

# КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ  
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

№2, 2014

Том IX

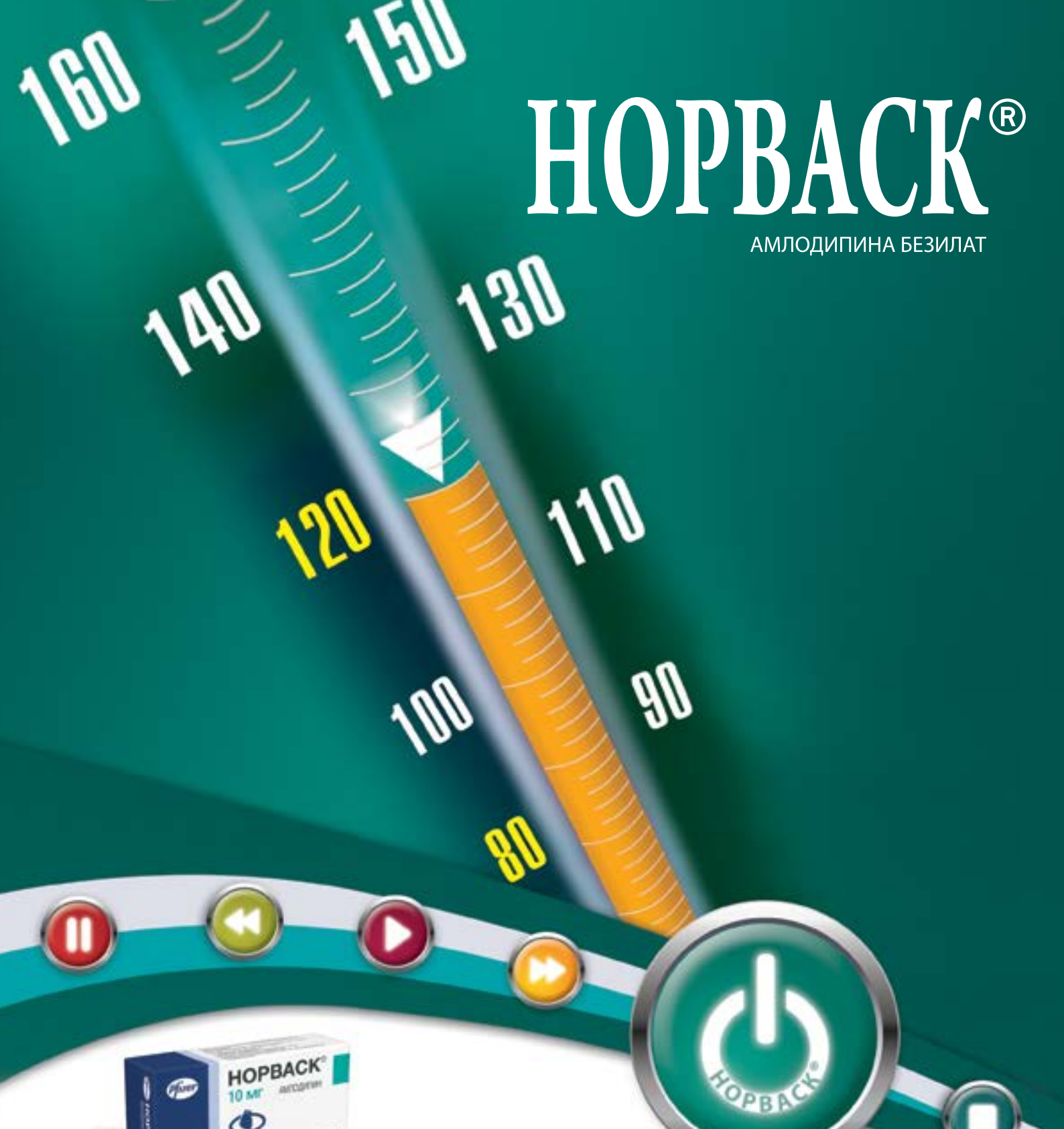
Главные темы номера:

НАРУШЕНИЯ РИТМА СЕРДЦА  
И СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ



# НОРВАСК®

АМЛОДИПИНА БЕЗИЛАТ



## Оптimalен для стартовой и комбинированной терапии артериальной гипертензии<sup>1</sup>

### Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата НОРВАСК®

**Норваск® (амлодипин)** — производное дигидропиридина — блокатор «медленных» кальцевых каналов (БМКК) II поколения, оказывает гипотензивное и антиангинальное. Блокирует «медленные» кальцевые каналы, снижает трансмембранный переход ионов кальция в клетку (в большей степени в гладкомышечные клетки сосудов, чем в кардиомиоциты). **Показания к применению:** артериальная гипертензия. Стабильная стенокардия и вазоспастическая стенокардия (стенокардия Принцметала). Применяется как в монотерапии, так и в сочетании с другими антигипертензивными и гипотензивными средствами. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к амлодипину и другим производным дигидропиридина, а также вспомогательным веществам, входящим в состав препарата. Тяжелая артериальная гипотензия. Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). **С осторожностью** применяют у пациентов с печеночной недостаточностью, хронической сердечной недостаточностью неинфекционной этиологии III–IV функционального класса по классификации NYHA, нестабильной стенокардией, острым инфарктом миокарда (и в течение 1 мес после), аортальным стенозом, митральным стенозом, гипертрофической обструктивной кардиомиопатией, синдромом слабости синусового узла, артериальной гипотензией. Безопасность применения препарата Норваск® во время беременности и кормления грудью не установлена, поэтому применение во время беремен-

ности возможно только в случае, когда польза для матери превышает риск для плода и новорожденного. **Способ применения и дозы:** внутрь, один раз в сутки. Начальная доза 5 мг, максимальная — 10 мг. Коррекции дозы пожилым пациентам и пациентам с почечной недостаточностью и нарушенной функцией печени обычно не требуется. **Побочное действие:** при приеме препарата Норваск® наиболее часто встречаются следующие нежелательные явления: периферические отеки (лодыжки и стопы), сердцебиение, «приливы» крови к коже лица, головноекружение, головная боль, повышенная утомляемость, сонливость, тошнота, боли в животе. **Срок годности:** 4 года. **Условия отпуска:** отпускается по рецепту. **Форма выпуска:** Таблетки по 5 и 10 мг. По 10 или 14 таблеток в блистеры из ПВХ/Al-фольги. 3 блистера по 10 таблеток или 1 блистер по 14 таблеток с инструкцией по применению в пачку картонную, на лицевой стороне которой с целью контроля первого вскрытия наносится перфорированная строчка.

Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению. Регистрационный номер: П N015567/01

### Список литературы:

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Норваск®. Одобрено МЗ СР РФ 12.09.2012 г. Пер. уд. П №015567/01.



ООО «Пфайзер»  
Россия, 123317, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)  
Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00



Кардиологический

# Вестник

№ 2' 2014

Том IX

БЮЛЛЕТЕНЬ РОССИЙСКОГО  
КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО  
НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННОГО  
КОМПЛЕКСА

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

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ  
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

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

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

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

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

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

Адрес для подачи статей  
vestnik@cardioweb.ru

Отпечатано  
«Комплект Сервис»

Подписано в печать 07.05.2014г.

## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

## EDITOR-IN-CHIEF

E.I. Chazov (Moscow, Russia)

## ОТВЕТСТВЕННЫЕ СЕКРЕТАРИ

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

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

## EXECUTIVE SECRETARY

S.N. Nakonetchnikov (Moscow, Russia)

Yu.E. Efremova (Moscow, Russia)

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## ASSOCIATE EDITORS

F.T. Ageev (Moscow, Russia)

R.S. Akchurin (Moscow, Russia)

A.S. Galyavich (Kazan, Russia)

S.P. Golitsyn (Moscow, Russia)

V.I. Kapelko (Moscow, Russia)

R.S. Karpov (Tomsk, Russia)

Yu.A. Karpov (Moscow, Russia)

V.V. Kuharchuk (Moscow, Russia)

A. I. Martynov (Moscow, Russia)

I.V. Medvedeva (Tyumen, Russia)

L.V. Rozenshtrauh (Moscow, Russia)

A.N. Samko (Moscow, Russia)

V.B. Sergienko (Moscow, Russia)

E.V. Oshcepko (Moscow, Russia)

S.N. Tereshchenko (Moscow, Russia)

S.K. Ternovoy (Moscow, Russia)

V.N. Titov (Moscow, Russia)

V.A. Tkachuk (Moscow, Russia)

I.Ye. Chazova (Moscow, Russia)

V.P. Shirinskiy (Moscow, Russia)

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## EDITORIAL BOARD

K.G. Adamyan (Yerevan, Armenia)

V.A. Azizov (Baku, Azerbaijan)

O.L. Barbarash (Kemerovo, Russia)

P.Ya. Dovgalevsky (Saratov, Russia)

A.N. Zakirova (Ufa, Russia)

R.D. Kurbanov (Tashkent, Uzbekistan)

V.Z. Lankin (Moscow, Russia)

V.P. Masenko (Moscow, Russia)

V.F. Moskalenko (Kiev, Ukraine)

A.G. Mrotchek (Minsk, Belarus)

Yu.P. Nikitin (Novosibirsk, Russia)

M.Yu Ogarkov (Kemerovo, Russia)

O.D. Ostroumova (Moscow, Russia)

A.N. Parkhomenko (Kiev, Ukraine)

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

A.Yu. Postnov (Moscow, Russia)

A.N. Rogoza (Moscow, Russia)

V.N. Smirnov (Moscow, Russia)

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

## КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ НАРУШЕНИЙ РИТМА СЕРДЦА И ПРОВОДИМОСТИ (ЧАСТЬ 1)

1. НАДЖЕЛУДОЧКОВЫЕ НАРУШЕНИЯ РИТМА СЕРДЦА.....	4
1.1. Наджелудочковая экстрасистолия.....	4
1.2. Ускоренные суправентрикулярные ритмы.....	6
1.3. Наджелудочковые тахикардии.....	6
1.4. Фибрилляция и трепетание предсердий.....	21
1.5. Профилактика и реабилитация больных с наджелудочковыми нарушениями ритма сердца.....	30
1.6. Принципы диспансерного наблюдения больных с наджелудочковыми нарушениями ритма сердца.....	31
1.7. Анти тромботическая терапия у больных с фибрилляцией предсердий.....	31

## НАРУШЕНИЯ РИТМА СЕРДЦА

### Клинический случай

<i>Н.Ю. Миронов, Е.Б. Майков, Н.Б. Шлевков, Ю.В. Мареев, В.В. Влодзяновский, К.А. Груздев, А.В. Певзнер</i> Катетерная баллонная криоабляция в лечении пароксизмальной формы фибрилляции предсердий: клиническая демонстрация возможностей методики.....	44
---	----

## СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

### Оригинальные статьи

<i>С.Н. Терещенко, Е.Н. Алаева, О.Ю. Нарусов, А.Г. Кочетов, А.А. Скворцов</i> Диагностика и лечение дилатационной кардиомиопатии в повседневной клинической практике (данные первого российского регистра по дилатационной кардиомиопатии).....	4
--	---

## ОБЗОРЫ

<i>А.Г. Кочетов, И.В. Жиров, В.П. Масенко, Р.Р. Гимадиев, О.В. Лянг, С.Н. Терещенко</i> Перспективы применения микроРНК в диагностике и терапии сердечной недостаточности.....	62
---	----

<i>И.В. Косицына, С.Н. Терещенко, Т.М. Ускач, А.В. Голубев, С.Н. Насонова, И.В. И.В. Жиров</i> Новые возможности в лечении острой декомпенсированной сердечной недостаточности.....	68
--	----

\* \* \*

### Клинический случай

<i>Л.Б. Круглый, О.А. Фомичева, Э.Е. Власова, Е.В. Меркулов, В.М. Миронов, М.А. Сатыбалдыева, Т. М. Решетняк, Е.П. Панченко, Ю.А. Карпов, Е.Л. Насонов</i> Антифосфолипидный синдром, гепарининдуцированная тромбоцитопения: опыт проведения ангиопластики ствола левой коронарной артерии (клинический случай).....	76
---	----

### Оригинальные статьи

<i>А.В. Шевченко, В.Ф. Прокофьев, Ю.И. Рагино, А.М. Чернявский, В.И. Коненков</i> Генная регуляция уровня матричных металлопротеиназ у пациентов с коронарным атеросклерозом.....	86
--	----

<i>А.В. Максименко, А.Д. Турашев, Р.Ш. Бибилашвили</i> Лизиновая топография глобулы гиалуронидазы in silico – подход к регулируемой посттрансляционной модификации ферментов.....	94
--	----

### Клинический случай

<i>Н.М. Данилов, Ш. Чен, О.В. Сагайдак, Т.В. Мартынюк, Ю.Г. Матчин, И.Е. Чазова</i> Радиочастотная денервация легочной артерии у пациентки с идиопатической легочной гипертензией.....	102
---	-----

## ЮБИЛЕЙНЫЕ ДАТЫ

К 85-летию Евгения Ивановича Чазова.....	106
--	-----

КАЛЕНДАРЬ ПРОВЕДЕНИЯ НАУЧНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ.....	108
---	-----

ИНСТРУКЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ.....	110
-----------------------------	-----

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

1. SUPRAVENTRICULAR ARRHYTHMIAS.....	4
1.1. Supraventricular premature beats.....	4
1.2. Accelerated supraventricular rhythms.....	6
1.3. Supraventricular tachycardias.....	6
1.4. Atrial fibrillation and atrial flutter.....	21
1.5. Prevention and rehabilitation of patients with supraventricular arrhythmias.....	30
1.6. Principles of out-patient monitoring the patients with supraventricular arrhythmias.....	31
1.7. Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation.....	31

## CARDIAC ARRHYTHMIAS

### Clinical case

<i>N.Yu. Mironov, E.B. Maykov, N.B. Shlevkov, Yu.V. Mareev, V.V. Vlodzyanovsky, K.A. Gruzdev, A.V. Pevzner</i> Cryoablation for paroxysmal atrial fibrillation: two case reports.....	44
--	----

## HEART FAILURE

### Original articles

<i>S.N. Tereshchenko, E.N. Alaeva, O.Yu. Narusov, A.G. Kochetov, A.A. Scvortcov</i> Diagnosis and treatment of dilated cardiomyopathy by results of the registry of dilated cardiomyopathy in the russian federation.....	4
--	---

## REVIEWS

<i>A.G. Kochetov, I.V. Zhiron, V.P. Masenko, R.R. Gimadiev, O.V. Lyang, S.N. Tereshchenko</i> Prospects of use of microRNAs in the diagnostics and treatment of heart failure.....	62
---	----

<i>I.V. Kositsyna, S.N. Tereshchenko, T.M. Uskach, A.V. Golubev, S.N. Nasonova, I.V. Zhiron</i> New opportunities in acute decompensated heart failure treatment.....	68
--	----

\* \* \*

### Clinical case

<i>L.B. Krougly, O.A. Fomichyova, E.E. Vlasova, E.V. Merkulov, V.M. Mironov, M.A. Satybalдыеva, T.M. Reshetnyak, E.P. Panchenko, Yu.A. Karpov, E.L. Nasonov</i> Antiphospholipid syndrome and heparin-induced thrombocytopenia: an experience of angioplasty and stenting of the left main coronary artery performing (clinical case).....	76
---	----

### Original articles

<i>A.V. Shevchenko, V.F. Prokofev, Yu.I. Ragino, A.M. Chernjavski, V.I. Konenkov</i> Genic regulation of matrix metalloproteinase level at patients with coronary atherosclerosis.....	86
---	----

<i>A.V. Maksimenko, A.D. Turashev, R.S. Beabealashvili</i> Lysine topography of hyaluronidase globule in silico – the approach to regulable posttranslational modification of enzymes.....	94
---	----

### Clinical case

<i>N.M. Danilov, S.L. Chen, O.V. Sagaydak, T.V. Martynuk, Yu.G. Matchin, I.E. Chazova</i> Pulmonary artery denervation in patient with idiopathic pulmonary hypertension.....	102
--	-----

## ANNIVERSARIES

On the 85-th anniversary of Chazov E. I.....	106
--	-----

INFORMATION, SCHEDULE OF SCIENTIFIC ACTIVITIES.....	108
---	-----

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS.....	110
-------------------------------	-----

**Клинические рекомендации**

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

Часть I

**National clinical guidelines**

**DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF CARDIAC  
ARRHYTHMIAS**

Part I

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

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

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

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

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

# 1. НАДЖЕЛУДОЧКОВЫЕ НАРУШЕНИЯ РИТМА СЕРДЦА

К наджелудочковым, или суправентрикулярным, нарушениям ритма сердца относят аритмии, источник которых расположен выше разветвлений пучка Гиса: в синусовом узле, в миокарде предсердий, устьях полых или лёгочных вен, а также в атриовентрикулярном (АВ) соединении (АВ-узле или общем стволе пучка Гиса). Кроме того, к наджелудочковым относят аритмии, возникающие в результате функционирования в сердце аномальных атриовентрикулярных проводящих путей (пучков Кента или волокон Махайма).

В зависимости от характера клинических и электрокардиографических проявлений наджелудочковые нарушения ритма сердца разделяют на три подгруппы:

- наджелудочковую экстрасистолию,
- ускоренный суправентрикулярный ритм,
- наджелудочковые тахикардии, включая трепетание и фибрилляцию предсердий.

## 1.1. Наджелудочковая экстрасистолия

### 1.1.1. Эпидемиология, этиология, факторы риска

Наджелудочковая экстрасистолия (НЖЭ) является одной из наиболее частых аритмий в клинической практике и наблюдается у людей любого возраста. Возникновению НЖЭ могут способствовать различные заболевания сердечно-сосудистой системы (ИБС, гипертоническая болезнь, кардиомиопатии, клапанные пороки сердца, миокардит, перикардит и др.), эндокринные заболевания, а также болезни любых других органов и систем организма, сопровождающиеся сердечными проявлениями. У практически здоровых лиц НЖЭ может быть спровоцирована эмоциональным стрессом, интенсивной физической нагрузкой, интоксикацией, употреблением кофеина, возбуждающих средств, алкоголя, курением, приёмом различных лекарственных препаратов, нарушениями электролитного и кислотно-основного баланса крови.

### 1.1.2. Определение и классификация

Наджелудочковой экстрасистолией (НЖЭ) называется преждевременная (по отношению к нормальному, синусовому ритму) электрическая активация сердца, вызванная импульсами, источник которых располагается в предсердиях, в лёгочных или полых венах (в местах их впадений в предсердия), а также в АВ-соединении.

НЖЭ может быть одиночной или парной (две подряд экстрасистолы), а также иметь характер аллоритмии (би-, три-, квадригемии). Случаи, когда НЖЭ возникает после каждого синусового комплекса, именуют наджелудочковой бигемией; если она возникает после каждого второго синусового комплекса – тригемией, если после каждого третьего – квадригемией и т.п.

Возникновение НЖЭ до полного окончания реполяризации сердца после предшествующего синусового комплекса (т.е. окончания зубца Т), именуется т.н. «ранней» НЖЭ, частным вариантом которой является НЖЭ по типу «Р на Т». В зависимости от локализации аритмогенного источника НЖЭ выделяют:

- предсердную экстрасистолию;
- экстрасистолию из устьев полых и лёгочных вен;
- экстрасистолию из АВ-соединения.

