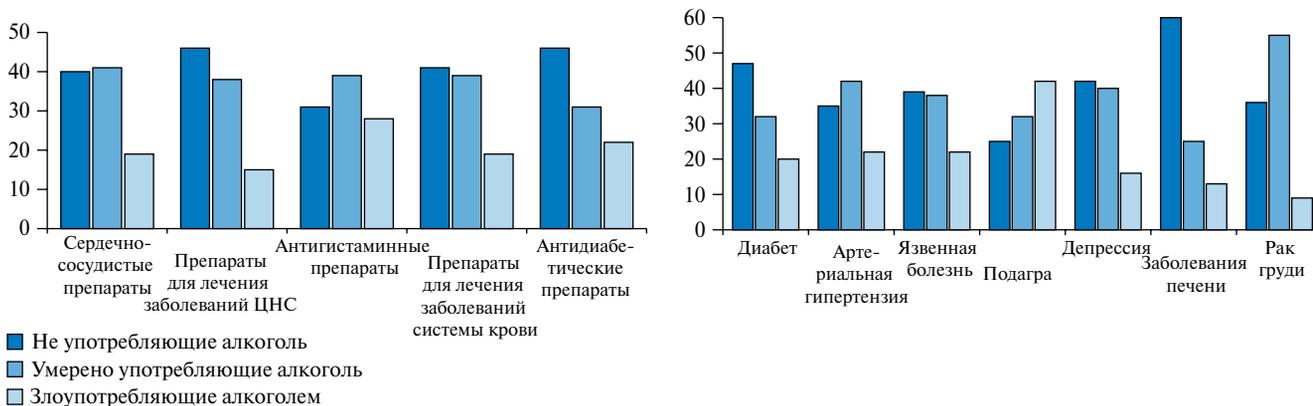


Рис. 1. Употребление алкоголя и прием лекарственных препаратов (N=3,815).

растения в этой ситуации помощь или проблема? Как минимум 30% больных, длительно получающих ЛС, дополнительно самостоятельно принимают фитопрепараты, но только 20% из них сообщают об этом своему лечащему врачу. До 70% пациентов, применяющих фитотерапию, не информированы о возможных побочных реакциях, о взаимодействиях с лекарствами. Серьезные побочные эффекты при этом возникают в 16% случаев, но точной информации о частоте и характере взаимодействий ЛС с фитопрепаратами нет [4].

Практический врач должен знать, что как минимум 80 трав имеют клинически значимые взаимодействия с лекарствами. Например, антикоагулянты/антиагреганты (варфарин, аспирин) вовлечены в клинически значимые взаимодействия с более чем 30 травами и растительными продуктами. Наибольшее влияние на метаболизм антикоагулянтов и антиагрегантов оказывают зверобой, чеснок, имбирь, гинкго, грейпфрут, женьшень. Эксперты считают, что прием этих трав должен быть прекращен за 2 недели перед оперативным лечением [8, 9]. При одновременном приеме ЛП гинкго, чеснока с варфарином или с аспирином/клопидогрелем возможно избыточное повышение концентраций ЛП в крови и возникновение кровотечений. Напротив, совместный прием женьшеня или зверобоя с варфарином способствует снижению концентрации варфарина и повышению риска тромботических осложнений [10, 11].

Китайские врачи предупреждают, что пациенты, принимающие антиагреганты и антикоагулянты

не должны использовать китайские травяные сборы для ССЗ, так как при этом значительно повышается риск кровотечений. Большинство фармакодинамических взаимодействий в таких ситуациях были связаны с добавкой гвоздики, кошачьего когтя и имбиря, которые ингибируют циклооксигеназу-1 и тромбоксансинтетазу [12].

Предусмотреть вариант влияния продуктов питания и растительных препаратов на эффективность и безопасность лекарств очень сложно. Для пациентов, практикующих самолечение с помощью лекарственных растений, наиболее целесообразны препараты наименее склонные к взаимодействию. Например, среди статинов – это флувастатин и розувастатин, при этом, только 10% розувастатина, метаболизируется через систему цитохромов, но не CYP3A4, а CYP2C9, а 90% выводится в неизменном виде (табл. 7) [13], что обуславливает минимальный риск взаимодействия с различными лекарственными травами. Среди сартанов только два препарата не имеют клинически значимых лекарственных взаимодействий – валсартан и эпросартан [14]. Другие сартаны, например лозартан – метаболизируется CYP3A4. Различные ингибиторы CYP3A4 (табл. 1) могут способствовать значимому повышению концентрации лозартана в плазме крови. Кандесартан, ирбесартан и лозартан также метаболизируются CYP2C9 (табл. 2), продукты питания и лекарственные травы – ингибиторы CYP2C9 могут способствовать повышению концентраций сартанов в плазме крови и избыточной гипотонии, делая клинический эффект непредсказуемым.

Таблица 8

Механизм и результат взаимодействия алкоголя с лекарственными препаратами

Лекарственные средства	Механизм взаимодействия	Результат взаимодействия
Непрямые антикоагулянты	Нарушение метаболизма лекарственных средств	Высокий риск развития сильных кровотечений и кровоизлияний в органы и ткани
Сердечные гликозиды		Усиление токсического воздействия непосредственно на сердечную мышцу
Органические нитраты β-адреноблокаторы Симпатолитики (резерпин)	Синергизм по фармакологическому действию	Резкое усиление гипотензивного эффекта (вплоть до коллапса)
Антиагреганты (ацетилсалициловая кислота)	Синергизм по побочному действию	Повышение ulcerогенности, усиление склонности к желудочно-кишечным кровотечениям
Транквилизаторы Клофелин Метилдопа		Ослабление гипотензивного действия, резкое усиление угнетающего действия алкоголя на ЦНС (вплоть до развития коматозного состояния)

Примечание: адаптировано из Лукьянчук В. Д., Шпулина О. А. Взаимодействие алкоголя и сердечно-сосудистых препаратов. Рациональная фармакотерапия, 2006; 1: 28-34.

Очень часто пациенты, принимающие ЛП, употребляют алкоголь. Так, из 869 пациентов, которые постоянно принимали лекарства, 348 (40,0%) совмещали прием лекарства с алкоголем. Чуть больше, чем 20% пациентов принимали лекарства, имеющие клинически значимое взаимодействие с алкоголем. Более трети этих пациентов не помнили рекомендации, что необходимо избегать алкоголя [15]. В другом исследовании было показано, что 60% пожилых пациентов одновременно принимают ЛП и систематически употребляют алкоголь. Причем, каждый пятый сочетал алкоголь с антикоагулянтами, антитромбоцитарными и сердечно-сосудистыми ЛП, 16% сочетали алкоголь с антидепрессантами (рис. 1) [16]. Среднее количество ЛП, которое принимали пациенты, употребляющие алкоголь, составляло 4,2 [17].

Когда алкоголь потребляется в небольшом количестве, он метаболизируется в желудке под действием фермента алкогольдегидрогеназы (АДГ). Женщины имеют более низкие уровни АДГ по сравнению с мужчинами и пожилые люди имеют более низкие уровни этого фермента по сравнению с молодыми людьми. Большая часть оставшегося спирта затем всасывается в системный кровоток из желудочно-кишечного тракта, преимущественно из желудка и верхней части тонкой кишки. Это поглощение происходит медленно из желудка, но быстро из верхней части тонкой кишки. После того, как алкоголь всасывается, он транспортируется в печень через воротную вену и часть спирта метаболизируется в течение этого начального прохождения через печень. Остальная часть спирта покидает печень, поступает в системный кровоток и распределяется по всему организму. В конце концов, алкоголь транспортируется обратно в печень и метаболизируется там [18].

Алкоголь, обладая известной биологической активностью, способен взаимодействовать со многими сердечно-сосудистыми ЛП, в частности с гипотензивными, антиангинальными, антиаритмическими, антиатеросклеротическими и цереброваскулярными средствами. В абсолютном большинстве случаев взаимодействие алкоголя и ЛС указанных фармакологических групп приводит к неблагоприятным последствиям — а именно, к нежелательному изменению фармакотерапевтической эффективности ЛП, усилению их побочного и токсического действия [15, 19, 20].

Важно заметить, что на характер взаимодействия этанола с ЛП влияет интенсивность и продолжительность употребления большими количествами алкоголя. Многие ЛП биотрансформируются в печени при участии тех же ферментов, которые метаболизируют этиловый спирт, и, таким образом, могут вступать с ним в субстратную конкуренцию [18]. При этом алкоголь имеет конкурентное преимущество, так как поступает в организм в гораздо большем количестве. Хроническое употребление алкоголя ведет к увеличению выработки метаболизирующих его ферментов. Следовательно, биотрансформации может под-

вергаться не только большее количество алкоголя, но и других ЛС, в метаболизме которых задействованы эти же ферменты, особенно в случае отсутствия спирта в крови. Таким образом, при систематическом употреблении алкоголя возможно снижение концентраций ЛП в плазме крови. Например, Limas CJ, et al. зафиксировали отсутствие положительного инотропного эффекта при применении ЛП наперстянки у алкоголиков [21]. Характер взаимодействия алкоголя и ЛС варьирует у людей, пьющих редко, пьющих много и часто, и у лиц, ранее страдавших алкоголизмом, но воздерживающихся на данный момент (табл. 8) [1, 19]. Например, однократный прием этилового спирта может усилить эффекты дизопирамида. В то же время установлено, что при хроническом алкоголизме эффекты дизопирамида исчезают из-за резкого усиления его метаболизма вследствие систематической алкогольной индукции ферментов [20]. Исследование взаимодействия с алкоголем амиодарона проводили на модели адреналин — индуцированной аритмии у крыс при однократном и многократном введении этанола. Установлено, что маленькие дозы этилового спирта значимо не влияли на антиаритмическое

Таблица 9

Сравнительная фармакокинетика сартанов и метаболизм в печени

Препараты	БД, %	Связь с белками, %	T _{max} , ч	T _{1/2} , ч	Метаболизм, %	Экскреция, %	
						печень	почки
Лозартан	33	99	1-2	2 (6-7)	+ с участием цитохрома P450 (E3174*)	65	35
Валсартан	23	94-97	2-4	6-7	Нет клинически значимых ЛВ	70	30
Ирбесартан	60-80	96	1,5-2	11-15	+20% с участием цитохрома P450	>75	20
Эпросартан	13	98	1-2	5-9	Нет клинически значимых ЛВ	70	30
Кандесартан	42	>99	4	9	+100% с участием цитохрома P450 (CV11974*)	68	33
Телмисартан	42-58	>98	0,5-1	24	+12%	>98	<1

действие амиодарона, в то время как большие дозы и более длительное употребление спирта уменьшало концентрацию ЛП в крови [22].

В отношении механизма взаимодействия алкоголя и ацетилсалициловой кислоты (АСК), установлено, что алкоголь мягко подавляет продукцию тромбоксанов и усиливает антиагрегантный эффект АСК. При этом выявлено дозозависимое потенцирование действия АСК этанолом [22]. Метаболизм варфарина также зависит от алкоголя. Использование варфарина вместе с алкоголем может подвергать пациентов более высокому риску серьезных кровотечений, особенно при падениях. Однако потребление алкоголя может привести как к опасно высокому эффекту варфарина, так и к недостаточному эффекту, в зависимости от варианта употребления алкоголя [17].

Нестероидные противовоспалительные ЛП в сочетании с алкоголем могут значительно увеличить риск желудочно-кишечных кровотечений у пациентов [16]. Употребление алкоголя больными с сахарным диабетом (СД), принимающими гипогликемические средства, может увеличить риск развития гипогликемии. Алкоголь может усиливать влияние метформина на метаболизм лактата, что иногда приводит к лактоацидозу, особенно при острой алкогольной интоксикации [17].

Все эти данные подчеркивают важность обучения пациентов, чтобы они понимали потенциальные риски, связанные с употреблением алкоголя и ЛП. Практикующим врачам следует также быть в курсе потенциальных взаимодействий и предупреждать об этом пациентов, чтобы минимизировать риск для них [16].

Кроме того, очень важным негативным аспектом постоянного употребления алкоголя является то, что это значительно затрудняет прекращение курения и повышает риск рецидива табакокурения более чем в 2 раза (ОШ: 2,11, 95% ДИ: 1,13-3,93, p=0,02) [23].

Смертность среди курильщиков в 2-3 раза выше, чем среди лиц, которые никогда не курили. Большая часть этой избыточной смертности, как полагают, объясняется 21-м из распространенных заболеваний, которые были официально признаны связанными с курением [24]. Это 12 локализаций рака, 6 категорий сердечно-сосудистых заболеваний, СД 1 и 2 типа, хронические обструктивные заболевания легких и некоторые типы пневмоний. Кроме того, курение снижает приверженность к лечению пациентов, принимающих, например, антигипертензивные, онкологические ЛП и антидепрессанты [25].

С другой стороны, сами компоненты табачного дыма могут влиять на эффективность и безопасность ЛП. Листья табака содержат до 300 химических веществ. Табачный дым представляет собой гетерогенный аэрозоль с размером частиц 0,2-0,5 мкм, в состав которого входит более 4000 компонентов, а не только никотин. К ним относятся фармакологически активные вещества, а также вещества, обладающие цитотоксическими, мутагенными и канцерогенными свойствами [26, 27]. Компоненты табачного дыма влияют на эффективность и безопасность ЛС на фармакокинетическом уровне — за счет влияния на всасывание ЛП, их связь с белками, метаболизм и элиминацию, а также на фармакодинамическом уровне — за счет воздействия отдельных компонентов табачного дыма и, прежде всего, никотина на физиологические процессы организма, с одной стороны, и за счет изменения реактивности органов-мишеней у курящих — с другой. Известно, что никотин может как потенцировать эффект ЛС, так и оказывать антагонистическое воздействие на их эффективность, приводить к развитию побочных эффектов [27].

Полициклические ароматические углеводороды являются одними из основных канцерогенов, найденных в табачном дыме, а также мощными индукторами печеночных цитохромов: P450, изоферментов 1A1, 1A2

ВСЬ МИР ДЛЯ ВАШЕГО СЕРДЦА!

и, возможно, 2E1 [28]. Компоненты табачного дыма, которые являются индукторами цитохрома CYP1A2 и дифосфатуридин-глюкуронозила, ускоряют метаболизм многих ЛП: варфарина, верапамила, пропafenона, флекаинида, мексилетина, пропранолола, нитратов, инсулина, кофеина, арбидола, афобазола, эстрогенов. Это приводит к снижению концентраций ЛП в крови и снижению их эффективности [29]. Для курящих, которые принимают эти ЛП, могут потребоваться более высокие дозы, чем для некурящих, что увеличивает риск побочных эффектов. И, наоборот, при отказе от курения для курильщика может потребоваться снижение дозы лекарства, взаимодействующего с компонентами табачного дыма [27, 28]. Считается, что потребность в инсулине у курильщиков, страдающих СД, выше на 15-20%, а при длительном анамнезе и высокой интенсивности курения этот показатель доходит до 30% [29].

Таким образом, табакокурение ускоряет метаболизм различных ЛП. Максимальная индукция достигается при курении 7-10 сигарет в день, и индукционный эффект полностью изменяется через 10 дней после прекращения курения. Взаимодействие с компонентами табачного дыма обуславливает потребности в более высоких дозах лекарств. Это влечет за собой риск передозировки и побочных эффектов при отказе от курения, даже при переключении на другие продукты никотина [29]. Это необходимо учитывать, например, при поступлении в стационар. В этом случае может потребоваться снижение дозы ЛП.

Когда назначается лечение пациенту, который не может перестать курить, который употребляет алкоголь, целесообразно выбирать ЛП минимально склонные к лекарственному и пищевому взаимодействию и сохраняющие высокую эффективность у этой более угрожаемой по сердечно-сосудистой смертности категории пациентов. Например, в классе сартанов два ЛП не имеют клинически значимых взаимодействий: валсартан и эпросартан (табл. 9). Кроме этого, валсартан, в отличие от лозартана, сохраняет высокую эффективность у курящих больных АГ высокого риска и предупреждает развитие инфарктов, инсультов и сердечно-сосудистой смертности одинаково эффективно у курящих и некурящих больных [30, 31]. В классе статинов минимальное лекарственное взаимодействие имеет розувастатин [32]. Что касается антитромбоцитарных ЛП, то в инструкции к аспирину-кардио отмечено, что одновременное назначение аспирина в высоких дозах может ослаблять действие других ЛС (при необходимости одновременного назначения аспирина с перечисленными ЛП следует рассмотреть вопрос о необходимости коррекции дозы перечисленных ниже средств). Это, например, любые диуретики, при совместном применении которых с аспирином в высоких дозах отмечается снижение скорости клубочковой фильтрации в результате снижения синтеза простагландинов в почках. Также это касается ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, при сов-



- **КЛОПИДОГРЕЛ** в монотерапии на **14,9%** эффективнее Аспирина снижает риск развития повторных атеротромботических событий (инфаркт миокарда, ишемический инсульт) и сердечно-сосудистой смерти у больных ИБС¹
- **КЛОПИДОГРЕЛ** в составе двойной антиагрегантной терапии на **28%** эффективнее монотерапии Аспирином снижает риск развития инсульта у больных с фибрилляцией предсердий, которые не могут принимать антикоагулянты^{2,3}
- **КЛОПИДОГРЕЛ** в отличие от Аспирина имеет лучший профиль безопасности со стороны желудочно-кишечного тракта⁴



1. Peter A. Ringleb et al//American Association 2004; 35:528-532. 2. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ//Российский кардиологический журнал №4; 2012 3. Effect of Clopidogrel Added to Aspirin in patient with Arterial Fibrillation// N Engl J Med 2009; 360:2066-76 4. CAPRIE Steering Committee//Lancet 1996; 348: 1329-39



Валз

валсартан

Валз Н

валсартан/гидрохлоротиазид



- В** Высокая антигипертензивная эффективность^{1,2}
- В** Доказанная органопротекция¹
- В** Улучшение прогноза жизни больных АГ¹



1. Карпов Ю.А., Гендлин Г.Е. // Атмосфера. Новости кардиологии. 2012, 2:27-31.
2. Марцевич С.Ю. и соавт. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2012, 8(1): 17-22.

местном применении с которыми высоких доз аспирина отмечается дозозависимое снижение скорости клубочковой фильтрации в результате ингибирования синтеза простагландинов, обладающих сосудорасширяющим действием и, соответственно, ослабление гипотензивного действия ЛП. Напротив, в инструкции к ЛП клопидогрель указано, что в клинических исследованиях не было выявлено клинически значимого нежелательного взаимодействия клопидогреля с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, диуретиками, β -адреноблокаторами, блокаторами медленных кальциевых каналов, гиполипидемическими средствами, коронарными вазодилататорами.

Кроме того, есть данные, что курение уменьшает эффективность аспирина. Обнаружена существенная ассоциация между резистентностью к аспирину и курением (ОР 11,47, 95% ДИ: 6,69-18,63, $p < 0,0001$) [33]. В субанализе исследования CHARISMA были показаны преимущества клопидогреля (в комбинированной терапии) в сравнении с аспирином у курящих больных высокого сердечно-сосудистого риска [34]. Дополнительные преимущества применения клопидогреля в сравнении с аспирином у курящих больных ишемической болезнью сердца были показаны также в субанализе исследования CAPRIE. Частота развития инфаркта миокарда, инсульта и сердечно-сосудистой смерти у курящих больных ишемической болезнью сердца, получающих клопидогрель, была ниже на 24%, чем у пациентов, получающих аспирин [35]. Такой благоприятный эффект клопидогреля в отношении прогноза у курильщиков особенно важен, поскольку, как известно и показано в анализе результатов CAPRIE, частота развития ИМ, инсульта и других ишемических событий у курильщиков выше на 24% при 95% ДИ от 1,08 до 1,42 ($p < 0,001$) выше, чем у никогда не куривших больных, и на 32% при 95% ДИ от 1,18 до 1,47 ($p < 0,001$) выше чем у отказавшихся от курения. Следует также отметить, что в данном анализе у курильщиков при приеме клопидогреля по сравнению с аспирином не отмечено увеличения риска кровотечений, которое можно было бы ожидать, предполагая взаимодействия клопидогреля с метаболитами никотина [36, 37]. По результатам метаанализа, включающего данные о 74489 пациентах, эффективность клопидогреля у курящих больных значимо выше в сравнении с аспирином при первичной и вторичной профилактике [38]. С позиций фармакокинетики превалирующий эффект клопидогреля у курильщиков объясняется тем, что метаболиты никотина индуцируют в печени цитохром 1A2 системы P450, который ускоряет конверсию клопидогреля в активный метаболит [39].

Что же делать, чтобы уменьшить взаимодействие лекарств с продуктами питания, лекарственными растениями и компонентами табачного дыма? Прежде всего — внимательно читать инструкцию к ЛП. Кроме того, необходимо подробно расспрашивать пациента о фитотерапии и пищевых привычках, употреблении алкоголя

и курении. Надо предупредить пациента о том, что фитотерапия, алкоголь и курение негативно влияют на эффективность и безопасность ЛП. При выборе ЛП внутри класса наиболее целесообразно предпочитать лекарство с минимальными наклонностями к лекарственному и пищевому взаимодействию.

Так, оптимальным сочетанием высокой гиполипидемической эффективности и минимального риска взаимодействия со многими лекарственными сборами является розувастатин. Клопидогрель подтвердил свою большую эффективность и безопасность в сравнении с аспирином и у курящих больных с ИБС, что делает его препаратом выбора у этой более уязвимой по риску сердечно-сосудистой смертности категории больных. Среди сартанов минимальным риском лекарственного и пище-

вого взаимодействия и высокой эффективностью у курильщиков с АГ, ИБС и ХСН обладает валсартан, что делает его препаратом выбора у широкого круга кардиологических больных.

В условиях реальной клинической практики часто приходится обсуждать вопросы экономии денежных средств при помощи широкого использования качественных генерических препаратов. Препараты Розарт (розувастатин), Лопирел (клопидогрель), Валз и Валз Н (валсартан ± гидрохлоротиазид) фармацевтической компании Актавис отвечают всем требованиям, принятым в странах с эффективной контрольно-разрешительной системой [40], что позволяет сделать терапию кардиологического больного не только более эффективной и безопасной, но и доступной для широкого круга пациентов.

Литература

- Wilson DE, Van Vlack T, Schievink BP. Lifestyle factors in hypertension drug research: systematic analysis of articles in a leading cochrane report. *Int J Hyperten* 2014; <http://dx.doi.org/10.1155/2014/835716>.
- Hussain MS. Patient counseling about herbal-drug interactions. *Afr J Tradit Complement Altern Med*. 2011;8.
- Simaan JA. Phytotherapy that doctors have to know. *J Med Liban*. 2009 October-December; 57 (4): 215-7.
- Clinical pharmacology: textbook for high schools. Ed. Kukes VG. 4th edition. 2009. 1056 p. Russian (Клиническая фармакология: учебник для вузов. В.Г. Кукес. 4-е издание. 2009. 1056 с).
- Jáuregui-Garrido B, Jáuregui-Lobera I. Interactions between antiarrhythmic drugs and food *Nutr. Hosp*. 2012; 275 Sept.-Oct.
- Tashenova AI. The transport system of P glycoprotein and pharmacokinetics of drugs. *Biomedicine* 2010; 4: 24-32. Russian (Ташенова А.И., Транспортная система гликопротеина P и фармакокинетика лекарственных средств. *Биомедицина*, 2010; 4: 24-32).
- Kiani J, Imam SZ. Medicinal importance of grapefruit juice and its interaction with various drugs *Nutr J*. 2007; 6: 33.
- Roland PD, Nergard CS. A ginkgo of a bilob- effect, by-effects and interactions of drugs *Tidsskr Also Laegeforen*. 2012 on April 30; 132 (8): 956-9.
- Ulbricht C, Chao W, Costa D, et al. Clinical evidence of herb-drug interactions: a systematic review by the natural standard research collaboration. *Curr Drug Metab* 2008 Dec; 9(10): 1063-120.
- Izzo AA, Ernst E. Interactions between medicinal herbs and drugs: the updated systematic review. *Drugs*. 2009; 69 (13): 1777-98.
- Chen W, Serag ES, Sneed KB, et al. Clinical grass interactions from usual drugs: from molecules to diseases. *Med Chem flew*. 2011; 18 (31): 4836-50.
- Tsai HH, Lin HW, Lu YH, et al. A review of potential harmful interactions between anticoagulant/antiplatelet agents and Chinese herbal medicines. *PLoS One*. 2013 May 9; 8(5): e64255.
- SemenovaAE, Sergiyenko IV. Farmacological view on tatin therapy. *Atheroscleroz i dyslipidemii*, 2013; 2: 4-18. Russian (Семенова А.Е., Сергиенко И.В. Фармакологические аспекты терапии статинами. *Атеросклероз и дислипидемии*, 2013; 2: 4-18).
- Drug interactions checker. http://www.drugs.com/drug_interactions.html. Дата обращения 26.12.15.
- Brown RL, Dimond AR, Hulisz D, et al. Pharmacoepidemiology of potential alcohol-prescription drug interactions among primary care patients with alcohol-use disorders. *J Am Pharm Assoc* 2007 Mar-Apr; 47(2): 135-9.
- Cousins G, Galvin R, Flood M, et al. Potential for alcohol and drug interactions in older adults: evidence from the Irish longitudinal study on ageing. *BMC Geriatr*. 2014; Apr 27; 14: 57.
- Immonen S, Valvanne J, Pitkälä KH. The prevalence of potential alcohol-drug interactions in older adults. *Scand J Prim Health Care* 2013; Jun; 31(2): 73-8.
- Moore AA, Whiteman EJ, Ward KT. Risks of combined alcohol/medication use in older adults. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2007; Mar; 5(1): 64-74.
- Lukyanchuk VD, Shipulina OA. Interaction between alcohol and cardiovascular drugs *Rational drug therapy* 2006; 1:28-34. Russian (Лукьянчук В.Д., Шпулина О.А. Взаимодействие алкоголя и кардиоваскулярных препаратов *Рациональная фармакотерапия* 2006; 1: 28-34).
- Belyakov KV. Interaction of alcohol with drugs. *Consilium provisorum* 2005; 5(3): 23-27. Russian (Беляков К.В. Взаимодействие алкоголя с лекарственными препаратами. *Consilium provisorum* 2005; 5(3): 23-27).
- Limas CJ, Guinha NH, Lekagul O, et al. Impaired left ventricular function in alcoholic cirrhosis with ascites. Ineffectiveness of ouabain. *Circulation* 1974; 49: 755-60.
- Alomar MJ. Factors affecting the development of adverse drug reactions (Review article). *Saudi Pharm J*. 2014 Apr; 22(2): 83-94.
- Koçak ND, Eren A, Boğa S, et al. Relapse Rate and Factors Related to Relapse in a 1-Year Follow-Up of Subjects Participating in a Smoking Cessation Program. *Respir Care*. 2015 Dec; 60(12): 1796-803.
- Carter BD, Abnet CC, Feskanich D, et al. Smoking and mortality—beyond established causes. *N Engl J Med*. 2015; 372: 631-40.
- Sherman BW, Lynch WD. The association of smoking with medical treatment adherence in the workforce of a large employer. *Abstract Metrics Get Permission* 2014; 8: 477-86.
- Lukina YV. Drugs and smoking. *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2005; 1: 31-6. Russian (Лукина Ю.В. Лекарственные препараты и курение. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2005; 1: 31-6).
- Leonova MV. The effect of Smoking on the effectiveness of cardiovascular drugs. *Consilium Medicum* 2013; 15(1): 50-5. Russian (Леонова М.В. Влияние курения на эффективность кардиоваскулярных препаратов. *Consilium Medicum* 2013; 15(1): 50-5).
- Kroon LA. Drug interactions with smoking. *Am J Health Syst Pharm*. 2007; 64(18): 1917-21.
- Molden E, Spigset O. Tobacco smoking and drug interactions *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2009; 129(7): 632-3.
- Reims HM, Oparil S, Kjeldsen S, et al. Losartan benefits over atenolol in non-smoking hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: The LIFE Study. *Blood Pressure* 2004; 13: 376-84.
- Zanchetti A, Julius S, Kjeldsen S, et al. Outcomes in subgroups of hypertensive patients treated with regimens based on valsartan and amlodipine: an analysis of findings from the VALUE trial. *J Hypertens* 2006; 24: 2163-68.
- Gotto AM, Toth PP. Comprehensive management of high risk cardiovascular patients. *Crc Press* 2007. [PI detail-document #280405//Pharmacist's letter -Prescriber's letter. Data; april 2012].
- Mirkhel A, Peyster E, Sundeen J, et al. Frequency of aspirin resistance in a community hospital. *Am J Cardiol*. 2006; 98(5): 577-9.
- Berger JS, Bhatt DL, Steinhilb SR, et al. Smoking, clopidogrel, and mortality in patients with established cardiovascular disease. *Circulation* 2009; 120: 2337-44.
- Ferreiro JL, Bhatt DL, Ueno M, et al. Impact of smoking on long-term outcomes in patients with atherosclerotic vascular disease treated with aspirin or clopidogrel: insights from the CAPRIE trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63(8): 769-77.
- Gurbel PA, et al. Clopidogrel efficacy and cigarette smoking status. *JAMA* 2012;307:2495-6.
- Berger JS, et al. Smoking, Clopidogrel, and mortality in patients with established cardiovascular disease. *Circulation* 2009; 120: 2337-44.
- Gagne JJ, Bykov K, Choudhry NK, et al. Effect of smoking on comparative efficacy of antiplatelet agents: systematic review, meta-analysis, and indirect comparison. *BMJ*. 2013; 347: f5307. doi: 10.1136/bmj.f5307.
- Riksen NP. Clopidogrel cannot yet be exclusively for smokers. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2014; 158: A7359.
- Tarlovskaya EI, Koziovala NA, Chesnikova AI. An issue of drug interaction in cardiological practice: what shall physician be aware of? *Russ J Cardiol*. 2015; (12): 91-101. Russian (Тарловская Е.И., Козиолова Н.А., Чесникова А.И. Проблема лекарственного взаимодействия в кардиологической практике: что должен учитывать врач? *Российский кардиологический журнал*. 2015; (12): 91-101).

ОЦЕНКА РИСКА ПЕРИОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ С ПОМОЩЬЮ СИСТЕМЫ VERIFYNOW ARU® У ПАЦИЕНТОВ, ПОДВЕРГШИХСЯ АОРТО-КОРОНАРНОМУ ШУНТИРОВАНИЮ НА ФОНЕ ПРОЛОНГИРОВАННОЙ АСПИРИНОТЕРАПИИ

Кривошапова К. Е.^{1,2}, Алтарев С. С.¹, Груздева О. В.¹, Плотников Г. П.¹, Барбараш О. Л.^{1,2}

Цель. В предоперационном периоде коронарного шунтирования (КШ) определить диагностическую значимость оценки функциональной активности тромбоцитов с помощью системы VerifyNow ARU® в выявлении пациентов высокого геморрагического и ишемического риска на фоне пролонгированной аспиринотерапии.

Материал и методы. В исследование было включено 32 пациента, которые готовились к проведению плановых первичных операций коронарного шунтирования. В периоперационном периоде все пациенты получали ацетилсалициловую кислоту в дозе 75-100 мг в сутки. Функция тромбоцитов оценивалась за 3 суток до хирургического вмешательства с помощью системы VerifyNow ARU® (Accumetrics, США).