### 1.1.3. Патогенез

В основе возникновения НЖЭ могут лежать различные структурные и функциональные нарушения клеток предсердного миокарда, полых/лёгочных вен и АВ-соединения, сопровождающиеся изменением их потенциалов действия (ПД). В зависимости от характера электрофизиологических нарушений в соответствующих отделах сердца могут возникать НЖЭ по механизму триггерной активности (нарушение процессов реполяризации клеток в 3-ю или 4-ю фазы ПД), аномального автоматизма (ускорение медленной деполяризации клеток в 4-ю фазу ПД) или повторного входа волны возбуждения (re-entry).

### 1.1.4. Диагностика, дифференциальная диагностика

Диагноз НЖЭ ставится на основании анализа стандартной ЭКГ. В случае предсердной экстрасистолии по ЭКГ регистрируются зубцы Р, преждевременные по отношению к ожидаемым зубцам Р синусового происхождения, которые отличаются от последних по своей морфологии (рис. 1).

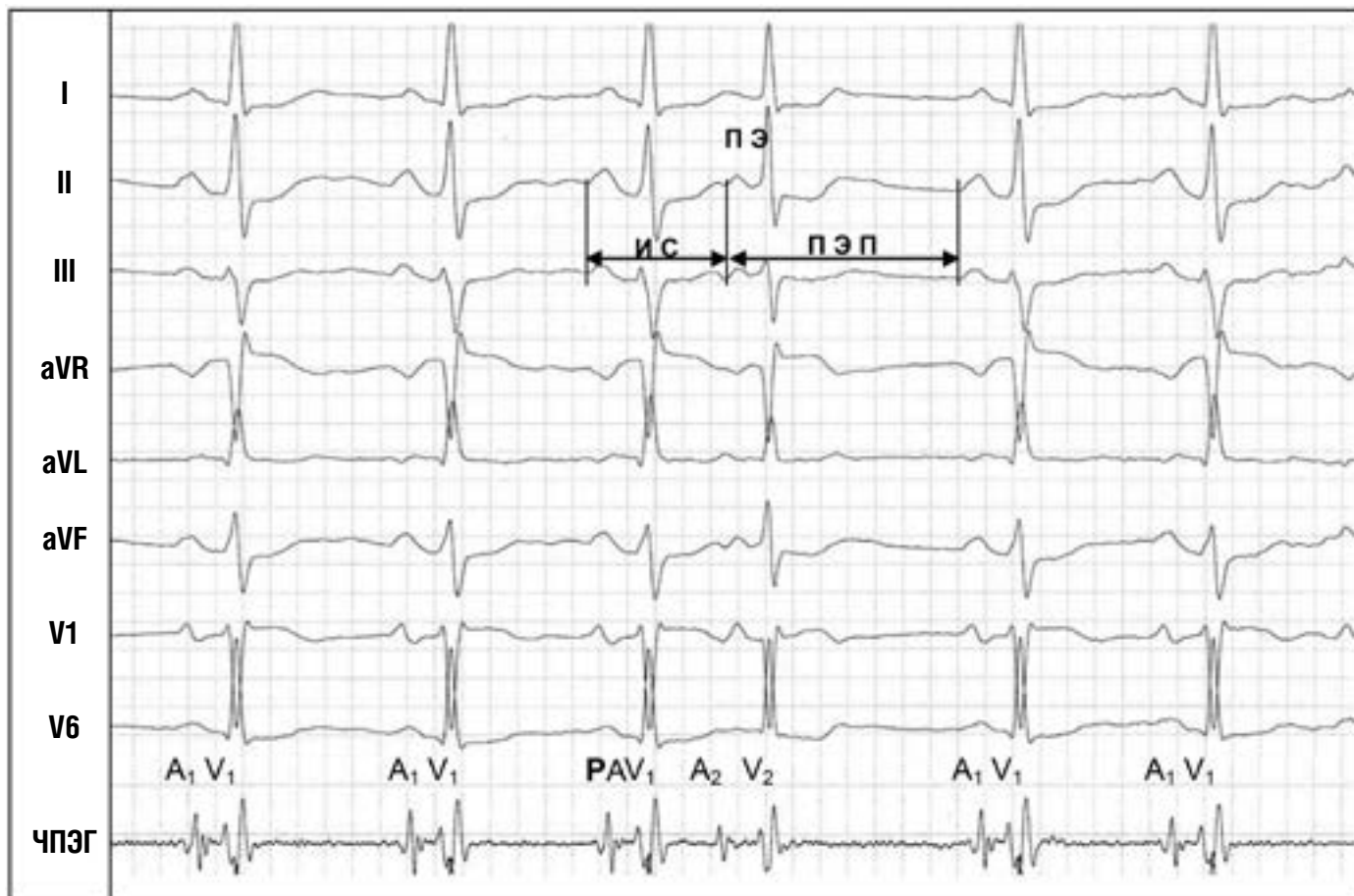
При этом интервал между экстрасистолическим зубцом Р и предшествующим им зубцом Р синусового ритма обычно имеет строго фиксированное значение и именуется «интервалом сцепления» предсердной экстрасистолы. Наличие нескольких морфологических вариантов зубцов Р предсердной экстрасистолии с разными интервалами сцепления указывает на множественность аритмогенных источников в миокарде предсердий и именуется **политопной предсердной экстрасистолией**. Ещё одной важной диагностической особенностью является возникновение после предсердной экстрасистолы так называемой «неполной» компенсаторной паузы. В этом случае суммарная продолжительность интервала сцепления предсердной экстрасистолы и постэкстрасистолической паузы (интервал между зубцом Р экстрасистолы и первым последующим зубцом Р синусового сокращения) должна быть меньше двух спонтанных сердечных циклов синусового ритма (рис. 1). Преждевременные зубцы Р иногда могут накладываться на зубец Т (так называемая экстрасистолия «Р на Т»), реже – на комплекс QRS предшествующего сокращения, что затрудняет их выявление на ЭКГ. В этих случаях записи чреспищеводных или эндокардиальных электрокардиограмм позволяют дифференцировать сигналы электрической активности предсердий и желудочков.

Отличительной особенностью экстрасистол из АВ-соединения является регистрация преждевременных комплексов QRST без предшествующих им зубцов Р. Предсердия при данных вариантах экстрасистолии активируются ретроградно, в связи с чем зубцы Р чаще всего накладываются на комплексы QRS, которые, как правило, имеют не изменённую конфигурацию. Изредка зубцы Р при экстрасистолах из АВ-соединения регистрируются в непосредственной близости от комплекса QRS, им свойственна отрицательная полярность в отведениях II и aVF.

Проведение дифференциального диагноза между экстрасистолией из АВ-узла и общего ствола пучка Гиса, а также между предсердной экстрасистолией и экстрасистолией из устьев полых или лёгочных вен возможно только по ре-



Рис. 1. Предсердная экстрасистола



Обозначения:

ИС – интервал сцепления предсердной экстрасистолы (ПЭ),

ПЭП – постэкстрасистолическая пауза,

ЧПЭГ – чреспищеводная электрограмма,

А – осцилляции предсердий,

V – осцилляции желудочков, индексом 1 обозначены электрические сигналы синусового происхождения,

индексом 2 – электрические сигналы ПЭ.

зультатам внутрисердечного электрофизиологического исследования.

В большинстве случаев электрические импульсы от НЖЭ проводятся на желудочки через АВ-соединение и систему Гиса-Пуркинье, что проявляется на электрокардиограмме нормальной (не изменённой) конфигурацией комплекса QRST. В зависимости от исходного функционального состояния проводящей системы сердца и степени преждевременности предсердных экстрасистол, последние могут сопровождаться теми или иными проявлениями нарушений процессов проведения. Если импульс от НЖЭ, попадая в рефрактерный период АВ-соединения, блокируется и не проводится на желудочки, говорят о т.н. «блокированной» суправентрикулярной экстрасистолии (рис. 2-А). Частая блокированная НЖЭ (например, по типу бигемии) может проявляться на ЭКГ картиной, схожей с синусовой брадикардией и может быть ошибочно расценена как показание к электрокардиостимуляции. Преждевременный предсердный импульс, достигающий одну из ножек пучка Гиса в состоянии рефрактерности, приводит к форми-

рованию электрокардиографической картины aberrantного проведения с соответствующей деформацией и расширением комплекса QRS (рис. 2-Б).

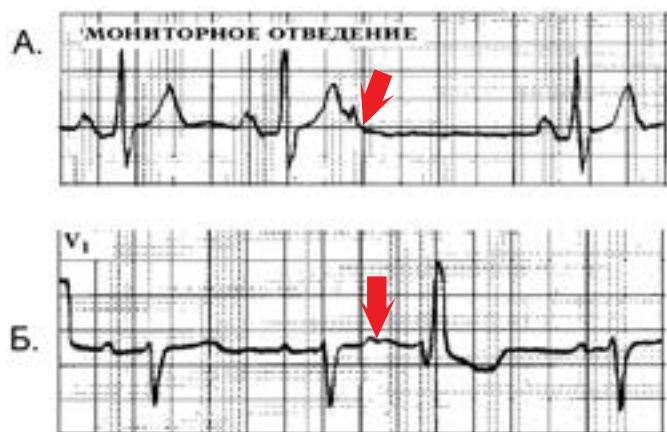
НЖЭ, сопровождающаяся ЭКГ картиной aberrantного проведения на желудочки, необходимо дифференцировать с желудочковой экстрасистолией. В этом случае на наджелудочковый генез аритмии указывают следующие признаки:

1) наличие зубцов Р перед экстрасистолическими комплексами QRS (в том числе изменение формы и/или амплитуды предшествующего экстрасистолии зубца Т синусового комплекса при НЖЭ по типу Р на Т);

2) возникновение неполной компенсаторной паузы после экстрасистолии;

3) характерный «типичный» ЭКГ-вариант блокады правой или левой ножки пучка Гиса (пример: НЖЭ, сопровождающаяся блокадой правой ножки пучка Гиса, свойственна М-образная форма комплекса QRS в отведении V1 и отклонение ЭОС сердца вправо).

## Рис.2. Предсердные экстрасистолы



А. блокированная предсердная экстрасистола (ПЭ),  
Б. ПЭ с аберрантным проведением на желудочки  
(блокада правой ножки пучка Гиса).

### 1.1.5. Лечение

НЖЭ обычно протекают бессимптомно или малосимптомно. Изредка пациенты могут предъявлять жалобы на сердцебиение, перебои в работе сердца. Самостоятельного клинического значения эти формы нарушений ритма сердца не имеют.

Малосимптомные НЖЭ не требуют лечения за исключением тех случаев, когда они являются фактором возникновения различных форм суправентрикулярных тахикардий, а также трепетания или фибрилляции предсердий. Во всех этих случаях выбор тактики лечения определяется типом регистрируемых тахиаритмий (см. соответствующие разделы главы).

Выявление политопной предсердной экстрасистолии с высокой вероятностью указывает на наличие структурных изменений в предсердиях. Эти больные требуют специального обследования для исключения сердечной и лёгочной патологии.

В случаях, когда НЖЭ сопровождается выраженным субъективным дискомфортом, в качестве симптоматической терапии возможно применение  $\beta$ -адреноблокаторов (предпочтительно назначение кардиоселективных препаратов пролонгированного действия: бисопролол, небивилол, метопролол) или верапамила (дозы препаратов указаны в табл. 1). При плохой субъективной переносимости НЖЭ возможно применение седативных средств (настойка валерианы, пустырника, ново-пассит) или транквилизаторов.

## 1.2. Ускоренные суправентрикулярные ритмы

### 1.2.1. Эпидемиология, этиология, факторы риска

Ускоренные суправентрикулярные ритмы (УСВР) сравнительно редко выявляются в клинической практике, так как обычно носят бессимптомный характер. УСВР чаще встречаются у лиц молодого возраста без признаков заболевания сердца. Наиболее частой причиной УСВР является нарушение хронотропной регуляции работы сердца со стороны вегетативной нервной системы. Возникновению УСВР может способствовать дисфункция синусового узла. У пациентов, принимающих сердечные гликозиды, возникновению УСВР может быть одним из проявлений гликозидной интоксикации.

### 1.2.2. Определение и классификация

Термином «ускоренный суправентрикулярный ритм» обозначают три и более последовательных сокращения сердца, протекающих с более высокой частотой, чем нормальный синусовый ритм, но при этом не превышающей 100 в минуту, когда источник аритмии располагается вне синусового узла, но выше разветвлений пучка Гиса, а именно: в предсердиях, в устьях лёгочных полых вен или в АВ-соединении. В зависимости от локализации эктопического источника УСВР разделяют на две группы:

- 1) ускоренный предсердный ритм, к которому также относят ускоренные ритмы из впадающих в предсердия лёгочных/полых вен;
- 2) ускоренные ритмы из АВ-соединения.

### 1.2.3. Патогенез

Патогенетическими механизмами УСВР являются усиление нормального автоматизма (ускорение спонтанной диастолической деполяризации, т.е. укорочение 4-й фазы ПД) или возникновение патологического автоматизма в отдельных кардиомиоцитах предсердий, определённых мышечных волокнах лёгочных/полых вен или специализированных клетках АВ-соединения.

### 1.2.4. Диагностика

Диагностика различных вариантов УСВР проводится на основании анализа ЭКГ. Ускоренный предсердный ритм и ритм из устьев лёгочных/полых вен характеризуется изменённой конфигурацией зубцов Р, которые предшествуют обычным комплексам QRS. При ускоренном ритме из АВ-соединения зубцы Р синусового происхождения могут совпадать с комплексами QRS, а зубцы Р, возникающие в результате ретроградной активации предсердий, бывают трудно различимы на ЭКГ, так как накладываются на предшествующие комплексы QRS, которые при этом имеют обычную форму (рис. 3).

### 1.2.5. Лечение

Ускоренные суправентрикулярные ритмы обычно не требуют специального лечения. При длительных, симптоматических эпизодах аритмии может быть рекомендовано применение  $\beta$ -адреноблокаторов (следует отдавать предпочтение кардиоселективным препаратам длительного действия: бисопрололу, небивилолу и метопрололу) или негидроперидиновым антагонистам кальция (верапамилу и дилтиазему). Дозы препаратов указаны в табл. 1. В случаях плохой субъективной переносимости УСВР возможно применение седативных средств (настойка валерианы, пустырника, ново-пассит, препараты из группы транквилизаторов и др.).

При неэффективности лекарственного лечения длительных симптоматических эпизодов УСВР возможно проведение катетерной абляции источника аритмии.

## 1.3. Наджелудочковые тахикардии

Под термином «наджелудочковые тахикардии» (НЖТ) понимают три и более последовательных сокращения сердца с частотой выше 100 в минуту при условии участия в механизмах возникновения и самостоятельного поддержания аритмии клеток синусового узла, миокарда предсердий и/или АВ-соединения.

- К наджелудочковым относят следующие тахикардии:
- синусовая тахикардия,



Таблица 1. Дозировки антиаритмических препаратов при регулярном приеме внутрь

Класс препарата*	Название препарата	Средняя разовая доза (г)	Средняя суточная доза (г)	Максимальная суточная доза (г)
I-A	Хинидин	0,2–0,4	0,8–1,2	2,0
	Прокаинамид	0,5–1,0	2,0–4,0	6,0
	Дизопирамид	0,1–0,2	0,4–0,8	1,2
	Аймалин	0,05	0,15–0,3	0,4
I-B	Мексилетин	0,1–0,2	0,6–0,8	1,2
	Фенитоин	0,1	0,3–0,4	0,5
I-C	Этмозин	0,2	0,6–0,9	1,2
	Этализин	0,05	0,15	0,3
	Пропафенон	0,15	0,45–0,9	1,2
	Аллапинин	0,025	0,075–0,125	0,3
II	Пропранолол **	0,01–0,02	0,04–0,08	0,12
	Атенолол **	0,0125 – 0,025	0,075 – 0,15	0,25
	Метопролол **	0,025 – 0,05	0,1 – 0,2	0,3
	Бисопролол **	0,0025 – 0,005	0,005 – 0,01	0,02
	Небивалол **	0,0025 – 0,005	0,005	0,01
III	Амиодарон	0,2	0,6 в течение 10–15 дней/ далее 0,2–0,4	1,2 в период насыщения
	Дронедарон	0,4	0,8	0,8
	Соталол	0,04–0,16	0,16–0,32	0,64
IV	Верапамил	0,04–0,08	0,24–0,32	0,48
	Дилтиазем	0,06–0,1	0,18–0,3	0,34
Неклассифицированные препараты				
Сердечные гликозиды	Дигоксин	0,125 – 0,25 мг	0,125 – 0,75 мг	&
Ингибитор If тока СУ	Ивабрадин	0,0025 – 0,005	0,005 – 0,01	0,15

Примечания:

\* — по классификации E. Vaughan-Williams в модификации D. Harrison;  
\*\* — дозы бета-блокаторов, используемые для лечения нарушений ритма сердца, обычно ниже применяемых в терапии коронарной недостаточности и артериальной гипертонии;  
& — определяется по результатам оценки уровня концентрации препарата в крови;  
СУ — синусовый узел.

- сино-атриальная реципрокная тахикардия,
- предсердная тахикардия (в том числе трепетание предсердий),
- АВ-узловая реципрокная тахикардия,
- тахикардии при синдромах предвозбуждения: ортодромная реципрокная тахикардия и антидромная реципрокная тахикардия,
- фибрилляция предсердий.

Особой клинической формой НЖТ является сочетание трепетания и/или фибрилляции предсердий с наличием синдрома предвозбуждения желудочков, что описано в отдельном разделе главы (см. ниже).

### 1.3.1. Синусовая тахикардия

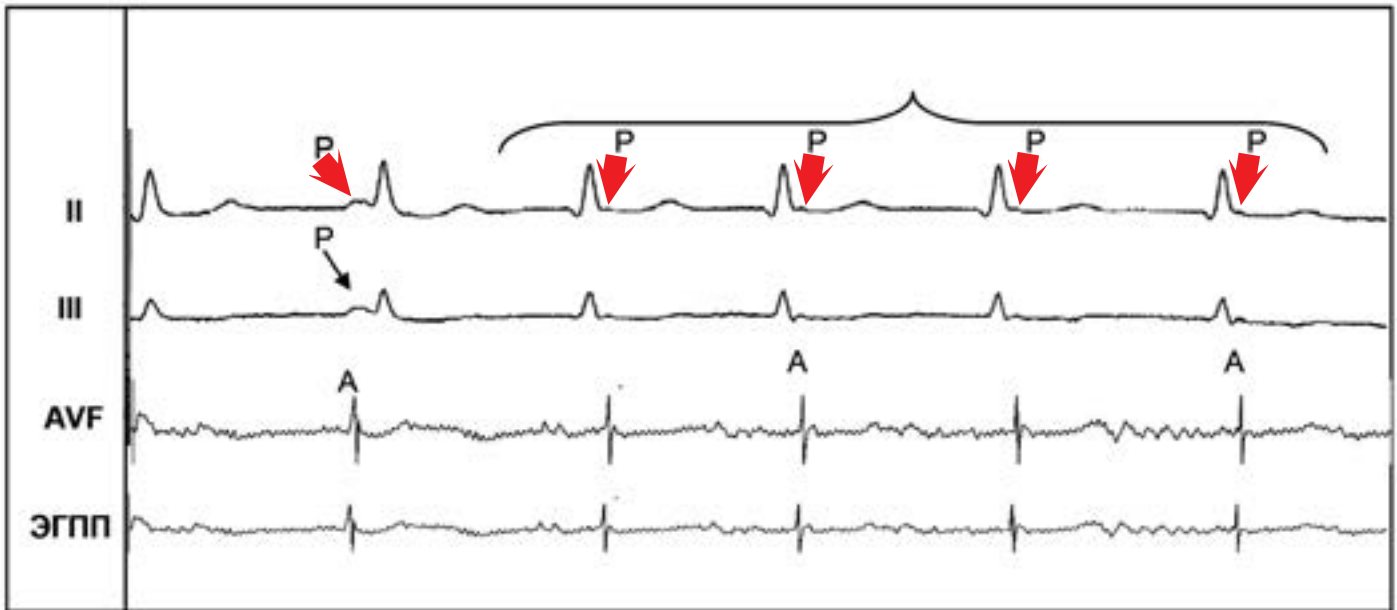
#### 1.3.1.1. Эпидемиология, этиология, факторы риска

Синусовая тахикардия является формой физиологической

реакции организма на физические и эмоциональные нагрузки, не является патологией, регистрируется у здоровых людей вне зависимости от возраста и пола.

В клинических условиях синусовая тахикардия может быть симптомом и/или компенсаторным механизмом при целом ряде патологических состояний: лихорадке, гипогликемии, шоке, гипотонии, гипоксии, гиповолемии, анемии, при детренированности, кахексии, инфаркте миокарда, эмболии лёгочной артерии, недостаточности кровообращения, гипертиреозе, феохромоцитоме, тревожных состояниях и др. Синусовая тахикардия может быть также спровоцирована приёмом алкоголя, кофе и чая, «энергетических» напитков, применением симпатомиметических и холинолитических лекарственных средств, некоторых психотропных, гормональных и гипотензивных препаратов, а также воздействием токсических веществ. Эпизоды стойкой синусовой тахикардии могут регистрироваться в течение нескольких суток и даже недель после

Рис. 3. Ускоренный ритм АВ-соединения



Обозначения:

ЭГПП – эндокардиальная электрограмма правого предсердия. Р зубец синусового происхождения (обозначен первой стрелкой) регистрируется перед 2-м комплексом QRS. В остальных комплексах предсердия активируются ретроградно, что проявляется на ЭГПП потенциалами А, возникающими с фиксированным интервалом после каждого комплекса QRS. На наружной ЭКГ признаки ретроградного возбуждения предсердий в этих отведениях трудно идентифицируются (обозначены стрелками).

процедуры катетерной / интраоперационной аблации в предсердиях и желудочков вследствие повреждения вегетативных ганглионарных сплетений сердца.

Стойкая беспричинная синусовая тахикардия или т.н. хроническая неадекватная синусовая тахикардия встречается редко, преимущественно у женщин.

### 1.3.1.2. Определение и классификация

Синусовая тахикардия определяется как синусовый ритм с частотой более 100 в минуту.

**Хронической неадекватной синусовой тахикардией** именуется стойкая синусовая тахикардия в покое и или неадекватно большой прирост ЧСС при минимальных физических и эмоциональных нагрузках при отсутствии видимых причин этого явления.

### 1.3.1.3. Патогенез

В основе синусовой тахикардии лежит усиление нормального автоматизма (укорочение 4-й фазы ПД) пейсмекерных клеток синусового узла, чаще всего вследствие относительного увеличения симпатических и уменьшения вагусных влияний на сердце. Реже причиной синусовой тахикардии могут являться структурные, в т.ч. воспалительные изменения в миокарде, окружающей зону пейсмекерной активности правого предсердия.

Хроническая неадекватная синусовая тахикардия может быть следствием первичного поражения пейсмекерных клеток синусового узла или нарушением его регуляции со стороны вегетативной нервной системы.

### 1.3.1.4. Диагностика

Диагноз синусовой тахикардии ставится на основании выявления по ЭКГ ускоренного (более 100 в минуту) сердечного ритма при отсутствии каких-либо изменений со стороны регу-

лярности и конфигурации зубцов Р и комплексов QRS. Характерным признаком синусовой тахикардии являются данные анамнеза или мониторинга ЭКГ, указывающие на постепенное нарастание и снижение частоты сердечного ритма, то есть её непароксизмальный характер (табл. 2).

### 1.3.1.5. Дифференциальная диагностика

Синусовую тахикардию необходимо дифференцировать с сино-атриальной реципрокной тахикардией (САРТ). В отличие от САРТ синусовая тахикардия не свойственны приступообразный характер течения с внезапным началом и окончанием аритмии (см. также соответствующий раздел главы).

Иногда при синусовой тахикардии с высокой частотой (более 150 в минуту) зубцы Р могут накладываться на зубцы Т предшествующих комплексов и быть не видны на стандартной ЭКГ. В этом случае необходимо проведение дифференциального диагноза синусовой тахикардии с другими регулярными НЖТ (прежде всего, предсердной, АВ-узловой и ортодромной реципрокной тахикардиями). Для уточнения диагноза рекомендуется проведение т.н. «вагусных» проб (Вальсальва, массаж каротидных синусов, Ашнера), а также запись чреспищеводной электрограммы предсердий.

### 1.3.1.6. Лечение

Синусовая тахикардия обычно не требует специфического лечения. Лечение должно быть направлено на устранение причины аритмии, что, как правило, приводит к восстановлению нормальной частоты синусового ритма (отказ от курения, приёма алкоголя, употребления крепкого чая, кофе, отмена симпатомиметиков, при необходимости, коррекция гиповолемии, лечение лихорадки и т.п.). В тех случаях, когда синусовая тахикардия провоцирует приступы стенокардии напряжения, способствует прогрессированию недостаточности кровообращения или приводит к

Таблица 2. Дифференциальная диагностика наджелудочковых тахикардий

Вид тахикардии	Р зубец	Соотношение интерв. PR/PP	Комплексы QRS	Другие признаки
Синусовая тахикардия	Идентичен Р зубцу синусового ритма	PR<RP	Нормальной конфигурации, регулярные	Постепенное начало и окончание аритмии
Сино-атриальная реципрокная тахикардия	Идентичен Р зубцу синусового ритма	PR<RP	Нормальной конфигурации, регулярные	Внезапное начало и прекращение приступов
Предсердная тахикардия	Отличен от Р зубца синусового ритма	Может меняться, зависит от степени АВ задержки	Нормальной конфигурации, регулярность зависит от кратности АВ-проведения	Увеличение кратности АВ-проведения после в/в введения АТФ или изоптина
АВУРТ: 1) типичная (slow-fast), 2) атипичная (fast-slow), 3) атипичная (slow-slow)	- обычно не видны  - отр. Р в отв. II, III, aVF  - отр. Р в отв. II, III, aVF	PR>RP, VA≤70 мс  PR<RP  PR=RP	Регулярные, нормальной конфигурации, часто в отв. V1 по типу rSr'   Регулярные, нормальной конфигурации	Начало аритмии со «скачка» интервала PR   Начало аритмии со «скачка» интервала PR
Тахикардии при синдромах предвозбуждения: 1) ПОРТ (п. Кента) 2) ПАРТ (п.Кента) 3) ПАРТ (п. Махайма)	- отр. Р в отв II, III, aVF  - отр. Р в отв II, III, aVF  - отр. Р в отв II, III, aVF	PR>RP, RP>70 мс  PR<<RP  PR<RP	- Регулярные, нормальной конфигурации - Расширен по типу макс. предвозбуждения желудочков - Расширен по типу БЛНПГ с отклонением ЭОС влево	Признаки предвозбуждения желудочков по ЭКГ на синусовом ритме (при манифестирующем пучке Кента). Эффект «концертино» при латентных п.Кента и п.Махайма при проведении «вагусных» проб, частой стимуляции предсердий.
Трепетание предсердий: 1) типичное, частый вариант «против часовой стрелки», 2) типичное, редкий вариант «по часовой стрелке» 3) атипичное	- отр. волны F в отв. II, III, aVF  - положит. волны F в отв. II, III и aVF  - волнообразная предсердная активность	Не имеет диагностического значения	Нормальной конфигурации, регулярность зависит от кратности АВ-проведения	Может протекать как с одинаковой, так и с различной кратностью АВ-проведения. Увеличение кратности АВ-проведения после в/в введения АТФ или изоптина.
Фибрилляция предсердий	- нерегулярные волны f различной морфологии	Не имеет диагностического значения	Нормальной конфигурации, абсолютно нерегулярные	Всегда протекает с различной кратностью АВ-проведения

Обозначения к таблице:

АВУРТ – атриовентрикулярная узловая реципрокная тахикардия,

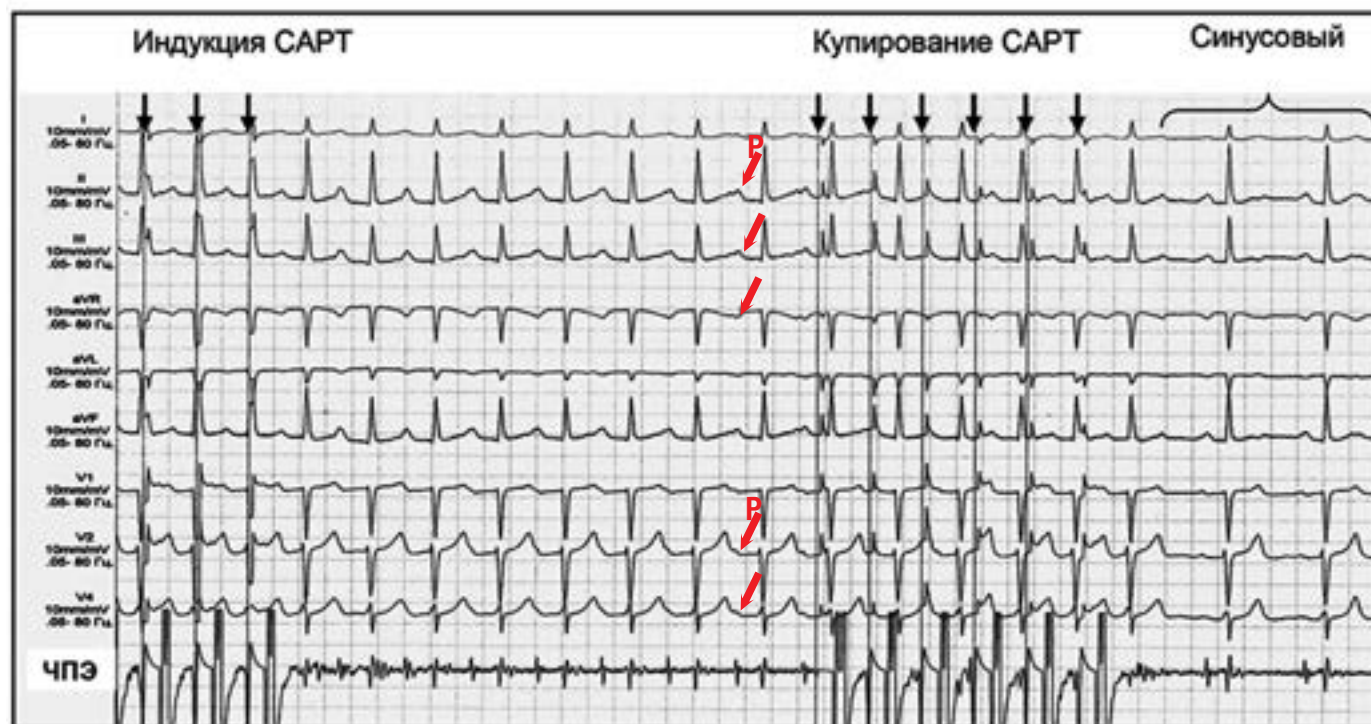
ПОРТ – пароксизмальная ортодромная реципрокная тахикардия,

ПАРТ – пароксизмальная антидромная реципрокная тахикардия,

БЛНПГ – блокада левой ножки пучка Гиса, ЭОС – электрическая ось сердца.



**Рис.4. Индукция и купирование пароксизма синоатриальной тахикардии (САРТ) с ЧСС=140 в минуту при помощи частой стимуляции предсердий**



Обозначения:

ЧПЭГ – чреспищеводная электрограмма;

красными стрелками отмечены зубцы P во время САРТ, идентичные по своей форме зубцам P на синусовом ритме. Больные могут предъявлять жалобы на приступы ритмичных сердцебиений, которые обычно протекают без признаков существенных гемодинамических расстройств.

выраженному субъективному дискомфорту, рекомендуется симптоматическая терапия  $\beta$ -адреноблокаторами (следует отдавать предпочтение применению кардиоселективных препаратов длительного действия: небилол, биспролол, метопролол), недигидропиридиновыми антагонистами кальция (верапамил, дилтиазем), ивабрадином или дигоксином (дозы препаратов указаны в табл. 1). В редких случаях при высоко симптоматичной синусовой тахикардии, резистентной к лекарственной терапии, целесообразно проведение больным радиочастотной катетерной абляции (или модификации) синусового узла с постановкой постоянного электрокардиостимулятора.

## 1.3.2. Синоатриальная реципрокная тахикардия

### 1.3.2.1. Эпидемиология

Синоатриальная реципрокная тахикардия (САРТ) – одна из наиболее редких форм суправентрикулярных тахикардий (около 1-3 % регистрируемых НЖТ), встречается в любом возрасте. САРТ чаще, чем другие НЖТ выявляется у пациентов с наличием заболеваний сердечно-сосудистой системы (ИБС, гипертоническая болезнь, кардиомиопатии и др.).

### 1.3.2.2. Определение

САРТ представляет собой пароксизмальную (приступообразную) наджелудочковую тахикардию, основным патогенетическим механизмом которой является повторный вход импульса (re-entry), реализующийся в области синусового узла и примыкающему к нему миокарду правого предсердия.

### 1.3.2.3. Патогенез

Присутствие в названии САРТ слова «реципрокная», как и в других случаях, указывает на то, что патогенетическим механизмом аритмии является повторный вход импульса (re-entry).

Возникновение САРТ обусловлено наличием структурно-функциональной неоднородности проведения импульсов в синусовом узле и окружающем его миокарде правого предсердия.

### 1.3.2.4. Диагностика, дифференциальная диагностика

Диагноз САРТ ставится на основании анализа ЭКГ с обязательным учётом характера возникновения и прекращения аритмии. Анатомическая близость источника САРТ к синусовому узлу делает её электрокардиографическую картину идентичной синусовой тахикардии. Принципиальное отличие САРТ заключается в отчетливо пароксизмальном течении аритмии с внезапным началом и столь же внезапным прекращением приступов (см. табл. 2). Другим отличием САРТ от синусовой тахикардии является то, что спонтанные пароксизмы всегда провоцируются предсердными экстрасистолами, а в условиях электрофизиологического исследования приступы САРТ могут быть индуцированы и прерваны с помощью электростимуляции предсердий (рис. 4). Частота сердечных сокращений при САРТ обычно ниже, чем при других наджелудочковых тахикардиях и чаще всего составляет 120-150 в минуту.

Таблица 3. Дозировки и схемы применения антиаритмических препаратов при внутривенном введении

Препараты *	Фармакологическая группа	Дозы, схемы **
Аденозин (АТФ)	Эндогенный нуклеозид, агонист аденозиновых рецепторов ультракороткого действия	3 мг в течение 2 сек., при необходимости — повторное введение через 2 мин. 6 мг в течение 2 сек., при необходимости — повторное введение через 2 мин. 12 мг в течение 2 сек
Амиодарон	Препарат III класса <sup>&amp;</sup>	5 мг/кг в течение 15–20 мин. Далее капельное введение: 150 мг/10 мин., затем 360 мг/6 ч., 540 мг/18 ч. При необходимости в последующие сутки продолжать капельную инфузию со скоростью 0,5 мг/мин
Вернакалант	Препарат III класса <sup>&amp;</sup>	Болюсное введение 3 мг/кг в течение 10 мин. При необходимости, через 15 мин.— введение второго болюса 2 мг/кг в течение 10 мин
Дигоксин	Сердечный гликозид	0,25–1 мг в/в струйно или капельно (дозу подбирают индивидуально)
Верапамил	Блокатор кальциевых каналов L-типа	5–10 мг в течение 5 мин
Лидокаин	Препарат I-B класса <sup>&amp;</sup>	100–200 мг в течение 3–5 мин., при необходимости — последующее капельное введение 2 мг/мин
Магния сульфат	Ингибитор высвобождения кальция из саркоплазматического ретикулума	2–4 г медленно, под контролем АД. При отсутствии гипотонии, при необходимости доза может быть увеличена до 6–10 г
Нибентан ***	Препарат III класса <sup>&amp;</sup>	0,125 мг/кг в течение 3–5 мин. При необходимости повторное введение через 15 мин. (если длительность QT не превышает 500 мс)
Ниферидил ***	Препарат III класса <sup>&amp;</sup>	10 мкг/кг в течение 5 мин. При необходимости, повторные введения с интервалом 15 мин. (если длительность QT не превышает 500 мс) до купирования или до суммарной дозы 30 мкг/кг
Прокаинамид	Препарат I-A класса <sup>&amp;</sup>	500–1000 мг в течение 15–20 мин под контролем АД
Пропафенон	Препарат I-C класса <sup>&amp;</sup>	2 мг/кг в течение 15 мин
Пропранолол	β-адреноблокатор короткого действия	0,1 мг/кг в течение 10–15 мин под контролем АД
Соталол	Препарат III класса <sup>&amp;</sup> , β-адреноблокатор	20–120 мг в течение 20 мин под контролем АД. При необходимости — повторное введение через 6 часов
Эсмолол	β-адреноблокатор ультракороткого действия	В/в инфузионно 0,5 мг/кг в течение 1 мин (нагрузочная доза), затем по 0,05 мг/кг/мин в течение 5 мин; при отсутствии эффекта каждые 5 мин повторяют нагрузочную дозу, а поддерживающую дозу увеличивают на 0,05 мг/кг/мин

Примечания:

\* — Препараты систематизированы в алфавитном порядке

\*\* — Введение препаратов должно проводиться под контролем ЭКГ

\*\*\* — Нибентан и ниферидил должны применяться только в условиях палаты интенсивной терапии с последующим наблюдением больных в течение 24 часов

& — по классификации E. Vaughan-Williams в модификации D. Harrison

### 1.3.2.5. Лечение

Прервать САПТ возможно при помощи «вагусных» проб, чреспищеводной электростимуляции предсердий, а также посредством внутривенного введения аденозина (АТФ), изоптина, эсмолола, пропранолола или дигоксина (дозы препаратов указаны в табл. 3).

С целью профилактики симптоматических эпизодов аритмии целесообразно применение  $\beta$ -адреноблокаторов, верапамила или дигоксина (дозы препаратов указаны в табл. 1). При отсутствии эффекта этих препаратов рекомендуется использование антиаритмических препаратов I класса (пропафенона, аллапинина, этацизина и др., дозы препаратов указаны в табл. 1).

При неэффективности лекарственной профилактической терапии возможно проведение катетерной аблации источника аритмии. Следует учитывать, что нанесение термического повреждения в непосредственной близости от синусового узла сопряжено с риском развития острых и отсроченных проявлений его дисфункции.