Результаты. В зависимости от уровня ARU все пациенты были разделены на две группы. В первую группу (1), которая составила 11 человек, вошли пациенты с самым высоким уровнем антиагрегантного эффекта от аспирина, во вторую группу (2) вошли все остальные пациенты. Среднее значение теста VerifyNow по всей выборке, в группах 1 и 2 составило, соответственно, 505,9±87,3, 425,2±21,7 и 548,2±78,2 ARU. Группы сравнения были сопоставимы по клинико-anamnestической характеристике. По показателям интраоперационной кровопотери (509,1±30,2 мл в первой группе против 515,8±50,1 мл во второй группе, $p=0,30$) и послеоперационной кровопотери (отделяемое по дренажам в течение 6 часов составило 115,9±42,2 мл в первой группе, против 111,8±38,5 мл во второй группе, $p=0,87$; отделяемое по дренажам в течение 12 часов 188,6±83,9 мл в первой группе, против 187,4±93,0 мл, соответственно, $p=0,89$; отделяемое по дренажам в течение 24 часов — 218,2±110,2 мл против 253,6±142,6 мл, соответственно, $p=0,70$) группы сравнения не отличались. При проведении корреляционного анализа была получена тенденция связи уровня реактивности тромбоцитов с кровопотерей в течение первых шести часов после операции ($p=0,09$). Эти данные были подтверждены результатами линейного регрессионного анализа, показавшего наличие отрицательной связи между объемом кровопотери и результатами VerifyNow-теста. У пяти пациентов (15,6%) послеоперационный период осложнился нестабильностью коронарного кровотока и развитием инфаркта миокарда, подтвержденного динамикой маркеров повреждения миокарда. Все пять пациентов относились к группе второго и третьего терциля VerifyNow, в группе нижнего терциля VerifyNow периоперационных коронарных событий зафиксировано не было ($p=0,14$).

Заключение. Результаты проведенного анализа демонстрируют, что оценка функциональной активности тромбоцитов с помощью системы VerifyNow

может использоваться в качестве лабораторного критерия для прогнозирования объема послеоперационной кровопотери и периоперационных ишемических событий при проведении операций КШ на фоне пролонгированной аспиринотерапии.

Российский кардиологический журнал 2016, 1 (129): 60–67
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-1-60-67>

Ключевые слова: пролонгированная аспиринотерапия, периоперационные осложнения, аорто-коронарное шунтирование, система VerifyNow ARU®.

¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; ²ГБОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия, Кемерово, Россия.

Кривошапова К. Е. — лаборант-исследователь лаборатории патологии кровообращения, аспирант кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, Алтарев С. С. — к.м.н., с.н.с. лаборатории реабилитации отдела мультифокального атеросклероза, Груздева О. В.* — к.м.н., зав. лабораторией исследований гомеостаза отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, Плотников Г. П. — д.м.н., в.н.с., Барбараш О. Л. — д.м.н., профессор, директор, зав. кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
gruzov@cardio.kem.ru

КШ — коронарное шунтирование, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, АСК — ацетилсалициловая кислота, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ИК — искусственное кровообращение, ЭКГ — электрокардиограмма, ЛВГА — левая внутренняя грудная артерия, АДФ — аденозиндифосфат, EACTS — the European Association for Cardio-Thoracic Surgery, ESC — the European Society of Cardiology, ISMICS — the International Society for Minimally Invasive Cardiothoracic Surgery, ACC — the American College of Cardiology, AHA — American Heart Association, ISMICS — the International Society for Minimally Invasive Cardiothoracic Surgery.

Рукопись получена 14.12.2015
Рецензия получена 16.12.2015
Принята к публикации 23.12.2015

ASSESSMENT OF THE PERIOPERATION RISK WITH VERIFYNOW ARU® TOOL IN PATIENTS AFTER CORONARY BYPASS ON PROLONGED ASPIRIN TREATMENT

Krivoshapova K. E.^{1,2}, Altarev S. S.¹, Gruzdeva O. V.¹, Plotnikov G. P.¹, Barbarash O. L.^{1,2}

Aim. During perioperation time of coronary bypass grafting (CBG) to evaluate diagnostical significance of platelet functional activity by the system VerifyNow ARU® in assessment of high hemorrhagic and ischemia risk patients on prolonged aspirin treatment.

Material and methods. Totally, 32 patients included, that were preparing for planned primary operation of CBG. In perioperation time all patients were taking acetylsalicylic acid 75-100 mg/day. Platelet function was assessed in 3 days before surgical intervention with VerifyNow ARU® (Accumetrics, USA).

Results. Depending on the ARU level, all patients were selected into two groups. First group (1), consisted of 11 patients, included those with the highest antiplatelet effect of aspirin, the second (2) included all the rest. Mean value of VerifyNow among all selection, in groups 1 and 2 was, respectively, 505,9±87,3, 425,2±21,7 and 548,2±78,2 ARU. Comparison groups were comparable in clinical and anamnestical

properties. By the values of intraoperation blood loss (509,1±30,2 mL in the 1st group versus 515,8±50,1 mL in the second, $p=0,30$) and postoperation blood loss (drainage flow during 6 hours was 115,9±42,2 mL in the 1st group vs. 111,8±38,5 mL in the 2nd, $p=0,87$; during 12 hours 188,6±83,9 mL in 1st vs. 187,4±93,0 mL, resp., $p=0,89$; during 24 hours — 218,2±110,2 mL vs. 253,6±142,6 mL, resp., $p=0,70$) comparison groups did not differ. In correlation assessment there was tendency found of the platelets reactivity level with 6-hour blood loss ($p=0,09$). This data was confirmed by the results of linear regression analysis, that showed negative correlation of blood loss volume and VerifyNow results. In five patients (15,6%) postoperation period complicated with coronary flow instability and development of myocardial infarction, confirmed by dynamics of myocardial damage markers. All five patients were in the second and third terciles of VerifyNow, in lower tercile of VerifyNow there were no any perioperational coronary events ($p=0,14$).

Conclusion. Results of the analysis demonstrate that the assessment of functional activity of platelets by VerifyNow assay can be applied as laboratory criteria for prediction of postoperation blood loss and perioperation ischemia events in CBG operations at the background of prolonged aspirin therapy.

Russ J Cardiol 2016, 1 (129): 60–67

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-1-60-67>

Заболеваемость ишемической болезнью сердца (ИБС) неуклонно растёт, что способствует увеличению потребности в инвазивных лечебных мероприятиях, в том числе операциях коронарного шунтирования (КШ). В России за 2013г данный вид операции был выполнен более чем 35 тысяч пациентам [1].

Известно, что КШ предназначено для снижения кратко- и долгосрочного риска инфаркта миокарда (ИМ) и смерти, а также направлено на улучшение качества жизни пациентов. Однако, несмотря на значительное улучшение результатов КШ за последние годы, по-прежнему существует риск развития периоперационных осложнений, в том числе летального исхода. Наибольшее внимание, как практикующих врачей, так и научных исследований привлекает свойственный пациенту КШ высокий риск развития геморрагических и ишемических событий [2].

В настоящее время основным способом первичной и вторичной профилактики cerebro- и кардиоваскулярных заболеваний является проведение пролонгированной антитромбоцитарной терапии [3–5], которая у пациентов подвергающихся КШ может сопровождаться увеличением объема кровопотери и потребности в проведении гемотрансфузий. Следуя желанию снизить риск развития геморрагических осложнений большинство хирургов ратуют за необходимость отмены антиагрегантов за 5–7 сут. по операции, однако это закономерно повышает риск развития ишемических событий как в предоперационном, так и в интра- и раннем послеоперационном периоде. В связи с этим появилась необходимость стратификации пациентов в группы риска (ишемического и геморрагического) в зависимости от выраженности ингибирования функции тромбоцитов на фоне приема антитромбоцитарных препаратов, что позволит индивидуализировать тактику реваскуляризирующих процедур, ускорить процесс принятия решения о необходимости хирургического вмешательства и спрогнозировать возможные исходы и осложнения.

Существует множество методов оценки функции тромбоцитов. “Золотым стандартом” оценки тромбоцитарной реакции на ацетилсалициловую кислоту (АСК) является определение уровня тромбоксана V_2 в сыворотке, полученной из образца цельной крови, в которой сформировался тромб [6]. Широко распространено изучение функции тромбоцитов с помощью классической световой трансмиссионной (оптиче-

Key words: prolonged aspirin therapy, perioperation complications, aortic-coronary bypass grafting, system VerifyNow ARU®.

¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo;

²Kemerovo State Medical Academy of the Ministry of Health, Kemerovo, Russia.

ской) агрегометрии с различными индукторами агрегации тромбоцитов, которая проводится в богатой тромбоцитами плазме, однако данные относительно взаимосвязи результатов проведения этого метода исследования с послеоперационной кровопотерей противоречивы, а сама диагностическая процедура не доступна в круглосуточном режиме и длительна по времени. Как альтернатива, были разработаны способы “прикроватной” (point-of-care) агрегометрии в цельной крови, способные нивелировать недостатки оптической агрегометрии (например, системы VerifyNow®, Multiplate®).

Объем проспективных данных для применения методов оценки функции тромбоцитов в периоперационных условиях КШ — крайне ограничен. В связи с чем, до сих пор не было выработано консенсусного мнения относительно того, когда, как и с какой целью применять методы оценки функции тромбоцитов перед инвазивными вмешательствами у пациентов с ИБС. В рекомендациях STS [7] говорится о возможности проведения оценки функции тромбоцитов в предоперационном периоде с целью прогнозирования геморрагического риска (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности В) и снижения объемов гемотрансфузий (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности В). Кроме того, в этом же документе и в совместных рекомендациях ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда указывается, что оценка функции тромбоцитов может применяться для корректировки промежутка времени от отмены антитромбоцитарных препаратов до проведения оперативного вмешательства (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности В для рекомендаций STS; класс рекомендаций IIa, уровень доказательности С для рекомендаций ESC/EACTS) [8]. В консенсусном заявлении Международного общества по проведению минимально инвазивных кардиоторакальных вмешательств (International Society for Minimally Invasive Cardiothoracic Surgery) утверждается о том, что еще слишком рано рекомендовать рутинное применение прикроватных методов оценки функции тромбоцитов, так как не было продемонстрировано влияния данного подхода на клинические исходы (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности А) [9].

Целью настоящей работы явилось изучение возможности прогнозирования объема послеоперационной кровопотери с помощью системы VerifyNow

ARU® у пациентов подвергающихся КШ на фоне пролонгированной аспириротерапии.

Материал и методы

Исследование выполнено на базе кардиохирургической клиники ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. Объектом регистрового наблюдательного исследования явились 32 пациента с ИБС (средний возраст $63,3 \pm 8,2$ лет), поступивших в клинику с целью проведения плановых первичных операций КШ, подписавших информированное согласие на участие в данном исследовании. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом учреждения. В периоперационном периоде все пациенты получали АСК в дозе 75-100 мг в сутки.

В исследование не включались пациенты с острым коронарным синдромом, с необходимостью применения двойной антитромбоцитарной терапии, при отмене ацетилсалициловой кислоты в предоперационном периоде, при наличии известной тромбоцитопении и коагулопатии, тромбоцитопении, хронической почечной недостаточности, отказе пациента от оценки функции тромбоцитов.

Функция тромбоцитов оценивалась с помощью системы VerifyNow ARU® (Accumetrics, США). Этот метод основан на измерении агрегации тромбоцитов в цельной крови: осуществляется турбодиметрическое распознавание агрегации тромбоцитов в крови, пропускаемой через картриджи, содержащие арахидоновую кислоту, которая активирует тромбоциты, повышая экспрессию Пб/Ша-гликопротеиновых рецепторов, посредством которых тромбоциты связываются с покрытыми фибриногеном микрочастицами. Когда происходит агрегация тромбоцитов, система преобразует интенсивность проходящего цвета в единицы реактивности тромбоцитов (aspirin reaction units, ARU), отражающие остаточную реактивность тромбоцитов на фоне приема антитромбоцитарных препаратов. Степень прохождения света через изучаемый образец крови возрастает с увеличением числа активированных тромбоцитов. Считается, что эффект от приема аспирина отсутствует, если полученный результат превышает 549 ARU [10]. Метод выполняется “на месте” в течение 2-5 мин, полностью автоматизирован. Забор крови для оценки функции тромбоцитов проводился за 3 суток (медиана — двое суток) до хирургического вмешательства. Образец крови находился при комнатной температуре не менее 30 минут после забора крови, как требовалось по инструкции к системе VerifyNow ARU®.

Исследуемая популяция была разделена на две группы в зависимости от уровня единиц реактивности тромбоцитов. По этому показателю все пациенты были разделены на терцили: первую группу (группа 1) составили 11 пациентов, попавшие в нижний терциль

(самый высокий уровень антиагрегантного эффекта аспирина), группу 2 — 21 пациент, попавшие во второй и третий терцили. Среднее значение теста VerifyNow по всей выборке, в группах 1 и 2 составило, соответственно, $505,9 \pm 87,3$, $425,2 \pm 21,7$ и $548,2 \pm 78,2$ ARU. В проведенной нами работе не использовалось “пороговое” значение, равное 550 ARU, клиническая значимость которого ставится некоторыми авторами под сомнение [11], но была выделена группа пациентов с наименьшей агрегационной способностью тромбоцитов (нижний терциль показателей VerifyNow), в то же время, группу сравнения составили пациенты из второго и третьего терцилей. Подобный подход позволил создать группу пациентов, наиболее “чувствительных” к аспирину и, соответственно, имеющих самый высокий геморрагический риск.

Аналізу подверглись клиничко-анамнестические и инструментальные показатели, результаты хирургического вмешательства, развитие в периоперационном периоде осложнений, в качестве критериев оценки использовались следующие определения:

— кровотечением считались все случаи кровопотери (повышенное геморрагическое отделяемое по дренажам 700 мл и более в сутки, кровотечение из области раны, макрогематурия, желудочно-кишечные кровотечения) и развитие ОНМК по геморрагическому типу в интра- и раннем послеоперационном периоде КШ, независимо от вызвавшей их причины;

— ишемическим событием считались все случаи развития ИМ и ОНМК по ишемическому типу в предоперационном, интра- и раннем послеоперационном периодах;

— ИМ считался обусловленным хирургическим вмешательством в том случае если, происходило увеличение содержания биохимических маркеров некроза миокарда в крови превышающее в 5 раз исходный уровень данных показателей, плюс появление новых патологических зубцов Q, либо блокады левой ножки пучка Гиса по ЭКГ, или подтвержденного ангиографически тромбоза шунта, либо какой-то коронарной артерии большого [12].

База данных формировалась в среде пакета программ Microsoft Office Excel 2010 (Microsoft Office, США). Статистический анализ проводился с помощью пакета статистических программ SPSS 13.0 (SPSS, США). Номинальные и категориальные переменные представлены в виде абсолютных и относительных значений (n (%)), относительные переменные — в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Анализ таблиц сопряженности проводился с использованием критерия хи-квадрат и точного критерия Фишера (при ожидаемом числе наблюдений хотя бы в одной из ячеек менее пяти). Межгрупповая дисперсия оценивалась с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Наличие взаимосвязи

Таблица 1

Клиническая характеристика изучаемой популяции

	Общая популяция, n=32	Группа 1, n=11	Группа 2, n=21	p
Мужской пол, n (%)	22 (68,8)	5 (45,5)	17 (81,0)	0,06*
Возраст, лет	63,3±8,2	64,4±10,1	62,8±7,3	0,49
Индекс массы тела, кг/м ²	27,9±3,7	26,7±3,4	28,5±3,7	0,09
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	21 (65,6)	7 (63,6)	14 (66,7)	1,0*
Чрескожное коронарное вмешательство в анамнезе, n (%)	6 (18,8)	3 (27,3)	3 (14,3)	0,39*
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, n (%)	4 (12,5)	1 (9,1)	3 (14,3)	1,0*
Церебральный атеросклероз, n (%)	29 (90,6)	10 (90,9)	19 (90,5)	1,0*
Атеросклероз артерий нижних конечностей, n (%)	9 (28,1)	3 (27,3)	6 (28,6)	1,0*
Сахарный диабет, n (%)	9 (28,2)	5 (45,5)	4 (19,1)	0,42
Хроническая болезнь почек, n (%)	8 (25,0)	1 (9,1)	7 (33,3)	0,21*
Артериальная гипертензия, n (%)	31 (96,9)	11 (100)	20 (95,2)	1,0*
Фибрилляция предсердий, n (%)	3 (9,4)	0 (0)	3 (14,3)	0,42
Курение, n (%)	11 (34,4)	3 (27,3)	8 (72,7)	0,11
Язвенная болезнь, n (%)	7 (21,9)	2 (18,2)	5 (23,8)	1,0*
Стеноз ствола ЛКА, n (%)	8 (25,0)	2 (18,2)	6 (28,6)	0,68*
Фракция выброса левого желудочка, %	57,2±10,1	58,6±8,2	56,4±11,0	0,65
Толщина комплекса интима-медиа, мм	1,14±0,12	1,11±0,13	1,16±0,11	0,30
EuroSCORE, баллы	3,2±2,3	3,1±1,8	3,2±2,6	0,78
EuroSCORE, %	3,0±3,2	2,5±1,3	3,3±3,9	0,72

Примечание: * — точный критерий Фишера.

Сокращение: ЛКА — левая коронарная артерия.

Таблица 2

Параклиническая характеристика изучаемой популяции

	Общая популяция, n=32	Группа 1, n=11	Группа 2, n=21	p
Гемоглобин, г/л	142,4±14,9	139,8±11,9	143,7±16,3	0,68
Эритроциты, *10 ¹² /л	4,6±0,4	4,6±0,3	4,6±0,5	0,87
Тромбоциты, *10 ⁹ /л	223,9±58,4	211,4±48,1	230,4±63,2	0,80
Креатинин, ммоль/л	0,073±0,014	0,067±0,012	0,077±0,014	0,06
Протромбин по Квику, %	106,3±14,3	105,1±13,4	107,0±15,0	0,59
АЧТВ, сек	30,9±4,3	29,5±2,6	31,5±4,8	0,48
ТВ, сек	14,8±0,8	14,4±0,8	14,9±0,9	0,15
Фибриноген, г/л	4,5±0,8	4,3±0,6	4,6±0,9	0,50
Протеин С	109,4±21,8	107,9±19,0	110,5±24,5	1,0
МНО	0,97±0,07	0,97±0,06	0,96±0,07	0,58
РФМК, мг/100 мл	6,0±2,9	5,4±2,4	6,3±3,1	0,90
XIIa-зависимый фибринолиз, мин	7,6±1,9	7,6±1,7	7,5±2,0	0,87
Антитромбин III, %	96,7±18,9	105,1±23,4	92,6±15,1	0,17

Сокращения: АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, ТВ — тромбиновое время, МНО — международное нормализованное отношение.

двух количественных признаков оценивалось с помощью рангового коэффициента корреляции Пирсона. Взаимосвязь двух и более относительных переменных оценивалась с помощью линейного регрессионного анализа. Критическим принималось значение двустороннего уровня критической значимости <0,05 (5%).

Результаты

Исследуемая популяция характеризовалась высоким уровнем коморбидности. У всех пациентов поводом для проведения операций КШ стала хроническая ишемиче-

ская болезнь сердца с давностью острого коронарного синдрома более трех месяцев. Большинство пациентов имели трехсосудистое поражение коронарных артерий. Группы сравнения были сопоставимы по клинико-anamнестическим данным, параклиническим характеристикам, медикаментозной терапии (табл. 1-2).

В двух случаях были проведены операции коронарного шунтирования в сочетании с аннулопластикой митрального клапана, в одном случае — с каротидной эндартерэктомией, в одном случае — с реконструкцией левого желудочка по поводу его аневризмы

Таблица 3

Интра- и послеоперационные показатели

	Общая популяция, n=32	Группа 1, n=11	Группа 2, n=21	p
Реконструкция левого желудочка, n (%)	1 (3,1)	0 (0)	1 (4,8)	1,0*
Длительность операции, мин	311,9±86,3	272,0±30,1	309,5±78,1	0,24
Использование искусственного кровообращения, n (%)	31 (96,9)	11 (100,0)	20 (95,2)	1,0*
Длительность искусственного кровообращения, мин	87,6±47,1	67,1±27,3	84,8±39,7	0,19
Длительность пережатия аорты, мин	56,3±33,8	42,8±20,1	53,1±28,4	0,20
Минимальная температура тела, °С	35,33±0,49	35,47±0,26	35,24±0,59	0,24
Длительность искусственной вентиляции легких, мин	849,4±273,4	770,0±146,7	823,2±286,2	1,0
Длительность пребывания в отделении реанимации, ч	26,7±26,3	18,1±3,0	27,0±29,3	0,43
Потребность в инотропной поддержке, n (%)	22 (68,8)	6 (54,5)	16 (76,2)	0,25*

Примечание: * — точный критерий Фишера.

Таблица 4

Послеоперационная кровопотеря и потребность в гемотрансфузиях

	Общая популяция, n=32	Группа 1, n=11	Группа 2, n=21	p
Интраоперационная кровопотеря, мл	540,6±116,0	509,1±30,2	515,8±50,1	0,30
Кровопотеря в течение первых шести часов, мл	113,3±39,2	115,9±42,2	111,8±38,5	0,87
Кровопотеря в течение первых 12 часов, мл	187,8±88,3	188,6±83,9	187,4±93,0	0,89
Кровопотеря в течение первых 24 часов, мл	241,4±131,6	218,2±110,2	253,6±142,6	0,70
Проведение рестернотомии по поводу кровотечения, n (%)	1 (3,1)	0 (0)	1 (4,8)	1,0*
Проведение гемотрансфузий, n (%)	26 (81,3)	11 (100,0)	15 (71,4)	0,07

Примечание: * — точный критерий Фишера.

(табл. 3). В 14 случаях (43,8%) было наложено три и более дистальных анастомоза: у четырех (36,4%) пациентов группы нижнего терциля VerifyNow и 10 (47,6%) пациентов группы сравнения (p=0,39). Во всех случаях одним из кондуитов, используемых для шунтирования нативных коронарных артерий была левая внутренняя грудная артерия (ЛВГА), в то же время, ни в одном случае не было проведено бимаммарного шунтирования. При шунтировании двух и более коронарных артерий у всех пациентов, помимо ЛВГА, использовались аутовенозные шунты. Длительность операции и искусственного кровообращения, продолжительность искусственной вентиляции легких и пребывания в отделении реанимации в группах сравнения значимо не отличались (табл. 3).

По показателям интра- и послеоперационной кровопотери группы сравнения так же значимо не различались (табл. 4). Тем не менее, при проведении корреляционного анализа была получена тенденция связи уровня реактивности тромбоцитов с кровопотерей в течение первых шести часов после операции (r=-0,31, p=0,09). Эти данные были подтверждены результатами линейного регрессионного анализа, показавшего наличие отрицательной связи между объемом кровопотери и результатами VerifyNow-теста: кровопотеря в течение первых шести часов, мл = 184,96 — 0,14*VerifyNow, ARU (скорректированный R²=0,07, F=3,1, p=0,09).

При этом группы сравнения значимо не отличались по объему и качеству проведенных гемотрансфу-

зий (табл. 4). В изучаемой выборке зафиксирован один периоперационный летальный исход, причиной которого стало кардиоваскулярное ишемическое событие (3,1%). У пяти пациентов (15,6%) послеоперационный период осложнился нестабильностью коронарного кровотока и развитием инфаркта миокарда, подтвержденного динамикой маркеров повреждения миокарда. Все пять пациентов относились к группе второго и третьего терциля VerifyNow, в группе нижнего терциля VerifyNow периоперационных коронарных событий зафиксировано не было (p=0,14).

Таким образом, результаты оценки функции тромбоцитов с помощью системы VerifyNow в предоперационном периоде КШ у пациентов с пролонгированной антиагрегантной терапией позволяют выделить группы риска ишемических и геморрагических осложнений, соответственно, такой метод может быть использован с прогностической целью.

Обсуждение

Как известно, действие прикроватных агрегометров основано на методе импедансной агрегометрии. Их результаты хорошо коррелируют с данными, полученными при световой агрегометрии [13]. Импедансная агрегометрия, оценивающая функцию тромбоцитов в цельной крови *in vitro*, была открыта Кардиналом и Фловеном еще в 1980-х годах. В основе данного метода лежит принцип, согласно которому тромбоциты без влияния определенных факторов находятся

АНТИТРОМБОЦИТАРНАЯ ТЕРАПИЯ проблема выбора эффективного препарата

Оценка реактивности тромбоцитов – персонализированный подход к лечению пациентов

**1 из 3 пациентов не отвечает
на антитромбоцитарную терапию¹⁻³**

Неадекватный ответ
на антитромбоцитарную терапию
увеличивает риск
фатальных осложнений^{4,5}



VerifyNow[®]
System
www.vn-test.ru

VerifyNow помогает выбрать стратегию лечения Просто. Быстро. Точно.

1 Gurbel, P. et al. Platelet function monitoring in patients with coronary artery disease. J Am Coll Cardiol. 2007; 50(19):1822-34. 2. Krasopoulos, W. et al. Aspirin "resistance" and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2008; 336(7637):195-8. 3. Steinhubl, S. et al. Point-of-care measured platelet inhibition correlates with a reduced risk of an adverse cardiac event following percutaneous coronary intervention Results of the GOLD (AU - Assessing Ultegra) multicenter study. Circulation 2001; 103(21):1403-1409. 4. Price, MJ et al. Am J Cardiol 2006; 98:681-684. 5. Hochholzer W. et al. Circulation. 2005; 111:2560-2564.

По вопросам приобретения и получения дополнительной информации обращаться:
ЗАО «Ланцет» | 109147, г. Москва, ул. Воронцовская, д.35Б, корп.3 | телефон: +7 495 646 56 65 | www.lancetpharm.ru

LANCET

в неактивном состоянии. При воздействии стимулирующих агентов на специфические рецепторы тромбоцитов происходят их активация и адгезия в месте повреждения сосуда. Когда активированные тромбоциты прикрепляются к электродам, электрическое сопротивление между ними возрастает. Главное отличие этого метода состоит в том, что агрегация происходит не в жидкой среде, а на поверхности электродов, представляя собой модель сосудистого повреждения атероматозной бляшки. Данный метод максимально приближен к условиям *in vivo*. Исследование агрегации тромбоцитов с различными индукторами проводят не только для выявления нарушений агрегационных функций тромбоцитов. Ключевое отличие метода агрегометрии применяемого в VerifyNow состоит в наличии в полостях микросфер, покрытых человеческим фибриногеном. Покрытые фибриногеном микрочастицы соединяются в цельной крови в количестве, пропорциональном количеству активированных GP IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов. Наличие микросфер позволяет увеличить достоверность получаемых данных и значительно сократить время, необходимое для выполнения анализа. Из всех существующих на сегодняшний день методов агрегометрии оптимальным представляется метод point-of-care, отвечающий основным задачам, стоящим перед клиницистами и всем требованиям современной агрегометрии. Результаты тестирования с помощью системы VerifyNow коррелируют с клиническими исходами.

В проведенной нами работе с помощью системы VerifyNow была выделена группа пациентов с наименьшей агрегационной способностью тромбоцитов (нижний терциль показателей VerifyNow), в то же время, группу сравнения составили пациенты из второго и третьего терцилей, что позволило создать группу пациентов, наиболее “чувствительных” к аспирину и, соответственно, имеющих самый высокий геморрагический риск, а так же группу пациентов с самым высоким риском развития ишемических осложнений в периоперационном периоде. Только во второй группе, из второго и третьего терцилей, были выявлены периоперационные ишемические события. Несомненно, необходимо проведение дальнейших работ в этой области для определения “безопасного” уровня антитромбоцитарного эффекта пролонгированной аспириротерапии.

Первыми, кто продемонстрировали, что показатели агрегации тромбоцитов могут иметь прогностическое значение в отношении развития геморрагических осложнений после проведенного КШ, были Chen L, et al. В их работе было показано, что снижение АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов <40% предсказывало 92% тяжелых КШ-связанных кровотечений у пациентов, получавших клопидогрель [14]. В работе Dalén M, et al. оценивалась вза-

имосвязь результатов point-of-care тестирования с помощью системы Plateletworks®, проведенного в предоперационном периоде КШ, с объемом послеоперационной кровопотери. В результате было выявлено, что АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов значимо коррелировала с объемом отделяемого по дренажам через пять ($r=-0,83$, $p<0,01$) и 12 часов ($r=-0,55$, $p<0,01$) после операции, и в нижнем терциле распределения пациентов по уровню агрегации тромбоцитов отмечались наивысшая потребность в гемотрансфузиях ($p<0,01$) и примерно в три раза больший объем кровопотери в течение пяти часов после операции, чем в двух других терцилях ($p<0,01$) [15].

В одной из работ 482 пациента, подвергшихся изолированному КШ без использования искусственного кровообращения (ИК), были разделены на четыре группы: группа 1 ($n=205$) — пациенты, не принимавшие клопидогрель в предоперационном периоде; группа 2 ($n=117$) — пациенты, принимавшие клопидогрель, которым не проведена оценка функции тромбоцитов; группа 3 ($n=122$) — пациенты “на клопидогреле” с нормальной функцией тромбоцитов ($\leq 20\%$ блокады функции тромбоцитов); группа 4 ($n=38$) — пациенты с выраженной блокадой функции тромбоцитов ($\geq 21\%$). Было показано, что рестернотомии по поводу кровотечений требовались более часто пациентам группы 4 (7,9%, $p=0,003$), а потребность в гемотрансфузиях была самой низкой в группе 1 (24,4%); в группах 2, 3 и 4 этот показатель составил 34,2%, 40,2% и 55,3%, соответственно ($p<0,001$) [16]. В другом исследовании было показано, что алгоритмы предоперационной подготовки, основанные на показателях тромбоэластограммы, сопровождаются снижением потребности в гемотрансфузиях [17].

В исследовании TARGET-CABG, в которое было включено 180 пациентов (из них 94 человека не принимали клопидогрель), изучалась стратегия проведения операций КШ в зависимости от показателей функции тромбоцитов. Пациенты, получавшие тиенопиридин, были разделены на три группы в зависимости от функции тромбоцитов, измеренной с помощью тромбоэластографии. Пациенты первой группы (максимальная амплитуда кривой для АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов (MA_{ADP}) <35 мм) “ожидали” проведения вмешательства пять дней, пациенты второй группы (MA_{ADP} 35-50 мм) — 3-5 дней, пациенты третьей группы (MA_{ADP} >50 мм) “отправлялись” на операцию в течение суток. Значимые различия по показателям послеоперационной кровопотери между группами пациентов, получавших и не получавших клопидогрель ($p=0,50$), отсутствовали, так же не было различий по этому показателю и между тремя подгруппами “на клопидогреле” ($p=0,27$). Объем отделяемого по дренажам у пациентов, получавших клопидогрель, составил 93,3% (95%

ДИ 81,0-107,4%) от группы сравнения. Среднее количество доз перелитых эритроцитов в группе клопидогреля составило 86,6% (95% ДИ 56,3-116,9%) от такового в группе сравнения [18]. В проспективном исследовании Verify Pre-Op TIMI 45, куда было включено 39 пациентов, получавших клопидогрель, изучалась возможность прогнозирования развития кровотечения после проведения КШ с помощью системы VerifyNowP2Y₁₂. Было показано, что повышение функции тромбоцитов на одну единицу активности P2Y₁₂-рецепторов сопровождалось снижением риска чрезмерной послеоперационной кровопотери в течение первых 24 ч послеоперационного периода на 1,3% (отношение шансов 0,987, 95% ДИ 0,976-0,998, p=0,026) [19]. В регистровом исследовании ADAPT-DES была выявлена корреляция между высокой остаточной реактивностью тромбоцитов, выявленной с помощью системы VerifyNow P2Y₁₂ PRU и увеличением в 4 раза риска развития тромбоза стента в течение

30 дней после проведения чрескожного коронарного вмешательства [20].

К сожалению, проведенное исследование имеет ряд ограничений, прежде всего из-за небольшого размера выборки, что в свою очередь могло повлиять на оценку эффекта, оказываемого показателями агрегации тромбоцитов на объем послеоперационной кровопотери, а также исходов и осложнений хирургического вмешательства.

Заключение

Полученные данные позволяют использовать оценку функции тромбоцитов для прогнозирования периоперационных геморагических и ишемических событий при проведении коронарного шунтирования на фоне пролонгированной антиагрегантной терапии. В то же время, данный проект имеет ряд ограничений и в перспективе требуется проведение более масштабных исследований в этой области.