### 1.3.3. Предсердные тахикардии

#### 1.3.3.1. Эпидемиология, этиология, факторы риска

Предсердные тахикардии (ПТ) составляют около 10-15% всех случаев НЖТ. К возникновению ПТ предрасполагают различные заболевания сердечно-сосудистой системы (гипертоническая болезнь, ИБС, миокардит, пороки сердца и др.), а также наличие хронических бронхо-лёгочных заболеваний. В клинической практике нередко регистрируются ятрогенные ПТ, причиной появления которых являются хирургические/катетерные операции на предсердиях. Известно, что возникновению ПТ могут способствовать алкогольная и наркотическая интоксикация, эндокринные заболевания (тиреотоксикоз, феохромоцитомы и др.), а также избыточная масса тела, апноэ сна, нарушения электролитного и кислотно-основного составов крови. Многофокусная ПТ чаще всего регистрируется у больных «хроническим легочным сердцем» на фоне длительно персистирующих бронхо-лёгочных заболеваний, но также может осложнять течение хронической недостаточности кровообращения, острого инфаркта миокарда, быть следствием дигиталисной интоксикации и других токсических воздействий на сердце.

#### 1.3.3.2. Определение и классификация

Предсердной тахикардией именуют наджелудочковую тахикардию, аритмогенный источник/источники которой локализуется в миокарде предсердий.

Предсердные тахикардии (ПТ) разделяют на так называемые «**фокусные**» ПТ, происходящие из ограниченного участка предсердий, и так называемые «**макро-re-entry**» ПТ, обусловленные циркуляцией волн возбуждения в предсердиях вокруг крупных анатомических структур. Последние также именуются трепетанием предсердий и будут описаны в соответствующем разделе главы.

В зависимости от количества аритмогенных участков в предсердиях фокусные тахикардии разделяют на **монофокусные ПТ** (единственный источник аритмии) и **многофокусные ПТ** (3 и более аритмогенных зон в миокарде предсердий). Большинство (около 70%) фокусных ПТ происходят из правого предсердия, чаще всего из области пограничного гребня,

межпредсердной перегородки, области кольца трикуспидального клапана и устья коронарного синуса. Несколько реже встречается левопредсердные локализации источников ПТ, среди которых преобладают тахикардии из лёгочных вен.

#### 1.3.3.3. Патогенез

В основе возникновения ПТ могут лежать различные структурно-функциональные изменения предсердного миокарда. Наиболее частым патофизиологическим механизмом ПТ является «повторный вход возбуждения» (re-entry). Реже патогенетическими механизмами ПТ являются аномальный автоматизм или триггерная активность.

#### 1.3.3.4. Диагностика

Диагноз ПТ ставится на основании анализа ЭКГ. При фокусных ПТ зубцы Р предшествуют комплексам QRS, но всегда отличаются по форме от синусовых, отражая изменённую последовательность активации предсердий. Оценка морфологии зубцов Р в 12 отведениях ЭКГ во время ПТ позволяет определить предположительную локализацию «аритмогенного» источника в миокарде предсердий. Положительные зубцы Р в отведениях II, III и aVF указывают на верхнепредсердную (ближе к синусовому узлу), а отрицательные – на нижнепредсердную (ближе к коронарному синусу и АВ-соединению) локализацию источников аритмии. Положительная полярность зубцов Р в отведениях I и aVL позволяет предполагать правопредсердную, а отрицательная – левопредсердную топографию аритмогенной зоны ПТ. Также на локализацию источника ПТ в левом предсердии указывают положительные, М-образные волны Р в отведении V1.

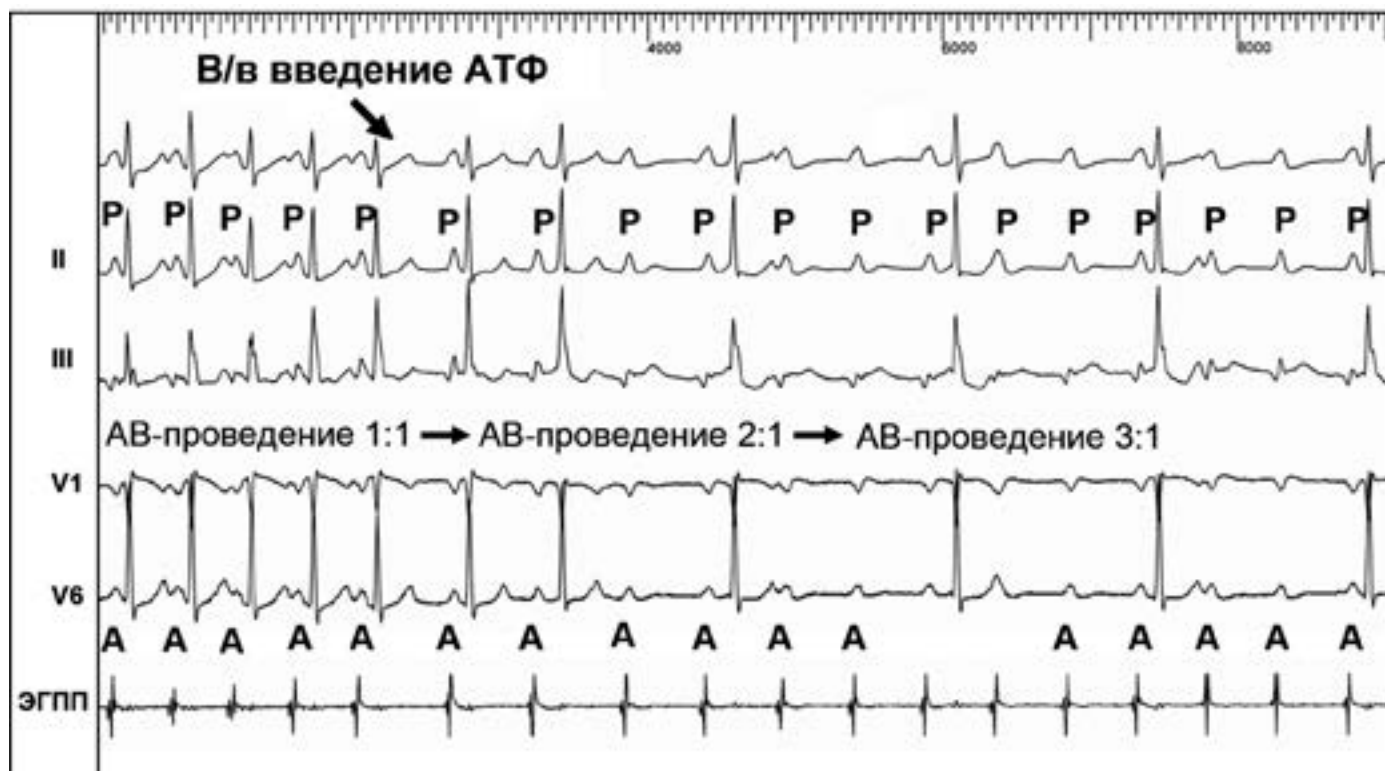
Частота ритма предсердий во время ПТ обычно составляет 150-200 в минуту, в связи с чем зубцы Р нередко накладываются на зубцы Т предшествующих комплексов, что может затруднять их выявление на ЭКГ. Интервал PQ может быть удлинён по сравнению с синусовым ритмом, вследствие возникновения частотно-зависимой задержки проведения импульсов в АВ-соединении. При сохранении кратности АВ-проведения 1:1 ритм желудочков соответствует ритму предсердий. В тех случаях, когда частота ПТ превышает уровень так называемой «точки Венкебаха» АВ-узла (минимальной частоты предсердной импульсации, при которой нарушается АВ-проведение на желудочки 1:1), эта кратность может изменяться. Изменение кратности АВ-проведения наблюдается и при проведении диагностических лекарственных проб с внутривенным введением препаратов, угнетающих предсердно-желудочковое проведение, например АТФ (рис. 5).

Представленные характеристики относятся к так называемым монофокусным ПТ. Редкой формой предсердных тахикардий является многофокусная или хаотическая ПТ. Она возникает вследствие одновременного или последовательного функционирования в предсердиях нескольких (не менее 3-х) аритмогенных фокусов. Электрокардиографически это проявляется зубцами Р, возникающими с непрерывно меняющейся частотой (от 100 до 250 в мин.), постоянно изменяющими свою конфигурацию (не менее 3 различных морфологических вариантов зубцов Р), отделёнными друг от друга отрезками изолинии.

Большинство ПТ возникают по механизму микро-реэнтри, то есть являются реципрокными. Косвенными признаками, указывающими на механизм re-entry этих аритмий является то, что для возникновения приступов ПТ требуется предсерд-



Рис. 5. Монофокусная ПТ с различной кратностью АВ-проведения. Проба с в/в введением АТФ



Обозначения:

ЭГПП – электрограмма правого предсердия,  
А – осцилляции правого предсердия

ная экстрасистолия, а во время ЭФИ приступы аритмии могут быть индуцированы и прерваны электростимуляцией предсердий.

Предсердные тахикардии по характеру течения могут быть пароксизмальными (приступообразными) и непароксизмальными. Непароксизмальное течение, встречающееся существенно реже, может проявляться в двух формах. Первая – хроническое течение, при котором тахикардия существует постоянно длительное время (иногда месяцы и годы) при полном отсутствии синусового ритма. Вторая – непрерывно рецидивирующее течение, при котором на протяжении столь же длительного времени периоды ПТ прерываются несколькими синусовыми сокращениями с последующим возобновлением аритмии.

Клинические проявления ПТ различны и зависят от частоты ритма и характера основной сердечной патологии. У лиц с тяжелыми изменениями со стороны мышцы или клапанного аппарата сердца ПТ, протекающие с высокой частотой, помимо сильного сердцебиения могут вызывать снижение артериального давления, развитие коллапса, появление одышки и других симптомов острой левожелудочковой недостаточности. Длительное непароксизмальное течение ПТ нередко сопровождается развитием вторичной дилатации полостей сердца и появлением симптомов хронической недостаточности кровообращения.

### 1.3.3.5. Дифференциальная диагностика

Важным диагностическим признаком ПТ является феномен блокады проведения части предсердных импульсов в АВ-узле без купирования аритмии (см. табл. 2). С целью провокации данного феномена обычно используют воздействия,

временно ухудшающие АВ-проведение: «вагусные» пробы (Ашнера, Вальсальвы, массаж каротидной зоны), внутривенное введение изоптина или АТФ, как это представлено на рис. 5.

В ряде случаев, когда механизмом возникновения ПТ является повышенная активность эктопического очага автоматизма – т.н. «автоматические» ПТ, дополнительным диагностическим признаком является постепенное нарастание частоты ритма предсердий после возникновения аритмии (**феномен «разогрева»** аритмогенного фокуса), а также постепенное снижение его частоты перед прекращением ПТ (**феномен «охлаждения»**). Эти два феномена не свойственны реципрокным тахикардиям, к которым относятся подавляющее большинство наджелудочковых тахикардий (см. табл. 2).

Нередко важную информацию для дифференциального диагноза ПТ несёт оценка полярности зубцов Р во время аритмии. Характерным признаком ПТ являются положительные зубцы Р в отведениях II, III, avF, что не свойственно большинству других наджелудочковых тахикардий. В случаях регистрации отрицательных зубцов Р в этих ЭКГ отведениях дифференциальный диагноз между ПТ и другими НЖТ должен основываться на других признаках.

### 1.3.3.6. Лечение

Для купирования приступов реципрокных ПТ применяется внутривенное введение антиаритмических препаратов I класса (прокаинамид, пропafenон) и III класса (соталол, амиодарон), а также чреспищеводная электростимуляция предсердий. В неотложных случаях, а также при неэффективности других видов лечения целесообразно купирование аритмии при помощи электроимпульсной терапии. В случае «автома-

тических» ПТ для прекращения аритмии препаратами выбора являются  $\beta$ -адреноблокаторы (эсмолол, обзидан). Рекомендованные дозы препаратов указаны в табл. 3.

Методом выбора при повторно рецидивирующей монофазной ПТ является проведение катетерной абляции источника аритмии, что позволяет достичь радикального излечения у подавляющего большинства больных (более 90%). При хаотической ПТ эффективность катетерной абляции невысока (около 70%). В качестве альтернативы проведению катетерной абляции больным ПТ рекомендуется профилактическое назначение лекарственных антиаритмических препаратов I класса (этацизин, аллапинин, пропафенон и др.) в том числе, в сочетании с  $\beta$ -адреноблокаторами. Возможно применение препаратов III класса (соталол, дронадарон, амиодарон, см. табл. 1). Назначение антиаритмических препаратов I класса противопоказано больным с признаками структурного поражения миокарда из-за высокого риска развития желудочковых аритмогенных эффектов. При наличии признаков сердечной недостаточности (острой или хронической), а также при снижении величины фракции выброса левого желудочка (40% и менее) в качестве средства антиаритмической терапии может использоваться только амиодарон.

С целью снижения частоты желудочкового ритма при ПТ целесообразно применение  $\beta$ -адреноблокаторов, верапамила или дигоксина (дозы препаратов указаны в табл. 1).

### 1.3.3.7. Профилактика и реабилитация

Специальных профилактических мероприятий у больных ПТ не требуется. Программа профилактических мероприятий и реабилитации определяется исключительно характером основного заболевания сердечно-сосудистой системы. В случае проведения катетерной абляции показано ограничение физических нагрузок в течение 1 недели, при отсутствии осложнений вмешательства проведения реабилитационных мероприятий не требуется.

## 1.3.4. Атриовентрикулярная узловая реципрокная тахикардия

### 1.3.4.1. Эпидемиология, этиология

Атриовентрикулярная узловая реципрокная тахикардия (АВУРТ) является наиболее частой формой реципрокных НЖТ (около половины всех случаев НЖТ), чаще встречается у женщин. Аритмия обычно дебютирует в возрасте до 40 лет у лиц без признаков органического заболевания сердечно-сосудистой системы, однако нередко случаи возникновения АВУРТ в пожилом возрасте.

### 1.3.4.2. Определение и классификация

АВУРТ представляет собой устойчивую циркуляцию импульсов (re-entry) в АВ-узле и примыкающей к нему септальной области предсердного миокарда. В основе АВУРТ лежит так называемая «продольная диссоциация» АВ-узла - наличие в АВ-узле двух (реже более двух) вариантов (путей) проведения импульсов с различными характеристиками, которые структурно и функционально взаимосвязаны друг с другом. В зависимости от характера циркуляции импульсов в АВ-узле выделяют три вида АВУРТ:

1) типичный вариант - «медленный-быстрый» или «slow-fast»: импульс движется по АВ-узлу антероградно (из предсердий в желудочки) по «медленному» пути, а из желудочков

в предсердия (ретроградно) по «быстрому» пути;

2) атипичный вариант - «быстрый-медленный» или «fast-slow»: импульс движется по АВ-узлу антероградно по «быстрому» пути, а ретроградно по «медленному» пути;

3) атипичный вариант - «медленный-медленный» или «slow-slow»: импульс движется по АВ-узлу антероградно и ретроградно по двум «медленным» путям.

### 1.3.4.3. Патогенез

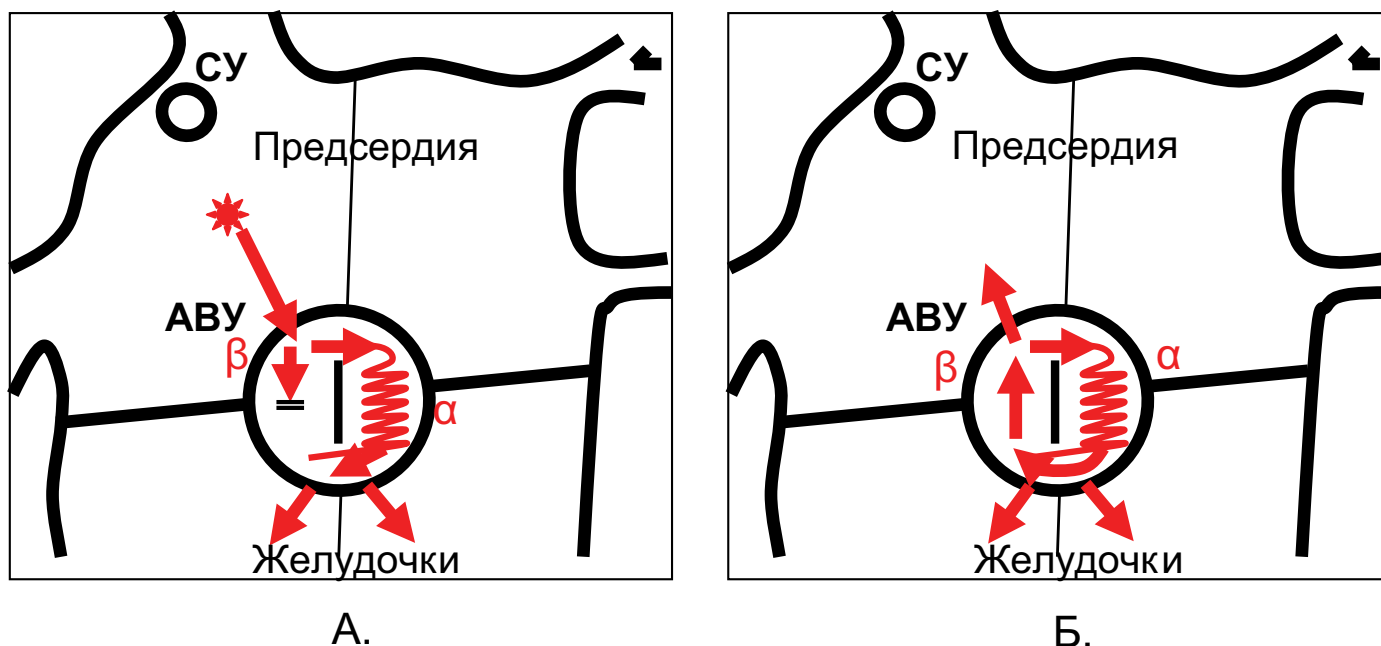
Механизм реализации продольной диссоциации АВ-узла в устойчивое re-entry на примере типичной АВУРТ представлен на рис. 6. Как было отмечено выше, при этом в АВ-узле функционируют два пути проведения импульсов. Один из путей, обозначаемый как «быстрый» или  $\beta$ -путь, характеризуется более высокой скоростью проведения и большей величиной эффективного рефрактерного периода. Другой путь АВ-узла - «медленный», или  $\alpha$ -путь, скорость проведения по нему меньше, чем по  $\beta$ -пути, а эффективный рефрактерный период короче. Для возникновения АВУРТ необходимо, чтобы преждевременный предсердный импульс (спонтанная предсердная экстрасистола, а в условиях ЭФИ - предсердный экстрасимул) имел критическую величину интервала сцепления, при которой  $\beta$ -путь находится в состоянии рефрактерности, а  $\alpha$ -путь - нет. Вследствие невозможности проведения импульса по «быстрому» пути, АВ-проведение реализуется только по «медленному» пути. Этот момент отражается на ЭКГ в виде резкого удлинения интервала PQ/PR (рис. 6-А и 7), что описывается как феномен «скачка», имеющий важное диагностическое значение (см. табл. 2). Время проведения по медленному пути бывает достаточным для того, чтобы ранее заблокированный  $\beta$ -путь вышел из состояния рефрактерности и был способен к ретроградному проведению волны возбуждения от дистальной части АВ-узла, где оба пути сливаются, к проксимальной его части, замкнув, таким образом цепь re-entry (рис. 6-Б).

Таким образом, типичная АВУРТ представляет собой устойчивую циркуляцию волны возбуждения внутри АВ-узла между «медленным» и «быстрым» его путями. При проведении чреспищеводного или внутрисердечного ЭФИ продольная диссоциация в АВ-узле может быть выявлена при проведении программной стимуляции предсердий. Критерием «скачка», отражающим переключение проведения с «быстрого» пути АВ-узла на «медленный», является удлинение интервалов «стимул-R» по ЭКГ и/или A-N по электрограмме п. Гиса на 50 мс и более от их исходных значений в ответ на уменьшение интервала сцепления предсердного экстрасимула на 10 мс.

### 1.3.4.4. Диагностика, дифференциальная диагностика

Важным диагностическим признаком типичной АВУРТ является практически одновременная активация предсердий и желудочков во время аритмии, что проявляется на ЭКГ отсутствием зубцов Р вследствие их наложения на комплекс QRS. Косвенным признаком ретроградной активации предсердий во время АВУРТ может являться появление в отведении V1 положительного зубца Р, наслаивающегося на конечную часть комплекса QRS, что создаёт картину, схожую с переходящей неполной блокадой правой ножки пучка Гиса - комплекс rSr' (рис. 7). Для уточнения временных соотношений между электрическими сигналами предсердий и желудочков и подтверждения диагноза типичной АВУРТ, как правило, требует-

Рис. 6. Схема механизма возникновения АВ-узловой реципрокной тахикардии



А. Проведение на желудочки по «медленному» ( $\alpha$ )-пути вследствие блокады «быстрого» ( $\beta$ )-пути предсердной экстрасистолы (на ЭКГ соответствует феномену «скачка» интервала PR).

Б. Развитие АВ-узловой тахикардии по механизму re-entry с участием  $\alpha$ - и  $\beta$ -путей.

Обозначения:

СУ – синусовый узел, АВУ – АВ-узел.

ся проведение чреспищеводной или эндокардиальной записи сигналов предсердий и желудочков. При типичной АВУРТ длительность интервала VA, отражающего время от начала возбуждения желудочков до начала ретроградной деполяризации предсердий, не превышает 70 мс (рис. 7). Эти признаки имеют принципиальное значение для проведения дифференциального диагноза между АВУРТ и другими наджелудочковыми тахикардиями (см. табл. 2).

Существенно реже наблюдается т.н. «атипичная» АВУРТ с обратным направлением механизма re-entry - «fast-slow» («быстрый-медленный»), при котором anterogradным звеном служит  $\beta$ -путь, а ретроградным -  $\alpha$ -путь. В этих случаях на ЭКГ непосредственно перед комплексами QRS регистрируются дискретные зубцы P, инвертированные в отведениях II, III и aVF, как отражение ретроградной активации предсердий через  $\alpha$ -путь, а интервал RP существенно больше интервала PR (см. табл. 2).

При наличии у пациента нескольких «медленных» путей в АВ-узле возможна манифестация третьего, наиболее редкого варианта АВУРТ – «slow-slow» («медленный-медленный»). В этом случае циркуляция импульсов обусловлена последовательным возбуждением двух «медленных» путей АВ-узла. На ЭКГ данный вариант АВУРТ проявляется зубцами P, отрицательными в отведениях II, III, aVF, которые регистрируются по середине цикла тахикардии (т.е. интервал RP приблизительно равен интервалу PR).

Частота сердечных сокращений во время АВУРТ обычно составляет 160-200 в минуту, но нередко достигает 250 и более ударов в минуту. Конфигурация комплексов QRS, как правило, не отличается от таковой во время синусового ритма. В ряде случаев возможно развитие частотно-зависимой блокады одной из ножек пучка Гиса (чаще правой) с соответствующей деформацией и расширением комплексов QRS, что

требует проведения дифференциального диагноза с желудочковой тахикардией (см. главу «Желудочковые нарушения ритма сердца»).

Следует отметить еще одну особенность АВУРТ. Применение так называемых «вагусных проб»: Вальсальвы (натуживание на высоте вдоха), Ашнера (надавливание на глазные яблоки), массаж области каротидного синуса и др., обычно сопровождается снижением частоты ритма тахикардии, а нередко и её купированием.

Высокая частота сердечного ритма во время пароксизма АВУРТ может приводить к резкому снижению артериального давления, развитию коллапса и даже обморока. У лиц с исходно нарушенной сократительной функцией миокарда нередко наблюдаются явления острой левожелудочковой недостаточности. Длительное непароксизмальное течение АВУРТ, что наблюдается крайне редко, может приводить к дилатации полостей сердца и развитию симптомов хронической недостаточности кровообращения (тахикардиопатии).

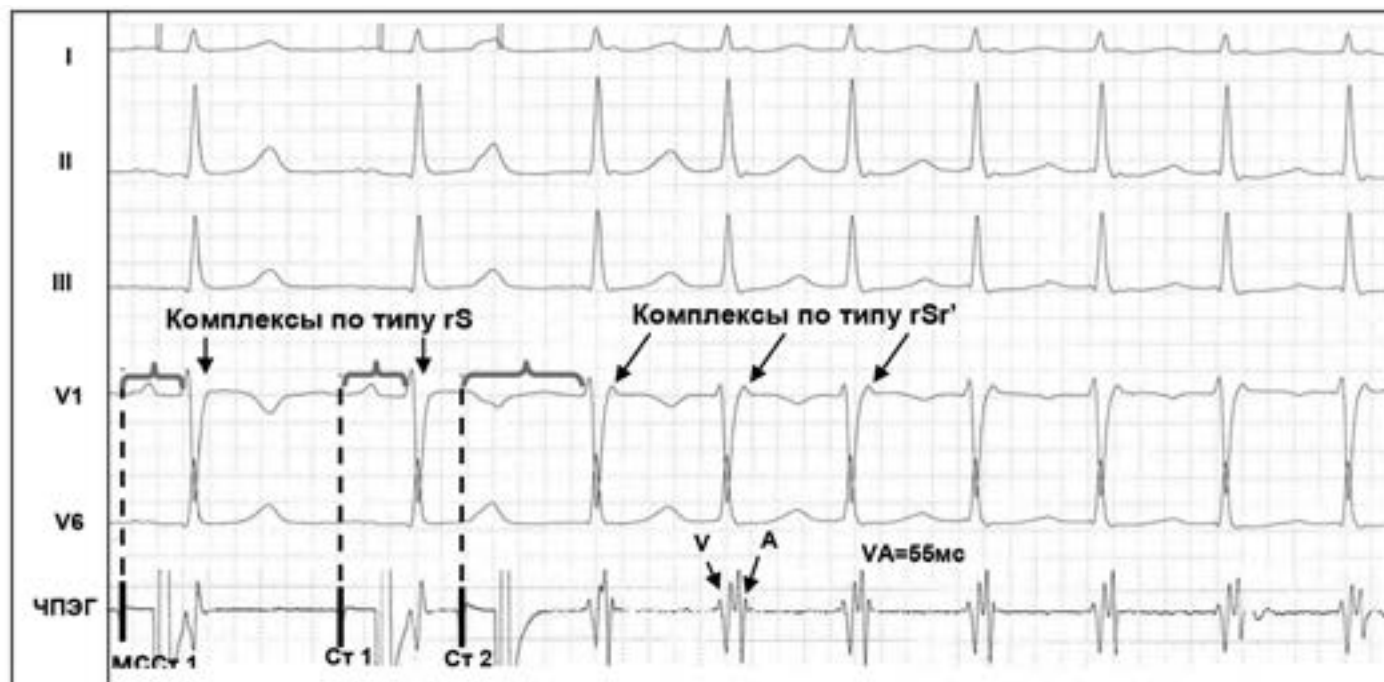
### 1.3.4.5. Лечение

Для прекращения приступа АВУРТ используют «вагусные» пробы, при их неэффективности внутривенно применяют аденозин (АТФ) или изоптин (см. табл. 3). При необходимости возможно купирование АВУРТ при помощи чреспищеводной электростимуляции предсердий или электроимпульсной терапии.

Методом выбора при повторно рецидивирующей АВУРТ является проведение катетерной абляции «медленного» пути АВ-узла, что позволяет достичь радикального излечения аритмии у подавляющего большинства (более 95%) больных. Редким (около 0,5% случаев) осложнением катетерной абляции по поводу ПАВУРТ, о котором необходимо заранее предупреждать пациентов, является возникновение стойкой АВ-



**Рис. 7. Индукция АВ-узловой реципрокной тахикардии (АВУРТ) одиночным экстрасимулом при проведении ЧПЭС**



Обозначения:

ЧПЭГ – чреспищеводная электрограмма предсердий;

Ст1 – артефакт постоянного базисного ритма стимуляции предсердий;

Ст2 – артефакт преждевременного стимула предсердий (экстрасимула).

*А и V - осцилляции предсердий и желудочков, соответственно на чреспищеводной электрограмме. Экстрасимул вызывает блокаду проведения по «быстрому» пути – резкое удлинение интервала Ст2-R (феномен «скачка»), что сопровождается возникновением приступа АВУРТ. Ретроградная активация предсердий во время АВУРТ проявляется характерной морфологией rSr' в отведении V1.*

блокады высоких степеней, что обычно требует имплантации постоянного электрокардиостимулятора. При невозможности проведения катетерной абляции препаратом выбора для профилактики пароксизмов АВУРТ является верапамил (дозы препаратов указаны в табл. 1) Для удобства больных целесообразно назначение ретардных форм верапамила, требующих одно- или двукратного приёма в сутки. При неэффективности верапамила могут быть использованы антиаритмические препараты I класса: пропафенон, этацинин, аллапинин и др. (дозы препаратов указаны в табл. 1).

### **1.3.5. Наджелудочковые тахикардии при синдромах преждевременного возбуждения желудочков (синдромы преждевременного возбуждения, синдромы предвозбуждения)**

#### **1.3.5.1. Эпидемиология, этиология**

Синдромы предвозбуждения являются второй после АВУРТ наиболее частой причиной наджелудочковых тахикардий (около 25% всех НЖТ). Наличие аномального дополнительного проводящего пути (ДПП), как причины предвозбуждения желудочков, регистрируется у 1-3 промилей населения и выявляется преимущественно в молодом возрасте. Существует наследственная предрасположенность к синдромам предвозбуждения (ДПП выявляются у 3,4% близких родственников этих пациентов). Функционирование ДПП является результатом нарушения внутриутробного развития фиброзных колец митрального и/или трикуспидального клапана, в результате которого сохраняется одно или несколько мышечных соединений между предсердным

и желудочковым миокардом. Наличие синдромов предвозбуждения ассоциировано с более частым выявлением врождённых пороков сердца, гипертрофической кардиомиопатии и скелетной миопатии. Однако у большинства пациентов с ДПП структурной патологии сердца и мышечной системы не выявляется.

#### **1.3.5.2. Определение и классификация**

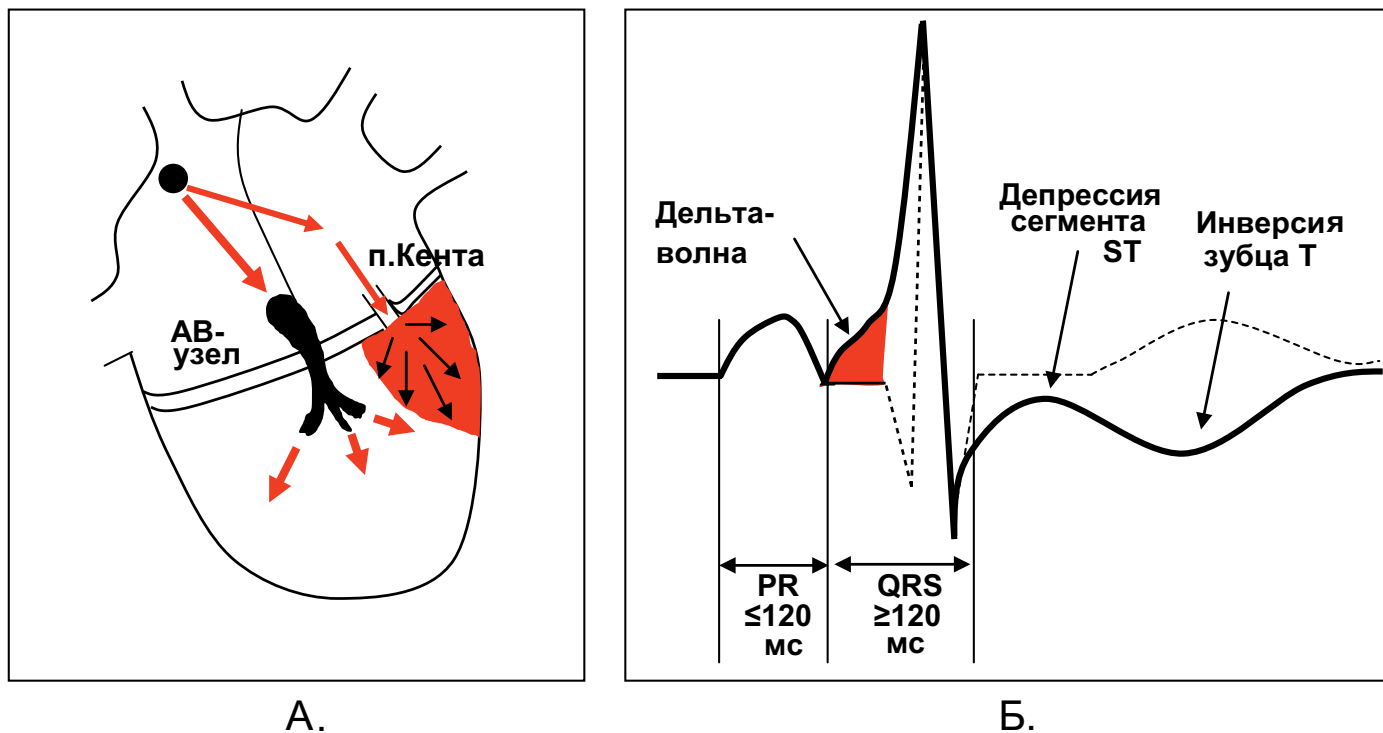
Синдромы предвозбуждения включают в себя группу нарушений сердечного ритма, возникающих в результате наличия аномального, как правило, атриовентрикулярного дополнительного проводящего пути (ДПП) с возможностью anterogradного и/или retrogradного распространения электрических импульсов в обход и, как правило, в опережение нормальной проводящей системы сердца, что и создаёт феномен преждевременного возбуждения (предвозбуждения) желудочков и/или предсердий (рис. 8)

Традиционно принято выделять два морфофункциональных субстрата, лежащих в основе синдромов предвозбуждения: т.н. «быстрые» ДПП, которые представлены исключительно пучками Кента и т.н. «медленные» ДПП, среди которых выделяют медленно проводящие пучки Кента, а также волокна Махайма.

Наличие предвозбуждения желудочков лежит в основе формирования симптомокомплекса, названного по имени авторов **синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта (ВПУ)**. Данный синдром включает три электрокардиографических признака (см. рис. 8):

- 1) укорочение интервала PQ/PR менее 120 мс,
  - 2) расширение желудочкового комплекса более 120 мс,
  - 3) регистрация на начальном отклонении зубца R так называемой дельта-волны,
- а также один клинический признак – приступы сердцебиений,

**Рис. 8. Схема формирования электрокардиографических признаков предвозбуждения желудочков при синдроме Вольфа-Паркинсона-Уайта**



Обозначения:

Пунктирной линией обозначена форма комплекса QRS в норме.

которым соответствуют по ЭКГ нижеперечисленные виды наджелудочковых тахикардий:

- 1) пароксизмальная ортодромная реципрокная тахикардия (ПОРТ),
- 2) пароксизмальная антидромная реципрокная тахикардия (ПАРТ),
- 3) пароксизмальная фибрилляция/трепетание предсердий с проведением на желудочки по ДПП.

При отсутствии этих тахикардий у больных с признаками предвозбуждения желудочков говорят об электрокардиографическом феномене ВПУ.

Наиболее частым видом ДПП является пучок Кента, проводящий импульсы в обоих направлениях: из предсердий в желудочки (антероградно) и из желудочков в предсердия (ретроградно). Однако у 20-25% пациентов с ДПП при проведении внутрисердечного ЭФИ может быть выявлено однонаправленное, исключительно ретроградное проведение электрических импульсов по пучку Кента. Такое состояние обозначается как скрытый ДПП. Несмотря на отсутствие признаков предвозбуждения желудочков по данным ЭКГ, скрытый пучок Кента, как правило, проявляется возникновением приступов ортодромной реципрокной тахикардии.

При т.н. «латентном» ДПП признаки предвозбуждения желудочков также не регистрируются на ЭКГ в обычных условиях, однако они всегда проявляются в случае естественного или ятрогенного замедления проведения импульсов по АВ-узлу (см. ниже).

В отличие от пучков Кента, скорость проведения по которым постоянна, **волокна Махайма** являются ДПП с т.н. «декрементальными» характеристиками (проведение по волокнам может замедляться при определенных условиях). Другими характерными свойствами **волокон Махайма** являются:

- 1) локализация волокон в переднебоковой стенке правого

желудочка,

- 2) латентный характер предвозбуждения желудочков,

3) однонаправленный, предсердно-желудочковый характер предвозбуждения.

Однонаправленный характер предвозбуждения желудочков у больных с волокнами Махайма исключает возникновение ПОРТ у этих пациентов, а наиболее частым вариантом тахикардии является ПАРТ. Существенно реже регистрируется пароксизмальная фибрилляция/трепетание предсердий с проведением по волокнам Махайма.

### 1.3.5.3. Патогенез

По своей структуре пучки Кента представляют собой атриоventрикулярные мышечные волокна, проникающие из предсердий в желудочки через дефекты в фиброзном атриоventрикулярном кольце, наличие которых является результатом незавершенного внутриутробного развития. Топографически ДПП могут располагаться практически в любом месте вокруг левого или правого атриоventрикулярных отверстий, однако чаще всего встречаются **пучки Кента** левой боковой локализации.

К **волокну Махайма** относят несколько различных типов ДПП. В клинической практике наиболее часто встречаются атриофасцикулярные (соединяющие предсердия с дистальными отделами ножки пучка Гиса) или атриоventрикулярные ДПП. Более редкими анатомическими субстратами волокон Махайма являются нодофасцикулярные (соединяющие АВ-узел с правой ножкой пучка Гиса) и нодоventрикулярные (соединяющие АВ-узел с миокардом желудочков) тракты. Волокна Махайма имеют существенные анатомо-функциональные отличия от пучков Кента. Они характеризуются большей протяженностью, состоят из клеток близких по своим свойствам клеткам АВ-соединения, а также могут пересекать кольцо атриоventрикулярного клапана не перпендикулярно, а под острым углом.

Наличие в сердце помимо нормальной предсердно-желудочковой проводящей системы (АВ-соединения) аномального ДПП является электрофизиологической основой для циркуляции электрических импульсов по механизму повторного входа (re-entry) с участием данных структур.