Литература

1. Bokeria LA, Gudkova RG. Cardiovascular Surgery — 2013. Diseases and congenital malformations of the circulatory system. M: Bakoulev CCVS RAMS; 20144 p. 210. Russian (Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. Сердечно-сосудистая хирургия — 2013. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М.:НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН; 20144 с.210).
2. Choong CK, Gerrard C, Goldsmith KA, et al. Delayed re-exploration for bleeding after coronary artery bypass surgery results in adverse outcomes. *Eur. J Cardiothorac. Surg.* 2007; 31: 834-8.
3. Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet.* 2009; 373: 1849-60.
4. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association. *Circulation.* 2007; 116: e148-304.
5. Antman EM, Hand M, Armstrong PW, et al. 2007 focused update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association. *Circulation.* 2008; 117: 296-329.
6. Grove EL, Hossain R, Storey RF. Platelet function testing and prediction of procedural bleeding risk. *Thromb. Haemost.* 2013; 109: 817-24.
7. Ferraris VA, Saha SP, Oestreich JH, et al. 2012 Update to The Society of Thoracic Surgeons Guideline on Use of Antiplatelet Drugs in Patients Having Cardiac and Noncardiac Operations. *Ann. Thorac. Surg.* 2012; 94: 1761-81.
8. Kolh P, Windecker S, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur. J Card-Thorac. Surg.* 2014; 46: 517-92.
9. Menkis AH, Martin J, Cheng DCH, et al. Drug, Devices, Technologies, and Techniques for Blood Management in Minimally Invasive and Conventional Cardiothoracic Surgery. A Consensus Statement From the International Society for Minimally Invasive Cardiothoracic Surgery (ISMICS) 2011. *Innovations.* 2012; 7: 229-41.
10. Nielsen HL, Kristensen SD, Thygesen SS, et al. Aspirin response evaluated by the VerifyNow Aspirin System and light transmission aggregometry. *Thromb. Res.* 2008; 123(2): 267-73.
11. Mansour K, Taher AT, Musallam KM, et al. Aspirin Resistance. *Advances in Hematology.* 2009; 1-10.
12. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Joint ESC/ACC/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Third universal definition of myocardial infarction. *European Heart Journal.* 2012; 33: 2551-67.
13. Harrison P, Frelinger AL 3rd, Furman MI, et al. Measuring antiplatelet drug effects in the laboratory. *Thromb. Res.* 2007; 120, 3: 323-36.
14. Chen L, Bracey AW, Radovancevic R, et al. Clopidogrel and bleeding in patients undergoing elective coronary artery bypass grafting. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2004; 128: 425-31.
15. Dalén M, van der Linden J, Lindvall G, et al. Correlation between point-of-care platelet function testing and bleeding after coronary artery surgery. *Scand. Cardiovasc. J.* 2012; 46(1): 32-8.
16. Brizzio ME, Mak AWC, Shaw RE, et al. Use of an Objective Tool to Assess Platelet Inhibition Prior to Off-Pump Coronary Surgery to Reduce Blood Usage. *J Invasive Cardiol.* 2012; 24: 49-52.
17. Wasowicz M, McCluskey SA, Wijeyundera DN, et al. The incremental value of thrombelastography for prediction of excessive blood loss after cardiac surgery: an observational study. *Anesth. Analg.* 2010; 111: 331-8.
18. Mahla E, Suarez TA, Bliden KP, et al. Platelet Function Measurement-Based Strategy to Reduce Bleeding and Waiting Time in Clopidogrel-Treated Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Graft Surgery. The Timing Based on Platelet Function Strategy to Reduce Clopidogrel-Associated Bleeding Related to CABG (TARGET-CABG) Study. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2012; 5: 261-9.
19. Reed GW, Kumar A, Guo J, et al. Point-of-Care Platelet Function Testing Predicts Bleeding in Patients Exposed to Clopidogrel Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting: Verify Pre-Op TIMI 45 — A Pilot Study. *Clin. Cardiol.* 2015. doi: 10.1002/clc.22357. [Epub ahead of print].
20. Campo G, Parrinello G, Ferraresi P, et al. Prospective evaluation of on-clopidogrel platelet reactivity over time in patients treated with percutaneous coronary intervention relationship with gene polymorphisms and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 21:57(25): 2474-83.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РИВАРОКСАБАНА У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ: ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА И ПРИСУТСТВИЕ В ДЕЙСТВУЮЩИХ РЕКОМЕНДАЦИЯХ

Аверков О. В.^{1,2}

В аналитической статье представлена информация о возможностях длительной антикоагулянтной терапии у больных с острым коронарным синдромом. Дана информация о доказательствах невозможности широкого использования при остром коронарном синдроме антагонистов витамина К и новых селективных антикоагулянтов для приема внутрь, отличных от ривароксабана. Приведены основные доказательства эффективности и безопасности ривароксабана при остром коронарном синдроме, условия для его применения, основания для выбора дозы 2,5 мг 2 раза в день. Представлены европейские и российские рекомендательные документы, допускающие использование ривароксабана у больных с острым коронарным синдромом.

Российский кардиологический журнал 2016, 1 (129): 68–72

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-1-68-72>

Ключевые слова: острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, антикоагулянты, ингибитор Ха фактора, ривароксабан.

¹Городская клиническая больница №15 им. О. М. Филатова, Москва; ²Российский университет дружбы народов, Москва, Россия.

Аверков О. В. — д. м. н., заместитель главного врача, профессор кафедры терапии факультета повышения квалификации медицинских работников.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
oleg.averkov@gmail.com

АСК — ацетилсалициловая кислота, ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия, ИМ — инфаркт миокарда, ОКС — острый коронарный синдром.

Рукопись получена 14.12.2015

Рецензия получена 16.12.2015

Принята к публикации 23.12.2015

APPLICATION OF RIVAROXABAN IN ACUTE CORONARY SYNDROME: EVIDENCE AND CURRENT GUIDELINES

Averkov O. V.^{1,2}

The analytical article focuses on the data concerning duration of anticoagulation treatment in acute coronary syndrome patients. The information provided on the evidence for impossibility of widespread usage of vitamin K antagonists in acute coronary syndrome — the novel selective oral anticoagulants that differ from rivaroxaban. The main evidence is showed for efficacy and safety of rivaroxaban in acute coronary syndrome, conditions of its application and fundamentals for dosage selection as 2,5 mg two times per day. European and Russian Guidelines are presented that permit usage of rivaroxaban in acute coronary syndrome.

Russ J Cardiol 2016, 1 (129): 68–72

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-1-68-72>

Key words: acute coronary syndrome, myocardial infarction, anticoagulants, Ха factor inhibitor, rivaroxaban.

¹O. M. Filatov City Clinical Hospital №15, Moscow; ²Peoples Friendship University of Russia, Moscow, Russia.

Анти тромботическое лечение составляет основу лечения острых коронарных синдромов (ОКС). В первые дни болезни это лечение включает сочетание двойной анти тромботической терапии (ДАТТ) в виде ацетилсалициловой кислоты и блокатора P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов и парентерального антикоагулянта, иногда дополняемых третьим антиагрегантом, вводимым внутривенно блокатором GPIIb/IIIa рецепторов тромбоцитов. После острого периода считается оправданным продолжить ДАТТ не менее года, а прием ацетилсалициловой кислоты (АСК) — пожизненно. Таким образом, анти тромботическое лечение в рамках вторичной профилактики ОКС в типичных случаях представлено изолированным воздействием на тромботическое звено гемостаза, тогда как система свертывания крови, активно подавляемая в острый период с помощью парентерального антикоагулянта, остается неконтролируемой. Частота повторных ишемических событий при использовании ДАТТ составляет около 10% в первый год после ОКС [1, 2] и позволяет всерьез рассматривать дополнительные вмешательства для снижения частоты

подобных событий. Имеется достаточно указаний на длительно существующую избыточную активность системы свертывания у больных, переживших острый коронарный синдром [3–5]. Более того, давно известно, что длительное подавление коагуляции с помощью антагонистов витамина К (АВК), добавленных к АСК или используемых вместо нее, ведет к существенному снижению риска ишемических событий у больных, переживших острый инфаркт миокарда (ИМ) [6, 7]. Тем не менее, подобное лечение не нашло широкого применения из-за непереносимости избытка кровотечений и сложностей с дозированием АВК. Кроме того, АВК не имеют доказанного влияния на риск тромбоза коронарных стентов, широко используемых при ОКС.

ОКС и антикоагулянты, отличные от АВК

Данные оценки эффективности и безопасности нескольких новых антикоагулянтов, прямо и избирательно блокирующих один из факторов свертывания (тромбин или фактор Ха) и нашедших широкое применение в профилактике инсульта у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий, в лечении и про-

филактиве венозных тромбозов и тромбоемболий, у больных ОКС оказались не столь однозначны для всех изученных при этом показании средств.

Прямые ингибиторы тромбина у больных ОКС

Хронологически первый из новых антикоагулянтов, блокатор тромбина кисмелагатран, добавленный к АСК в исследовании ESTEEM, имел преимущество перед плацебо при оценке частоты ишемических событий, но одновременно с этим существенно увеличивал риск кровотечений [8], а после выхода на рынок (по другим, отличным от ОКС, показаниям) оказался неприемлемо гепатотоксичным. Другой прямой ингибитор тромбина, не имеющий гепатотоксичности и широко используемый по вышеупомянутым показаниям — дабигатран, у больных ОКС потерпел полное фиаско. В исследовании II фазы RE-DEEM, будучи добавленным в различных дозах к АСК и клопидогрелю, он не имел заметного влияния на риск ишемических событий, но дозозависимо увеличивал риск кровотечения, доводя его до неприемлемого уровня [9]. Таким образом, теоретически очень перспективная длительная блокада тромбина у больных после ОКС не достигла клинического применения. Более того, подобный подход к антикоагуляции не без оснований считается сопряженным с повышенным риском развития ИМ [10].

Прямые ингибиторы Ха фактора у больных ОКС

Антикоагуляция за счет длительного прямого связывания Ха-фактора системы свертывания крови также изучалась у больных с ОКС. Только для одного из оценивавшихся препаратов — ривароксабана — история изучения доведена до положительного завершения.

В исследовании APPRAISE (n=1715) сравнивались плацебо и аписабан в четырех дозах: 2,5 мг 2 раза в день, 10 мг 1 раз в день, 10 мг 2 раза в день (n=248) и 20 мг 1 раз в день. Длительность приема аписабана и плацебо в дополнение к АСК или ДАТТ (76%) составила 6 месяцев. Испытание аписабана в дозе 20 мг в сутки было прервано из-за неприемлемо высокой частоты кровотечений. Прием аписабана в дозах 2,5 мг 2 раза в день и 10 мг 1 раз в день сопровождался тенденцией к уменьшению риска повторных ишемических событий и существенным увеличением риска кровотечений [11]. Неожиданно для дальнейшего изучения в исследовании III фазы APPRAISE-2 была выбрана доза аписабана, безопасность которой по данному показанию не изучалась — 5 мг 2 раза в день. В итоге исследование APPRAISE-2 прекращено досрочно из-за существенного увеличения риска кровотечений без заметного влияния на риск ишемических событий [12, 13].

Еще один блокатор Ха фактора дарексабан безуспешно изучен у больных с ОКС: исследование RUBY-1 из-за избытка кровотечений прекращено (на уровне II-й фазы) [14].

К концу 2015г успешно изученным и одобренным к использованию при ОКС из антикоагулянтов, предназначенных для длительного приема внутрь, является только ривароксабан. В 2009г представлены результаты исследования II фазы ATLAS ACS-TIMI 46 (Anti-Xa Therapy to Lower cardiovascular events in addition to Aspirin with or without thienopyridine therapy in Subject with Acute Coronary Syndrome-Thrombolysis in Myocardial Infarction 46 Trial). В нем проведено сравнение с плацебо безопасности различных доз ривароксабана, добавленного к АСК или к ДАТТ [15]. 3491 больной с ОКС, поступивший в пределах суток от начала симптомов, после окончания парентеральной антикоагуляции (не ранее конца 1-х суток и не позднее 7 суток от поступления) был рандомизирован к приему плацебо, 5, 10 и 20 мг ривароксабана, принимаемых однократно или разделенных на два приема. Длительность сравниваемого лечения составила 6 месяцев. Было выявлено дозозависимое увеличение частоты крупных кровотечений с наименьшей и приемлемой частотой при режиме дозирования 2,5 и 5 мг 2 раза в день. Эти две дозы были выбраны для дальнейшего изучения в исследовании III фазы — ATLAS ACS 2 TIMI-51 (Anti-Xa Therapy to Lower cardiovascular events in addition to Aspirin with or without thienopyridine therapy in Subject with Acute Coronary Syndrome 2 —Thrombolysis in Myocardial Infarction 51 Trial-51) [16, 17]. В него были включены 15526 больных с разными вариантами ОКС: ИМ с подъемом сегмента ST (50,3%), ИМ без подъема сегмента ST (25,6%), нестабильная стенокардия (24%). Как и в исследовании ATLAS ACS TIMI46, сравниваемое лечение начиналось после окончания введения парентерального антикоагулянта (через 1-7 дней после поступления). Больные с помощью рандомизации в соотношении 1:1:1 были разделены на 3 группы: получавших плацебо, ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки и 5 мг 2 раза в сутки, соответственно. В качестве антитромбоцитарной терапии больные получали АСК (7%) или ДАТТ (93%), где вторым элементом у большинства больных был клопидогрель, а в некоторых случаях — тиклопидин. Важно, что из-за ранее обозначившегося повышенного риска кровотечений у больных с указаниями на инсульт или транзиторную ишемическую атаку в прошлом, подобные больные, получающие ДАТТ, в исследование не включались. Важным отличием от исследования ATLAS ACS TIMI 46 была гораздо большая продолжительность сравниваемого лечения — в среднем 13 месяцев, а максимально — более 2-х лет (31 месяц).

Применение ривароксабана при сравнении с плацебо привело к снижению частоты событий в рамках главной комбинированной конечной точки, включавшей смерть от сердечно-сосудистых причин, ИМ или инсульт (8,9% против 10,7% в группе плацебо; OR=0,84; p=0,008). При сравне-

нии частоты составляющих главной конечной точки выяснилось, что ривароксабан статистически значимо уменьшал риск смерти от сердечно-сосудистых причин (ОР=0,80; p=0,04) и ИМ (ОР=0,85; p=0,047). Кроме того, в данном исследовании, впервые в истории изучения длительной антикоагуляции после ОКС, отмечено заметное снижение частоты тромбоза коронарных стентов при объединении данных обеих доз ривароксабана и сравнении их с данными в группе плацебо (ОР=0,69; p=0,02). По итогам исследования для дальнейшего клинического использования рекомендована доза ривароксабана 2,5 мг 2 раза в сутки. Она выглядела предпочтительней дозы 5 мг 2 раза в день при сравнении частоты крупных, внутричерепных и смертельных кровотечений (рис. 1). Использование только этой дозы значимо снижало риск смерти от сердечно-сосудистых причин (ОР=0,66; p=0,005) и общую смертность (ОР=0,68; p=0,004) (рис. 2) — важнейшего аргумента, не полученного при оценке дозы ривароксабана 5 мг 2 раза в сутки [16].

Несмотря на отчетливое увеличение риска крупных кровотечений при использовании каждой из доз ривароксабана (при сравнении с группой плацебо — рис. 1), основным доводом в пользу приемлемой геморрагической безопасности оказалась достаточно низкая частота внутричерепных и фатальных кровотечений, в случае последних не отличавшаяся от таковой в группе плацебо (рис. 1). Более того, достаточно неожиданно риск мелких кровотечений, способных существенно повлиять на комплаентность больных, при использовании плацебо оказался сопоставим с риском таких кровотечений при применении ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в день (рис. 1)

Частота основных ишемических событий и их сравнение в группе плацебо и в группе больных, получавших ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в день, представлены на рисунке 2. Еще раз следует подчеркнуть, что серьезным доводом для внедрения ривароксабана в арсенал лекарств, используемых у больных ОКС, является убедительное снижение общей смертности, своеобразного резюмирующего показателя удачности соотношения эффективности и безопасности любого лекарства.

Ривароксабан в рекомендациях и стандартах по ведению больных с ОКС

Итогом исследования ATLAS ACS 2 TIMI 51 стало появление ривароксабана в рекомендательных документах по ведению больных с ОКС в Европе и в РФ. Среди этих документов — рекомендации Европейского кардиологического общества по ведению пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST [18] и с ОКС без подъема сегмента ST [19], а также по реваскуляризации миокарда [20].

Ривароксабан вошел в национальные рекомендации по диагностике и лечению больных с острым ИМ

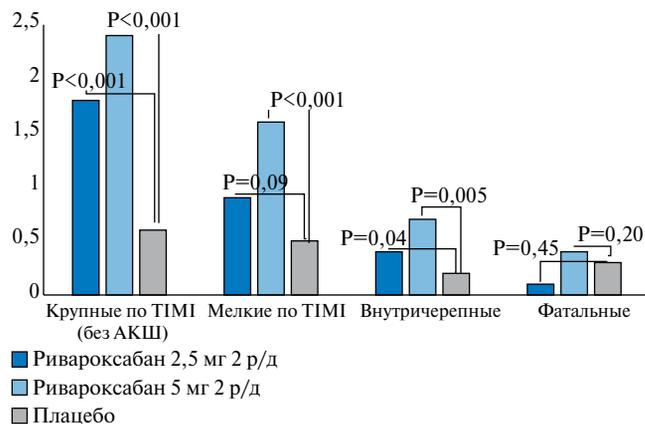


Рис. 1. Сравнение геморрагической безопасности ривароксабана и плацебо в исследовании ATLAS-ACS2-TIMI 51. По вертикали частота кровотечений в % за весь период исследования.

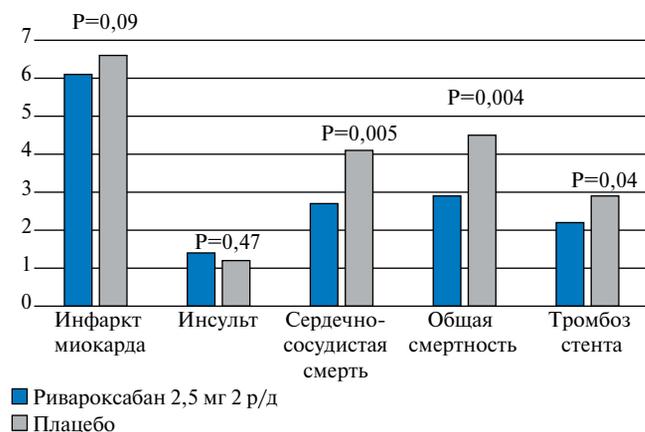


Рис. 2. Сравнение частоты ишемических событий при применении ривароксабана (в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки) и плацебо в исследовании ATLAS-ACS2-TIMI 51. По вертикали частота событий в % за весь период исследования. Значения p для анализа Intention to treat (“по намерению лечить”).

с подъемом сегмента ST электрокардиограммы [21] и в рекомендации по реабилитации и вторичной профилактике у больных, перенесших острый ИМ [22]. Ожидается присутствие ривароксабана в российских рекомендациях по ОКС без подъема сегмента ST. С лета 2015г применения ривароксабана у больных с ИМ и с ОКС требуют действующие на территории РФ стандарты (усредненный показатель частоты применения — 0,15, т.е. ривароксабан в среднем должен быть использован у 15 из 100 больных с соответствующим диагнозом). Вполне очевидно, что ривароксабан не должен рассматриваться в качестве средства для “поголовного” применения у больных ОКС. Исходя из имеющихся данных он несовместим с приоритетно используемыми тикагрелором и празугрелом, решение о назначении которых у большинства больных ОКС принимается раньше. Следовательно, ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в день может быть добавлен больным с ОКС, получающим АСК и клопидогрель. Условиями эффективного использования

ривароксабана у конкретных больных с ОКС могут быть высокий риск ишемических осложнений (например, повышение биомаркеров повреждения миокарда) и низкий риск кровотечений (больные без инсульта/транзиторной ишемической атаки в прош-

лом и не имеющие критериев исключения исследования ATLAS ACS2 TIMI 51). Ответственное использование препарата предполагает наличие преимущественности в применении ривароксабана на стационарном и амбулаторном этапах лечения.

Литература

- Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1045-57.
- Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357: 2001-15.
- Merlini PA, Bauer KA, Oltrona L, et al. Persistent activation of coagulation mechanism in unstable angina and myocardial infarction. *Circulation* 1994; 90: 61-8.
- Ardissino D, Merlini PA, Bauer KA, et al. Coagulation activation and long-term outcome in acute coronary syndromes. *Blood* 2003; 102: 2731-5.
- Skeppholm M, Kallner A, Malmqvist K, et al. Is fibrin formation and thrombin generation increased during and after an acute coronary syndrome? *Thromb Res* 2011; 128:483-9.
- Anand SS, Yusuf S. Oral anticoagulant therapy in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *JAMA* 1999; 282: 2058-67.
- Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, et al. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002; 347: 969-74.
- Wallentin L, Wilcox RG, Weaver WD, et al. Oral ximelagatran for secondary prophylaxis after myocardial infarction: the ESTEEM randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362 (9386): 789-97.
- Oldgren J, Budaj A, Granger CB, et al. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur Heart J* 2011; 32 (22): 2781-9.
- Uchino K, Hernandez AV. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events: meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2012; 172: 397-402.
- Alexander JH, Becker RC, Bhatt DL, et al. Apixaban, an oral, direct, selective factor Xa inhibitor, in combination with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: results of the Apixaban for Prevention of Acute Ischemic and Safety Events (APPRAISE SE) trial. *Circulation* 2009; 119 (22): 2877-85.
- Alexander JH, Lopes RD, James S, et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2011; 365 (8): 699-708.
- Hess CN, James S, Wojdyla DM, et al. Apixaban Plus Mono versus Dual Antiplatelet Therapy After Acute Coronary Syndromes: Insights from the APPRAISE-2 Trial. *Circulation* 2014; 130 (Suppl. 2): A14643.
- Steg PG, Mehta SR, Jukema JW, et al. RUBY-1: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the safety and tolerability of the novel oral factor Xa inhibitor darexaban (YM150) following acute coronary syndrome. *Eur Heart J* 2011; 32: 2541-54.
- Mega JL, Braunwald E, Mohanavelu S, et al; ATLAS ACS-TIMI 46 Study Group. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndrome (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomized, double blind, phase II trial. *Lancet* 2009; 374: 29-38.
- Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al; ATLAS ACS 2-TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2012; 366(1): 9-19.
- Cavender MA, Gibson CM, Braunwald E, et al. The effect of rivaroxaban on myocardial infarction in the ATLAS ACS 2—TIMI 51 trial. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care* 2014; 1: 3-6.
- Steg G, James DK, Atar D, et al. Acute Myocardial Infarction in patients presenting with ST-segment elevation (Management of). *European Heart Journal* (2012) 33, 2569-619.
- Roffi M, Patrono C, Collet J-P, et al. 2015 ESC Guidelines for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting Without Persistent ST-Segment Elevation. *Eur Heart J* 2015; Aug 29.
- Windecker S, Kolh, P, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *Euro Intervention*. 2015 Jan; 10(9): 1024-94.
- Ruda MYa., Averkov OV, Golitsyn SP, et al. Diagnosis and treatment of patients with acute myocardial infarction with ST-segment elevation of the electrocardiogram. *Kardiologija* 2014; 9, 4: 3-60. Russian (Руда М. Я., Аверков О. В., Голицын С. П. и др. Диагностика и лечение больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. *Кардиологический вестник*. 2014; 9, 4: 3-60).
- Aronov DM, Barbarash OL, Bubnova MG, et al. The national recommendations. Rehabilitation and secondary prevention in patients after acute myocardial infarction with ST-segment elevation. *CardioSomatica* 2014; Suppl. 1: 5-33. Russian (Аронов Д. М., Барбараш О. Л., Бубнова М. Г. и др. Национальные рекомендации. Реабилитация и вторичная профилактика у больных, перенесших острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST. *КардиоСоматика*. 2014; приложение 1: 5-33).

РОЛЬ ЭНДОМИОКАРДИАЛЬНОЙ БИОПСИИ В ДИАГНОСТИКЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МИОКАРДА

Митрофанова Л. Б.

Обзор литературы посвящен роли эндомиокардиальной биопсии в диагностике воспалительных заболеваний миокарда. В статье обсуждаются показания к проведению биопсии, ее информативность и диагностическая ценность, дан перечень возможных осложнений процедуры, определен четкий алгоритм гистологического, гистохимического, иммуногистохимического исследования материала с дифференциальным диагнозом обнаруженных патологических изменений. В обзоре проведен анализ молекулярно-биологических методов, используемых для верификации этиологии миокардитов, даны современные морфологические критерии различных форм этого заболевания.

Российский кардиологический журнал 2016, 1 (129): 73–79
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-1-73-79>

Ключевые слова: эндомиокардиальная биопсия, морфологический диагноз, миокардит.

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

Митрофанова Л. Б. — д.м.н., зав. НИЛ патоморфологии.

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

МРТ — магнитно-резонансная томография, ОТ-ПЦР — полимеразная цепная реакция обратной транскрипции, ПЦР — полимеразная цепная реакция, ЭМБ — эндомиокардиальная биопсия, CD3 — пан-Т-клеточный антиген (Т-лимфоциты), CD4 — антиген Т-лимфоцито-хелперов, CD8 — антиген супрессорных/цитотоксических Т-клеток, CD45 — общелейкоцитарный антиген, CD68 — маркер моноцитов и гистиоцитов, экспрессируется в цитоплазме моноцитов, макрофагов, остеобластов и тучных клеток, FISH — флуоресцентная гибридизация *in situ*, HLA-DR — антигена главного комплекса гистосовместимости II класса, ICAM — молекулы межклеточной адгезии, MHC — главный комплекс гистосовместимости.

Рукопись получена 30.11.2015

Рецензия получена 03.12.2015

Принята к публикации 10.12.2015

THE ROLE OF ENDOMYOCARDIAL BIOPSY IN DIAGNOSTICS OF INFLAMMATORY MYOCARDIUM DISEASES

Mitrofanova L. B.

Literary review focuses on the role of endomyocardial biopsy in diagnostics of inflammatory diseases of myocardium. The article discusses indications for biopsy, its informativity, and diagnostic value; the list of possible complications is provided, the clear algorithm defined for histological, histochemical, immunohistochemical investigation of the specimens with differential diagnosis of the pathological findings. The review provides with the analysis of molecular-biological methods, that are in use for verification of myocarditis etiology, recent morphological criteria provided for different types of the disease.

Russ J Cardiol 2016, 1 (129): 73–79

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-1-73-79>

Key words: endomyocardial biopsy, morphological diagnosis, myocarditis.

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

Эндомиокардиальная биопсия (ЭМБ) является признанным методом мониторинга состояния трансплантата при ортотопической трансплантации сердца, тогда как ее место в изучении воспалительных заболеваний миокарда, дилатационных и рестриктивных кардиомиопатий, а также в исследовании морфологического субстрата желудочковых нарушений ритма нуждается в дальнейшей оценке.

Впервые преживленная биопсия миокарда была выполнена в 1958г. Благодаря появлению гибких биотомов, разработанных Sakakibara S и Konno S, метод стал более безопасным. В 1972г Стэнфордская группа разработала новые чрескожные гибкие хирургические щипцы для мониторинга состояния миокарда после трансплантации сердца, которые предполагали забор биопсии из правого желудочка. В настоящее время широко применяется гибкий биотом фирмы Cordis (J&J, США), сертифицированный и доступный в России.

ЭМБ выполняется под местной анестезией из правого желудочка через *v. jugularis* и *v. femoralis*,

а из левого желудочка — через *a. femoralis* под контролем флуороскопии, эхокардиографии, а также магнитно-резонансной томографии (МРТ) или компьютерной томографии. Двухмерная эхокардиография может применяться только для биопсии внутрисердечных образований, тогда как трехмерная эхокардиография может заменить компьютерную томографию. Катетеризация артерий должна сопровождаться адекватной дезагрегантной терапией или терапией гепарином. Информативность ЭМБ, по данным разных авторов, колеблется от 53 до 98%, а диагностическая ценность — от 35 до 45%. Так при локализации патологического процесса в левом желудочке информативность биопсийного исследования из правого желудочка снижается до 53%, поэтому для верификации диагноза требуется проведение бивентрикулярной биопсии, которая ассоциирована с большим риском развития осложнений [1]. При выполнении процедуры квалифицированным персоналом ЭМБ крайне редко сопровождается развитием осложнений

(1-2%), среди которых наиболее грозными следует признать перфорацию стенки с тампонадой сердца (0,08%) и развитие нарушений проводимости, требующих временной электрокардиостимуляции (0,004%) [2]. Непосредственные и отдаленные осложнения ЭМБ представлены в таблице 1 [3].

Оптимальным следует признать забор 5-10 биоптатов, так как чувствительность метода при использовании одного биоптата составляет 25%, а 4-5 биоптатов — около 50% [4]. Традиционно забираются и маркируются 6-10 кусочков миокарда по 3x2x2 мм из верхушки правого желудочка, из средней трети межжелудочковой перегородки и выходного тракта правого желудочка ближе к клапану легочной артерии. Для диагностики криза отторжения первая ЭМБ забирается из верхних отделов межжелудочковой перегородки сразу под клапаном, а каждая последующая биопсия — ниже предыдущей, по направлению к верхушке сердца, то есть сверху вниз. Такой порядок предусмотрен для того, чтобы биопсия забиралась каждый раз из разных мест, и морфологу не приходилось сталкиваться с неинформативным материалом — участками заживления эндокарда и миокарда в зоне предыдущей биопсии. Один или более биоптатов в зависимости от задач забирается для проведения молекулярно-биологических исследований, остальные помещаются в забуференный 10% формалин или в 70° этиловый спирт в течение 2-24 часов. Проводить и красить материал следует в течение 6-24 часов. Минимальное время приготовления ЭМБ — 5,5-6 часов. Использование замороженных срезов для гистологических исследований ведет к потере информации. Готовятся срезы по 3-4 мкм, количеством не менее 15 на предметное стекло. В качестве обязательных используются следующие окраски: гематоксилин-эозин для стандартного гистологического исследования; по Ван Гизону с эластикой (или Masson elastic trichrome) для оценки

стромального компонента; толуидиновый синий и азур-эозин для качественной и количественной оценки воспалительных инфильтратов. Дополнительно выполняется ШИК-реакция для исключения гликогенозов, а также окраска Конго красным и окраска по Перлсу для исключения амилоидоза и гемохроматоза у пациентов после 50 лет. Следующим этапом проводится иммуногистохимическое исследование. Антитела к адгезионным молекулам ICAM-1, ICAM-3 используются в качестве маркеров воспаления, антитела к иммуноглобулинам IgA, IgG, IgM, C3-компоненту комплемента, C1q-компоненту комплемента, C4d-компоненту комплемента для характеристики состояния гуморального иммунитета. Важную роль в регуляции иммунного ответа играют молекулы главного комплекса гистосовместимости (МНС) II класса, которые, в основном, экспрессируются на мембранах иммунокомпетентных клеток. При воспалении экспрессия антигена может появляться на негемопоэтических клетках — эндотелии сосудов и кардиомиоцитах [5]. Экспрессия HLA-DR — антигена главного комплекса гистосовместимости II класса — оценивается 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 всех сосудов и вдоль всех капилляров (рис. 1). Подобное исследование позволяет повысить чувствительность и специфичность морфологической диагностики миокардита с 38% и 78% до 80% и 85%, соответственно [6]. Следующим этапом проводится фенотипирование лимфоцитов и макрофагов с использованием специфических антител к CD-3, CD-4, CD-8, CD-68.