### 1.3.5.4. Диагностика, дифференциальная диагностика

Характерная электрокардиографическая картина при синдроме/феномене ВПУ формируется на основе сливного механизма деполяризации желудочков. Так как скорость проведения по пучку Кента, как правило, значительно превосходит таковую у АВ-узла, волна возбуждения, распространяясь по ДПП, приводит к раннему (преждевременному) возбуждению части миокарда желудочков (рис. 8-А). Это проявляется на ЭКГ дельта-волной и укорочением интервала PQ/PR (рис. 8-Б). Параллельно с этим импульс, проведенный с задержкой в АВ-узле, охватывает возбуждением остальную часть миокарда желудочков, завершая процесс их деполяризации. Аномальная деполяризация миокарда желудочков, как правило, приводит к нарушению процессов их реполяризации, что может проявляться на ЭКГ (рис. 8-Б) депрессией сегмента ST и инверсией зубца Т.

В отличие от пучка Кента, скорость проведения по АВ-узлу может существенно изменяться в зависимости от частоты возбуждения предсердий и колебаний тонуса вегетативной нервной системы. Эта особенность широко используется для выявления так называемых «латентных» пучков Кента и волокон Махайма, при которых предвозбуждение желудочков не выявляется на ЭКГ в обычных условиях вследствие относительно

медленного проведения импульсов по ДПП или относительно быстрого по АВ-узлу. Для демаскирования предвозбуждения в этих случаях требуется провокация дополнительной задержки проведения в АВ-узле, например, при выполнении «вагусных проб» или при частой электростимуляции предсердий, что закономерно приводит у больных с синдромом ВПУ к постепенному увеличению степени предвозбуждения желудочков: укорочению интервала PR, усилению выраженности дельта-волны и расширению комплексов QRS (рис. 9).

Этот феномен получил название эффекта «концертино» и имеет важное диагностическое значение.

Приблизительно в 10-12% случаев у больных могут иметь место несколько ДПП, причём предвозбуждение с участием одного пучков Кента может демонстрировать явный, двусторонний характер, в то время как с участием других ДПП - носить скрытые и/или латентные свойства. На наличие нескольких ДПП указывает изменение характера предвозбуждения желудочков (изменение полярности дельта-волн и конфигурации комплексов QRS по ЭКГ), регистрируемое во время приступов фибрилляции/трепетания предсердий или при проведении программной стимуляции предсердий во время ЭФИ.

Анатомическое расположение пучка Кента предопределяет характер электрокардиографических проявлений феномена и синдрома ВПУ. Существуют специальные алгоритмы, с помощью которых, на основании анализа полярности дельта-волны и/или комплекса QRS в 12 отведениях ЭКГ можно установить ориентировочную локализацию пучка Кента. Для точного определения локализации пучка Кента необходимо проведение внутрисердечного ЭФИ.

Рис. 9. Латентный синдром ВПУ. Эффект «концертино» при частой стимуляции предсердий



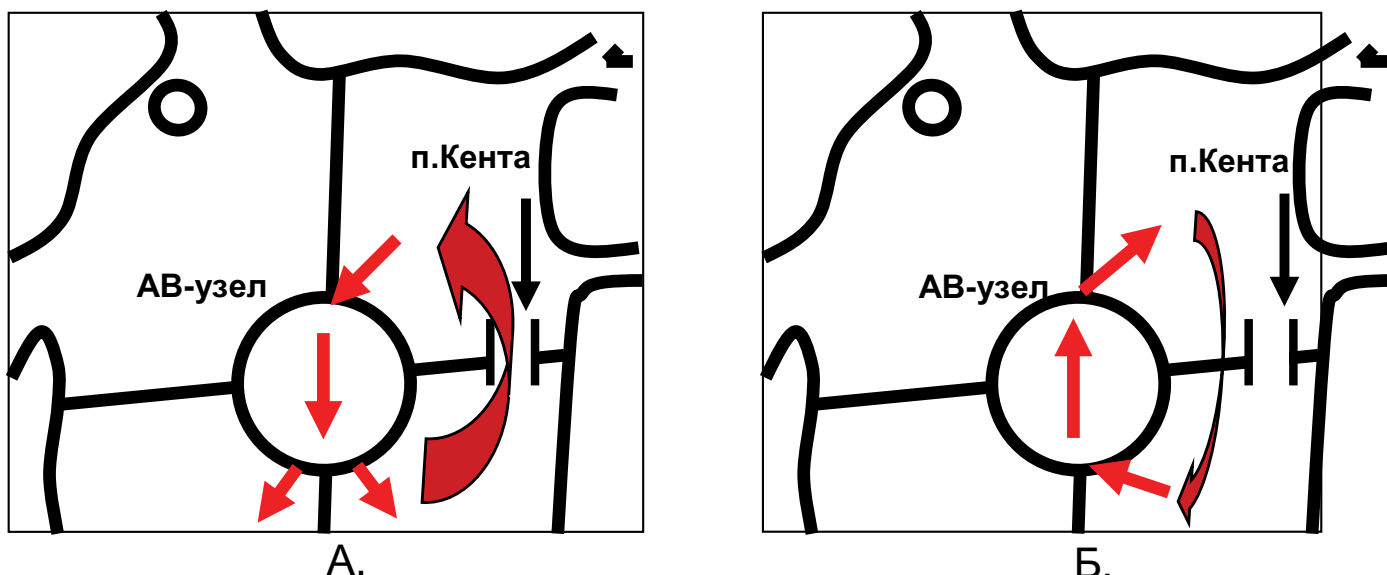
Обозначения:

ЧПЭГ – чреспищеводная электрограмма,

Ст – артефакты стимулов. Стрелками отмечено нарастание признаков предвозбуждения желудочков (укорочение интервала стимул-дельта, увеличение амплитуды дельта-волны, расширение QRS).



Рис. 10. Схема механизмов реципрокных тахикардий при синдроме Вольфа-Паркинсона-Уайта



А. - Пароксизмальная ортодромная реципрокная тахикардия;  
Б. - Пароксизмальная антидромная реципрокная тахикардия.

Наиболее часто встречающейся формой наджелудочковой тахикардии при синдроме ВПУ является **пароксизмальная ортодромная реципрокная тахикардия (ПОРТ)**. В ее основе лежит циркуляция импульсов между предсердиями и желудочками, антероградно по АВ-узлу и ретроградно по пучку Кента (рис. 10-А). Для возникновения тахикардии необходимо, чтобы преждевременный предсердный импульс (предсердная экстрасистола, а в условиях ЭФИ - предсердный экстрасимул) имели ту критическую величину интервала сцепления, при которой пучок Кента находится в состоянии рефрактерности, а АВ-узел – нет. При возникновении блока проведения по ДПП, атриовентрикулярное проведение осуществляется только по АВ-узлу и системе Гиса-Пуркинье. На ЭКГ этот момент проявляется исчезновением признаков предвозбуждения желудочков и нормализацией комплекса QRS (исчезновение дельта-волны и расширения).

Ключевым моментом в развитии ПОРТ является критическая задержка проведения в АВ-узле, достаточная для достижения импульсом желудочкового окончания пучка Кента к тому моменту, когда ДПП уже вышел из состояния рефрактерности. Волна возбуждения возвращается в предсердия по пучку Кента, замыкая тем самым цепь re-entry. ПОРТ представляет собой устойчивую циркуляцию импульса по описанному пути. Так как перед возвращением в предсердия волна возбуждения при ПОРТ вынуждена пройти относительно протяжённый путь по системе Гиса-Пуркинье и миокарду желудочков, зубцы Р (на рис. 11 обозначены стрелками) регистрируются всегда после комплексов QRS. При этом они инвертированы в отведениях II, III, aVF. Интервал RP < PR. Величина интервала RP (интервала VA на чреспищеводной электрограмме, см. рис. 11), отражающая время проведения импульсов из желудочков в предсердия, превышает 70 мс. Этот признак принципиально отличает ПОРТ от типичной АВ-узловой реципрокной тахикардии, описанной выше (см. табл. 2).

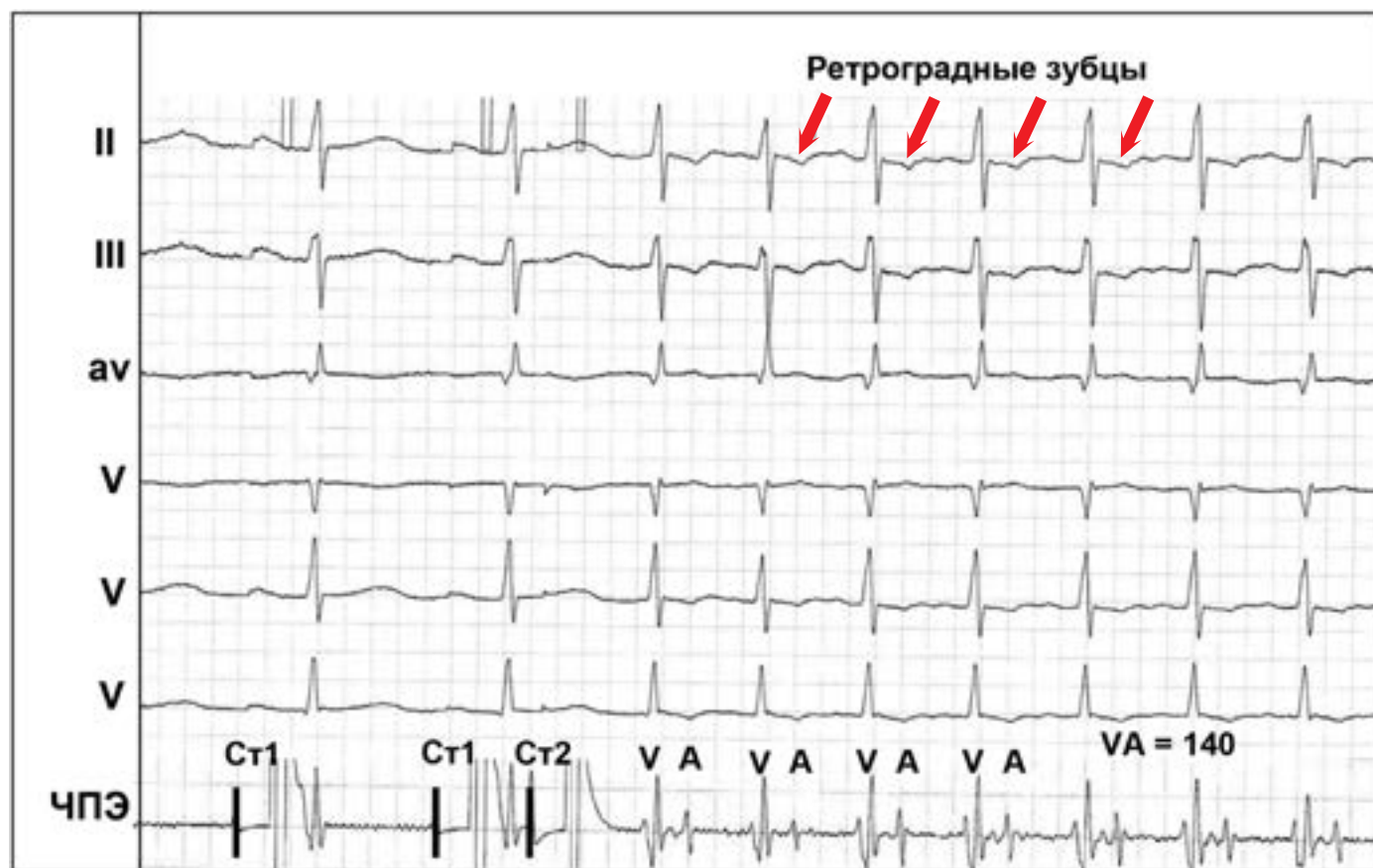
Относительно редким вариантом наджелудочковых тахикардий у больных с манифестирующим предвозбуждением желудочков по п.Кента, (но в то же время наиболее частым вариантом у пациентов с волокнами Махайма) является **пароксизмальная антидромная реципрокная тахикардия (ПАРТ)**. В основе развития ПАРТ также как и при ПОРТ лежит меха-

низм повторного входа волны возбуждения с участием АВ-соединения и ДПП, но движение импульса по цепи re-entry имеет противоположную направленность. При ПАРТ импульс проводится из предсердий в желудочки по ДПП, а обратно - по АВ-узлу (рис. 10-Б). Вследствие этого возникновение ПАРТ невозможно при скрытых ДПП, когда проведение от предсердий к желудочкам отсутствует. Спонтанное развитие ПАРТ инициируется, как предсердными, так и желудочковыми экстрасистолами, а в условиях внутрисердечного ЭФИ - предсердными и желудочковыми экстрасимулами по механизму, аналогичному описанному для ПОРТ.

Электрокардиографически ПАРТ проявляется тахикардией с «широкими» комплексами QRS, конфигурация которых имеет картину резко выраженного предвозбуждения желудочков в результате их аномальной активации через ДПП (рис. 12). Важно отметить, что морфология комплексов QRS по 12 отведениям ЭКГ во время ПАРТ практически идентична той, которая регистрируется у того же самого больного при проведении тестов, направленных на замедление проведения по АВ-узлу, например, при частой стимуляции предсердий с развитием эффекта «концертино». В связи с тем, что деполяризация предсердий во время ПАРТ осуществляется ретроградно через АВ-соединение, зубцы Р на ЭКГ во время пароксизма регистрируются после желудочковых комплексов, а интервал RP существенно больше интервала PR, при этом зубцы Р инвертированы в отведениях II, III, aVF.

Электрокардиографическая картина при наличии волокон Махайма аналогична описанной для латентных пучков Кента. Диагноз предвозбуждения желудочков по волокнам Махайма ставится исключительно при внутрисердечном ЭФИ. В связи с односторонним предсердно-желудочковым проведением импульсов по этим ДПП, наиболее частым вариантом тахикардии, возникающим у больных с волокнами Махайма, является ПАРТ. Реже у пациентов регистрируется пароксизмальная фибрилляция/трепетание предсердий с проведением по волокнам Махайма. Однонаправленный характер предвозбуждения желудочков исключает возникновение ПОРТ у данных больных. Так как волокна Махайма имеют преимущественно правостороннюю передне-боковую локализацию приступам ПАРТ у этой категории больных обычно свойственно рас-

Рис. 11. Индукция пароксизмальной ортодромной тахикардии у больного со скрытым пучком Кента при проведении ЧПЭС



Обозначения:

ЧПЭГ – чреспищеводная электрограмма,  
A – осцилляции предсердий,  
V – осцилляции желудочков.

Интервал VA=140 мс – время ретроградного проведения (от желудочков к предсердиям) по пучку Кента,  
St1 и St2 – частая и программная стимуляция предсердий.

ширение комплекса QRS по типу блокады левой ножки пучка Гиса с отклонением электрической оси сердца влево.

ПОРТ и ПАРТ у больных с синдромами предвозбуждения проявляются пароксизмами с частотой ритма 150-200 в минуту, которая иногда может достигать 250 в минуту. В этих случаях пароксизмы обычно сопровождаются снижением артериального давления, коллапсами, обмороками, появлением симптомов острой левожелудочковой недостаточности. Непароксизмальное течение данных тахикардий ограничивается единичными наблюдениями.

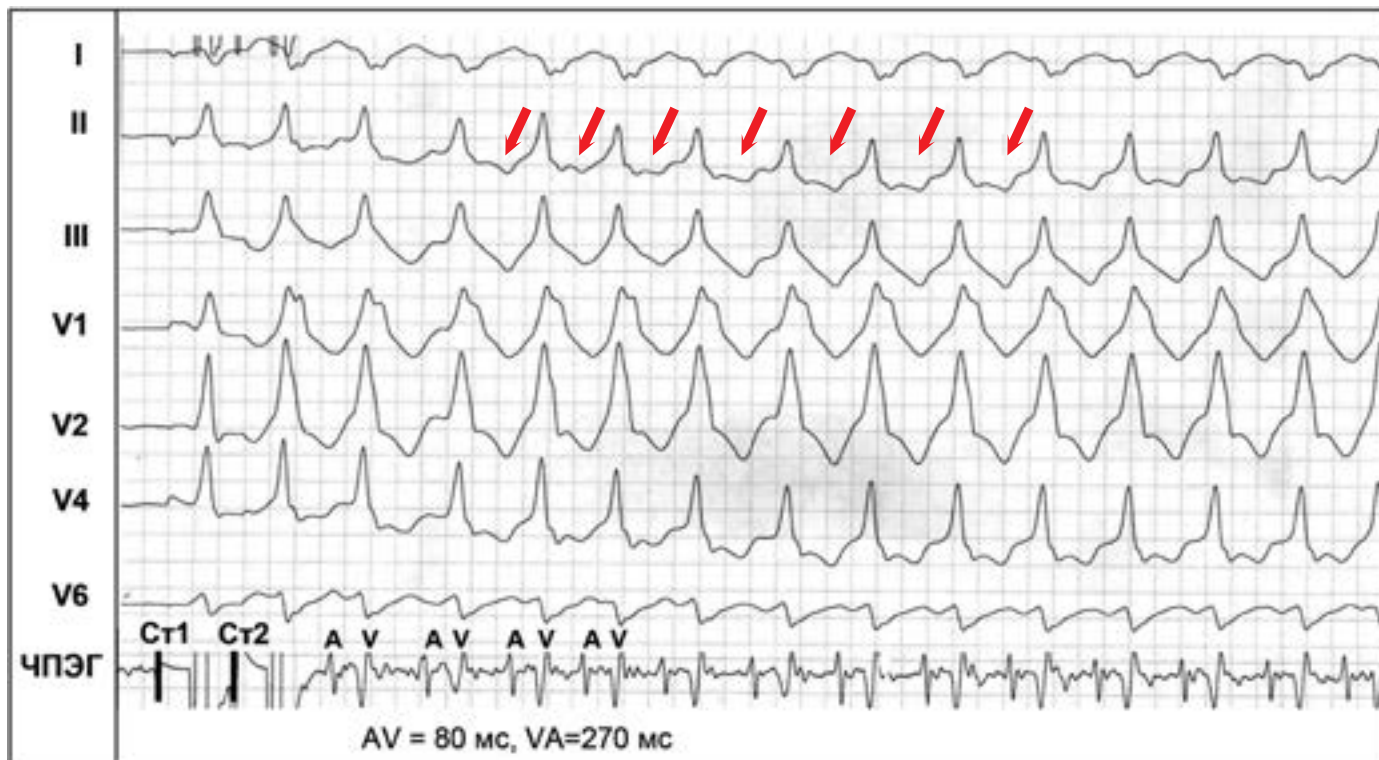
### 1.3.5.5. Лечение

Для прекращения приступа ПОРТ и ПАРТ используют «вагусные» пробы, аденозин (АТФ), верапамил или прокаинамид внутривенно (дозы препаратов указаны в табл. 3), а также чреспищеводную электростимуляцию предсердий. В тех случаях, когда пароксизмы ПОРТ и ПАРТ протекают с избыточно высокой частотой сердечных сокращений и сопровождаются нарушениями гемодинамики (артериальной гипотензией, острыми проявлениями коронарной или сердечной недостаточности), показано проведение экстренной электрической кардиоверсии.

Методом выбора для профилактики повторных приступов наджелудочковых тахикардий при синдромах предвозбуждения является проведение катетерной абляции ДПП,

что позволяет добиваться радикального излечения до 90-98% этих больных. При невозможности проведения катетерной абляции препаратами выбора для профилактики пароксизмов тахикардий при синдромах предвозбуждения являются антиаритмические препараты I класса, прежде всего - IC класса: этацизин и пропafenон (см. табл. 1). Назначение препаратов I класса противопоказано больным с признаками структурного поражения сердца, в том числе, при наличии сердечной недостаточности, при снижении фракции выброса левого желудочка до 40% и менее, а также при гипертрофии миокарда (толщина стенок левого желудочка 1,5 см и более). Препараты III класса (соталол и амиодарон, см. табл. 1) менее эффективны в отношении профилактики повторных эпизодов ПОРТ и ПАРТ, однако они могут назначаться у больных со структурным поражением сердца, но при наличии сердечной недостаточности и/или снижении фракции выброса левого желудочка до 40% и менее, допускается применение только амиодарона. Для профилактики ПОРТ у больных со «скрытыми» ДПП может с успехом применяться постоянный приём верапамила, β-адреноблокаторов или гликозидов (см. табл. 1), однако наличие у больных с манифестирующим синдромом ВПУ приступов фибрилляции или трепетания предсердий вносит существенное ограничение в их использование (см. ниже).

Рис. 12. Синдром ВПУ. Индукция пароксизмальной антидромной тахикардии одиночным экстрасимулом (Ст2) при проведении ЧПЭС



Обозначения:

ЧПЭС – чреспищеводная электрограмма,

A – осцилляции предсердий,

V – осцилляции желудочков.

Антероградное проведение по п. Кента (AV=80 мс),

ретроградное по АВ-соединению (VA= 270 мс).

Ретроградные P зубцы во II отведении показаны стрелками.

## 1.4. Фибрилляция и трепетание предсердий

Трепетание предсердий (ТП) и мерцание/фибрилляция предсердий (ФП) представляют собой наджелудочковые тахикардии, характеризующиеся наиболее высокой частотой ритма предсердий. В основе возникновения ТП и ФП лежат схожие этиологические факторы и патогенетические механизмы, в связи с чем эти аритмии нередко переходят одна в другую. Встречающийся в клинической практике термин «мерцание-трепетание предсердий» неправомерен. При сочетании ФП и ТП в диагнозе необходимо отдельно указывать обе формы аритмии.

### 1.4.1. Трепетание предсердий

#### 1.4.1.1. Эпидемиология, этиология, факторы риска

Трепетание предсердий (ТП) диагностируется приблизительно в 7-10% случаев всех суправентрикулярных тахикардий. У мужчин оно обнаруживается примерно в 4-5 раз чаще, чем у женщин. С возрастом частота возникновения трепетания предсердий увеличивается. Большинство пациентов с ТП имеют те или иные заболевания сердечно-сосудистой системы. У относительно здоровых людей ТП практически не встречается. Этиологические факторы риска возникновения трепетания предсердий описаны в разделе «Предсердная тахикардия».

#### 1.4.1.2. Определение и классификация

Трепетание предсердий (ТП) относится к предсердным тахикардиям, обусловленным циркуляцией волны возбуждения по топографически обширному контуру (т.н. «макро-реэнтри»), как правило, вокруг крупных анатомических структур в правом или левом предсердии. В зависимости от топографии макро-реэнтри аритмии выделяют два основных вида ТП:

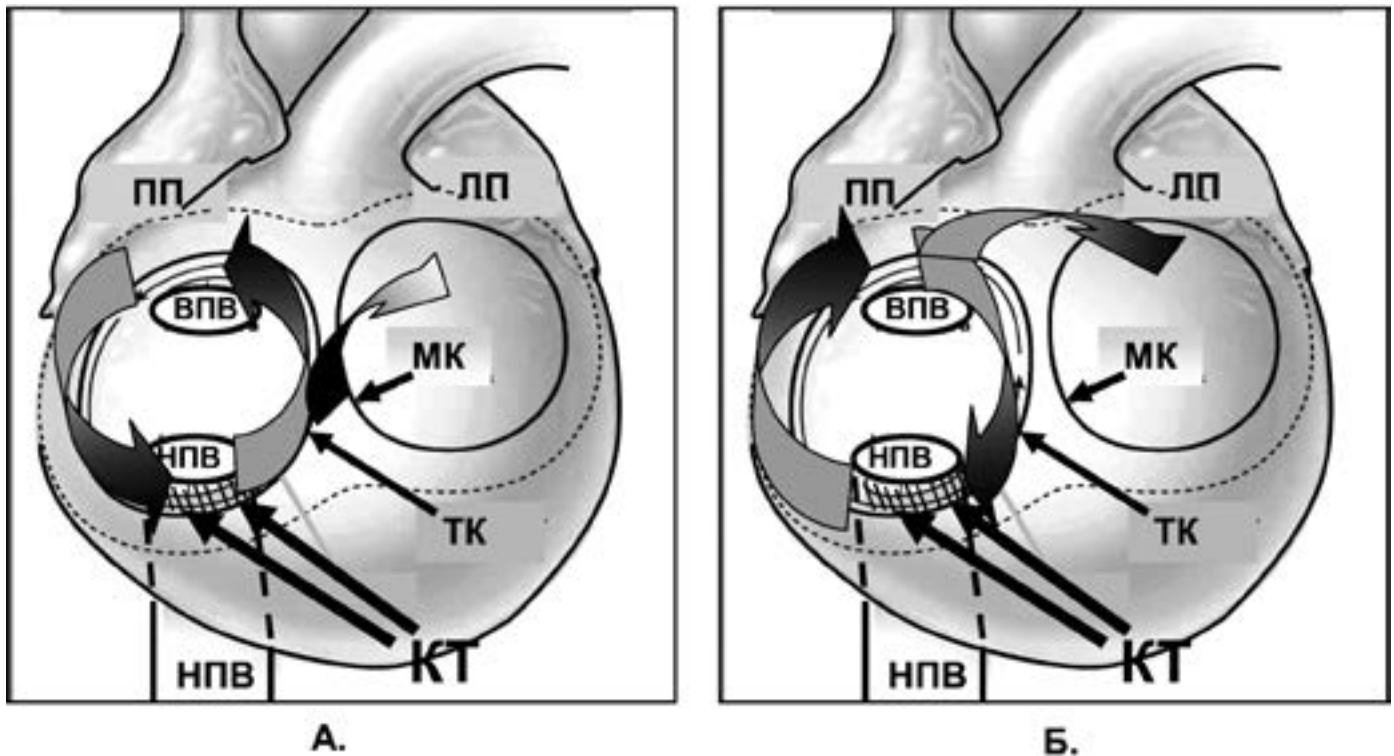
- **типичное** или «**истмус-зависимое**» ТП,
- **атипичное** ТП.

При **типичном ТП** циркуляция импульса происходит вокруг трикуспидального клапана (рис. 13). Характерной особенностью данного типа ТП является обязательное повторное прохождение волны возбуждения по так называемому «кавотрикуспидальному истмусу» (КТИ) - области правого предсердия между местом впадения в него нижней полой вены и фиброзным кольцом трикуспидального клапана, что послужило основанием называть типичное ТП «истмус-зависимым». В зависимости от направления движения импульса типичное ТП подразделяется на два варианта:

- «**частый**» **вариант**-типичное ТП с направлением движения импульсов вокруг трикуспидального клапана против часовой стрелки (при взгляде из правого желудочка) (см. рис. 13-А);
- при «**редком**» **варианте** типичного ТП волна возбуждения распространяется в направлении обратном таковому при «ча-



Рис. 13. Схемы циркуляции возбуждения в правом предсердии при типичном трепетании предсердий



А. Частый вариант «против часовой стрелки»,  
Б. Редкий вариант «по часовой стрелке».

Обозначения:

- ВПВ – верхняя полая вена,
- НПВ – нижняя полая вена,
- ПП – правое предсердие,
- ТК – трикуспидальный клапан,
- КТИ – кавотрикуспидальный истмус,
- МК – митральный клапан,
- ЛП – левое предсердие.

стом» варианте – т.е. по часовой стрелке (см. рис. 13-Б).

**К атипичному или «истмус-независимому» ТП** относятся все остальные виды предсердного макро-*re-entry*, не включающие в состав цепи повторного входа возбуждения область кавотрикуспидального истмуса. Примерами атипичного ТП являются циркуляция электрических импульсов вокруг митрального клапана, лёгочных вен и рубцов в предсердиях.

Из-за высокой частоты предсердной импульсации, которая, как правило, превышает уровень “точки Венкебаха” АВ-узла, ТП практически всегда протекает с АВ-блокадой II степени и определённой, нередко меняющейся кратностью предсердно-желудочкового проведения. При постоянной кратности АВ-проведения говорят **о правильной форме ТП** (рис. 14), при непостоянной кратности – **о неправильной форме ТП** (рис. 15).

В зависимости от частоты ритма желудочков выделяют:

- нормосистолический вариант ТП (средняя частота в диапазоне от 60 до 100 в минуту),
- брадисистолический вариант ТП (частота менее 60 в минуту) и
- тахисистолический варианты ТП (частота более 100 в минуту).

### 1.4.1.3. Патогенез

Возникновения ТП является следствием нарушения процессов проведения электрического возбуждения по миокарду правого или левого предсердия, вызванного различными патологическими процессами, что создает возможность стой-

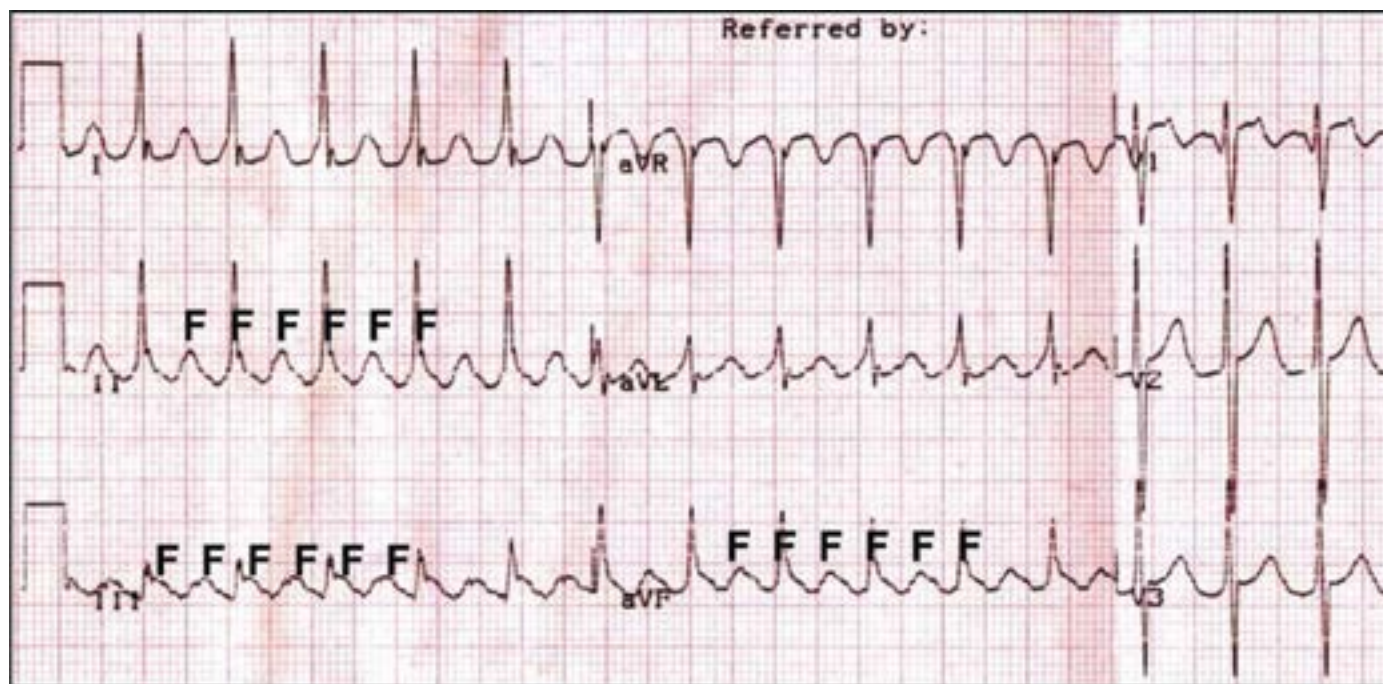
кой циркуляции электрического импульса по большой петле повторного входа возбуждения (макро-реэнтри). Критическими компонентами цепи макро-реэнтри ТП являются наличие протяжённого анатомического барьера, вокруг которого возможна циркуляция импульсов, а также зоны замедленного проведения в одном или нескольких участках этой цепи, позволяющей фронту волны возбуждения замедлять ход и не наталкиваться на рефрактерный участок предсердий, следующей за хвостовой частью волны ре-энтри.

### 1.4.1.4. Диагностика, дифференциальная диагностика

На ЭКГ трепетание предсердий представляет собой правильный высокоамплитудный предсердный ритм с высокой частотой (обычно от 250 до 400 в минуту) и отсутствием чёткой изоэлектрической линии между предсердными комплексами (волнами F) хотя бы в одном ЭКГ-отведении.

Ведущим электрокардиографическим признаком **типичного ТП** являются “пилообразные” предсердные волны «F» с наибольшей амплитудой в отведениях II, III и aVF, а также с отсутствием изолинии между ними в этих или других отведениях ЭКГ. Важно отметить, что при частом варианте циркуляции импульсов вокруг трикуспидального клапана - по направлению «против часовой стрелки», волны F в отведениях II, III и aVF - отрицательные (рис. 15), при редком варианте циркуляции импульса в направлении «по часовой стрелке» – они положительные в этих же ЭКГ отведениях (рис. 14).

**Рис. 14. Правильная форма трепетания предсердий (ТП) с частотой предсердной импульсации (волн F) 280 в минуту и проведением на желудочки 2:1. Типичное истмус-зависимое ТП (редкий вариант «по часовой стрелке»)**



**Атипичное ТП** обычно представляет собой волнообразную, реже - пилообразную предсердную активность, отличающуюся по своей ЭКГ-морфологии от типичного ТП (рис. 16). В некоторых случаях атипичного ТП дискретные волны F могут вообще отсутствовать на стандартной ЭКГ, для точной диагностики типа ТП требуется проведение чреспищеводного или внутрисердечного ЭФИ.

Спонтанные пароксизмы ТП инициируются предсердными экстрасистолами, а при проведении ЭФИ они могут быть индуцированы и прекращены электрическими стимулами.

Трепетание предсердий может иметь пароксизмальное (приступообразное), непрерывно рецидивирующее и хроническое течение. Клинические проявления трепетания предсердий зависят от частоты ритма желудочков и тяжести основной сердечной патологии и аналогичны выше описанным для предсердных тахикардий.

При длительности ТП свыше 48 часов у пациентов увеличивается вероятность тромбообразования в предсердиях (прежде всего в ушке левого предсердия), что создаёт угрозу развития тромбоэмболических осложнений. При наличии двух и более сопутствующих факторов риска тромбоэмболий по шкале CHADS<sub>2</sub>-VASC<sub>2</sub> этим больным показана длительная (пожизненная) терапия непрямыми антикоагулянтами. Вопросы профилактики тромбоэмболических осложнений у больных с ТП и ФП подробно представлены ниже.

#### 1.4.1.5. Лечение

Для прекращения приступов ТП используют внутривенное введение прокаинамида, пропafenона, соталола и амиодарона (дозы и схемы введения препаратов указаны в табл. 3), а также чреспищеводную электростимуляцию предсердий. В случаях, когда ТП сопровождается выраженными нарушениями гемодинамики (артериальная гипотензия, острая коронарная или сердечная недостаточность), методом выбора для прекращения аритмии является неотложная электрическая

кардиоверсия. Кардиоверсия также используется в плановом порядке при неэффективности попыток медикаментозного восстановления ритма сердца. В последнем случае рекомендуется использование синхронизированного бифазного разряда мощностью 50-75 Джоулей, при неэффективности которого применяют разряды большей мощности.

При продолжительности эпизода ТП более 48 часов восстановление синусового ритма требует профилактики развития «нормализационных» тромбоэмболических осложнений. Используемые с этой целью профилактические подходы аналогичны применяемым при фибрилляции предсердий и рассмотрены ниже.

В целях снижения частоты ритма желудочков при тахистолитическом варианте ТП используются β-адреноблокаторы, дигоксин и их комбинация, а также верапамил, которые в острых ситуациях используются внутривенно, а также внутрь, с целью длительного обеспечения контроля частоты работы сердца (дозы препаратов указаны в табл. 1 и 3).

Методом выбора при лечении больных с повторными пароксизмами типичного ТП и при персистирующем типичном ТП является проведение катетерной аблации каво-трикуспидального истмуса. Данное вмешательство позволяет добиваться радикального устранения аритмии у подавляющего большинства (более 90%) пациентов с типичным трепетанием предсердий. Тем не менее, приблизительно у 15-20% пациентов после успешной аблации каво-трикуспидального истмуса возникают другие наджелудочковые тахикардии, чаще всего – пароксизмальная фибрилляция предсердий (ФП). Основными факторами, предрасполагающими к возникновению ФП у этих больных, являются длительный анамнез персистирующего ТП, наличие выраженной дилатации предсердий и/или митральной регургитации. При атипичном ТП эффективность катетерной аблации ниже, чем при типичном ТП, и составляет около 70%. Кроме того, проведение вмешательства сопряжено с относительно высоким риском осложнений (до 4,5%).