Для дифференциальной диагностики обнаруженных в ЭМБ изменений мы традиционно используем

Таблица 1

Осложнения эндомикардиальной биопсии [2, 3]

Осложнения	
Непосредственные	перфорация стенки желудочка с развитием тампонады сердца
	нарушения ритма и проводимости
	пневмоторакс
	тромбэмболия легочной артерии
	парез нервов
	местные гематомы
	непреднамеренная пункция крупных артерий
	повреждение трикуспидального клапана
	создание патологических сообщений между правыми и левыми отделами сердца
	кровотечение из места пункции
Отдаленные	повреждение трикуспидального клапана с регургитацией
	тампонада сердца
	тромбоз глубоких вен

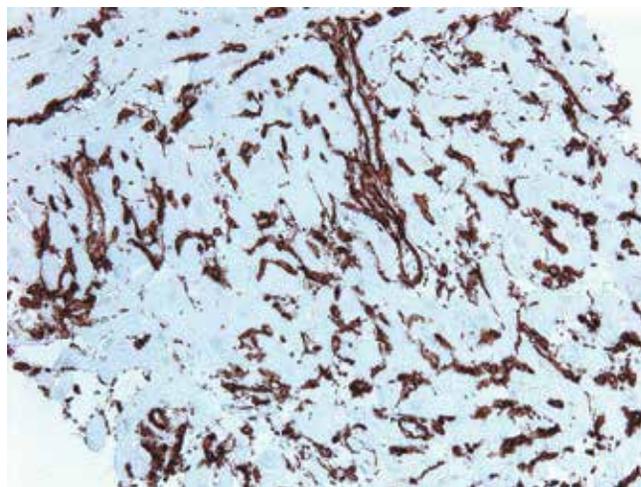


Рис. 1. Эндомикардиальная биопсия. Активный миокардит. Экспрессия HLA-DR на эндотелии и клетках инфильтрата, x 200.

адаптированный алгоритм, предложенный Cunningham KS, et al. [7] (табл. 2).

Параллельно с гистологической и иммуногистохимической диагностикой ЭМБ проводится для верификации этиологии воспалительного заболевания миокарда. В настоящее время существует пять основных методов идентификации вирусов в биоптатах миокарда. Иммуногистохимический метод направлен на выявление антигенных структур кардиотропных вирусов с помощью специфических антител. При этом следует учитывать высокую частоту ложноположительных ответов. Наиболее чувствительными и специфичными методами выявления вирусов в биоптатах миокарда остаются полимеразная цепная реакция (ПЦР) (или, в случае РНК-содержащих вирусов, ПЦР после обратной транскрипции, ОТ-ПЦР) и реже — гибридизация *in situ*. Для количественной характеристики используется ПЦР в реальном времени, которая дает возможность не только обнаружить в исследуемой ткани вирусный геном, но и, по динамике изменения концентрации информационной РНК, количественно оценить активность этого гена.

Сравнительно недавно предложен метод ПЦР *in situ*, который позволяет проводить ПЦР на срезе или в мазке. Метод хорошо себя зарекомендовал в онкологии и вирусологии, благодаря тому, что позволяет определить тип клеток, в которых произошли изменения, распределение измененных клеток в ткани, т.е. оценить степень повреждения и провести сравнительное исследование с результатами гистологического и иммуногистохимического анализа на одном парафиновом блоке. В качестве одного из вариантов ПЦР *in situ* используется метод гибридизации *in situ*. Накопление сведений о молекулярном строении вирусов с использованием этого метода позволило выявлять чужеродный генетический материал в гистологических препаратах, а также сопоставить то, что десятилетиями называлось морфологами “вирусными включениями” с реальными вирусами. Кроме того, гибридизация *in situ* как высокочувствительный метод необходим для диагностики “скрытых” или латентных инфекций. С возрастанием катаплазии клетка может перестать синтезировать специфические белки и стать отрицательной при проведении иммуногистохимических исследований.

Таблица 2

Гистологический алгоритм интерпретации данных эндомикардиальной биопсии [7]

Ткань/патологические изменения	Интерпретация данных
Эндокард	
Фиброз	организованный тромб, заживление эндокарда в месте забора предыдущей биопсии, организованный инфаркт миокарда, исход острого криза отторжения трансплантата, место контакта с электродом, изменения гемодинамики в правых полостях сердца, гиперэозинофильный синдром, мастоцитоз, эндокардиальный фиброэластоз, исход миокардита, кардиомиопатия, действие токсических препаратов
Некроз или изъязвление эндокарда	место контакта с электродом, место забора биопсии, гиперэозинофильный синдром
Миокард	
Гипертрофия миокарда	гипертрофическая и дилатационная кардиомиопатии, перегрузка давлением или объемом, болезни накопления, первичные миопатии (Дюшена и Бекера), миотонические мышечные дистрофии
Некроз мышечных волокон	криз острого отторжения трансплантата 2 и 3 R — стадии, инфаркт миокарда и ишемические (аноксические/ гипоксические, интраоперационные) повреждения, миокардит, повреждение лекарственными препаратами и токсическими веществами
Дискомплексация мышечных волокон	гипертрофическая кардиомиопатия, в зоне рубца после предыдущей ЭМБ, в верхушке желудочка и месте соединения свободной стенки желудочка с межжелудочковой перегородкой
Интерстиция	
Фиброз интерстиции	после предыдущей ЭМБ, организованные инфаркт миокарда и ишемические повреждения, исход острого криза отторжения трансплантата, место контакта с электродом, гиперэозинофильный синдром, мастоцитоз, исход миокардита, кардиомиопатии, действие лекарственных препаратов и токсических веществ
Лимфоцитарная инфильтрация	реакция отторжения (очаговая или диффузная инфильтрация), Quilty-эффект (A/B, в эндокарде и субэндокардиальном слое миокарда при трансплантации сердца), в неизменном аллографте, миокардит, дилатационная кардиомиопатия (ограниченное количество лимфоцитов), заболевания соединительной ткани, саркоидоз, токсический миокардит, посттрансплантационное лимфопролиферативное заболевание, лимфома, лейкопения
Нейтрофильная инфильтрация	бактериальный, грибковый миокардит или эндокардит (±некроз), молниеносное развитие острого криза отторжения, острый и молниеносный вирусный миокардит, гиперэозинофильный синдром (+эозинофилы), сепсис, инфаркт миокарда, ишемические повреждения
Эозинофильная инфильтрация	гиперэозинофильный синдром Леффлера, гиперчувствительность (например, к определенным лекарственным препаратам), острый криз отторжения, паразитарная инфекция
Гранулемы	саркоидоз, туберкулез, сифилис, грибковые, паразитарные и риккетсиозные инфекции, болезнь Whipple, амилоидоз, ревматизм, реакция на инородные тела, заболевания соединительной ткани, гигантоклеточный миокардит
Утолщение стенок интрамуральных артерий	васкулопатия аллографта (хроническое отторжение), гипертрофическая кардиомиопатия, системная артериальная гипертензия, ИБС, амилоидоз, коллагенозы, пролапс митрального клапана, васкулиты

Таблица 3

Показания к эндомикардиальной биопсии [11]

Показания	Класс рекомендаций	Уровень доказанности
Клиника СН в течение последних 2 недель у пациентов с нормальным или дилатированным ЛЖ	I	B
Клиника СН в течение 3 месяцев с дилатацией ЛЖ, желудочковыми нарушениями ритма, AV-блокадой II-III степени	I	B
Клиника СН в сроки >3 месяцев в сочетании с дилатацией ЛЖ, желудочковыми нарушениями ритма, AV-блокадой II-III степени	IIa	C
Клиника СН у больных с дилатацией полостей сердца, ассоциированная аллергическими реакциями или эозинофилией	IIa	C
Клиника СН с указанием в анамнезе на терапию антрациклиновыми препаратами	IIa	C
Клиника СН у детей без четких указаний в анамнезе на перенесенную инфекцию	IIa	C
Пациенты с желудочковыми нарушениями ритма неуточненной этиологии	IIb	C

В таких случаях методом гибридизации *in situ* можно определить потенциальную способность клетки к синтезу специфического белка с помощью выделения РНК, кодирующей данный белок. Однако чувствительность данного метода ограничена возможностью проникновения зондов внутрь клеток для связывания с искомой мишенью. Если зонд снабжается флуоресцентной меткой, то гибридизация *in situ* называется FISH методом.

С помощью молекулярно-биологических методов вирусный геном в миокарде выявляется у 23–68% больных с миокардитом и дилатационной кардиомиопатией [8]. Однако нередко вирусный геном определяется у пациентов без кардиальной патологии. Так энтеро- и аденовирусы находят у 60% доноров и 47% реципиентов ортотопической трансплантации сердца, что может быть связано как с контаминацией исследуемого материала, так и с персистенцией вирусов [9]. Поэтому в соответствии с руководством по ЭМБ ПЦР рекомендуется проводить только в специализированных лабораториях, где, наряду со стандартной ПЦР, выполняется ПЦР в реальном времени для оценки вирусной нагрузки и определения клинических порогов, позволяющих дифференцировать активную вирусную инфекцию от латентной. Кроме того, молекулярно-биологический анализ на вирусный геном должен проводиться в образцах крови при подозрении на системную вирусную инфекцию, а также в периферических лейкоцитах для исключения контаминации в случае латентной/персистирующей вирусной инфекции [10].

За исключением мониторинга аллотрансплантата после пересадки сердца, основные показания к проведению ЭМБ обозначены в согласительном документе Американского колледжа кардиологов, Американской ассоциации сердца и Европейского кардиологического общества (табл. 3) [11]. Однако для каждого конкретного пациента показания определяются характером заболевания и потенциальными рисками проведения ЭМБ. В ряде случаев ЭМБ может иметь только прогностическое значение, тогда как в случае воспалительных заболеваний миокарда

данный метод может быть полезен не только для верификации диагноза, но и выбора лекарственной терапии. В соответствии с мнением Kindermann I, et al., гемодинамически стабильным пациентам с подозрением на миокардит в качестве первого шага рекомендуется определять маркеры повреждения миокарда и проводить МРТ сердца с контрастным усилением [12]. В случае положительных одного или двух референтных тестов (МРТ и/или маркеры повреждения) у больного, отвечающего на стандартную терапию, вопрос о проведении ЭМБ можно отложить на 2–3 месяца. Если при повторной МРТ сердца сохраняются признаки, характерные для воспалительных заболеваний миокарда, а состояние больного не меняется или ухудшается, то больной направляется на ЭМБ. Однако, по мнению экспертов Европейского общества кардиологов (2013), МРТ сердца не может заменить ЭМБ в диагностике миокардита, а положительные МРТ критерии не могут быть основанием для задержки проведения ЭМБ в случае наличия жизненных показаний [13].

В 2013–2014 гг в СЗФМИЦ имени В. А. Алмазова было выполнено 485 ЭМБ с целью исключения криза отторжения у пациентов с трансплантированным сердцем и 345 диагностических биопсий (табл. 4). По данным ЭМБ, воспалительные заболевания миокарда выявлялись в 36% случаев. Особого внимания и дальнейшего обсуждения заслуживала группа гистологически и иммуногистохимически документированной аутоиммунной кардиомиопатии, которая нередко развивается у больных с клинически значимой некардиальной сопутствующей патологией. В 9% случаев (31 пациент) иммуногистохимические признаки воспалительного заболевания миокарда выявлялись у больных с первичными кардиомиопатиями (гипертрофической и аритмогенной кардиомиопатией) и ишемической болезнью сердца, утяжеляя течение последних. Полученные данные еще раз подчеркивают необходимость проведения ЭМБ в тех случаях, когда клинические проявления заболевания (тяжесть сердечной недостаточности или наличие жизнеопасных нарушений ритма) нельзя объяснить

Таблица 4
Частота выявления воспалительных заболеваний
миокарда по данным эндомикардиальной биопсии

Нозология	Количество эндомикардиальных биопсий
Миокардит	126 (36%)
Аутоиммунная кардиомиопатия (HLA-DR++++, <7CD3+/mm ²)	8 (2,3%)
Миокардитический кардиосклероз	50 (14,4%)
Аритмогенная дисплазия (б.кр.- 36)	63 (18%) в т.ч. + миокардит 21 (6%)
ДКМП (клинико-морф.)	11 (3,1%)
ГКМП (клинико-морф.)	25 (7,2%) в т.ч. + миокардит 9 (2,6%)
Первичный амилоидоз	8 (2,3%)
Неуточненные первичные КМП	8 (2,3%)
ИБС	4 (1,1%) в т.ч.+ миокардит 1
Алкогольная КМП	3 (0,9%)
Гликогеноз	1 (0,3%)
Липома	2 (0,5%)
Гипертрофия и дистрофия миокарда	26 (7,5%)
Недостаточный объем биопсии	3 (0,9%)
Нет изменений	3 (0,9%)
Прочие	4 (1,1%)
Итого:	345 (100%)

основной патологией. В настоящее время определение генетических дефектов, лежащих в основе развития кардиомиопатий, внедряется в клиническую практику с целью генетического консультирования, пренатальной диагностики и ранней постановки диагноза бессимптомным носителям мутаций. Вместе с тем, молекулярные основы фенотипической пластичности ряда генетически мутаций по-прежнему остаются неизвестными. Существует мнение, что на тип кардиомиопатии у пациентов со специфическими мутациями саркомерных генов могут влиять различные модифицирующие факторы и, в первую очередь, гемодинамические. Вместе с тем, нельзя исключить вклад вирусной инфекции и активного воспалительного процесса, которые с высокой частотой выявлялись в нашем исследовании, в качестве причины фенотипической трансформации кардиомиопатий.

В 1999г стандартные Далласские критерии были пересмотрены и обновлены Всемирной организацией здравоохранения и Всемирной федерацией сердца [14]. Согласно этим рекомендациям, для постановки диагноза “миокардит” необходимо не только гистологическое, но и иммуногистохимическое подтверждение. В соответствии с этими рекомендациями выделяют следующие формы миокардитов. Для острого (активного) миокардита необходимо наличие инфильтрата (диффузного, очагового или сливного) с определением не менее 14 инфильтрирующих лейкоцитов или лимфоцитов на 1 мм² (главным образом, CD-45-активированных лейкоцитов или CD3-активиро-

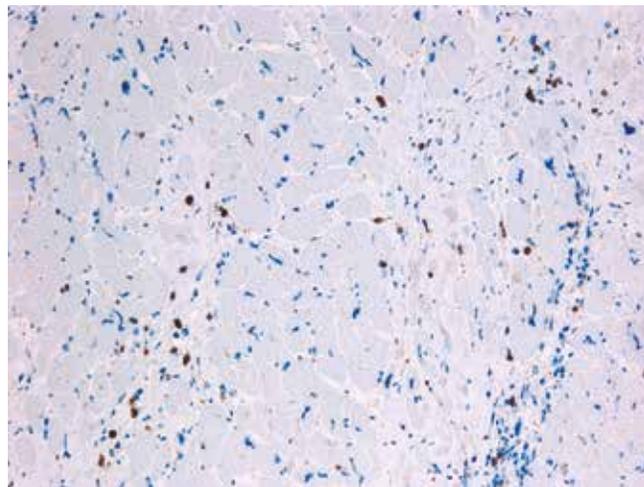


Рис. 2. Эндомикардиальная биопсия. Активный миокардит. CD3+T-лимфоциты в миокарде. X200.

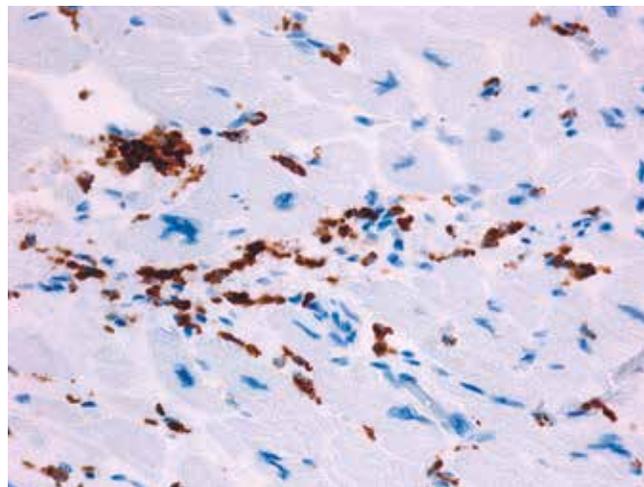


Рис. 3. Эндомикардиальная биопсия. Активный миокардит. CD68+макрофаги в миокарде. X400.

ванных Т-лимфоцитов, а также CD-4- и CD-8 — лимфоцитов) и до 4 макрофагов на 1 мм² (рис. 2, 3). Клетки воспалительного инфильтрата подсчитывают после проведения иммуногистохимического исследования. Дополнительно определяют наличие некроза или дегенерации (дистрофию и миоцитоллиз) мышечных волокон, учитывают фиброз. Для диагноза активного миокардита наличие некроза и/или дегенерации кардиомиоцитов обязательно. В случае небольших скоплений лейкоцитов вне просвета сосудов (более 3 лимфоцитов, преимущественно Т-клеток) диагностируется очаговый миокардит. Если клетки инфильтрата находятся в зоне фиброза, эту ситуацию расценивают как репаративный процесс.

Хронический миокардит диагностируется, если инфильтрат насчитывает не менее 14 лейкоцитов/лимфоцитов на 1 мм² (главным образом Т-лимфоциты или активированные Т-лимфоциты) и до 4 макрофагов на 1 мм², некроз и дегенерация мышечных волокон

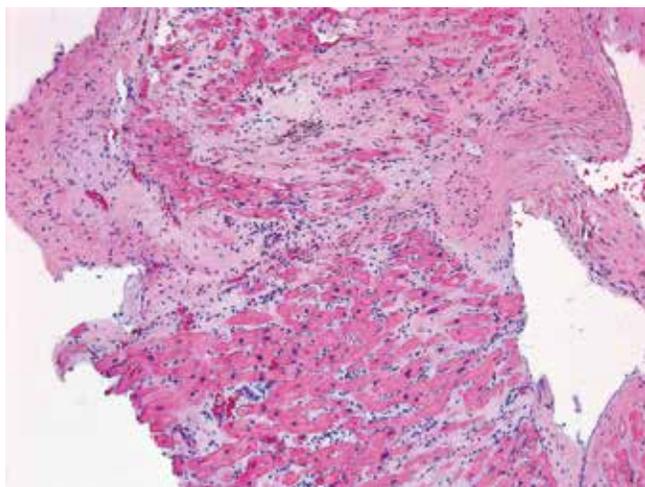


Рис. 4. Эндомиокардиальная биопсия. Хронический миокардит: фиброз и воспалительная инфильтрация миокарда. Окраска гематоксилином и эозином, x200.

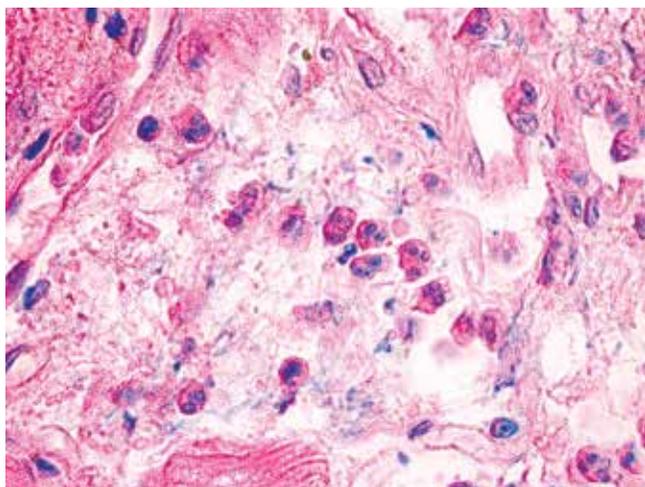


Рис. 5. Эндомиокардиальная биопсия. Эозинофильный миокардит. Окраска гематоксилином и эозином, x400.

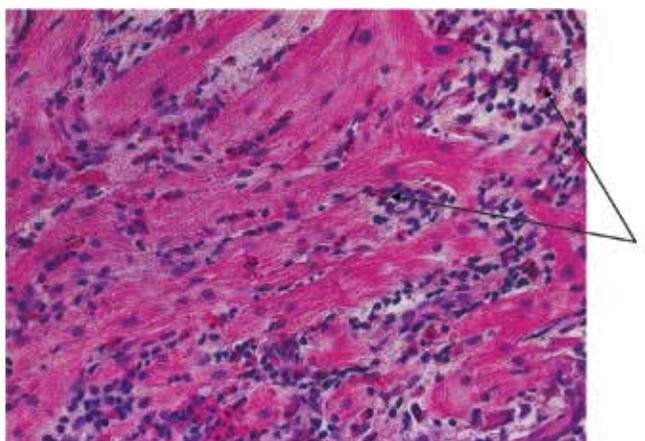


Рис. 6. Эндомиокардиальная биопсия. Полиморфноклеточный активный миокардит с наличием лимфоцитов, эозинофилов (указаны стрелками), макрофагов. Окраска гематоксилином и эозином, x400.

обычно не выражены, но обязательно должен присутствовать фиброз (рис. 4). Диагноз миокардита может быть исключен, если клетки воспаления, инфильтрирующие миокард, отсутствуют или их количество менее 14 на 1 мм². Согласно консенсусу, оценку фиброза проводят следующим образом: 0 степень — отсутствие фиброза; 1 степень — начальный; 2 степень — умеренный; 3 степень — выраженный фиброз.

В ряде случаев рекомендуется проведение повторных ЭМБ, по результатам которых можно диагностировать: продолжающийся (персистирующий) миокардит (сохраняются критерии острого или хронического миокардита); разрешающийся (заживающий) миокардит, при котором иммуновоспалительный процесс менее выражен, чем при первичной биопсии; разрешившийся (заживший) миокардит. Следует помнить, что эти критерии не исключают одновременное присутствие в миокарде нескольких видов клеток инфильтрата: нейтрофилов, эозинофилов, плазмочитов, лимфоцитов, тучных клеток, макрофагов, гигантских многоядерных клеток.

В 2013г Европейское общество кардиологов представило обобщенную информацию о современном состоянии проблемы диагностики и лечения больных с воспалительными заболеваниями миокарда, в соответствии с которыми для диагностики миокардита необходимо и достаточно 7 CD3+ T-лимфоцитов/мм² (≥ 7 CD3+T-лимфоцитов/мм²), а не ≥ 14 CD3+T-лимфоцитов/мм², как считалось ранее. Клеточная инфильтрация может быть очаговой, диффузной или сливной, периваскулярной или интерстициальной, агрессивной. Агрессивной инфильтрацией называют окружение и внедрение клеток инфильтрата в мышечное волокно с его некрозом. При преобладании эозинофилов в инфильтрате говорят об эозинофильном миокардите (рис. 5), при преобладании лимфоцитов — о лимфоцитарном, при преобладании плазмочитов — о плазмочитарном, при преобладании лимфоцитов и гистиоцитов — о лимфогистиоцитарном, нейтрофилов с лейкоциторексисом, окружающих очажки некрозов мышечных волокон — о гнойничковом миокардите, часто встречающемся при сепсисе, септикопиемии. Наличие гигантских многоядерных клеток говорит о гигантоклеточном миокардите. Вместе с тем, гигантские многоядерные клетки можно выявить в биоптатах миокарда при саркоидозе сердца. Присутствие в инфильтрате тучных клеток, эозинофилов и плазмочитов свидетельствует о выраженном аллергическом компоненте (рис. 6).

Миокардит также сопровождается изменением интрамиокардиальных сосудов. В стенках сосудов можно увидеть все виды васкулитов от лейкоцитарно-некротического до инфильтративного и продуктивного, тромбоз, набухание и пролиферацию эндотелия, пролиферацию и гипертрофию гладкомышечных клеток в интимае и меди, отек, серозное

пропитывание, некроз, фиброз сосудистой стенки, все виды дезорганизации соединительной ткани. Сосудистые изменения сопровождаются кровоизлияниями и инфарктами.

Кардиосклероз при миокардите может быть нежно- и грубоволокнистым, очаговым и диффузным, плексиморфным (оплетающим каждый кардиомиоцит), периваскулярным и перимускулярным. Часто выявляются очаги грануляционной ткани. Исходом миокардита может быть не только фиброз, но и липоматоз, который возникает на месте миоцитолита и может быть результатом апоптоза кардиомиоцитов.

Литература

- Chimenti C, Frustaci A. Contribution and risks of left ventricular endomyocardial biopsy in patients with cardiomyopathies: a retrospective study over a 28-year period. *Circulation* 2013 Oct 1; 128(14): 1531-41.
- Holzmann M, Nicko A, Kuhl U, et al. Complication rate of right ventricular endomyocardial biopsy via the femoral approach. *Circulation* 2008; 118: 1722-8.
- Paul M, Stypmann J, Gerss J, et al. Safety of Endomyocardial Biopsy in Patients With Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy A Study Analyzing 161 Diagnostic Procedures. *J Am Coll Cardiol Intv*. 2011; 4(10): 1142-8.
- Hauck AJ, Kearney DL, Edwards WD. Evaluation of postmortem endomyocardial biopsy specimens from 38 patients with lymphocytic myocarditis: implications for role of sampling error. *Mayo Clin Proc* 1989; 64, 10: 1235-45.
- Guardiola J, Maffei A. Control of MHC class II gene expression in autoimmune, infectious, and neoplastic diseases. *Crit Rev Immunol*. 1993; 13(3-4): 247-68.
- Magnani JW, Dec GW. Myocarditis: current trends in diagnosis and treatment. *Circulation*. 2006; 113(6): 876-90.
- Cunningham KS, Veinot JP, Butany J. An approach to endomyocardial biopsy interpretation. *J. Clin. Pathol*. 2006; 59(2): 121-9.
- Chimenti C, Frustaci A. Histopathology of myocarditis. *Diagnostic histopathology*. 2008; 14, 8: 401-7.
- Guarner J, Bhatnagar J, Shieh W, et al. Histopathologic, immunohistochemical, and polymerase chain reaction assays in the study of cases with fatal sporadic myocarditis. *Human Pathology* 2007; 38(9): 1412-9.
- Leone O, Veinot JP, Angelini A, et al. 2011 Consensus statement on endomyocardial biopsy from the Association for European Cardiovascular Pathology and the Society for Cardiovascular Pathology. *Cardiovasc Pathol* 2012; 21: 245-74.
- Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50: 1914-31.
- Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, et al. Update on myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 59(9): 779-92.
- 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.
- Karatolios K, Pankuweit S, Kisselbach Ch, et al. Inflammatory Cardiomyopathy. *Hellenic J Cardiol*. 2006; 47: 54-65.

Несмотря на то, что ЭМБ остается “золотым стандартом” диагностики миокардита, применение данного метода ограничено узкими клиническими показаниями, высокими требованиями к центру, проводящему иммуногистохимические и молекулярно-биологические исследования, низкой информативностью метода в случае неправильного или позднего забора материала.

Благодарности. Работа выполнена в рамках темы НИР государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации.

ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ У ПОЖИЛЫХ: ОТ ЭТИОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ДО ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ

Ватутин Н. Т.^{1,2}, Тарадин Г. Г.¹, Чаус Е. А.¹, Смирнова А. С.¹

В представленном обзоре отмечено изменение эпидемиологического профиля инфекционного эндокардита (ИЭ) с увеличением заболеваемости в пожилом возрасте. Обсуждаются факторы риска ИЭ, включая перенесенные ранее заболевания эндокарда различного генеза, имплантацию искусственного клапана, проведение различных лечебных и диагностических инвазивных процедур и особенно кардиохирургических вмешательств. Среди факторов риска, предрасполагающих к инфекционному поражению эндокарда у пожилых лиц, отмечены кальцификация клапанов, возрастные изменения эндокарда, наличие сахарного диабета, воспалительных заболеваний желудочно-кишечного и урогенитального тракта. Приведены особенности этиологического спектра возбудителей ИЭ, характеризующиеся увеличением частоты случаев, вызванных *S. bovis*, энтерококками, коагулазонегативными стафилококками по сравнению с более молодыми группами больных. В обзоре особое внимание уделяется микробиологической диагностике, как одному из больших критериев в диагностике ИЭ. Подходы к лечению заболевания приведены с учетом общих принципов, выбора эмпирической терапии и назначения соответствующих антибактериальных препаратов после получения результатов бактериологического исследования гемокультуры. Принципы лечения пожилых больных с ИЭ основаны на рекомендациях экспертов Европейского Общества Кардиологов и Американской Ассоциации Сердца, опубликованных в 2015г. Подчеркивается важность профилактики инфекционного поражения эндокарда у лиц высокого риска при применении манипуляций высокого риска, а также соблюдения общих гигиенических мер и санитарных норм.

Российский кардиологический журнал 2016, 1 (129): 80–89
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-1-80-89>

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, пожилые, этиология, антибиотика, лечение, профилактика.

¹Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецк;
²Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В. К. Гусака, Донецк, ДНР.

Ватутин Н. Т. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, Тарадин Г. Г.* — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, Чаус Е. А. — студентка 6-го курса, 2-го медицинского факультета, Смирнова А. С. — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): taradin@inbox.ru

ИЭ — инфекционный эндокардит, АБТ — антибактериальная терапия, АБ — антибиотик, СД — сахарный диабет, АК — аортальный клапан, СН — сердечная недостаточность, ПН — почечная недостаточность, ИЭИК — инфекционный эндокардит искусственного клапана, НАСЕК — *Naemophilus species*, *Aggregatibacter species*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*, КТ — компьютерная томография, ESC — Европейское Общество Кардиологов (European Society of Cardiology), АНА — Американская Ассоциация Сердца (American Heart Association), МИК — минимальная ингибиторная концентрация.

Рукопись получена 25.11.2015
 Рецензия получена 01.12.2015
 Принята к публикации 08.12.2015

INFECTIVE ENDOCARDITIS IN ELDERLY: FROM ETIOLOGY TO TREATMENT AND PREVENTION

Vatutin N. T.^{1,2}, Taradin G. G.¹, Tchaus E. A.¹, Smirnova A. S.¹

The review reflects the changes of epidemiological profile of infective endocarditis (IE) with an increase of prevalence in elderly. The risk factors are discussed, including anamnesis of various endocardium diseases, artificial valves implantation, different treatments or diagnostic procedures and especially cardiosurgical interventions. Among risk factors, predisposing to the infectious involvement of endocardium in elderly, are calcification of leaflets, age-related changes, diabetes, inflammatory diseases of gastrointestinal and urogenital tracts. The specifics of etiological spectrum of IE microbes is presented, with increased prevalence of *S. bovis* endocarditis, enterococcus, coagulase-negative staphylococci, in comparison with younger patients. The review focuses on microbiological diagnostics as one of the main criteria of IE. Approaches to treatment of the disease are shown with general principles, selection of empirical therapy and prescription of relevant antibacterial drugs after obtaining of bacteriological results of hemoculture. The

principles of treatment of the elderly are based upon expert Guidelines of European Society of Cardiology and American Heart Association, published in 2015. The importance underlined of prevention in higher risk groups and procedures of high risk, as of following general hygienic and sanitation norms.

Russ J Cardiol 2016, 1 (129): 80–89
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-1-80-89>

Key words: infective endocarditis, elderly, etiology, antibiotics, treatment, prevention.

¹M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk; ²V. K. Gusak Institute of Urgent and Reconstruction Surgery, Donetsk, DFR.

Инфекционный эндокардит (ИЭ) — заболевание инфекционной природы с первичной локализацией возбудителя на эндокардиальной поверхности, эндотелии начальных отделов крупных сосудов, а также внутрисердечных искусственных материалах, характеризующееся, как правило, быстрым развитием клапанной недостаточности и системными эмболическими осложнениями [1-4].

Несмотря на последние достижения в области диагностики, включая методы визуализации, широ-

кое применение современных антибактериальных средств, а также доступность оперативных вмешательств, ИЭ по-прежнему вызывает трудности в постановке диагноза и ведении пациентов [5]. Наиболее уязвимая возрастная группа для развития ИЭ в настоящее время представлена пожилыми лицами, доля которых во многих странах имеет стойкую тенденцию к возрастанию.

Этиологический спектр возбудителей, вызывающих инфекционное поражение эндокарда у пожи-

лых, имеет свои особенности, что необходимо учитывать как в выборе эмпирической антибактериальной терапии (АБТ), так и при подборе адекватных антибиотиков (АБ) после установления возбудителя. Кроме того, в силу возрастных изменений и высокой частотой сопутствующей патологии, огромное внимание уделяется мероприятиям, направленным на предупреждение первичного ИЭ и вероятность повторного поражения эндокарда. Вопросы лечебных и профилактических подходов у возрастной категории населения остаются плохо освещенными, а в выполненных исследованиях нередко представлены противоречивые результаты.

Таким образом, целью данного обзора явилось освещение особенностей этиологии, бактериологической диагностики, лечения и профилактики ИЭ у пациентов старше 65 лет на основе имеющихся литературных данных за последние годы.

Актуальность и эпидемиология

В последние годы картина ИЭ претерпела существенные изменения. В большей мере это касается изменений преобладающего возбудителя в структуре этиологических причин, предрасполагающих факторов, появления ранее нерегистрируемых осложнений, а также возрастной вариабельности больных. За последние 50 лет наметилась отчетливая тенденция к “старению” ИЭ [6]. Если заболеваемость ИЭ в разных странах во всех возрастных группах колеблется от 1,7 до 15 человек на 100 тыс. населения, то у лиц старше 70 лет этот показатель составляет 14,5-20 случаев на 100 тыс. человек в год [5, 7, 8]. В целом, риск возникновения эндокардита у пожилых в 4,6 раз выше, чем в более молодой популяции [9]. Таким образом, согласно анализу крупных эпидемиологических исследований, инфекционное поражение эндокарда гораздо чаще развивается в пожилом возрасте, представляя распространенную гериатрическую патологию [10].

Отмеченную тенденцию связывают с увеличением продолжительности жизни в экономически развитых странах, числом пожилых пациентов с протезированными клапанами, преобладанием больных с прооперированными врожденными и ранее перенесенными пороками сердца воспалительной (ревматической) природы, учащением случаев заражения пожилых пациентов внутрибольничной инфекцией и т.д. [5]. Более того, у лиц преклонного возраста чаще имеются дополнительные предрасполагающие факторы. В частности, к ним относят распространенность среди пожилых пациентов злокачественных новообразований, сахарного диабета (СД), инфекционных заболеваний мочеполового и пищеварительного тракта и более частое, по сравнению с молодыми людьми, применение диагностических и лечебных инструментальных вмешательств. Примерно поло-

вина всех случаев заболевания внутрибольничным эндокардитом у пожилых пациентов связана с использованием внутрисосудистых катетеров и других инвазивных приспособлений.

Актуальность проблемы изучения ИЭ у пожилых лиц также подчеркивается наличием характерных для пожилого возраста возбудителей, что предполагает важность поиска и применения соответствующих антибактериальных препаратов, наличием сопутствующих заболеваний, осложняющих выбор лекарственных препаратов и проведение кардиохирургических вмешательств.

Факторы риска

Самым главным предрасполагающим фактором возникновения ИЭ является возраст пациентов: чем старше человек, тем у него ниже функциональная способность иммунитета. Предрасположенность пожилых к инфекционным заболеваниям и, в частности, к ИЭ обусловлена наличием у них сопутствующей патологии, различных функциональных и органических изменений эндокарда, имплантированных устройств (протезы клапанов, кардиостимуляторы и т.д.), а также тем, что люди пожилого возраста нередко проживают в домах престарелых [11].

Заболевание чаще развивается у пациентов с первичным заболеванием сердца, при котором имеется повреждение клапанного аппарата различной природы. Структурные изменения сердечных клапанов предрасполагают к агрегации тромбоцитов и колонизации поврежденного эндотелия микроорганизмами, что приводит к развитию ИЭ [3, 12]. Старческая дегенерация клапанных структур, механическое разрушение эндотелия воздействуют на базовые белки внеклеточного матрикса, стимулируют выработку тканевого фактора, отложение фибрина и адгезию тромбоцитов к эндотелию [13]. В преклонном возрасте чаще регистрируются небактериальные тромбоэмболические эндокардиты, которые, в свою очередь, увеличивают вероятность развития ИЭ [14].

Механические повреждения, вызванные турбулентным током крови, электродами или катетерами, дегенеративные изменения клапана также повышают риск развития ИЭ. Первичная клапанная патология, включая заболевания воспалительной природы, врожденные пороки сердца, наличие ранее протезированного клапана, выявляются у 35-82% больных с ИЭ, а примерно у 11-21% — дегенеративные возрастные дефекты клапанов (кальцификация, миксоматозная дегенерация) [15].

В последнее время отмечается увеличение частоты поражения трехстворчатого клапана у пожилых, что связано с ростом нозокомиального ИЭ за счет частого использования внутривенных катетеров, гемодиализа, а также различных диагностических и лечебных процедур [4, 16].

Таблица 1

Характеристика возбудителей инфекционного эндокардита среди пожилых лиц

	G. Di Salvo, 2003 [31]	K. Barrau, 2004 [32]	E. Durante-Mangoni, 2008 [25]	T. Huang, 2009 [33]	J. López, 2010 [34]	D. López-Wolf, 2011 [35]	N. Ramirez-Duque, 2011 [36]	M. Bassetti, 2014 [37]
Количество больных	87	85	1056	33	300	268	356	282
Критерий пожилого возраста, лет	70 и >	65 и >	65 и >	65 и >	64 и >	65 и >	65 и >	65 и >
Стрептококки		35 (41)		9 (27)			99 (28)	79 (28)
<i>Streptococcus bovis</i>	14 (16)*	20 (24) ^{††}	88 (8) [†]		18 (6) [†]	30 (11) [†]	19 (5)	34 (12)
подгруппа <i>Streptococci viridans</i>			150 (14) [↓]		37 (12) [↓]	15 (6)	60 (17)	32 (11)
Другие стрептококки	22 (25)	16 (19)				14 (5)	20 (6)	
Энтерококки	8 (9)	12 (14) [†]	174 (17) [†]		38 (12) [†]	29 (11) [†]	58 (16) [†]	54 (19) [†]
Стафилококки		15 (18)						82 (29)
<i>Staphylococcus aureus</i>	15 (17)	7 (8)	299 (28) [↓]	8 (24) [↓]	43 (14) [↓]	40 (15) [↓]	62 (17)	48 (17)
Коагулазонегативные стафилококки	18 (21)	8 (9)	148 (14) [†]		60 (20) [†]	62 (23) [†]	61 (17) [†]	34 (12)
Метициллин-резистентные			378 (36) [†]	4 (12)			8 (13)	
Грибковые			16 (1)			2 (1)	4 (1)	
Отрицательная гемокультура	18 (21)	10 (12)	79 [§] (8)	9 (27)		27 (10)	30 (8)	

Примечание: * — данные о процентном соотношении округлены до целых значений, [†] — стрелками отмечены статистически значимые различия (p<0,05): увеличение ([†]) и снижение ([↓]) частоты выявления возбудителя у пожилых в сравнении с более молодыми группами больных, [§] — включены отрицательные результаты посева крови и другая флора.

Риск развития ИЭ увеличивается при наличии митральной регургитации любого генеза за счет повреждающего воздействия на клапаны так называемых “срезающих сил” (shear forces), обусловленных патологическим током крови и его турбулентностью в районе створок [17, 18]. Кальцификация кольца митрального клапана, часто наблюдающаяся у пожилых лиц и почему-то среди женщин, также является дополнительным фактором риска развития ИЭ [18-23].

Врожденный двустворчатый аортальный клапан (АК), особенно при наличии дегенеративной кальцификации, наблюдаемый примерно у 30% лиц старше 50 лет, также предрасполагает к возникновению ИЭ [24]. В настоящее время имеются убедительные доказательства, что факторы риска, ответственные за развитие сосудистого атеросклеротического поражения, также вызывают кальцификацию клапанов, тем самым повышая уязвимость клапанных структур к инфекционному поражению [12, 22].

Риск развития ИЭ среди лиц преклонного возраста увеличивается при наличии СД, онкологических и хронических заболеваний — сердечной (СН), почечной недостаточности (ПН) и др. [25-27]. Известно, что при СД повышается риск бактериемии вследствие колонизации кожи и носовых ходов больных *S. aureus*, при этом ИЭ у них протекает тяжелее с высокой частотой эмболических осложнений и смертностью [28].

Как уже отмечалось, источниками бактериемии могут быть разнообразные инвазивные процедуры, в частности установка внутрисосудистых и мочевыводящих катетеров, инструментальная диагностика, выполняемая при заболеваниях ЖКТ, мочеполовой системы, проведение гемодиализа, стоматологических манипуляций. Широкое применение операций в этом возрасте в связи с сердечно-сосудистой патологией также способствует увеличению заболеваемости ИЭ. В большей степени, это касается кардиохирургических манипуляций на клапанах, установки клапанных протезов, имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов и кардиостимуляторов, что привело к появлению уникальной группы пожилых лиц с ИЭ искусственного клапана (ИЭИК) [18, 29].

Этиология

Наиболее распространёнными возбудителями ИЭ как у молодых, так и у пожилых пациентов, остается группа грамположительных кокков (стафилококки, стрептококки, энтерококки). Эти бактерии обладают активной способностью к прикреплению и колонизации поврежденных клапанов благодаря своим поверхностным белкам — адгезинам, способствующим фиксации к экстрацеллюлярным матричным белкам эндокарда [13, 30].

В таблице 1 обобщены сведения о возбудителях ИЭ у пожилых больных по данным различных исследований, выполненных за последние годы [25, 31-37].

У лиц преклонного возраста частыми возбудителями являются энтерококки [25, 37, 38]. Предполагают, что рост энтерококкового ИЭ связан с большей встречаемостью воспалительных и онкологических заболеваний толстой кишки, а также достаточно частыми инструментальными урологическими манипуляциями [31]. ИЭ, вызванный *S. bovis*, как правило, также ассоциируется с опухолевыми заболеваниями толстого кишечника [18].

У пожилых пациентов характерно развитие ИЭ в результате присоединения внутрибольничной инфекции, представленной в основном *S. aureus* [31]. Чрескожные манипуляции наиболее часто являются причиной развития стафилококкового, тогда как процедуры на мочевыводящих путях — энтерококкового ИЭ [39]. Стоит отметить, что стафилококковый ИЭ характеризуется более выраженной деструкцией клапанного аппарата и худшим прогнозом, что требует агрессивной терапии и раннего обсуждения хирургического лечения. Золотистый стафилококк и зеленящий стрептококк, находящиеся в ротоглотке в качестве условно-патогенных микроорганизмов, ассоциируются с бактериемией после различных стоматологических манипуляций, чаще — после экстракции зубов. Кроме того, среди возбудителей эндокардита выделяют различные виды оральных стрептококков, в частности *S. mutans*, *mitis*, *sanguis*, *salivarius* и *Gemella morbillorum* [5]. При ИЭИК, как правило, высевают коагулазонегативный стафилококк, устойчивый к оксацилину [5, 25]. У больных ИЭ, пребывающих в домах престарелых, часто обнаруживают микроорганизмы, резистентные к АБ — метициллин-устойчивые стафилококки, ванкомицин-устойчивые энтерококки и устойчивые к пенициллину пневмококки.

Грамотрицательные палочки и грибковая флора выявляются, как правило, у пациентов, находящихся на парентеральном питании [18, 31]. Возбудители группы грамотрицательных палочек, так называемые НАСЕК-микроорганизмы — *Haemophilus species*, *Aggregatibacter species*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* и *Kingella kingae*, а также грибы встречаются сравнительно редко — в 1-5% случаев [18, 32, 36].

Следует отметить, что во многих случаях (8-27%) возбудитель заболевания выявить не удастся. К причинам отрицательных результатов гемокультуры относят проведение АБТ до посева, неадекватное микробиологическое обеспечение, развитие эндокардита, вызванного ранее неизвестным возбудителем или неопределяемого обычными бактериологическими методиками из-за прихотливых (*fastidious*) требований для роста [4, 39, 40].

Суммируя результаты исследований, оценивающих особенности возбудителей ИЭ у пожилых по сравнению с более молодыми пациентами, следует отметить увеличение частоты энтерококков, *S. bovis*

и относительное снижение количества эндокардитов, вызванных *S. viridans*, а также *S. aureus*. Среди стафилококков, наиболее часто ассоциирующихся с нозокомиальным ИЭ, преобладают метициллин-резистентные и коагулазонегативные штаммы.

Диагностика

Для диагностики ИЭ были предложены критерии, разработанные в 1994г в Университете Дьюка (г. Дарем, США) научно-исследовательской группой Duke Endocarditis Service и получившие соответствующее название [41]. С 2000г диагностика ИЭ стала базироваться на использовании модифицированных критериев, которые были дополнены обнаружением в гемокультуре *S. aureus*, независимо от пути инфицирования, бактериологическими и/или серологическими доказательствами *Coxiella burnetii* и данными трансэзофагеальной эхокардиографии [42].

Однако модифицированные критерии Дьюка в целом показали низкую диагностическую точность в ранней диагностике, особенно в случаях ИЭИК, эндокардите имплантированного кардиостимулятора или дефибриллятора, при которых эхокардиографические данные в 30% случаев трактуются как нормальные или сомнительные [39]. Недавние достижения в разработке и внедрении визуализирующих методов диагностики привели к улучшению идентификации поражений эндокарда и экстракардиальных осложнений ИЭ. Применение компьютерной томографии (КТ) сердца и всего тела, магнитно-резонансной томографии головного мозга, КТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой и радиоактивно меченых лейкоцитов при однофотонной эмиссионной КТ позволяет улучшить определение эндокардиальных поражений и скрытых сосудистых проявлений (эмболические осложнения, инфекционные аневризмы). При включении результатов отмеченных методов визуализации удастся значительно улучшить чувствительность критериев Дьюка. На основании полученных данных применения новых методов визуализации в диагностике больных ИЭ, Европейское Общество Кардиологов (ESC) в 2015г предложило включить их положительные результаты в перечень модифицированных критериев Дьюка (табл. 2) [39].

Микробиологическая диагностика

Положительный результат гемокультуры является одним из двух больших диагностических критериев ИЭ. Исследование культуры крови позволяет выявить возбудитель и провести тест на чувствительность к АБ. Для получения положительных культур крови необходимо провести три последовательных забора (включая один аэробный и один анаэробный забор) в течение 24-часового периода с интервалами минимум по 15 мин. Для идентификации патогена доста-

Таблица 2

Модифицированные критерии Дьюка с дополнениями European Society of Cardiology 2015г [39]

Большие критерии	
Положительная культура крови для ИЭ	
a.	Типичные микроорганизмы, соответствующие ИЭ, полученные из двух отдельно взятых культур крови: <ul style="list-style-type: none"> • <i>Viridans streptococci</i>, <i>Streptococcus gallolyticus (bovis)</i>, группа HACEK, <i>Staphylococcus aureus</i> или • внебольничный энтерококк при отсутствии первичного очага инфекции или
b.	Микроорганизмы, соответствующие ИЭ, полученные из постоянно положительной культуры крови: <ul style="list-style-type: none"> • две и более положительные культуры из образцов крови, взятых с интервалом больше 12 часов или • все три или большая часть 4-х отдельно взятых культур крови (с первым и последним образцом, полученных с интервалом в 1 ч и более) или
c.	Единичная положительная культура крови на <i>Coxiella burnetti</i> или титр антител IgG 1 фазы >1:800
Методы визуализации, позитивные для ИЭ	
a.	Позитивная эхокардиограмма для ИЭ: <ul style="list-style-type: none"> • вегетация • абсцесс, псевдоаневризма, внутрисердечная фистула • перфорация или аневризма клапана • новая частичная несостоятельность протезированного клапана.
b.	Аномальная активность вокруг места имплантации искусственного клапана, обнаруженная с помощью ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ (только если протез был установлен более трех месяцев назад) или с помощью радиоактивно меченых лейкоцитов при выполнении ОФЭКТ/КТ.
c.	Выраженное паравальвулярное поражение, определяемое с помощью КТ.
Малые критерии	
1.	Предрасположенность, такие как предшествующее состояние сердца или инъекционное применение наркотиков.
2.	Лихорадка, определяемая как температура выше 38° С.
3.	Сосудистые явления (включая диагностированные только с помощью методов визуализации): массивные артериальные эмболии, септические легочные инфаркты, инфекционные (микотические) аневризмы, внутрисердечные кровоизлияния, конъюнктивальные кровоизлияния и пятна Джейнуэя.
4.	Иммунологические проявления: гломерулонефрит, узелки Ослера, пятна Рота и ревматоидный фактор.
5.	Микробиологические признаки: положительная культура крови, не соответствующая большому критерию, отмеченному выше, или серологические признаки активной инфекции с возбудителем, соответствующим ИЭ.
Диагноз ИЭ считается окончательным при наличии:	
2 больших критериев или	
1 большого и 3 малых критериев или	
5 малых критериев	
Диагноз ИЭ считается возможным при наличии:	
1 большого и 1 малого критерия или	
3 малых критериев	

Примечание: курсивом выделены дополнения European Society of Cardiology [39].

Сокращения: ¹⁸F-ФДГ — ¹⁸F-фтордезоксиглюкоза, HACEK — *Haemophilus*, *Aggregatibacter*, *Cardiobacterium*, *Eikenella*, *Kingella*, ИЭ — инфекционный эндокардит, КТ — компьютерная томография, ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография, ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография.

точно 10 мл крови, но некоторые ученые считают, что объём крови 30 мл увеличивает вероятность выявления возбудителя. Успешность роста гемокультуры увеличивается с каждым забором крови и составляет 80% при первой попытке, 89% — при второй и 99% — при третьей.

При отрицательных результатах рутинного микробиологического исследования следует учитывать, что ИЭ может быть вызван:

- бактериями, редко ассоциирующимися с эндокардитом (в частности, *Lactobacillus spp.*, *Klebsiella spp.*);
- нетоксигенными возбудителями (*Corynebacterium*, *Salmonella*, *Gemella*, *Campylobacter*, *Aeromonas*, *Yersinia*, *Nocardia*, *Pasteurella*, *Listeria* или *Erysipelothrix spp.*);
- экстрацеллюлярными возбудителями, требующими сложные питательные условия для роста в лаборатории (*Abiotrophia*, *Brucella spp.*, *Bartonella spp.*, *Tropheryma whipplei*, *Micoplasma spp.*, *Legionella spp.*, бактерии группы HACEK);
- грибковой флорой или внутриклеточными возбудителями, такими как *Coxiella burnetti*, *Chlamidia*,

Tropheryma whipplei, определить которые невозможно в обычной клинической практике.

С целью выявления указанных микроорганизмов рекомендуется проводить углубленное бактериологическое исследование, включая посев крови на шоколадный агар, серологические, иммунологические, иммуногистохимические методы. Безусловно, неоспоримую важность имеют результаты полимеразно-цепной реакции при исследовании крови и резецированного при оперативных вмешательствах материала тканей клапанов или эмболических фрагментов.

Лечение

Общие принципы. Ведение пожилых пациентов с ИЭ осложняется влиянием ряда факторов: возрастными изменениями эндокарда и организма в целом, высоким риском тяжелых осложнений и наличием сопутствующих патологий, требующих дополнительной терапии, нередко ограничивающей терапевтические возможности. Успешное лечение ИЭ у больных пожилого возраста требует тесного и продуктивного взаимодействия врачей-гериятров, инфекционистов

(микробиологов), кардиологов и кардиохирургов [39, 43]. Разработанные в 2015г международные руководства ESC и Американской Ассоциации Сердца (АНА), посвященные диагностике и лечению ИЭ у взрослых, представляют исчерпывающий подход к ведению больных с этим заболеванием [39, 44].

Прежде всего, рекомендуется установить “ворота инфекции” у каждого пациента, особенно при подозрении на одонтогенную природу эндокардита. При подтверждении заболевания полости рта, больным следует проводить соответствующее стоматологическое лечение наряду с АБТ. При обнаружении *S. bovis* пациентам необходимо выполнить полное обследование толстого кишечника для выявления кишечной патологии, включая онкологические заболевания [38].

Во время лечения необходим тщательный серийный осмотр больного ИЭ, так как скрытые изменения в клиническом статусе у пожилых могут предшествовать внезапному гемодинамическому ухудшению.

Антибактериальная терапия. По мнению Gregoratos G (2003), пациентов пожилого возраста с ИЭ целесообразно распределять на две группы: с неосложненным и осложненным течением [38]. К первой группе относятся лица без гемодинамически значимой дисфункции клапанов и с эндокардитом, вызванным *S. viridans* или *S. bovis*, чувствительных к пенициллину. Прогноз в этой группе, как правило, благоприятный, а выздоровление наступает в 90-97% случаев после 4-х недельного курса АБТ [45]. Ко второй, “осложненной”, группе относят больных, у которых заболевание вызвано стафилококками, грамотрицательными бактериями, грибами, с протезированными клапанами, аллергией на пенициллин, с имеющимися осложнениями (ПН и/или СН, обширная периферическая эмболизация, церебральные и другие экстракардиальные осложнения). Прогноз во второй группе остается сомнительным с широким разбросом (20-80%) положительных бактериологических результатов лечения [38].

Чрезвычайно важным считается быстрое назначение АБ в качестве начальной терапии [18, 46]. АБ в высокой сывороточной концентрации необходимы для гарантированного обеспечения их проникновения внутрь вегетаций, а длительный курс лечения (4-6 нед.) требуется для уничтожения латентной инфекции [47]. Предпочтительно назначать АБ внутривенно в условиях стационара, даже после начального двухнедельного периода лечения, во время которого наблюдается максимальный уровень осложнений [43]. Необходимость продолжительной госпитализации у лиц преклонного возраста обосновывается высоким риском развития осложнений и ухудшения течения ИЭ на всех этапах его лечения. Обычно применяются АБ широкого спектра в комбинации пенициллина и аминогликозидов. При

подозрении на ИЭ, следует получить гемокультуру и назначить АБ широкого спектра действия до получения результатов микробиологического исследования и определения возбудителя на чувствительность. После получения данных терапию следует откорректировать с назначением специфического антибактериального средства [46, 47].

Посев крови следует повторять через 2 и 5 дней после начала АБТ для контроля уровня септицемии, а также через 1-3 недели после завершения лечения из-за вероятности рецидива заболевания [38]. Если у пациента наблюдается улучшение общего состояния, самочувствия, снижение температуры, исчезновение ознобов, то ранее назначенную терапию продолжают до завершения полного курса. При отсутствии положительной динамики на протяжении 5-7 суток лечения, необходимо изменить схему АБТ. Нет свидетельств, обосновывающих необходимость перорального приёма АБ после периода внутривенного курса [47].

Безусловно, выбор того или иного АБ должен основываться на микробиологическом определении типа возбудителя и его чувствительности. Однако, бактериологическое исследование затрудняется целым рядом факторов — в частности, низкой концентрацией возбудителя в образце крови, интермиттирующим характером бактериемии и техническими сложностями самого посева. Современное микробиологическое оснащение позволяет получить результаты в течение 48 ч, и традиционные штаммы, включая группу НАСЕК, редко требуют инкубации дольше 5 дней. Однако, некоторые бактерии (микобактерии, диморфные грибы и др.) растут значительно медленнее, что удлиняет время микробиологической диагностики до 7-14 дней и более [48].

Эмпирическая терапия. К сожалению, даже в настоящее время не во всех лечебных учреждениях имеются возможности для качественного бактериологического исследования, что подчеркивает важность изучения темы, посвященной эмпирической АБТ у больных ИЭ. Предложены режимы эмпирической АБТ ИЭ нативного и искусственного клапана, основанные на рекомендациях Британского Общества по Антимикробной Химиотерапии (2012) [49]. Так, при эндокардите нативного клапана со стертыми клиническими проявлениями рекомендуют введение комбинации амоксициллина (2 г каждые 4 ч, в/в) с гентамицином (1 мг/кг массы тела). При этом же поражении, но с картиной тяжелого сепсиса (без факторов риска развития заболевания, вызванного кишечной мультирезистентной грамотрицательной флорой, псевдомонадами, включая синегнойную палочку), необходимо сочетанное применение ванкомицина и гентамицина. При наличии факторов риска развития эндокардита, вызванного кишечной мультирезистентной грамотрицательной флорой,

псевдомонадами, следует вместо гентамицина назначить меропенем (по 2 г каждые 8 час, в/в) в дополнение к ванкомицину, дозировка которого в обеих ситуациях рассчитывается согласно национальным руководствам [49, 50]. При ИЭК, во время ожидания результатов гемокультуры или после получения отрицательных ответов, рекомендовано введение ванкомицина (по 1 г каждые 12 ч, в/в) вместе с гентамицином (1 мг/кг каждые 12 ч, в/в) и рифампицином (300–600 мг каждые 12 ч, в/в или перорально) [49, 50].

Группа оральных стрептококков и *Streptococcus bovis* чувствительных к пенициллину. В случаях ИЭ, вызванного пенициллин-чувствительными стрептококками, включая *S. bovis*, рекомендуется назначить пенициллин G (12–18 млн Ед/сут. в/в 4–6 дозами или непрерывно), или амоксициллин (100–200 мг/кг/сут. в/в 4–6 дозами), или цефтриаксон (2 г/сут. в/в или в/м одним введением) [39]. Эти препараты предпочтительны у больных старше 65 лет с ухудшением функции почек или VIII-го (вестибулокохлеарного) нерва. Гентамицин и нетилмицин могут вводиться один раз в сутки у больных с нормальной функцией почек. В пожилом возрасте следует также с осторожностью назначать аминогликозиды из-за возрастного нефроангиосклероза и риска развития ПН. Если существует синергический эффект аминогликозидов и других АБ, то следует признать адекватными более низкие сывороточные уровни аминогликозидов в качестве “терапевтических”. Пролонгированные курсы гентамицина требуют контроля уровня лекарственного вещества в сыворотке, оценки функции почек и слухового и вестибулярного аппарата [46].

При непереносимости бета-лактамовых антибиотиков. При неэффективности этой терапии или непереносимости бета-лактамов (пенициллинов, цефалоспоринов, карбапенемов и монобактамов), следует назначить ванкомицин (30 мг/кг/сут. в/в двумя дозами) или тейкоплагин, применяемый сначала в нагрузочных дозах (6 мг/кг/12 ч в течение первых 3-х д.), сменяющихся основным курсом по 6–10 мг/кг/сут. [39].

Группа оральных стрептококков и *Streptococcus bovis* резистентных к пенициллину. В целом, принципы АБТ ИЭ, вызванного пенициллин-устойчивыми оральными стрептококками, сравнимы с лечением заболевания, обусловленного стрептококками, чувствительными к пенициллину. Однако в случаях, резистентных к пенициллину, следует назначить аминогликозиды длительными курсами (не менее двух недель). Имеется мало данных в отношении высокорезистентных культур (минимальная ингибиторная концентрация (МИК) ≥ 4 мг/л), хотя схема сочетания ванкомицина с аминогликозидами считается предпочтительной [39].

***Staphylococcus aureus* и коагулазонегативные стафилококки.** При выявлении метициллин-чувствитель-

ных стафилококков рекомендуют назначить флуоксациллин или оксациллин (12 г/сут. в/в в 4–6 введениях) или в качестве альтернативы сульфаметоксазол/триметоприм (4800/960 мг/сут. в/в, в 4–6 введениях) в комбинации с клиндамицином (1800 мг/сут. в/в, 3 дозами). Следует отметить, что в последнем руководстве Рабочей Группы ESC больше не рекомендуется назначать аминогликозиды при стафилококковом эндокардите из-за их выраженного нефротоксического эффекта. При непереносимости бета-лактамов, АБ выбора считается даптомицин в комбинации с другим антистафилококковым препаратом. Некоторые эксперты рекомендуют комбинацию больших доз триметоприма/сульфаметоксазола с клиндамицином в качестве альтернативы лечения эндокардита, вызванного *S. aureus* [39].

При аллергии на пенициллин или метициллин-резистентные стафилококки. Метициллин-резистентные стафилококки обычно устойчивы к большинству АБ, за исключением ванкомицина и даптомицина. Их вводят внутривенно — ванкомицин из расчета 30–60 мг/кг/сут. 2–3 дозами, даптомицин — 10 мг/кг/сут. однократно [39]. Следует отметить, что недавно появилось несколько штаммов *S. aureus*, высокорезистентных к ванкомицину, что требует разработки новых лечебных подходов. Более того, системный обзор и проведенный мета-анализ исследований, посвященных изучению больных с бактериемией, обусловленной метициллин-резистентным штаммом золотистого стафилококка чувствительного к ванкомицину (МИК ≤ 2 мг/л), свидетельствуют, что большие сывороточные дозы ванкомицина ассоциировались с более высокой летальностью. Важно также отметить, что даптомицин следует назначать в адекватной дозировке и в комбинации с другими антибактериальными средствами во избежание развития дальнейшей резистентности к АБ. В качестве других схем лечения предложены такие комбинации, как фосфомицин с имипенемом, новый бета-лактамовый препарат — цефтаролин, хинупристин-дальфопристин в комбинации с или без бета-лактамов, бета-лактамы в сочетании с оксазолидинонами (линезолид), бета-лактамы с ванкомицином или комбинация высоких доз триметоприма/сульфаметоксазола с клиндамицином [39].

Энтерококк. Несмотря на то, что из этой группы выделяют практически два патогена (*E. faecalis* в 90% случаев и, значительно реже, *E. faecium* — 5%), ведение таких больных сопряжено с двумя большими сложностями. Во-первых, энтерококки высокорезистентны к АБ и для их эрадикации требуется пролонгированное введение (до 6 нед.) в синергичной бактерицидной комбинации двух ингибиторов клеточных мембран (ампициллина с цефтриаксоном) или одного ингибитора клеточных мембран с аминогликозидами [39]. Во-вторых, эти возбудители могут быть рези-

стентными к многочисленным препаратам, включая аминогликозиды, бета-лактамы и ванкомицин.

При чувствительности энтерококков к пенициллину (МИК пенициллина ≤ 8 мг/л) рекомендуется назначение пенициллина G или ампициллина (либо амоксициллина 200 мг/кг/сут., в/в, 4-6 введений) вместе с гентамицином (3 мг/кг/сут., в/в или в/м одной дозой). При высокой резистентности к аминогликозидам схемой выбора лечения ИЭ, вызванного *E. faecalis*, считается комбинация ампициллина (амоксициллина) и цефтриаксона (4 г/сут., в/в или в/м двумя дозами) [39].

Возбудители группы НАСЕК. Так как некоторые бактерии из группы НАСЕК продуцируют бета-лактамазу, ампициллин не является препаратом выбора в таких случаях. Эти возбудители чувствительны к цефтриаксону, другим цефалоспорином третьего поколения и хинолонам. Стандартная терапия включает введение цефтриаксона по 2 г/сутки в течение 4 недель при эндокардите нативного клапана и 6 недель — при ИЭИК. В случае, когда микроорганизмы не продуцируют бета-лактамазу, предпочтительно сочетанное назначение ампициллина (до 12 г/сут. в/в, в 4-6 приема) и гентамицина из расчета 3 мг/кг/сут., разделенного на 2 или 3 дозы сроком 4-6 недель [39].

Инфекционный эндокардит искусственного клапана. При ИЭИК обычно используют ванкомицин или гентамицин с или без рифампицина [18]. ИЭИК или кардиостимулятора, который чаще всего развивается именно в пожилом возрасте, требует назначения внутривенного введения АБ в течение 4-6 недель так же, как и удаление, по возможности, имплантированного устройства [47]. Принципы консервативной АБТ сравнимы с таковыми при лечении эндокардита нативного клапана за исключением случаев, вызванных *S. aureus*. В таких ситуациях проводят длительный антибактериальный режим (≥ 6 нед.) в комбинации с аминогликозидами [39]. Репротезирование клапана осуществляют на ранних стадиях заболевания.

Хирургическое лечение. Всем пожилым больным с поражением нативного или искусственного клапана, даже находящимся в гемодинамически стабильном состоянии, необходима консультация кардиохирурга в максимально короткие сроки, так как хирургическое лечение часто является единственной мерой, спасающей их жизнь [1, 38, 43]. Существует три основных показания для оперативного лечения: СН, неконтролируемая инфекция и предупреждение эмболических осложнений [5, 50]. В странах Европы применение кардиохирургических методов лечения, выполняемое примерно у 50% больных, обуславливает долгосрочный уровень выживаемости до 70% [29]. Хирургическое вмешательство следует предпринять до того, как произойдет деструкция тканей сердца или ухудшение общего

состояния больных. Запоздалое радикальное лечение существенно ухудшает прогноз у пожилых лиц [43]. Высокая смертность больных (50-80%), имеющих застойную СН, является важнейшим аргументом в пользу раннего хирургического лечения клапанной патологии [38]. При инфекционном поражении эндокарда правых отделов сердца возможно выполнение вегетэктомии (иссечения вегетаций) с последующей пластикой трикуспидального клапана [16, 29].

В целом, при ИЭ кардиохирургическое лечение у пожилых выполняется реже, чем у молодых пациентов, что связано с их возрастом и наличием сопутствующей патологии [47]. Так, в крупном исследовании было отмечено, что оперативные вмешательства у пожилых по поводу ИЭ выполнялись в 36% случаев, тогда как у молодых — в 51%, ($p < 0,01$) [36]. Вместе с тем у прооперированных больных преклонного возраста отмечается более низкая послеоперационная летальность [31]. Этот факт свидетельствует, что пожилые больные могут активно рассматриваться в качестве кандидатов для радикального лечения, несмотря на частые отказы с их стороны.

В процессе решения вопроса о хирургическом вмешательстве при ИЭ необходимо учитывать большое количество клинических и прогностических факторов. К ним относят тип возбудителя, размер вегетаций, наличие перивальвулярных абсцессов, тромбоэмболических событий, выраженность СН/ПН, возраст, некардиальные сопутствующие заболевания и, безусловно, соответствующие навыки кардиохирургической бригады [44].

Профилактика

Проблема профилактики приобретает особую актуальность в связи с высокой частотой ИЭ в преклонном возрасте, распространенными сопутствующими заболеваниями, наличием искусственных клапанов, частым проведением разнообразных диагностических и лечебных инвазивных процедур. Однако, имеется неопределенность в отношении отбора категории больных, типа проводимых манипуляций и режимов превентивных программ.

Ранее рекомендовалось проводить антибактериальную профилактику всем больным с врожденными и приобретенными пороками сердца перед любой стоматологической или хирургической процедурой [43]. Однако сейчас эти рекомендации сузились лишь для больных высокого риска, имеющих искусственный клапан или ИЭ в анамнезе, перед выполнением манипуляций высокого риска. Такие процедуры представлены стоматологическими вмешательствами на ткани десен, периапикальной зоне зубов или при перфорации слизистой оболочки полости рта у больных с имеющимися инфекционными заболеваниями желудочно-кишечного или урогенитального трактов [43]. Интересно, что

Национальное руководство для Англии и Уэльса — NICE не рекомендует назначение АБ средства даже больным высокого риска, подвергающимся стоматологическим процедурам, для минимизации вероятности развития анафилактических реакций и резистентности микрофлоры к АБ [43].

Следует также отметить, что на сегодняшний день отсутствуют и убедительные доказательства, подтверждающие необходимость профилактики ИЭ у пожилых [5]. Более того, сама концепция эффективности антибактериальной профилактики отдельно никогда не была изучена в проспективном рандомизированном контролируемом исследовании. Есть данные, что профилактические меры могут предотвратить случаи ИЭ лишь в редких случаях: при профилактическом применении антибактериальных средств инфекционное поражение эндокарда наблюдалось в 1-м случае на 150 000 стоматологических вмешательств и лишь в 1-м — на 46 тысяч процедур, выполненных без антибактериального прикрытия.

В рекомендациях ESC 2015г отмечены три категории больных, имеющих высокий риск ИЭ при выполнении вмешательств высокого риска [39].

1. Пациенты с искусственным клапаном или материалом, использованным для реконструкции клапана. Указанная группа имеет более высокий риск ИЭ, частые осложнения и повышенную смертность, чем больные с нативными клапанами и идентичным возбудителем. Это касается и лиц с транскатетер-имплантированными протезами и гомотрансплантатами.

2. Пациенты с перенесенным ИЭ имеют больший риск развития повторного эндокардита; у них отмечается более высокая смертность и частота осложнений, чем у лиц с впервые возникшим эндокардитом.

3. Пациенты с непрооперированными цианотичными врожденными пороками сердца (ВПС) или больные с ВПС, имеющие постоперационные паллиативные шунты, протоки или другие протезы. После хирургического лечения порока сердца без резидуальных дефектов, рекомендуется проводить профилактику в первые 6 мес после процедуры до полной эндотелиализации искусственных материалов.

Антибактериальная профилактика не рекомендуется пациентам, имеющим промежуточный риск ИЭ, в частности, любую другую форму заболевания нативного клапана, включая наиболее распространенные

состояния: бicuspidальный АК, пролапс митрального клапана и кальцифицированный стеноз АК [39]. Тем не менее, пациентов из групп как промежуточного, так и высокого риска, следует проинформировать о важности соблюдения гигиены полости рта и кожных покровов. Эпидемиологические данные, свидетельствующие о возрастании ИЭ, вызванного стафилококками и ассоциированного с медицинскими условиями (нозокомиальные эндокардиты), обосновывают важность проведения адекватного санитарного и гигиенического контроля [39].

Заключение

Таким образом, ИЭ представляет довольно распространенную патологию эндокарда у лиц пожилого возраста, что обусловлено увеличением продолжительности жизни людей, частоты развития сопутствующих заболеваний, а также большим количеством интервенционных методов диагностики и лечения. Этиологический спектр возбудителей ИЭ имеет свои особенности, характеризующиеся увеличением частоты случаев, вызванных *S. bovis*, энтерококками, коагулазонегативными стафилококками по сравнению с более молодыми группами больных. В связи с этим огромное значение имеет своевременное и качественное микробиологическое исследование, позволяющее выявить возбудитель и определить его чувствительность к антибактериальным средствам. При лечении ИЭ необходимо назначение АБ широкого спектра действия до получения гемокультуры. АБТ проводится в соответствии с современными рекомендациями с учетом типа возбудителя и вероятности развития аллергических реакций, резистентности к АБ и побочных эффектов. При ведении пожилых больных с ИЭ, следует тщательно подходить к выбору АБ, особенно из группы аминогликозидов, учитывая их ото- и нефротоксичность, а также мониторировать сывороточную концентрацию антимикробного препарата, параметры аудиометрии и функции почек.

Благодарности. Авторы выражают искреннюю признательность докторам Bernard Prendergast, FRCP, Отделение кардиологии, St. Thomas' Hospital, Лондон, Великобритания и Daniel C. De Simone, Mayo Clinic, Рочестер, Миннесота, США за ценную информационную поддержку.

Литература

- Bin Abdulhak AA, Baddour LM, Erwin PJ, et al. Global and regional burden of infective endocarditis, 1990–2010: a systematic review of the literature. *Global Heart*. 2014; 9(1): 131-43.
- Cecchi E, Chirillo F, Castiglione A, et al. Clinical epidemiology in Italian Registry of Infective Endocarditis (RIE): Focus on age, intravascular devices and enterococci. *Int J Cardiol*. 2015; 190: 151-6.
- Pierce D, Calkins BC, Thornton K. Infectious endocarditis: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. 2012; 85(10): 981-6.
- Dyadyk AI, Bagriy AE. Cardiovascular diseases in elderly. Kiev, "People in White", Ltd, 2013; 4: 59-82. Russian: (Дядык АИ, Багрий АЭ. Сердечно-сосудистые заболевания у пожилых. Киев, ООО "Люди в белом", 2013; 4: 59-82).
- Habib G, Hoen B, Tornos P, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis. The Task Force on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2009; 30: 2369-413. doi:10.1093/eurheartj/ehp285.
- Slipczuk L, Codolosa JN, Devila CD, et al. Infective endocarditis epidemiology over five decades: a systemic review. *PLoS ONE*. 2013; 8(12): e82665.
- Hoen B. Epidemiology and antibiotic treatment of infective endocarditis: an update. *Heart* 2006; 92: 1694-1700. doi: 10.1136/hrt.2005.072595
- McDonald RJ. Acute infective endocarditis. *Infect Dis Clin North Am*. 2009; 23(3): 643-64. doi: 10.1016/j.idc.2009.04.013.

9. Hoen B, Alla F, Selton-Suty C, et al. Association pour l'Etude et la Prévention de l'Endocardite Infectieuse (AEPEI) Study Group. Changing profile of infective endocarditis: results of a 1-year survey in France. *JAMA*. 2002; 288(1): 75-81.
10. Selton-Suty C., Célard M., Le Moing V., et al. AEPEI Study Group. Preeminence of *Staphylococcus aureus* in infective endocarditis: a 1-year population-based survey. *Clin Infect Dis*. 2012; 54(9): 1230-9. doi: 10.1093/cid/cis199.
11. High KP, Bradley S, Loeb M., et al. A New Paradigm for Clinical Investigation of Infectious Syndromes in Older Adults: Assessment of Functional Status as a Risk Factor and Outcome Measure. *Clinical Infectious Diseases* 2005; 40: 114-22.
12. Boudoulas KD, Borer JS, Boudoulas H. Etiology of valvular heart disease in the 21st century. *Cardiology* 2013; 126: 139-52.
13. Werdan K, Dietz S, Löffler B, et al. Mechanisms of infective endocarditis: pathogen-host interaction and risk states. *Nat Rev Cardiol*. 2014; 11: 35–50. doi:10.1038/nrcardio.2013.174.
14. Llenas-García J, Guerra-Vales JM, Montes-Moreno S., et al. Nonbacterial thrombotic endocarditis: clinicopathologic study of a necropsy series. *Rev Esp Cardiol*. 2007; 60(5): 493-500.
15. Kim E, Ching D, Pien F. Bacterial endocarditis at a small community hospital. *Am J Med Sci*. 1990; 299: 487-93.
16. Belov BS, Tarasova GM. Infective endocarditis in elderly and senile individuals. *Consilium Medicum*. 2005; 11: 980-6. Russian: (Белов БС, Тарасова ГМ. Инфекционный эндокардит у лиц пожилого и старческого возраста. *Consilium Medicum*. 2005; 11: 980-6).
17. Dajani AS, Taubert KA, Wilson W, et al. Prevention of bacterial endocarditis. recommendations by the American Heart Association. *Circulation*. 1997; 96: 358-66. doi: 10.1161/01.CIR.96.1.358.
18. Dhawan VK. Infective endocarditis in elderly patients. *Clin Infect Dis*. 2002; 34: 806-12.
19. Dobsák P, Eicher J.C., Siegelová J, et al. Bacterial endocarditis as a complication in calcified mitral ring. *Scripta Medica*. 2001; 74 (1): 31-8.
20. Minardi G, Pino PG, Sordi M, et al. Infective endocarditis on mitral annular calcification: a case report. *Case J* 2009; 2: 9072: 1-3. doi:10.1186/1757-1626-2-9072
21. Chan KL, Veinot JP. Age-related cardiac changes. In: *Anatomic Basis of Echocardiographic Diagnosis*, Springer-Verlag London Ltd, 2011; 2: 27-37.
22. Aronow WS. Mitral annular calcification: significant and worth acting upon. *Geriatrics*. 1991; 46: 73–86.
23. Eicher JC, De Nadai L, Soto FX, et al. Bacterial endocarditis complicating mitral annular calcification: a clinical and echocardiographic study. *J Heart Valve Dis*. 2004; 13(2): 217-27.
24. Lamas CC, Eykyn SJ. Bicuspid aortic valve — a silent danger: analysis of 50 cases of infective endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2000; 30: 336-41.
25. Durante-Mangoni E, Bradley S, Selton-Suty C. Current features of infective endocarditis in elderly patients. *Arch Intern Med*. 2008; 168 (19): 2095-103.
26. Krcmery V, Hricak V, Demitrovicova A, et al. Infective endocarditis in elderly patients. *Scand J Infect Dis*. 2009; 41(8): 623-4.
27. Lu KJ, Kearney LG, Ord M, et al. Age adjusted Charlson Co-morbidity index is an independent predictor of mortality over long-term followup in infective endocarditis. *Int J Cardiol*. 2013; 168: 5243-8.
28. Chirillo F, Bacchion F, Pedrocco A, et al. Infective endocarditis in patients with diabetes mellitus. *J Heart Valve Dis*. 2010; 19(3): 312-20.
29. Prendergast BD, Tornos P. Surgery for infective endocarditis: who and when? *Circulation*. 2010; 121: 1141-52.
30. Que YA, Moreillon P. Infective endocarditis. *P Nat Rev Cardiol*. 2011; 8: 322-36. doi:10.1038/nrcardio.2011.43
31. Di Salvo G, Thuny F, Rosenberg V, et al. Endocarditis in the elderly: clinical, echocardiographic, and prognostic features. *Eur Heart J*. 2003; 24 (17): 1576-83.
32. Barrau K, Boulamery A, Imbert G, et al. Causative organisms of infective endocarditis according to host status. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10: 302-308.
33. Huang TY, Tseng HK, Liu CP, et al. Comparison of the clinical manifestations of infective endocarditis between elderly and young patients — a 3-year study. *J Microbiol Immunol Infect*. 2009; 42: 154-9.
34. López J, Revilla A, Vilacosta I, et al. Age-dependent profile of left-sided infective endocarditis. A 3-center experience. *Circulation*. 2010; 121: 892-7.
35. López-Wolf D, Vilacosta I, San Román JA, et al. Infective endocarditis in octogenarian patients. *Rev Esp Cardiol*. 2011; 64(4): 329-33.
36. Ramírez-Duque E, Carcia-Cabrera R, Ivanova-Georgieva R, et al. Surgical treatment for infective endocarditis in elderly patients. *J Infection*. 2011; 63: 131-8.
37. Bassetti M, Venturini S, Crapis M, et al. Infective endocarditis in elderly: an Italian prospective multi-center observational study. *Int J Cardiol*. 2014; 177: 636-8.
38. Gregoratos G. Infective endocarditis in the elderly: diagnosis and management. *Amer J Geriatr Cardiol*. 2003; 3: 183-9.
39. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2015; 1-54. doi:10.1093/eurheartj/ehv319.
40. Fournier PE, Thuny F, Richet H, et al. Comprehensive diagnostic strategy for blood culture-negative endocarditis: a prospective study of 819 new cases. *Clin Infect Dis*. 2010; 51(2): 131-40.
41. Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. *Duke Endocarditis Service. Amer J Med*. 1994; 96: 200-9.
42. Li JS, Sexton DJ, Mick N, et al. Proposed modification to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2000; 30: 633-8.
43. Miller L, George J. Infective endocarditis in the elderly. In: *Endocarditis*, ed. by F.R. Breijm rquez, InTech, 2012; 2: 9-18.
44. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective endocarditis in adults: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications. A Scientific Statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2015; 132: 1435-86.
45. Fowler VG, Jr, Miro JM, Hoen B, et al. *Staphylococcus aureus* endocarditis: a consequence of medical progress. *JAMA* 2005; 293: 3012-21.
46. Bajillan H, High KP. Infective endocarditis in older adults. In: *Tresch and Aronow's Cardiovascular Disease in the Elderly*. Ed. by WS Aronow, JL Fleg, MW Rich. CRC Press, 2013; 17: 415-25.
47. Prendergast BD. The changing face of infective endocarditis. *Heart* 2006; 92: 879-85.
48. Baron EJ, Miller M, Weinstein MP, et al. A Guide to Utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2013 recommendations by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM). *Guide to Utilization of the Microbiology Lab, CID*, Oxford University Press, 2013; 100 p.
49. Gould FK, Denning DW, Elliott TSJ, et al. Guidelines for the diagnosis and antibiotic treatment of endocarditis in adults: a report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother*. 2012; 67: 269-89.
50. Cahill TJ, Prendergast BD. Infective endocarditis. *Lancet*. 2015; published online 01.09.2015 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00067-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00067-7).

БОЛЕЗНИ ПЕРИКАРДА

Дёмин А. А., Дробышева В. П.

В лекции обобщены собственные материалы и опубликованные данные об этиологии, диагностике, терапии, профилактике и прогнозировании перикардита (ПК), который является наиболее частой формой болезни перикарда (БП) и распространенной причиной боли в груди. Причины БП различны и чаще представлены инфекциями (вирусными и бактериальными), неоплазиями (первичными и вторичными), аутоиммунными нарушениями (диффузные болезни соединительной ткани и васкулиты), лекарствами и синдромом перикардального повреждения. Идиопатический/вирусный ПК является наиболее частой формой БП и рецидивирует у одной трети больных. Диагноз основывается на клинико-инструментальных критериях (ЭКГ, ЭхоКГ, сердечная МРТ, биопсия перикарда). При остром ПК наиболее распространённым является применение НПВП, противовирусных средств и, дополнительно, колхицина (первая линия терапии). Новым при рецидивирующем ПК является применение внутривенных иммуноглобулинов или анакинры (вторая линия терапии). В нашей последней серии больных отмечена эволюция причин БП: тенденция к учащению особых форм ПК (туберкулёзного, аутоиммунного) и появление новых ятрогенных форм после сердечно-сосудистых вмешательств. Нестероидная противовоспалительная терапия и колхицин уменьшают частоту рецидивов.

Российский кардиологический журнал 2016, 1 (129): 90–98
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-1-90-98>

PERICARDIUM DISEASES

Dyomin A. A., Drobysheva V. P.

The lecture summarizes published and our own data on etiology, diagnostics, management, prevention and prediction of pericarditis (PC), that is currently the most common type of pericardium diseases (PD) and quite common cause of chest pain. Causes of PD differ and usually are related to infections (viral and bacterial), neoplasms (primary and secondary), autoimmune disorders (connective tissue diseases and vasculitides), drugs and the syndrome of pericardial damage. Idiopathic/viral PC is the most common type of PD and shows recurrence in one third of patients. The diagnosis is based upon clinical and instrumental criteria (ECG, EchoCG, cardiac MRI, pericardium biopsy). In acute PC the most common treatments are NSAIDs, antiviral drugs and, additionally, colchicine (first line treatment). New treatment for recurrent PC is intravenous immunoglobulins or anakinra (second line treatment). In our own last series of patients the evolution of

Перикардит (ПК) является наиболее частой формой болезнью перикарда (БП) и распространенной причиной боли в груди. ПК — это воспаление соединительно-тканной оболочки сердца, сопровождающееся отложением фибрина на листках перикарда и выпотом в полости перикарда (перикардальный выпот — ПКв) воспалительного экссудата, которое чаще всего является осложнением перенесенной инфекции, различных заболеваний внутренних органов и их лечения.

Среди современных причин БП в клинических центрах различных стран, включая данные наших исследований, чаще наблюдаются инфекции (вирусные и бактериальные), неоплазии (первичные и вто-

Ключевые слова: болезни перикарда, изменение этиологии, клинические проявления, диагностика, лечение.

ФГОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Дёмин А. А.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии лечебного факультета, Дробышева В. П. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
alexdemina2006@yandex.ru

ПК — перикард, ПКв — перикардальный выпот, РКИ — рандомизированные контролируемые испытания, НПВС — нестероидные противовоспалительные средства, ГКС — глюкокортикостероиды, ЭхоКГ — эхокардиография, ИЛ — интерлейкин, ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, ЦМВ — цитомегаловирус, ЭКГ — электрокардиография, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок, КФК-МВ — креатинфосфокиназа, изофермент МВ.

Рукопись получена 14.12.2015

Рецензия получена 16.12.2015

Принята к публикации 23.12.2015

PD causes has been marked: tendency to increase of specific types of PC (tuberculosis, autoimmune) and appearance of novel iatrogenic types after cardiovascular interventions. Therapy with non-steroidal antiinflammatory drugs and colchicine do decrease the rate of recurrences.

Russ J Cardiol 2016, 1 (129): 90–98
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-1-90-98>

Key words: pericardium diseases, etiology changes, clinical signs, diagnostics, treatment.

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

ричные), аутоиммунные нарушения (диффузные болезни соединительной ткани и васкулиты), лекарства и синдром перикардального повреждения (табл. 1):

- Вирусные: энтеровирусы (Коксаки, эхо-), герпес-вирусы (EBV, CMV, HHV-6, аденовирусы, парвовирус В19 (возможный перекрест с этиологическими вирусами миокардита) — финальный диагноз чаще бывает отсрочен или П остаётся идиопатическим.

- Бактериальные: *Mycobacterium tuberculosis* (часто, остальные редко), *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *E. coli*, etc.

- ДБСТ/аутоиммунные: диффузные болезни соединительной ткани (системная красная волчанка,

системная склеродермия, узелковый артериит, полимиозит, смешанная соединительно-тканная болезнь), ревматоидный артрит, синдром Сьёгрена, системные васкулиты (эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, гигантоклеточный васкулит, аортоартериит, синдром Бехчета), саркоидоз, воспалительные болезни кишечника.

- Неопластические: первичные опухоли — редко, вторичные метастатические опухоли — часто, в основном, рак лёгкого и груди, лимфомы.

- Лекарственные: волчаночно-подобный синдром (гидралазин, метилдофа, изониазид), противоопухолевые средства: доксорубин, цитозин, циклофосфамид, пенициллины, амиодарон, месалазин, тиазиды, стрептокиназа, циклоспорин, анти-ФНО агенты.

- Синдром перикардialного повреждения: ранее начало (редко) — прямое повреждение (проникающее повреждение груди, перфорация пищевода), не прямое повреждение (непроникающее грудное повреждение, радиационное повреждение); отсроченное начало: синдромы перикардialного повреждения (часто), такие как постинфарктный синдром, постперикардиотомный синдром, посттравматический, включая появляющиеся **новые ятрогенные причины**: чрескожные коронарные вмешательства, установку пейсмекеров, катетерную радиочастотную абляцию, трансплантацию сердца [5, 9, 12].

Этиологическая классификация и патогенез ПК, схема диагностики острого ПК представлены в таблицах 2 и 3.

Таблица 1

Современные тренды в эпидемиологии болезней перикарда

Причины	Reiter H. et al., 2006 (13) n= 233	Imazio M., et al., 2007 (7) n=453	Gouriet F. et al., 2015 (4) n=933	Демин, Дробышева, 2016 n=200
Период изучения	1995-2001	1995-2001	2007-2012	2006-2015
География	Африка	Зап. Европа	Зап. Европа	Россия
Идиопатические (вирусные)	14%	83%	55%	46%
Особые формы перикардитов	86%	17%	45%	54%
• Туберкулёзный	70%	4%	0,5%	7%
• Неопластический	9%	5%	9%	10%
• ДБСТ/аутоиммунные	5%	7%	23%	25%
• Гнойный/септический	2%	3%	3%	3%
• Метаболические (уремия, микседема)				3%
• Лекарственные				3%
• Синдром перикардialного повреждения				3%

Таблица 2

Этиология и патогенез перикардита

Перикардит	Этиология	Частота (%)	Патогенез, комментарий
Инфекционный перикардит:	Вирусный (вирусы Коксаки А9 и В1-4, ЕСНО-8, Эпштейна-Барра, эпидемического паротита, ветряной оспы, краснухи, иммунодефицита человека, цитомегаловирус, парвовирус В19 и др.)	30-50	Размножение и распространение вирусов, бактерий, грибов или паразитов с последующим высвобождением токсических веществ в ткани перикарда приводит к развитию серозного, серозно-фибринозного, геморрагического или гнойного воспаления.
	Бактериальный (<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Haemophilus</i> , <i>Treponema pallidum</i> , <i>Borrelia</i> , <i>Chlamidia</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> и др.)	5-10	
	Грибковый (<i>Candida</i> , <i>Histoplasma</i> и др.)	Низкая	
	Паразитарный (<i>Entameba histolytica</i> , <i>Echinococcus</i>) <i>Toxoplasma</i> и др.)	Низкая	
Перикардит при системных аутоиммунных заболеваниях:	Системная красная волчанка	30	Клинические признаки поражения сердца, связанные с основным заболеванием, зачастую слабо выражены или вообще отсутствуют.
	Ревматоидный артрит	30	
	Анкилозирующий спондилит	1	
	Склеродермия	>50	
	Полиммиозит/дерматомиозит	Низкая	
	Узелковый артериит	Низкая	
	Синдром Рейтера	Около 2	
Средиземноморская лихорадка	0,7		

Таблица 2. Продолжение

ПК при иммунных процессах 2-го типа:	Ревматическая лихорадка	20-50	Чаще всего возникает в острой фазе.
	Посткардиотомный синдром	Около 20	Возникает через 10-14 суток после операции.
	Постинфарктный синдром	1-5	Необходимо проводить дифференциальную диагностику с эпистенокардитическим перикардитом.
	Аутореактивный (хронический) перикардит	20	Распространенная форма перикардита.
ПК и ПКв при заболеваниях сердца или смежных органов:	Острый инфаркт миокарда (эпистенокардитический перикардит)	5-20	Возникает через 1-5 сут. после трансмурального инфаркта миокарда.
	Миокардит	30	Обусловлен развитием сопутствующего эпимиокардита.
	Аневризма аорты	Низкая	При расслоении аневризмы в полости перикарда появляется геморрагический выпот.
	Инфаркт легкого	Низкая	
	Пневмонии	Низкая	
	Заболевания пищевода	Низкая	
	Гидроперикард при застойной сердечной недостаточности	Низкая	
Перикардит при метаболических нарушениях:	Почечная недостаточность (уремия)	Высокая	Перикардит имеет вирусную/токсическую/аутоиммунную природу
	Микседема	30	В полости перикарда появляется серозный выпот с высоким содержанием холестерина
	Болезнь Аддисона	Низкая	Возможное появление выпота обусловлено повышением проницаемости мембран
	Диабетический кетоацидоз	Низкая	
	Холестериновый перикардит	Очень низкая	Появление стерильного серозно-фибринозного выпота обусловлено трансудацией холестерина
	Беременность	Низкая	
Травматический перикардит	При прямом повреждении перикарда (проникающая травма грудной клетки, перфорация пищевода, инородные тела в полости перикарда)	Низкая	
	При непрямом повреждении перикарда (непроникающая травма грудной клетки, облучение органов средостения)	Низкая	После внедрения местного конвергентного облучения этот вид перикардита стал выявляться реже
Идиопатический перикардит		4-50	В полости перикарда появляется серозный, фибринозный, иногда — геморрагический выпот; при этом предполагается вирусная или вторичная аутоиммунная природа процесса

ПКв может представлять собой скопление таких жидкостей, как трансудат (гидроперикард), экссудат, гной (пиоперикард) или кровь (гемоперикард). Большой объем выпота характерен для опухолевых, туберкулезных, холестериновых, уремических и микседематозных ПК, а также для паразитарных поражений перикарда. Тампонада сердца — это декомпенсированная фаза его сдавления, обусловленного накоплением выпота и повышением давления в полости перикарда. Диагностические критерии тампонады сердца представлены в таблице 4.

Констриктивный ПК — редкое, но очень тяжёлое последствие хронического воспаления перикарда, которое приводит к нарушению наполнения желудочков сердца и снижению их функции. Утолщение перикарда отмечается у большинства больных с констриктивным эндокардитом. Развитие констриктивного ПК часто обусловлено наличием туберкулёза, облучением органов средостения и предшествую-

щими хирургическими вмешательствами. Перикардэктомия — единственный метод лечения при стойкой констрикции перикарда. Диагностические признаки констриктивного ПК представлены в таблице 5.

Данные о специальной подборке больных бактериальным ПК (100 больных) различных лечебных учреждений города отражены в таблице 6. Выявлено, что у 86 больных бактериальный ПК возникал прямым инфицированием после травмы грудной клетки, сердечной хирургии или катетерного дренажа, распространением из внутригрудного, миокардиального, субдиафрагмального очага или гематогенной диссеминацией, и у 14 причина осталась неясной. Возбудителями болезни являлись стафилококки, стрептококки и микобактерия туберкулёза. Бактериальный ПК характеризовался большим гнойником в перикарде, микроскопически гнойным выпотом, бурным течением с лихорадкой. Грудная боль была нехарактерна. Общая летальность составила 34%

Таблица 3

Схема диагностики острого перикардита

Метод	Характерные признаки
Обязательные диагностические мероприятия (показание класса I)	
Аускультация	Шум трения перикарда (одно-, двух- и трёхфазный)
Электрокардиография*	Стадия I: подъём вогнутого сегмента ST в передних и задних отведениях, отклонения сегмента PR противоположны полярности зубца P. Ранняя стадия II: соединение ST возвращается к изолинии, отклонение интервала PR сохраняется. Поздняя стадия II: зубцы T постепенно сглаживаются, начинается их инверсия. Стадия III: генерализованная инверсия зубцов T. Стадия IV: восстановление исходных характеристик ЭКГ, наблюдавшихся до развития перикардита.
Эхокардиография	Выпот типов B-D (по классификации Horrowitz). Признаки тампонады сердца
Анализ крови	а) определение СОЭ, уровня С-реактивного белка и лактатдегидрогеназы, числа лейкоцитов (маркеры воспаления); б) уровень тропонина I (определяется у 30-50% больных) и МВ-фракции креатинфосфокиназы (маркеры повреждения миокарда).
Рентгенограмма грудной клетки	Изображение сердца может варьировать от нормального до появления силуэта “бутылки с водой”. В ходе исследования можно выявить сопутствующие заболевания легких и органов средостения.
Обязательные диагностические мероприятия при тампонаде сердца, по усмотрению врача при больших или рецидивирующих выпотах либо при недостаточной информативности предыдущего обследования, а также при небольших выпотах	
Перикардиоцентез с дренированием полости перикарда	Результаты полимеразной цепной реакции и гистохимического анализа позволяют определить этиопатогенез перикардита (инфекционного или опухолевого).
Диагностические мероприятия по усмотрению врача или при недостаточной информативности предыдущего обследования	
Компьютерная томография	Выпоты, состояние пери- и эпикарда.
Магнитно-резонансная томография	Выпоты, состояние пери- и эпикарда.
Перикардиоскопия, биопсия перикарда	Установление специфической этиологии.

Примечание: * — характерные изменения выявляются в отведениях I, II, aVL, aVF и V_3-V_6 . Сегмент ST всегда снижен в aVR, часто в V_1 и иногда — в V_2 . Если ЭКГ впервые применяется в III стадии, результаты не позволяют отличить перикардит от диффузного повреждения миокарда, перегрузки обоих желудочков или миокардита. Диагноз перикардита вероятен, если в отведении V_6 высота расположения точки J составляет >25% высоты вершины зубца T (при принятии за изолинию сегмента PR).

Таблица 4

Диагностика сердечной тампонады

Клинические проявления	Повышенное системное венозное давление, гипотензия, парадоксальный пульс (исчезновение или уменьшение объёма пульса на вдохе), тахикардия, диспноэ.
Предрасполагающие факторы	Лекарства (циклоsporин, антикоагулянты, тромболитики и др.), недавняя операция на сердце, постоянная катетеризация, тупая травма груди, злокачественные новообразования, заболевания соединительной ткани, почечная недостаточность, септицемия.
ЭКГ	Может быть нормальной, либо неспецифически изменённой (сегмент ST-T, электрическая альтернация (QRS, редко T), брадикардия (терминальная стадия), электромеханическая диссоциация (агональная фаза).
Рентгенограмма грудной клетки	Увеличенный силуэт сердца с чистыми лёгкими.
ЭхоКГ (режим M/2D)	Диастолический коллапс передней стенки ПЖ, коллапс ПП, коллапс ЛП и очень редко — ЛЖ, увеличенная диастолическая толщина ЛЖ — “псевдогипертрофия”, дилатация нижней полой вены.
Допплер	Увеличение трикуспидального потока и снижение митрального потока при вдохе, снижение систолического и диастолического потоков в системных венах при выдохе и увеличение обратного потока с сокращением предсердий.
Режим M, цветной доплер	Большая респираторная флюктуация в митральном/трикуспидальном потоках.
Катетеризация сердца	1) Подтверждение диагноза и количественная оценка гемодинамических нарушений: давление в ПП повышено (сохранение систолического снижения и отсутствие или уменьшение диастолического снижения γ на кривой давления в ПП); давление в полости перикарда также повышено и практически равно давлению в ПП (оба показателя снижаются на вдохе); давление в ПЖ в середине диастолы повышено и равно давлению в ПП и полости перикарда (отсутствуют конфигурация снижения и плато); диастолическое давление в лёгочной артерии слегка повышено и может соответствовать давлению в ПЖ; давление заклинивания лёгочных капилляров также повышено и почти равно давлению в полости перикарда и ПП, систолическое давление в ЛЖ и аорте может быть нормальным или пониженным; 2) Подтверждение улучшения гемодинамических показателей после аспирации жидкости из полости перикарда; 3) Оценка сопутствующих нарушений гемодинамики (недостаточность ЛЖ, застой, лёгочная гипертензия); 4) Выявление сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний (кардиомиопатия, ишемическая болезнь сердца).
Ангиография ПЖ/ЛЖ	Уменьшение размеров ПЖ и ЛЖ, увеличение размеров ПП и ЛП. Во время диастолы после фазы раннего быстрого наполнения отсутствует дальнейшее увеличение размеров желудочков (признак западения и плато).
Коронарная ангиография	Сдавление коронарных артерий во время диастолы.
Компьютерная томография	Отсутствие визуализации субэпикардального отложения жира вдоль обоих желудочков, имеющих цилиндрическую форму, и переднее отклонение предсердий.

Сокращения: ЭхоКГ — эхокардиография, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие.

Таблица 5

Диагностика констриктивного перикардита

Клинические проявления	Признаки выраженного хронического системного венозного застоя, обусловленного низким минутным объемом сердца: набухание яремных вен, артериальная гипотензия с низким пульсовым давлением, увеличение объема брюшной полости, периферические отеки и мышечная слабость.
ЭКГ	Может быть нормальной, либо отмечаются снижение амплитуды комплекса QRS, генерализованная инверсия (или уплощение) зубца Т, изменения электрической активности ЛП, мерцательная аритмия, атриовентрикулярная блокада, нарушение внутрисердечной проводимости, а в редких случаях — псевдоинфарктные изменения.
Рентгенограмма грудной клетки	Кальцификация перикарда, плевральный выпот.
ЭхоКГ (режим М/2D)	Утолщение перикарда и его кальцификация, а также непрямые признаки констрикции: увеличение ПП и ЛП при нормальной конфигурации желудочков и сохраненной систолической функции; раннее парадоксальное движение МЖП (признак “диастолического западения и плато”); уплощение волн задней стенки ЛЖ; отсутствие увеличений размеров ЛЖ после фазы раннего быстрого наполнения; нижняя полая вена и печеночные вены расширены и их размеры мало изменяются в зависимости от фаз дыхательного цикла.
Допплер	Ограничение наполнения ЛЖ и ПЖ; при оценке кровотока через атриовентрикулярные клапаны различия в уровне наполнения на вдохе и выдохе превышают 25%.
Чреспищеводная ЭхоКГ	Измерение толщины перикарда.
КТ и/или МРТ	Утолщение и/или кальцификация перикарда, цилиндрическая конфигурация одного или обоих желудочков, сужение одной или обеих атриовентрикулярных борозд, признаки застоя в полых венах, увеличение одного или обоих предсердий.
Катетеризация сердца	Признак “западения и плато” на кривой давления в ПЖ и/или ЛЖ. Выравнивание конечно-диастолического давления в ЛЖ и ПЖ в диапазоне 5 мм рт.ст. или меньше.
Ангиография ПЖ и/или ЛЖ	Уменьшение размеров ПЖ и ЛЖ, увеличение размеров ПП и ЛП. Во время диастолы после фазы раннего быстрого наполнения отсутствует дальнейшее увеличение размеров желудочков (признак “западения и плато”).
Коронарная ангиография	Показана всем больным старше 35 лет, а также в любом возрасте при наличии в анамнезе указаний на облучение области средостения.

Сокращения: ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, МЖП — межжелудочковая перегородка, КТ — компьютерная томография, МРТ — магнитно-резонансная томография.

Таблица 6

Общая характеристика 100 больных бактериальным перикардитом (2012-2015)

Показатель	Число наблюдений, %
Пол: мужской	58
женский	42
Средний возраст, лет	43,6
Этиология:	
<i>Staph. spp.:</i>	49
<i>S. aureus</i>	35
<i>S. epidermidis</i>	14
<i>Strep. spp.:</i>	33
<i>S. pyogenes</i>	11
<i>S. pneumoniae</i>	5
<i>S. faecalis</i>	5
<i>S. faecies</i>	2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3
<i>Hemophilus influenzae</i>	1
<i>M. tuberculosis</i>	14
Причины развития перикардита:	86
Открытая травма грудной клетки	29
Сердечно-сосудистая хирургия	7
Катетерный дренаж	6
Распространение инфекции из:	
внутригрудного	10
миокардиального	6
субдиафрагмального очага	1
Гематогенная диссеминация	27

и зависела от тампонады сердца, общей интоксикации, рефрактерной сердечной недостаточности и констрикции. Туберкулёзная инфекция проявлялась острым ПК, тампонадой сердца, бессимптомным (часто большим) ПКв, симптомами интоксикации с постоянной лихорадкой и острой или подострой констрикцией и высокой летальностью — 60%. Лечение включало немедленный перикардиальный дренаж вместе с внутривенной антибактериальной терапией (ванкомицин, имипенем/циластатин, цефтриаксон, ципрофлоксацин). Орошение урокиназой или стрептокиназой через большие катетеры разжижало гнойный выпот и при наличии дренажа способствовало большей эффективности антибиотиков. Химиотерапия туберкулёзного ПК включала изониазид, рифампицин, пиразинамид и этамбутол на фоне обязательного тестирования лекарственной чувствительности. Преднизолон 1-2 мг/кг/сут, назначали в течение 5-7 суток и прогрессивно снижали до отмены в течение 6 нед. Показанием для перикардэктомии являлись повторные выпоты или продолжающийся рост центрального венозного давления после 6-недельной антибактериальной и глюкокортикостероидной терапии.

На рисунке 1 представлена схема течения болезни наблюдавшегося нами больного Б., 53 л., который страдал сахарным диабетом 2 типа и ишемической

болезнью сердца. В декабре 2013г развился повторный инфаркт миокарда с разрывом межжелудочковой перегородки. Выполнены пластика межжелудочковой перегородки и аорто-коронарное шунтирование. Нагноение послеоперационной раны и лигатурного свища стали причиной развития переднего медиастинита и бактериального (*S. aureus*) ПК. Лечение было успешным с применением имипенема/циластатина и дренирования перикарда.

В последние годы пересмотрены данные о ценности диагностических и лечебных мероприятий при заболеваниях перикарда на основе данных доказательной медицины с использованием классификации уровней доказательности А, В, С и трёх классов (I, II, III) установленной полезности/эффективности диагностического или лечебного вмешательства [1-4].

Госпитализация показана для определения этиологии острого ПК и исключения тампонады, а также для оценки эффективности лечения. Основной терапии является применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). В пожилом возрасте не следует использовать индометацин, поскольку он снижает кровоток в коронарных артериях. Предпочтение надо отдавать применению ибупрофена, так как этот препарат крайне редко оказывает побочные эффекты, благоприятно влияет на коронарный кровоток и имеет большой диапазон терапевтических доз. В зависимости от выраженности ПК и ответной реакции на терапию начальная доза ибупрофена оставляет от 300 до 800 мг каждые 6-8 ч; такое лечение можно продолжать в течение нескольких дней или недель до исчезновения ПКв.

На фоне терапии НПВС необходимо предусмотреть применение препаратов, защищающих слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта. Применение колхицина (по 0,5 мг 2 раза в сутки) в дополнение к НПВС или в виде монотерапии также эффективно для лечения острого ПК и профилактики его рецидивов. Системное применение глюкокортикостероидов (ГКС) показано лишь при ПК, развивающемся на фоне заболеваний соединительной ткани, аутореактивных процессов или уремии. Внутриперикардальное введение ГКС высокоэффективно и позволяет избежать развития системных побочных эффектов. Чтобы уменьшить необходимость в применении преднизолона, ибупрофен или колхицин следует использовать как можно раньше. После выздоровления наблюдение за больными следует продолжать для своевременного выявления рецидива или констрикции [5].

При тампонаде сердца для спасения жизни больного применяется перикардиоцентез. Его выполнение показано также для удаления выпота большого объема, выявляемого с помощью ЭхоКГ во время диастолы; при меньших объемах выпота перикардио-

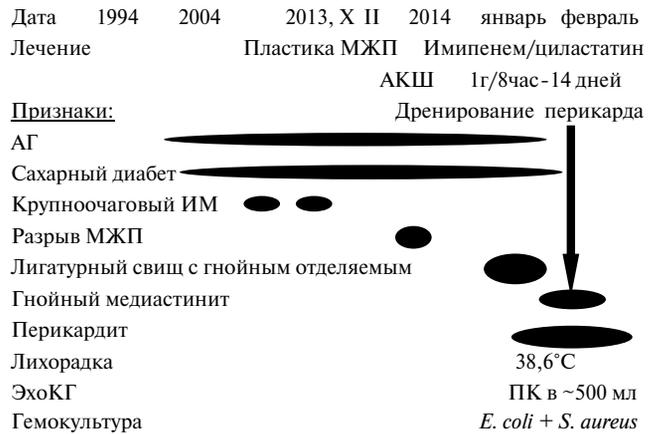


Рис. 1. Схема болезни больного Б., 53 л. Диагноз: Бактериальный (*S. aureus*) перикардит.

Сокращения: МЖП — межжелудочковая перегородка, АКШ — аорто-коронарное шунтирование, ЭхоКГ — эхокардиограмма.

центез может выполняться с диагностическими целями: для анализа перикардиальной жидкости и тканей, перикардиоскопии и биопсии эпикарда или перикарда. Основным противопоказанием к проведению перикардиоцентеза является расслаивающая аневризма аорты.

Хронический ПК (длительностью >3 месяцев) может быть экссудативным (обусловленным воспалительным процессом или скоплением жидкости в полости перикарда при сердечной недостаточности), адгезивным и констриктивным. Выявление устранимых причин развития ПК (туберкулез, токсоплазмоз, гипотиреоз, аутоиммунные процессы, системные заболевания) позволяет провести успешную специфическую терапию. При частых рецидивах с клиническими проявлениями следует рассмотреть возможность проведения баллонной перикардиотомии или перикардэктомии.

Рецидивирующий ПК может быть интермиттирующим (с бессимптомными периодами без применения терапии) и непрерывным (прекращение противовоспалительной терапии приводит к возникновению рецидива). К признакам наличия иммунопатологического процесса относят: 1) латентный период длительностью до нескольких месяцев; 2) выявление антикардиальных антител; 3) быструю ответную реакцию на применение ГКС, а также сходство рецидивирующего ПК с другими сопутствующими аутоиммунными состояниями (системной красной волчанкой, сывороточной болезнью, полисерозитом, посткардиотомным и постинфарктным синдромами, целиакией, герпетиформным дерматитом, частыми артралгиями, эозинофилией, лекарственной аллергией и наличием аллергии в анамнезе).

Симптоматическое лечение состоит в ограничении физических нагрузок и применении вмешательств, рекомендуемых при остром ПК. Примене-

ние колхицина для профилактики рецидивов эффективно в тех случаях, когда использование НПВС и ГКС не предотвращало их развитие [5]. На фоне терапии колхицином частота возникновения новых рецидивов составляет лишь 13-15%. Начальная доза колхицина составляет 2 мг/сут., через 1-2 дня ее следует снизить до 1 мг/сут. Применение ГКС показано лишь при плохом общем состоянии или при частых рецидивах. Рекомендуются схема терапии заключается в применении преднизолона по 1-1,5 мг/кг/сут. на протяжении 1 мес. При недостаточной эффективности такой терапии дополнительно назначают азатиоприн (по 75-100 мг/сут.) или циклофосфамид. Снижение дозы ГКС проводят на протяжении 3 мес. Если симптомы П. появляются снова, необходимо вернуться к последней дозе, на фоне которой удалось добиться подавления клинических проявлений, и продолжать ее применение в течение 2-3 недель, только после этого можно предпринимать повторные попытки снижения дозы ГКС. Незадолго до отмены ГКС к терапии следует добавить противовоспалительные препараты — колхицин или НПВС. Возобновленная терапия должна продолжаться не менее 3 мес. В случаях, которые требуют неприемлемо высоких долгосрочных доз кортикостероидов (например, преднизолон 15-25 мг/день) или больные не реагируют на противовоспалительные препараты, могут быть использованы внутривенные иммуноглобулины и анакинра, рекомбинантный антагонист IL-1 β рецептора [8, 10]. Проведение перикардэктомии показано только при частых рецидивах с тяжелыми клиническими проявлениями, устойчивыми к медикаментозной терапии.

Особые формы ПК

Вирусный ПК — самая частая инфекция перикарда. Различные вирусы вызывают ПК (энтеро-, эхо-, адено-, цитомегало-, Эпштейна-Барра, простой герпес, грипп, парво-В19, гепатит С, ВИЧ). Атаки энтеровирусного ПК следуют за сезонными эпидемиями вируса Коксаки А+В и эховирусной инфекции. Цитомегаловирусный ПК связан с иммунной недостаточностью и ВИЧ-инфицированием. Диагноз вирусного ПК невозможен без оценки ПКв и/или перикардиальной/эпикардиальной ткани. Предпочтительнее выполнение полимеразноцепной реакции или гибридизации на месте. Четырехкратное повышение уровней антител сыворотки наводит на размышления, но не является диагностическим для вирусного ПК.

Лечение вирусного ПК направлено на снятие симптомов, предотвращение осложнений и уничтожение вируса. У больных с хроническим или повторным симптоматическим ПКв и подтвержденной вирусной инфекцией рекомендуется следующая схема лечения: (1) ЦМВ- ПК: гипериммуноглобулин — 1 раз в день 4 мл/кг в день 0, 4, и 8; 2 мл/кг в день 12 и 16; (2) ПК

Коксаки В: альфа-интерферон или бета — 2,5 млн МЕ/м² поверхности тела, подкожно 3 раза/нед.; (3) аденовирусный и парвовирусный-В19 перикардит: лечение иммуноглобулином: 10 г/внутривенно в дни 1 и 3 в течение 6-8 часов [7].

Перикардиальное проявление ВИЧ-инфекции может произойти вследствие инфекционных, неинфекционных болезней и новообразований (саркома Капоши и/или лимфома). Инфекционный (мио)перикардит является результатом местной инфекции ВИЧ и/или другой вирусной инфекции (ЦМВ, простой герпес), бактериальной инфекции (*S. aureus*, *K. pneumoniae*, *M. avium*, и *M. tuberculosis*) и сопутствующих грибковых инфекций (*Cryptococcus neoformans*). При прогрессирующем заболевании частота ПКв составляет до 40%. Лечение — симптоматическое, при больших выпотах и тампонаде сердца необходим перикардиоцентез. Применение ГКС противопоказано, исключая больных со вторичным туберкулезным ПК в дополнение к туберкулостатическому лечению.

Гнойный бактериальный ПК — редкое заболевание, но всегда фатальное при отсутствии лечения. Обычно это — осложнение инфекции, появившейся в другом органе, и распространившейся на перикард контактно или гематогенно. Болезнь проявляется в острой, быстроразвивающейся форме с короткой продолжительностью. Обязательно должен быть проведен чрескожный перикардиоцентез. Полученная перикардиальная жидкость должна подвергнуться срочному окрашиванию по Граму — на микобактерии туберкулеза и грибки. Промывание перикардиальной полости с эффективной антимикробной системной химиотерапией обязательно (антистафилококковый антибиотик и аминогликозид, затем химиотерапия, подобранная согласно анализам перикардиальной жидкости и гемокультур). Показан открытый хирургический дренаж и внутриперикардиальное введение антибиотиков.

Дифференциальная диагностика и лечение особых форм ПК представлена в таблице 7. Если, несмотря на комбинированную терапию, развивается констрикция, согласно международным рекомендациям показана перикардэктомия.

Почечная недостаточность — обычная причина ПК, вызывающая большой ПКв у 20% больных. Описаны две формы: 1) уремический ПК у 6-10% больных с прогрессирующей почечной недостаточностью, коррелирующий со степенью азотемии (мочевина крови >60 мг/дл), и 2) диализный ПК у 15% больных на постоянном гемодиализе вследствие его неадекватности и/или перегрузки жидкостью. При тампонаде сердца и большом хроническом выпоте, устойчивых к диализу, следует применить, согласно международным рекомендациям, перикардиоцентез. При обширных не рассасывающихся выпотах следует применить внутриперикардиальное введение ГКС

Дифференциальная диагностика специфических форм перикардитов

Признак	Вирусный	Бактериальный	Туберкулезный	Аутореактивный
Кардиотропные микробные возбудители	Энтеро-, эхо-, адено-, парвовирус В19, цитомегало-, герпес-, грипп-, гепатит А, В, С, Эпштейна-Барра, ВИЧ и др.)	<i>Staphylococci, Streptococci, Neisseria, Gram negative rods, Legionella, Treponema, Borrelia, Chlamidia</i>	Микобактерии туберкулёза	Аутоиммунные процессы в отсутствие вирусных и бактериальных возбудителей
Выявление	ПЦР или гибридизация (доказательность В, класс IIa)	Окрашивание по Граму, культуры, ПЦР (доказательность В, класс I)	Ziel-Neelsen, auramin, ПЦР (Xpert MTB/RIF), UIFN-γ	Ig-связывание для пери- и эпикарда, отр. ПЦР для кардиотропных агентов
Частота в %	30	0,5	4 -10	20-30
Муж/жен	3:1	1:1	1:1	1:1
Предрасположенность	Неизвестно	Алкоголизм, иммуносупрессия	Алкоголизм, ВИЧ-инфекция	Иммунные нарушения
Клинические признаки	Идентичны острому перикардиту, часто субфебрильные	Лихорадка, молниеносная тахикардия, шум трения перикарда	Субфебрильные, хронические	Субфебрильные, хронические
Выпот (количество)	Различный, часто незначительный	Различный	Различный, часто большой	Различный
Тампонада	Не часто	80%	Часто	Не часто
Спонтанная ремиссия	Часто	Нет	Нет	Редко
Частота рецидива	30-50%	Редко	Часто	Часто; >25%
Вид выпота	Серозный из сыворотки и крови	Гнойный	Из сыворотки и крови	Серозная
Содержание протеина	>3 г/дл	Высокое	Высокое/среднее	Среднее
Содержание лейкоцитов	>5000 /мл	>10000 /мл	Промежуточное >8000	Промежуточное <5000
Анализ жидкости перикарда	Активированные лимфоциты и макрофаги, АДА-отр.	Гранулоциты и макрофаги АДА-отр.	Гранулоциты и макрофаги, АДА-положит.	Активированные лимфоциты и макрофаги, АДА-отр.
Пери- и эпикардальная биопсия	Лимфоцитарный пери-/эпикардит, положит. ПЦР на кардиотропные вирусы	Лейкоцитарный эпикардит	Казеозная гранулёма, ПЦР	Лимфоцитарный пери-/эпикардит, отрицательная ПЦР
Смертность без лечения	Зависит от возбудителя и тампонады	100%	85%	100% при нелеченной тампонаде
Внутри- перикардальное (в/п) лечение	Дренаж при необходимости, без в/п ГКС	Дренаж и промывание, антибиотики	Дренаж при необходимости	Дренаж, в/п ГКС
Перикард-томия/-эктомия	Редко необходима	Необходима	Редко необходима	Редко необходима
Системное лечение	Иммуноглобулины в/в, интерферон п/к при энтеровирусах	Антибиотики в/в	Туберкулостатики+ ГКС	НСПВС, колхицин, ГКС/азатиоприн
Констрикция	Редко	Часто	Часто (30-50%)	Редко

Сокращения: АДА — аденозиндеаминаза, ГКС — глюкокортикостероиды.

после перикардиоцентеза или подмечевидной перикардиотомии (триамцинолон, 50 мг каждые 6 ч в течение 2-3 дней).

ПК встречается при системных аутоиммунных болезнях: системной красной волчанке, системной склеродермии, полимиозите/дерматомиозите, смешанном заболевании соединительной ткани, ревматоидном артрите, системных васкулитах, синдроме Чёрджа-Стросс, синдроме Бехчета, грануломатозе Вегенера и саркоидозе. Показано интенсивное лечение основной болезни и симптоматические назначения, а также колхицин [8].

Могут быть выделены две формы постинфарктного ПК: “ранняя” форма (эпистенокардитический G) и “отсроченная” форма (синдром Дресслера). Ибупрофен, увеличивающий коронарный поток, является препаратом выбора. Также успешно применяется аспирин, до 650 мг каждые 4 часа в течение 2-5 дней. Другие НПВС увеличивают риск истончения сердечной стенки в зоне инфаркта. Терапия глюкокортикостероидами, согласно международным рекомендациям, должна применяться только при рефрактерном течении тампонады, так как может задерживать заживление инфаркта миокарда.

Головки пейсмейкера, проникающие через правый желудочек или эпикардиальные электроды, могут вызвать ПК с тампонадой, слипанием или констрикцией. Блокада правой ножки пучка Гиса вместо обычно имеющегося левого блока является диагностическим ключом.

Тупая травма груди при автомобильных авариях может вести к контузии миокарда с внутривнутрикардиальным кровотечением, разрыву сердца, или перикарда. Показана немедленная чреспищеводная ЭхоКГ или компьютерная томография. При расслоении восходящей аорты ПКв обнаруживается у половины больных. Операция должна быть проведена согласно международным рекомендациям немедленно.

При подозрении злокачественного ПКв без тампонады современные рекомендации включают: 1) системное противоопухолевое лечение в качестве основной терапии, которая может предотвратить рецидивы в 60-70% случаев; 2) перикардиоцентез, чтобы уменьшить признаки и установить диагноз; 3) внутривнутрикардиальное введение цитостатического/склерозирующего агента. Рекомендуется дренаж перикарда у всех пациентов с большими выпотами из-за высокой частоты рецидива.

Перикардиоэктомия показана при констрикции перикарда или осложнении предыдущих манипуляций. Чрескожная баллонная перикардиотомия создает плевро-перикардиальное прямое соединение, которое осуществляет дренаж жидкости в плевральную полость.

При грибковом (*Candida*, *Aspergillus*, *Histoplasma*) ПК показана химиотерапия флуконазолом, кетоконазолом, ультраконазолом, амфотерицином В, липосомальным амфотерицином В или амфотерицин-липидным комплексом. ГКС и НПВС могут поддерживать лечение противогрибковыми лекарствами. Перикардиоцентез или хирургическое лечение показаны при гемодинамическом ухудшении, перикардэктомия — при грибковом констриктивном ПК.

Хилоперикард после торакальной или сердечной операции предпочтительнее лечить перикардиоцентезом и гипохолестеринемической диетой. Если выпот хилуса продолжается, обязательно хирургическое лечение.

Перикардиальные реакции на лекарства редки. Однако некоторые препараты и токсические вещества могут вызвать ПК, тампонаду, фиброз или констрикцию. Механизмы реакции включают волчаночно-подобную болезнь, идиосинкразию, “сывороточную болезнь”, реакции на чужеродные вещества и иммунопатию.

ПКв встречается у 5-30% больных с гипотиреозом. Терапия гормонами щитовидной железы уменьшает ПКв.

К третьему триместру у многих беременных развивается клинически скрытый (от минимального до умеренного) гидроперикард. Скрытая констрикция становится явной при беременности из-за увеличенного объема крови. Осторожность при лечении беременных необходима, поскольку приём высокой дозы аспирина может преждевременно закрыть артериальный проток, а колхицин при беременности противопоказан.

В современной терапевтической клинике болезни ПК являются частой клинической ситуацией с различными причинами возникновения (инфекции, заболевания сердца и смежных с ним органов, системные аутоиммунные заболевания, почечная недостаточность, злокачественные новообразования и др.). Дифференциальный диагноз заболеваний с использованием новых методов исследования (ЭхоКГ с цветным доплеромским картированием, компьютерная томография) возможен у подавляющего количества больных.

Прогноз при ПК. в большинстве случаев благоприятный при правильном, начатом своевременно лечении, трудоспособность пациентов восстанавливается практически полностью. В случае гнойного ПК при отсутствии неотложных лечебных мероприятий заболевание может представлять опасность для жизни. Слипчивый (адгезивный) ПК оставляет стойкие изменения, так как хирургическое вмешательство оказывается недостаточно эффективным.

Возможна только вторичная профилактика ПК, которая заключается в диспансерном наблюдении у кардиолога, ревматолога, регулярном контроле электрокардиографии и эхокардиографии, санации очагов хронической инфекции, здоровом образе жизни, умеренной физической нагрузке.

Литература

- 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases. Eur Heart J. 2015. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehv318>.
- Demin AA. Perikardit. Kardiologija. M.: Medicina, 2006, p. 728-57. Russian (Демин А.А. Перикардит. Кардиология (рук-во для врачей). М.: Медицина, 2006, с. 728-57).
- Demin AA, Drobysheva VP. Pericarditis in internal medicine. Cardiovascular Therapy and Prevention 2005; 4(4): 134. Suppl. 1. Russian (Демин А.А., Дробышева В.П. Перикардит в клинике внутренних болезней. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2005; 4(4):134, приложение).
- Gouriet F, Levy PY, Casalta JP, et al. Etiology of pericarditis in a prospective cohort of 1162 cases. Am J Med- 2015; 128: 784 — e.1-8.
- Imazio M, Gaita F. Diagnosis and treatment of pericarditis. Heart 2015; 101: 1159-68.
- Imazio M, Belli R, Brucato A, et al. Efficacy and safety of colchicine for treatment of multiple recurrences of pericarditis (CORP-2): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised trial. Lancet 2014; 383: 2232-37.
- Imazio M, Cecchi E, Demichelis B, et al. Indicators of poor prognosis of acute pericarditis. Circulation 2007; 115: 2739-44.
- Imazio M, Lazaros G, Brucato A, et al. Intravenous human immunoglobulin for refractory recurrent pericarditis. A systematic review of all published cases. J Cardiovasc Med 2015; Jun 18 [Epub ahead of print].
- Kataoka G, Nakano K, Asano R, et al. Purulent pericardial effusion and mycotic pseudoaneurysm following insertion of a bare metal stent. J Card Surg 2015; 30 (5):433-5.
- Lazaros G, Imazio M, Brucato A, et al. Anakinra: an emerging option for refractory idiopathic recurrent pericarditis. A systematic review of published evidence. J Cardiovasc Med (Hagerstown) 2015; Jun 18 [Epub ahead of print].
- Morel N, Bonjour M, Le Guern C, et al. Colchicine: a simple and effective treatment for pericarditis in systemic lupus erythematosus? A report of 10 cases. Lupus 2015; July 10. 24(14). DOI: 10.1177/0961203315593169.
- Rakhshan E, Mirabbasi S, Khaligh B. Pericarditis-Induced Hyponatremia after Cardiac Electronic Implantable Device Procedures. Am J Case Rep 2015; 16: 245-9.
- Reuter H, Burgess L, van Vuuren W, et al. Diagnosing tuberculous pericarditis. QJM 2006; 99(12): 827-39.

ИЗОЛИРОВАННЫЙ САРКОИДОЗ СЕРДЦА: РАЗБОР КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Моисеева О. М., Михайлов Е. Н., Митрофанова Л. Б., Хашчевская Д. А., Игнатьева Е. С., Маликов К. Н., Рыжкова Д. В.

Представлен клинический случай изолированного саркоидоза сердца, основным клиническим проявлением которого была постоянно-возвратная желудочковая тахикардия. Диагноз поставлен на основании результатов гистологического и иммуногистохимического анализа биоптатов миокарда. На примере эхокардиографических данных, результатов магнитно-резонансной томографии сердца и позитронно-эмиссионной томографии с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой в статье обсуждается алгоритм диагностики поражений сердца при саркоидозе. Проведен анализ литературных данных о распространенности саркоидоза сердца, его клинических проявлениях, принципах диагностики и основных подходах к лечению.

Российский кардиологический журнал 2016, 1 (129): 99–104

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-1-99-104>

Ключевые слова: саркоидоз сердца, диагностика, лечение.

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

Моисеева О. М.* — д.м.н., заведующая НИО некоронарогенных заболеваний сердца, Михайлов Е. Н. — д.м.н., заведующий НИЛ нейромодуляции НИО

аритмологии, Митрофанова Л. Б. — д.м.н., заведующая НИЛ патоморфологии, Хашчевская Д. А. — н.с. НИО некоронарогенных заболеваний сердца, Игнатьева Е. С. — врач отделения магнитно-резонансной томографии, Маликов К. Н. — врач отделения функциональной диагностики, Рыжкова Д. В. — д.м.н., заведующая НИЛ ядерной кардиологии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
moiseeva@almazovcentre.ru.

ЗС — задняя стенка, КДР — конечно-диастолический размер, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография, РФП — радиофармацевтический препарат, Т2-ВИ — Т2-взвешенные изображения, ФВ — фракция выброса, ^{18}F ФДГ — ^{18}F -фтордезоксиглюкоза, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭМБ — эндомикардиальная биопсия, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 26.11.2015

Рецензия получена 30.11.2015

Принята к публикации 04.12.2015

ISOLATED SARCOIDOSIS OF THE HEART: CLINICAL CASE AND LITERARY REVIEW

Moiseeva O. M., Mikhailov E. N., Mitrofanova L. B., Khashchevskaya D. A., Ignatieva E. S., Malikov K. N., Ryzhkova D. V.

The case is presented of the isolated sarcoidosis of the heart, presented with permanently recurrent ventricular tachycardia. The diagnosis was set based on the histological and immune-histochemical analysis of myocardium specimens. The algorithm of diagnostics of the heart involvement in sarcoidosis is discussed based on echocardiographical, magnetic resonance and positron-emission with ^{18}F -fluorodesoxyglucose data. The analysis of literary data on prevalence of sarcoidosis of the heart is provided, as its clinical presentation, diagnostics and main approaches to treatment.

Russ J Cardiol 2016, 1 (129): 99–104

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-1-99-104>

Key words: heart sarcoidosis, diagnostics, treatment.

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

Пациентка В., 50 лет 13.08.2013г обратилась в СЗФ-МИЦ с жалобами на эпизоды сердцебиения, сопровождающиеся одышкой, головокружением и пресинкопальными состояниями. В анамнезе аутоиммунный тиреозит, эутиреоз. Наследственность не отягощена, максимальные цифры АД 130/80 мм рт.ст. При холтеровском мониторировании электрокардиограммы (ЭКГ) зарегистрирована постоянно-возвратная мономорфная желудочковая тахикардия. При эхокардиографическом исследовании (ЭхоКГ) выявлено выраженное утолщение межжелудочковой перегородки с мелкими гиперэхогенными включениями без обструкции выходного тракта (КДР ЛЖ = 39 мм, МЖП = 17 мм, ЗС = 10 мм, ФВ = 56%) (рис. 1). С представлением о гипертрофической кардиомиопатии, осложненной развитием жизнеопасных нарушений ритма, больная госпитализирована в блок интенсивной терапии. На рентгенограмме органов грудной клетки легкие без очаговых и инфильтративных изменений,

сосудистый рисунок не изменен. В клиническом и биохимическом анализах крови без особенностей. В отделении реанимации сохранялись ежедневные пароксизмы желудочковой тахикардии с ЧСС 140-180 уд./мин, резистентные к проводимой антиаритмической терапии (амиодарон, лидокаин, бета-адреноблокаторы). В связи с этим 28.08.2013г выполнена радиочастотная катетерная абляция очага желудочковой тахикардии в верхушке правого желудочка (рис. 2). При картировании правого желудочка обращало внимание выраженное снижение вольтажности электрограмм (<1,5 мВ) в межжелудочковой перегородке. Одновременно была выполнена эндомикардиальная биопсия (ЭМБ) из межжелудочковой перегородки в области сниженной амплитуды электрограмм и из верхушки правого желудочка: всего 6 биоптатов. При гистологическом исследовании миокарда выявлены некрозы кардиомиоцитов и “штампованные гранулемы”, состоящие из гигантских многоядерных кле-



Рис. 1. Эхокардиограмма больной В. Четырехкамерная апикальная позиция.

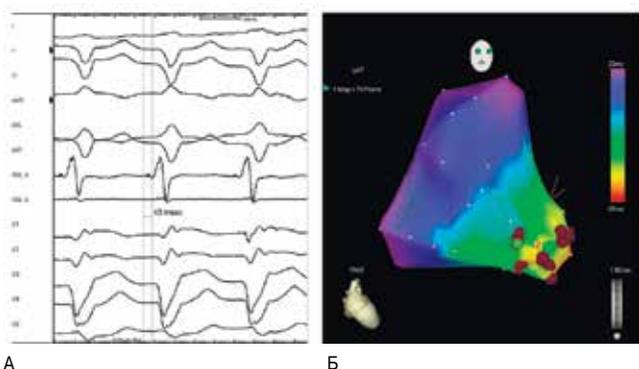


Рис. 2. Данные электроанатомического картирования пациентки В. А) ЭКГ и электрограмма с абляционного электрода (Abl d и Abl r) в верхушке правого желудочка. Ранняя активация во время тахикардии в верхушке правого желудочка. Б): электроанатомическая карта правого желудочка. Ранняя активация во время очаговой желудочковой тахикардии обозначена красным цветом. Красные точки — участки абляции. Зеленая точка — место купирования во время абляции. (В цветном виде иллюстрация представлена на обложке журнала.)

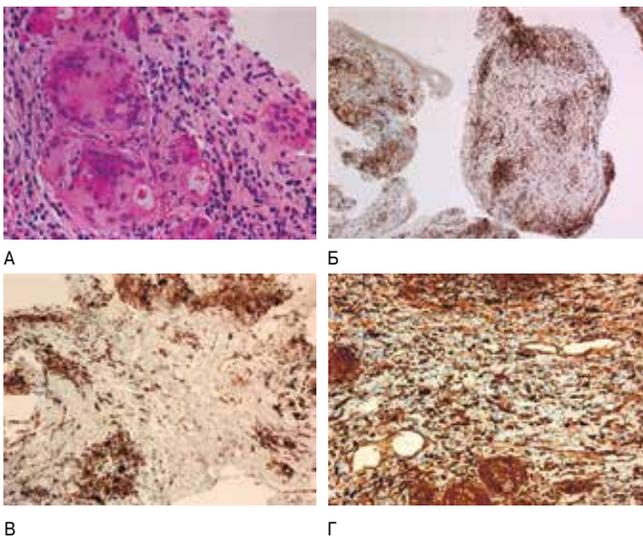


Рис. 3. Данные гистологического и иммуногистохимического исследования биоптатов миокарда: а) — эпителиоидноклеточная инфильтрация со звездчатыми включениями (стрелка) и тельцами Шауманна (квадрат), экспрессия CD3 (б) и CD 68 (в) на клетках воспалительных инфильтратов, г) — экспрессия HLA-DR на клетках воспалительных инфильтратов и эндотелиальных клетках.

ток с хаотично расположенными ядрами, в отдельных из которых выявлялись звездчатые включения и тельца Шауманна (рис. 3). По данным иммуногистохимического анализа в гранулемах преобладали клетки мононуклеарного ряда: $CD3^+$ и $CD68^+$. Кроме того, отмечена выраженная экспрессия HLA-DR на клетках воспалительного инфильтрата и эндотелиальных клетках, что указывало на аутоиммунный характер патологического процесса. Казеозного некроза и некротизирующего васкулита выявлено не было. При мультиспиральной компьютерной томографии данных за поражение легких и внутригрудных лимфатических узлов также не получено. Таким образом, после исключения экстракардиальной локализации на основании гистологического и иммуногистохимического анализа биоптатов миокарда диагностирован изолированный саркоидоз сердца. С учетом того, что на вторые сутки после катетерной абляции появились частые пароксизмы устойчивых полиморфных желудочковых тахикардий (рис. 4), рефрактерных к терапии амиодароном и бета-адреноблокаторами, на фоне которых прогрессировала сердечная недостаточность со снижением глобальной сократительной способности левого желудочка (КДР ЛЖ = 50 мм, ФВ по Симпсону = 23%), начата терапия преднизолоном в стартовой дозе 1 мг/сут. Указанная доза сохранялась в течение 8 недель. При холтеровском мониторинге ЭКГ 20.10.2013г впервые не зарегистрированы пароксизмы желудочковой тахикардии и отмечена тенденция к увеличению глобальной сократительной способности левого желудочка, что позволило расширить двигательный режим, обеспечивший выполнение магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца с контрастным усилением и позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F ФДГ). При кино-МРТ выявлены истончение и акинезия межжелудочковой перегородки со снижением глобальной сократительной способности левого желудочка (КДР ЛЖ = 50 мм, ФВ = 37%, МЖП = 8 мм, ЗС = 8 мм). Умеренный отек миокарда в области межжелудочковой перегородки на T2-взвешенных изображениях (T2-ВИ), раннее и отсроченное контрастирование в той же зоне свидетельствовали о наличии активного воспалительного процесса (рис. 5). На ПЭТ/КТ изображениях сердца зарегистрирована патологическая гиперфиксация ^{18}F ФДГ в межжелудочковой перегородке — преимущественно в верхушечном сегменте, что подтверждало активность грануломатозного процесса в миокарде (рис. 6а). Кроме того, в среднем сегменте боковой стенки левого желудочка также обнаружен небольшой участок воспаления, характеризующийся повышенным накоплением радиофармацевтического препарата (РФП), который не был обнаружен при выполнении МРТ. Снижение дозы преднизолона проводилось из расчета 0,08 мг/кг/веса/неделю, и к февралю 2014г больная получала преднизолон

в дозе 20 мг/сут., а с марта 2014г принято решение о переходе на интермиттирующий прием преднизолона в сочетании с эфферентными методами лечения (плазмаферез). С января 2015г зарегистрировано возобновление пароксизмов желудочковой тахикардии. По данным контрольного ПЭТ/КТ от 07.04.2015 по сравнению с исследованием 2013г, выполненном на фоне высоких доз глюкокортикостероидов, отмечено увеличение патологической гиперфиксации РФП в межжелудочковой перегородке и боковой стенке левого желудочка, что свидетельствовало о повышении активности воспалительного процесса (рис. 6б). Данные обследования послужили основанием для увеличения дозы преднизолона (30 мг/сут.) в рамках стероид-сберегающего режима (преднизолон+метотрексат 10 мг/неделю). В настоящее время больная продолжает получать преднизолон в дозе 20 мг/сут. в сочетании с метотрексатом 10мг/неделю. После контрольной МРТ сердца планируется имплантация кардиовертера-дефибриллятора.

Саркоидоз относится к идиопатическим системным заболеваниям, при котором в органах-мишенях происходит образование специфических гранул, не содержащих казеин. Распространенность саркоидоза в России варьирует от 22 до 47 на 100 тысяч взрослого населения [1]. По результатам активного скрининга, проведенного в Казани в 2002г, распространенность саркоидоза составила 64,4 на 100 тысяч взрослого населения. Наиболее часто (до 90%) в патологический процесс вовлекаются легкие и внутригрудные лимфатические узлы, тогда как клиническая манифестация саркоидоза сердца описана только у 5% пациентов [2]. Вместе с тем, неблагоприятный исход заболевания в половине случаев определяется развитием сердечно-сосудистых осложнений. Клинические проявления саркоидоза сердца крайне разнообразны, но неспецифичны. Внезапная сердечная смерть — один из наиболее частых (23-66%) его дебютов [3]. Вероятно, поэтому распространенность поражений сердца при саркоидозе, по данным аутопсийных исследований, достигает 20-30%. Развитие столь грозного осложнения связано с возникновением жизнеопасных нарушений ритма и проводимости на фоне гранулематозного процесса и поствоспалительных фиброзных изменений в миокарде. Ремоделирование миокарда с развитием клиники сердечной недостаточности — вторая по значимости причина смерти при саркоидозе (25%) [4]. Редкие случаи изолированного саркоидоза сердца, как и описанный нами в качестве клинического примера, как правило, требуют проведения дифференциального диагноза с аритмогенной кардиомиопатией или первичными кардиомиопатиями, протекающими с дилатационным или гипертрофическим фенотипами. Встречается также инфарктоподобное течение саркоидоза сердца [5], а также вовлечение в процесс пери-

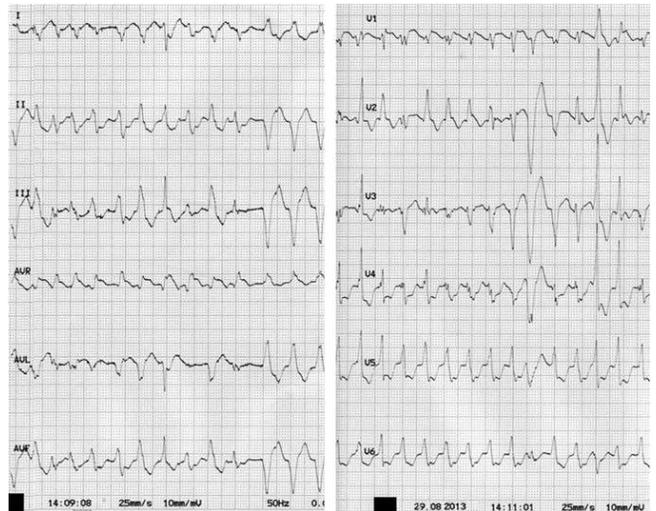


Рис. 4. Электрокардиограмма пациентки В., зарегистрировавшая пароксизм устойчивой полиморфной желудочковой тахикардии.



Рис. 5. Магнитно-резонансная томография сердца с контрастным усилением пациентки В.: а) — отек миокарда на T2-взвешенных изображениях, раннее контрастное усиление (б) и отсроченное контрастирование (в) в области межжелудочковой перегородки.

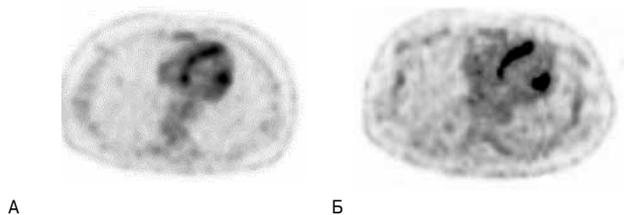


Рис. 6. ПЭТ/КТ изображения сердца больной В: а) патологическая гиперфиксация ¹⁸FФДГ в межжелудочковой перегородке и среднем сегменте боковой стенки левого желудочка (2013г); б) увеличение патологической гиперфиксации радиофармацевтического препарата в межжелудочковой перегородке и боковой стенке левого желудочка (2015г).

карда. В частности, при эхокардиографическом исследовании экссудативный перикардит выявляется в 10-20% случаев [6].

Каков же алгоритм обследования больных с подозрением на саркоидоз сердца? Рентгенография и мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки, которые используются для стадирования легочных форм саркоидоза, позволяют выявить увеличение размеров сердца, аневризмы желудочков, а также выпот в полости перикарда, что указывает на вовлечение в патологический процесс сердца. Несмотря на низкую чувствительность и специфичность, электрокардиография (ЭКГ) по-преж-

нему остается скрининговым методом диагностики саркоидоза сердца. Атриовентрикулярные блокады, блокады ножек пучка Гиса, преимущественно правой, а также желудочковые нарушения ритма выявляются у более 40% больных [4]. Суправентрикулярные нарушения ритма, в особенности фибрилляция/трепетания предсердий, регистрируются у 32% больных [7]. Данные суточного мониторинга ЭКГ не только подтверждают ранее выявленные ЭКГ изменения, но дополнительно с чувствительностью и специфичностью, достигающей 80%, демонстрируют пароксизмальные нарушения ритма.

Среди эхокардиографических находок, отмеченных у 24-77% больных, наиболее часто встречаются дилатация камер сердца, гипертрофия миокарда, региональные и глобальные нарушения сократительной способности, а также феномен яркого свечения миокарда [4]. Диастолическая дисфункция желудочков появляется задолго до классических электрокардиографических и эхокардиографических признаков, свидетельствующих о вовлечении в патологический процесс сердца (в 30% случаев) [8]. Проведение повторных эхокардиографических исследований может выявить снижение в динамике глобальной сократительной способности ($\geq 10\%$) у бессимптомных пациентов с экстракардиальными формами саркоидоза, что может указывать на поражение сердца.

В последние годы в зарубежной литературе активно обсуждается проблема диагностики саркоидоза сердца с помощью ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ. Патологическим обоснованием патологической гипераккумуляции РФП в очагах гранулематозного воспаления является повышение концентрации глюкозотранспортных белков в активированных макрофагах и лимфоцитах, что приводит к повышению внутриклеточного транспорта ^{18}F -ФДГ. В многочисленных исследованиях продемонстрирована высокая чувствительность (79-100%) этой визуализирующей технологии в идентификации саркоидоза сердца и оценке эффективности противовоспалительного лечения [9, 10]. Высокий разброс показателя специфичности (38-100%) обусловлен появлением ложноположительных результатов вследствие физиологического захвата ^{18}F -ФДГ неповрежденными кардиомиоцитами. Специальные методики подготовки к процедуре ПЭТ/КТ, включающие в себя соблюдение безуглеводной диеты, длительного периода голодания и введения нефракционированного гепарина, позволяют блокировать физиологическое накопление РФП и существенно повысить специфичность метода. В исследовании, посвященном сравнительному анализу диагностической эффективности ПЭТ с ^{18}F -ФДГ и МРТ, установлена высокая частота совпадений результатов ПЭТ и МРТ в определении воспалительных изменений сердечной мышцы, тем не менее положительные результаты при выполнении

ПЭТ наблюдались чаще, чем МРТ. Авторы сделали предположение, что выявленные несовпадения могут быть следствием активного саркоидного воспаления без формирования некроза и кардиофиброза [11].

Коронарография должна проводиться всем пациентам высокого риска, а также пациентам, имеющим ангинозный синдром, для исключения атеросклеротического поражения коронарных артерий. Магнитно-резонансная томография с контрастным усилением имеет неплохую чувствительность (75-100%) и специфичность (78%) в диагностике саркоидоза сердца [12]. С ее помощью можно оценить не только структурно-функциональные изменения камер сердца, но и комплексно охарактеризовать состояние миокарда среди МРТ феноменов, характерных для саркоидоза.

Следует отметить фокальное повышение интенсивности сигнала на T2-ВИ вследствие отека миокарда и увеличение коэффициента глобального раннего контрастного усиления, отражающего состояние сосудистого кровотока и проницаемости сосудистой стенки в условиях воспаления. Сливные гранулемы за счет повышения интенсивности сигнала на T2-ВИ и постконтрастных исследованиях могут выглядеть как узлы, которые находятся преимущественно в базальной части межжелудочковой перегородки. Аналогичную неоднородность межжелудочковой перегородки мы видели и при эхокардиографическом исследовании у пациентки В. в дебюте заболевания. Задержка контраста как следствие некроза кардиомиоцитов и фиброзных изменений сегодня рассматривается как независимый предиктор желудочковых нарушений ритма и неблагоприятного прогноза у больных с саркоидозом сердца (HR 4,84, 95% CI 1,84-12,73, $p=0,001$) [13]. Число пораженных сегментов, как правило, коррелирует с глобальной сократительной способностью левого желудочка, степенью его дилатации и длительностью заболевания.

Для постановки диагноза изолированного саркоидоза сердца оправдано выполнение эндомиокардиальной биопсии (ЭМБ), хотя чувствительность этого метода вследствие мозаичности характера инфильтрации крайне низкая (20%) [14]. Информативность исследования повышается (до 31%), если при выполнении ЭМБ руководствоваться электроанатомическим картированием, что наглядно продемонстрировано в нашем клиническом случае. Присутствие гигантских многоядерных клеток в биоптатах миокарда у больных с саркоидозом сердца требует проведения дифференциального диагноза с гигантоклеточным миокардитом.

Из лабораторных методов при обследовании больного с подозрением на саркоидоз сердца можно рекомендовать определение С-реактивного белка ультрачувствительным методом, оценку уровня натрий-уретического пептида, а также выявление маркеров активности саркоидоза: гиперкальциемии

и повышения уровня ангиотензинпревращающего фермента [2].

На основании анализа чувствительности и специфичности различных методов диагностики предложен алгоритм обследования больных с подозрением на саркоидоз сердца [15]. В соответствии с этим алгоритмом для исключения вовлечения в патологический процесс сердца у больных с верифицированным экстракардиальным саркоидозом следует опираться на данные анамнеза, физикального обследования, результаты электрокардиографии, в том числе холтеровского мониторирования, а также параметры эхокардиографического исследования. Если изменения отсутствуют, то вышеперечисленные исследования повторяют через 6 месяцев. В случае выявления изменений и отсутствия данных за гемодинамически значимое поражение коронарных артерий выполняется МРТ сердца с контрастным усилением или ПЭТ с ^{18}F -ФДГ, альтернативой которой может быть однофотонная эмиссионная томография сердца с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ технецием в покое и при физической нагрузке в сочетании со скинтиграфией миокарда с радиоактивным ^{67}Ga -галием. Изолированный саркоидоз сердца следует включать в дифференциальный ряд в случае выявления у пациентов моложе 60 лет атриовентрикулярных блокад II-III степени, жизнеопасных нарушений ритма в виде устойчивой желудочковой тахикардии, а также при развитии у них необъяснимой систолической или диастолической сердечной недостаточности. Таким больным проводится стандартный алгоритм обследования, включающий МРТ сердца с контрастным усилением и радионуклидные методы диагностики в сочетании с обязательным выполнением мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки для выявления легочных форм саркоидоза. Если лучевые методы диагностики подтверждают предположительный диагноз изолированного или системного саркоидоза, выполняется биопсийное исследование: эндомиокардиальная биопсия в первом случае или биопсия внутригрудных лимфатических узлов во втором.

Согласно японским рекомендациям 2006г, диагноз саркоидоза сердца может быть поставлен, если имеются данные гистологического исследования, подтверждающего наличие эпиделиодноклеточных гранулем, не содержащих казеин, или данные клинкоинструментального обследования с двумя и более большими критериями или одним большим и ≥ 2 малыми критериями [4]. К большим клиническим критериям относятся атриовентрикулярные блокады II-III степени, базальное утолщение межжелудочковой перегородки, накопление радиоактивного ^{67}Ga -галия в миокарде, снижение фракции выброса $< 50\%$. Очевидно, что предлагаемые критерии несколько устарели, так как наиболее информативным методом диагностики на сегодняшний день признана не скин-

тиграфия с ^{67}Ga -галием, а ПЭТ с ^{18}F -ФДГ. Не определена также степень утолщения межжелудочковой перегородки и метод ее выявления (МРТ или ЭхоКГ). К малым критериям саркоидоза сердца относятся изменения на электрокардиограмме, за исключением предсердных нарушений ритма, синоатриальных блокад и нарушений реполяризации, эхокардиографические феномены — такие, как региональные нарушения сократительной способности или появление аневризм желудочков, перфузионные дефекты, выявляемые при скинтиграфии миокарда с радиоактивным ^{201}Tl -таллием или $^{99\text{m}}\text{Tc}$ технецием, отсроченное накопление контраста, по данным МРТ сердца, а также наличие интерстициального фиброза и макрофагальной инфильтрации по данным ЭМБ.

Подтверждение диагноза “саркоидоз сердца” дает основание для начала глюкокортикостероидной терапии, хотя эффективность этих препаратов доказана только на примере небольших когортных исследований. Вместе с тем, назначение стероидной терапии увеличивает выживаемость больных с саркоидозом сердца, в особенности имеющих фракцию выброса более 50% [15]. Снижение чувствительности к иммуносупрессивной терапии у больных с тяжелыми нарушениями глобальной сократительной способности свидетельствует о трансформации активного гранулематозного процесса в необратимый миокардиальный фиброз, определяющий исход заболевания. Отдельного обсуждения требует режим дозирования стероидов, которые варьируют в разных исследованиях от 30 мг/сут. до 60 мг/сут. преднизолона. Однако во всех случаях преднизолон назначался в стартовой дозе в течение 8-12 недель с последующим постепенным снижением дозы до $10\text{-}20\text{ мг/сут.}$, которую пациент принимал не менее 6-12 месяцев. Несмотря на отсутствие убедительных доказательств преимущества больших доз глюкокортикостероидов перед умеренными, важным фактором прогноза, несомненно, является длительность иммуносупрессивной терапии, что наглядно продемонстрировано на примере нашей пациентки, у которой симптомы заболевания возобновились через 15 месяцев. Поэтому для минимизации риска, связанного с назначением кортикостероидов, используются стероид-сберегающие режимы. В комбинированной иммуносупрессивной терапии рекомендуется использовать метотрексат, азатиоприн, микофенолат мофетил, реже — биологические препараты.

Вместе с тем, у больных с жизнеопасными желудочковыми нарушениями ритма и проводимости в дополнение к медикаментозной терапии должны обсуждаться вспомогательные устройства и интервенционные методы лечения. В соответствии с рекомендациями Американского колледжа кардиологов и Американской ассоциации сердца в качестве первичной профилактики внезапной смерти при саркоидозе сердца показана имплантация кардиовертера-дефибриллятора (IIa класс рекомендаций, уровень доказанности C), тогда как

рекомендации Европейского кардиологического общества кардиологов не превышают Пв уровень [16, 17]. Однако следует помнить, что только 30% больных с системным саркоидозом имеют поражения сердца. Поэтому рутинная имплантация устройства всем пациентам с документированным саркоидозом не показана, так как большинство из них попадают в группу с низким риском внезапной сердечной смерти. Основным показанием к имплантации устройства служит дисфункция левого желудочка. Причем у больных с саркоидозом сердца не следует опираться на традиционные критерии (фракция выброса менее 35%), так как жизнеопасные нарушения ритма могут возникать и у больных с фракцией выброса более 35%. Поэтому пациентам низкого и промежуточного риска для определения показаний к имплантации кардиовертера-дефибриллятора рекомендуется проводить электрофизиологическое тестирование [18]. Пациентам с атриовентрикулярными блокадами, которым показана имплантация постоянного кардиостимулятора при саркоидозе, следует отдавать предпочтение кардиовертерам-дефибрилляторам. Таким образом, имплантация кардиовертера-дефибриллятора пациентам с саркоидозом сердца абсолютно показана, если имеются эпизоды устойчивой желудочковой тахикардии или снижение фракции выброса менее 35%. Она должна обсуждаться у пациентов с легкими нарушениями сократительной способности левого желудочка (ФВ =35-50%) при наличии дисфункции правого желудочка или атриовентрикулярных блокад высокой степени. Также имплантация устрой-

ства должна обсуждаться у больных с синкопальными состояниями и указаниями в анамнезе на желудочковые нарушения ритма. В случае рецидивирующих желудочковых нарушений ритма, резистентных к медикаментозной терапии, в т.ч. и иммуносупрессивной, может обсуждаться радиочастотная абляция в условиях электроанатомического картирования. С учетом преимущественной локализации процесса в базальных отделах межжелудочковой перегородки зоной желудочковой тахикардии часто бывает кольцо трикуспидального клапана.

Саркоидоз не является противопоказанием к ортотопической трансплантации сердца, которая проводится всем пациентам с рефрактерными к проводимой терапии желудочковым нарушениям ритма и сердечной недостаточностью [19]. Описаны случаи рецидива саркоидоза в трансплантированном сердце, однако частота этих случаев невысока. В основном 5-летняя выживаемость больных с саркоидозом после ортотопической трансплантации сердца не отличается от выживаемости в общей группе.

Системный характер заболевания диктует необходимость мультидисциплинарного подхода в обследовании и лечении пациентов. Описанное в литературе увеличение распространенности саркоидоза сердца, в первую очередь, связано с улучшением неинвазивной его диагностики. Хотя в продемонстрированном нами клиническом примере диагноз поставлен на основании данных эндомикардиальной биопсии, которая крайне редко используется в качестве первичной диагностики.

Литература

1. Chuchalin AG, Vizel AA, Ilkovich MM, et al. Diagnosis and treatment of sarcoidosis: Summary of federal conciliative clinical recommendations. *Bulletin of modern clinical medicine* 2014; 7(4): 62-81. (Чучалин А.Г., Визель А.А., Илькович М.М. и др. Диагностика и лечение саркоидоза: Резюме Федеральных согласительных клинических рекомендаций. *Вестник современной клинической медицины* 2014; 7(4): 62-81).
2. Sekhri V, Sanal S, Delorenzo LJ, et al. Cardiac sarcoidosis: a comprehensive review. *Arch Med Sci*. 2011; 7(4): 546-54.
3. Bagwan IN, Hooper LV, Sheppard MN. Cardiac sarcoidosis and sudden death. The heart may look normal or mimic other cardiomyopathies. *Virchows Arch*. 2011; 458(6): 671-8.
4. Chapelon-Abrie C. Cardiac sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2013; 19(5): 493-502.
5. Lam CS, Tolep KA, Metke MP, et al. Coronary sarcoidosis presenting as acute coronary syndrome. *Clin Cardiol*. 2009; 32(6): E68-71.
6. Chapelon-Abrie C, de Zuttere D, Duhaut P, et al. Cardiac sarcoidosis: a retrospective study of 41 cases. *Medicine (Baltimore)* 2004; 83 (6): 315-34.
7. Viles-Gonzalez JF, Pastori L, Fischer A, et al. Supraventricular arrhythmias in patients with cardiac sarcoidosis prevalence, predictors, and clinical implications. *Chest*. 2013; 143(4): 1085-90.
8. Smedena JP. Tissue Doppler imaging in cardiac sarcoidosis. *Eur J Echocardiol* 2008; 9(4): 579-80.
9. Youssef G, Leung E, Mylonas I, et al. The Use of 18F-FDG PET in the Diagnosis of Cardiac Sarcoidosis: A Systematic Review and Metaanalysis Including the Ontario Experience. *J Nucl Med* 2012; 53(2): 241-8.
10. Dubrey SW, Falk RH. Diagnosis and Management of Cardiac Sarcoidosis. *Progress in Cardiovascular Diseases* 2010; 52 (4): 336-46.
11. Ohira H, Tsujino I, Ishimaru S, et al. Myocardial imaging with 18Ffluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography and magnetic resonance imaging in sarcoidosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35(5): 933-41.
12. Vignaux O. Cardiac sarcoidosis: spectrum of MRI features. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 184(1): 249-254.
13. Kouranos V, Tzelepis GE, Rapti A, et al. Utility of cardiac MRI in detecting myocardial involvement and predicting adverse events in sarcoidosis: A study in 330 patients. *Eur Heart J* 2015; 36 (Abstract Supplement): 543-4.
14. Kandolin R, Lehtonen J, Graner M, et al. Diagnosing isolated cardiac sarcoidosis. *J Intern Med* 2011; 270 (5): 461-8.
15. Isobe M, Tezuka D. Isolated cardiac sarcoidosis: Clinical characteristics, diagnosis and treatment *International Journal of Cardiology* 2015; 182: 132-40.
16. 2012 ACCF/AHA/HRS focused update incorporated into the ACCF/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jan 22; 61(3): e6-75.
17. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J*. 2015 Aug 29. pii: ehv316.
18. Zipse MM, Sauer WH. Cardiac sarcoidosis and consequent arrhythmias. *Card Electrophysiol Clin*. 2015; 7(2): 235-49.
19. Rosenbaum AN, Edwards BS. Current indications, strategies, and outcomes with cardiac transplantation for cardiac amyloidosis and sarcoidosis. *Curr Opin Organ Transplant*. 2015; 20(5): 584-92.



УЧАСТИЕ В РАБОТЕ XXIII РОССИЙСКОГО НАЦИОНАЛЬНОГО КОНГРЕССА «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

11–14 АПРЕЛЯ 2016 ГОДА
В ЦЕНТРЕ МЕЖДУНАРОДНОЙ ТОРГОВЛИ МОСКВЫ,
КРАСНОПРЕСНЕНСКАЯ НАБЕРЕЖНАЯ, Д. 12

- ◆ **Новое направление Конгресса** – создание научной площадки для института главных внештатных специалистов Министерства здравоохранения Российской Федерации. Участники Конгресса получат возможность ознакомиться с основными достижениями, приоритетными направлениями и перспективами развития различных областей здравоохранения, главные внештатные специалисты – представить свои научные школы и новейшие клинические рекомендации вверенных им отраслей медицинской науки.

Регистрация и заявки участников на сайте www.chelovekilekarstvo.ru.

Предварительная регистрация на сайте <http://www.chelovekilekarstvo.ru>

Регистрация во время проведения Конгресса – в холле первого этажа Конгресс-центра.

Регистрация для лиц без оплаты оргвзноса обязательна.

Полная информация по Конгрессу размещена на сайте <http://www.chelovekilekarstvo.ru>

ШКОЛЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- ◆ Внутренние болезни
- ◆ Гастроэнтерология
- ◆ Гинекология
- ◆ Кардиология
- ◆ Клиническая фармакология
- ◆ Педиатрия (антибактериальная терапия)
- ◆ Педиатрия (гастроэнтерология раннего возраста)
- ◆ Педиатрия (догопитальная помощь)
- ◆ Педиатрия (кардиология)
- ◆ Педиатрия (скорая и неотложная помощь)
- ◆ Клиническая иммунология и аллергология

Курс обучения 16 академических часов. Запись слушателей предварительная, не позднее первого дня работы Школы. По окончании Школы выдается Сертификат с лицензией образовательного учреждения. Слушатели, обучающиеся по направлению Организации, получают Свидетельство на 4–16 кредитов.

ТЕЗИСЫ:

- ◆ Тезисы для публикации в Сборнике принимаются до 15 января 2016 г.
- ◆ Стоимость публикации одной работы составляет 500 рублей с учетом НДС.

КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ:

КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- ◆ Внутренние болезни
- ◆ Гастроэнтерология
- ◆ Кардиология
- ◆ Клиническая фармакология
- ◆ Провизор
- ◆ Стоматология

В Конкурсе научных работ молодых ученых могут участвовать лица в возрасте до 35 лет без ученой степени

КОНКУРС СТУДЕНЧЕСКИХ НАУЧНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ

- ◆ «Новое в фармакотерапии основных заболеваний человека»

В Конкурсе студенческих научных работ могут участвовать студенты 4–6 курсов медицинских и фармацевтических вузов

В студенческих работах допускается один соавтор-студент

МОСКВА

<http://www.chelovekilekarstvo.ru>

КОНТАКТЫ:

Общие вопросы: info@chelovekilekarstvo.ru

Тезисы: tesis@chelovekilekarstvo.ru

Научная программа, школы, конкурсы, договоры: trud@chelovekilekarstvo.ru

Выставка: stend@chelovekilekarstvo.ru

109029, г. Москва, ул. Нижегородская, 32, стр. 5, оф. 210, Тел./факс: +7 (499) 584 4516



XXIII Российский национальный конгресс
«Человек и лекарство»
11–14 апреля 2016

www.rosocardio.ru

РОССИЙСКИЙ
КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ
Russian Journal of Cardiology

Силуэция  Полиграф



КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ
И ПРОФИЛАКТИКА
CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

В 2016г Издательство журнала “Кардиоваскулярная терапия и профилактика” и “Российский кардиологический журнал” планирует к публикации:

ЕВРОПЕЙСКИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ СБОРНИК РЕКОМЕНДАЦИЙ ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА КАРДИОЛОГОВ

Переводы рекомендаций опубликованы в Российском кардиологическом журнале в 2015-2016гг



Том. 1 ЕВРОПЕЙСКИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 2014

Реваскуляризация миокарда 2014

Диагностика и лечение острой тромбоэмболии легочной артерии 2014

Диагностика и лечение гипертрофической кардиомиопатии 2014

Диагностика и лечение заболеваний аорты 2014

Определение и ведение сердечно-сосудистых заболеваний при внесердечных хирургических вмешательствах 2014



Том. 2 ЕВРОПЕЙСКИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 2015

Диагностика и лечение легочной гипертензии 2015

Лечение больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST 2015

Диагностика и лечение заболеваний перикарда 2015

Лечение инфекционного эндокардита 2015

Лечение больных с желудочковыми аритмиями и профилактика внезапной сердечной смерти 2015



Как подготовить статью в научный медицинский журнал?

Учебное пособие

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 данному изданию 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.