Рис. 15. Неправильная форма трепетания предсердий (ТП) с частотой предсердной импульсации (волн F) 250 в минуту и кратностью проведения на желудочки от 2:1 до 6:1. Типичное истмус-зависимое ТП (частый вариант «против часовой стрелки»)

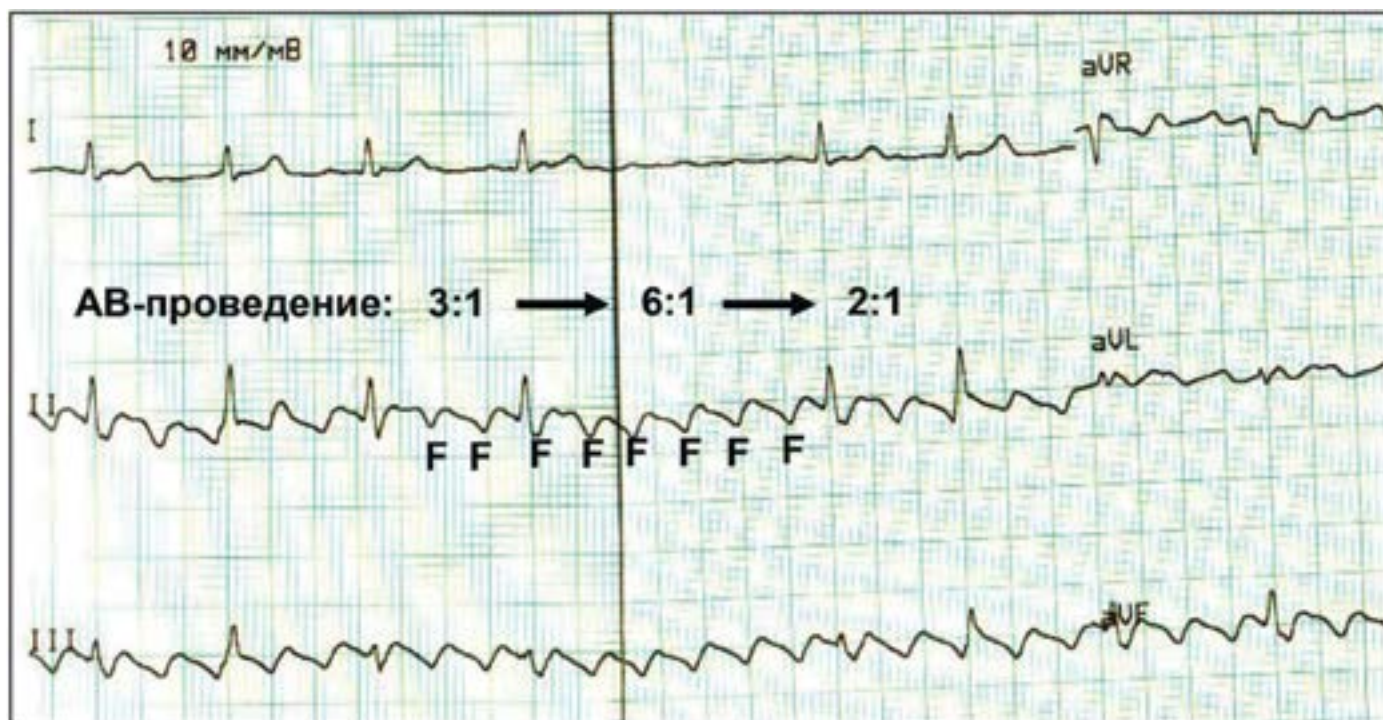
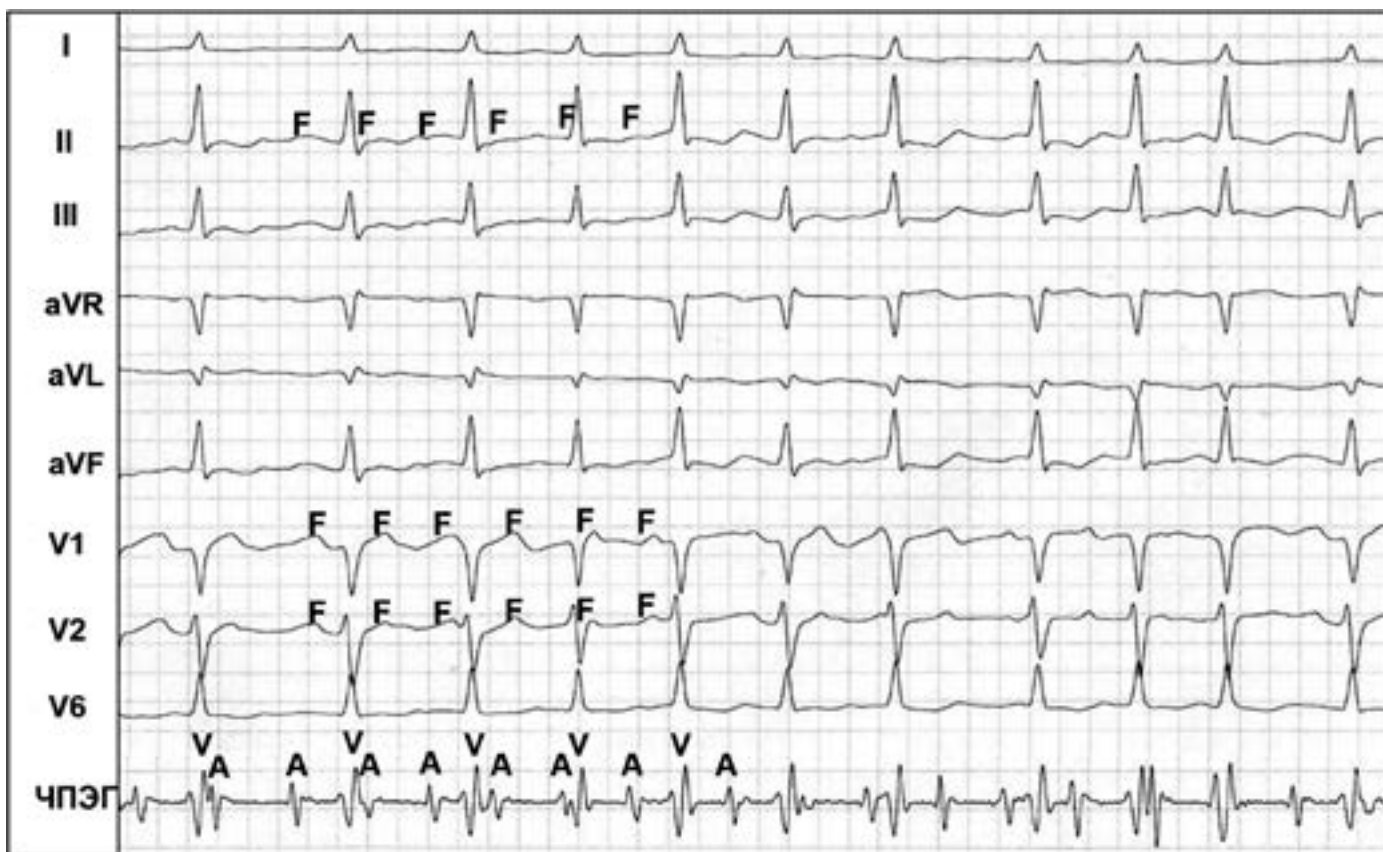


Рис. 16. Атипичное трепетание предсердий, неправильная форма с частотой предсердной импульсации FF=300 в минуту и проведением на желудочки 2:1 и 3:1



Обозначения:

ЧПЭГ – чреспищеводная электрограмма, А – осцилляции предсердий, V – осцилляции желудочков.



Альтернативой катетерной аблации в этом случае является регулярное длительное применение антиаритмических препаратов I класса (пропафенона, этацизина или аллапинина, см. табл. 1). В целях профилактики возможных рецидивов ТП с высокой частотой проведения на желудочки рекомендуется комбинировать антиаритмические препараты I класса с бета-адреноблокаторами или верапамилом (см. табл. 1). Назначение препаратов I класса противопоказано больным с признаками структурного поражения сердца, в том числе, при наличии сердечной недостаточности, при снижении фракции выброса левого желудочка до 40% и менее, а также при гипертрофии миокарда (толщина стенок левого желудочка 1,5 см и более по данным Эхо-КГ). Препараты III класса (соталол, дронедазон и амиодарон, см. табл. 1) менее эффективны в отношении профилактики повторных эпизодов ТП, однако они могут назначаться у больных со структурным поражением сердца, но при наличии сердечной недостаточности и/или снижении фракции выброса левого желудочка до 40% и менее, допускается применение только амиодарона.

При отсутствии или малой выраженности клинической симптоматики и гемодинамических расстройств лечение больных с ТП может быть ограничено назначением препаратов, контролирующих частоту ритма желудочков (β-адреноблокаторов, сердечных гликозидов, верапамила, см. табл. 1). Бета-адреноблокаторы (предпочтительно кардиоселективные пролонгированного действия) – основа такого лечения. Они наиболее часто используются в этих целях в виде монотерапии и в сочетании с сердечными гликозидами, в том числе и при сердечной недостаточности. Использование антагонистов кальция в этих целях допустимо лишь при наличии строгих противопоказаний к назначению β-адреноблокаторов, а применение сердечных гликозидов в виде монотерапии (без β-адреноблокаторов) возможно только у пожилых пациентов с крайне низким уровнем двигательной активности. Сочетание недигидропиридиновых антагонистов кальция и β-адреноблокаторов нежелательно, поскольку может привести к опасному взаимному потенцированию отрицательного хронотропного и инотропного действия. Индивидуальный выбор доз этих препаратов должен быть ориентирован на целевые значения ЧСС: при полном отсутствии симптомов – не выше 110 в минуту в состоянии покоя; при наличии симптомов – не выше 80 в минуту в состоянии покоя и не выше 110 в минуту при физической нагрузке. Индивидуальный контроль за эффективностью и безопасностью такого лечения (существует риск развития клинически значимой брадикардии, особенно в ночные часы) следует проводить с использованием Холтеровского мониторирования ЭКГ. У больных с высоким уровнем двигательной активности (преимущественно молодые пациенты) эффективность назначенной терапии должна оцениваться с использованием проб с физической нагрузкой на велоэргометре или тредмиле.

#### 1.4.1.6. Профилактика, реабилитация, диспансерное наблюдение

Профилактические и реабилитационные мероприятия, а также подходы по диспансерному наблюдению больных ТП аналогичны описанным в разделе предсердных тахикардий.

### 1.4.2. Фибрилляция предсердий

#### 1.4.2.1. Эпидемиология, этиология

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее распростра-

ненная форма тахикардии, встречающаяся в общей популяции в 2% случаев. Вероятность возникновения ФП существенно увеличивается с возрастом. ФП выявляется у 3,8% лиц старше 60 лет и у 9% лиц старше 80 лет.

Выделяют ФП, связанную с поражением сердечных клапанов (чаще ревматический стеноз митрального клапана или протез митрального клапана, реже – поражение трикуспидального клапана), и не связанную с клапанной патологией.

При отсутствии клапанного поражения, основными причинами возникновения ФП являются: гипертоническая болезнь, ИБС, первичные заболевания миокарда, врожденные пороки сердца, гипертиреоз, феохромоцитомы, сахарный диабет, злоупотребление алкоголем, избыточная масса тела, апноэ сна, гипокалиемия, синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта, а также генетическая предрасположенность. В 30% случаев при тщательном клинико-инструментальном обследовании не удается выявить каких-либо кардиальных или несердечных факторов развития ФП.

#### 1.4.2.2. Определение и классификация

Фибрилляция предсердий представляет собой суправентрикулярную тахикардию, характеризующуюся хаотической электрической активностью предсердий высокой частоты (как правило, от 300 до 700 в минуту) и нерегулярным ритмом желудочков (при условии отсутствия полной АВ-блокады).

При ФП, так же, как при ТП, по частоте ритма желудочков во время бодрствования различают:

- нормосистолический вариант (частота в диапазоне от 60 до 100 в минут(см. рис. 17-А);
- тахисистолический вариант (частота более 100 в минут(см.рис.17-Б);
- брадисистолический вариант (частота менее 60 в минут).

В зависимости от уровня физической активности, степени эмоционального напряжения, а также под действием лекарственных препаратов и ряда других факторов, влияющих на функциональные характеристики АВ-узла, обычно наблюдаются обратимые переходы из одного варианта ФП в другой.

По характеру течения и длительности аритмии выделяют 5 типов ФП: впервые выявленная, пароксизмальная, персистирующая, длительно персистирующая и постоянная или хроническая.

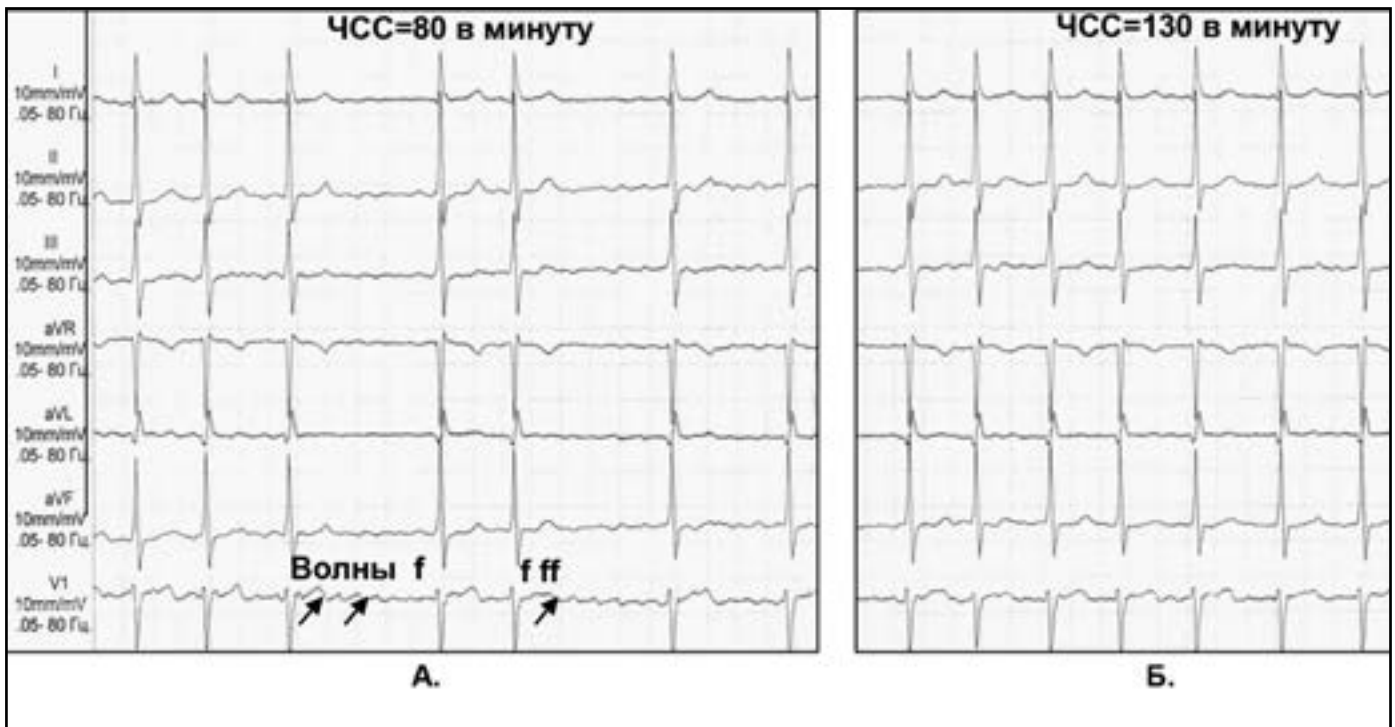
Любой впервые диагностированный эпизод ФП вне зависимости от длительности и выраженности симптомов считают впервые выявленной ФП.

Пароксизмальной ФП именуют повторно возникающую (2 и более эпизодов) ФП, способную самостоятельно прекращаться до истечения 7 суток от момента начала приступа. К пароксизмальной ФП также относят ФП, купированную с применением медикаментозной или электрической кардиоверсии в сроки до 48 часов от момента начала аритмии.

Персистирующей является первично или повторно возникающая ФП длительностью более 7 суток, не способная к спонтанному прерыванию и требующая для своего устранения проведения специальных мероприятий (обычно, электрической кардиоверсии).

Длительно персистирующей именуют ФП, продолжительностью более года, если принимается решение о восстановлении синусового ритма с помощью кардиоверсии или радикального интервенционного (катетерная аблация) и/или хирургического лечения.

Рис. 17. Фибрилляция предсердий



А. – нормосистолический вариант,  
Б. – тахисистолический вариант.

Постоянной или хронической именуется ФП продолжительностью более 7 суток, если попытки ее устранения неэффективны или не предпринимаются по тем или иным причинам. Последнее подразумевает отказ от проведения кардиоверсии, а также любых попыток радикального интервенционного и/или хирургического лечения аритмии.

Обычно установлению постоянной формы предшествует период рецидивирования пароксизмов. У одного и того же больного с длительным анамнезом ФП на различных этапах заболевания могут наблюдаться различные типы течения аритмии, а также иметь место их сочетания. В таких случаях в диагнозе указывается только та форма ФП, которая послужила поводом для данной госпитализации или вмешательства.

#### 1.4.2.3. Патогенетические механизмы ФП

Для возникновения устойчивой ФП необходимо наличие трёх составляющих: 1) пусковых, т.н. триггерных факторов аритмии, 2) аритмогенного субстрата аритмии, обеспечивающего самостоятельное поддержание ФП, а также 3) индивидуальных модулирующих влияний, повышающих восприимчивость аритмогенного субстрата к триггерным факторам ФП.

В подавляющем большинстве случаев (95%) **триггерным фактором** ФП является патологическая высокочастотная электрическая активность в устьях легочных вен, отражением которой на ЭКГ является частая ранняя предсердная экстрасистолия (по типу «Р на Т», см. рис. 18) и/или пробежки предсердной тахикардии (как монофокусной, так и хаотической).

Более редкими триггерными факторами ФП являются экстрасистолы из полых вен, а также предсердные экстрасистолы. Электрофизиологическими механизмами очаговой активности лёгочных и полых вен является триггерная активность и повторный вход возбуждения (re-entry) в мышечных структурах, выстилающих места их впадения в предсердия. При проведении ЭФИ

приступ ФП может быть вызван электростимуляцией предсердий.

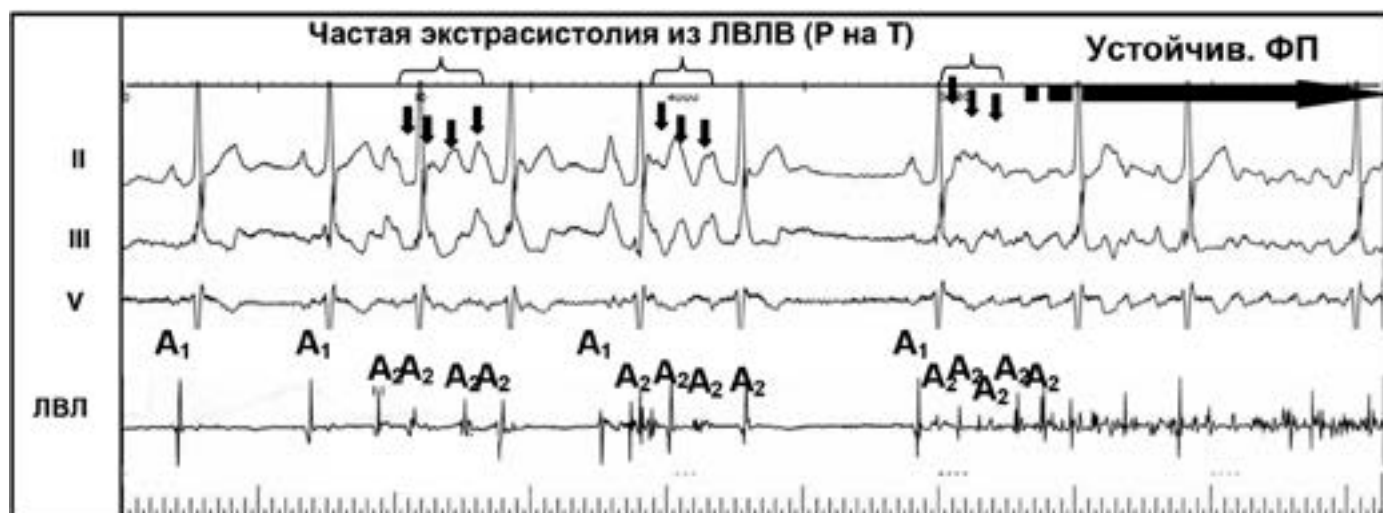
**Аритмогенный субстрат** ФП представляет собой структурно и функционально изменённый (ремоделированный) миокард предсердий, обеспечивающий стойкое самостоятельное поддержание ФП. Под ремоделированием понимают совокупность патологических процессов, возникающих в предсердиях в ответ на возникновение ФП или/и в результате действия известных этиологических факторов ФП. Ремоделирование начинается с нарушения ионных клеточных механизмов формирования импульса и заканчивается структурно-функциональной деградацией предсердного миокарда и атриомегалией. Основными структурными изменениями миокарда предсердий, предрасполагающими к возникновению субстрата ФП, являются фиброз, воспаление, апоптоз и гипертрофия кардиомиоцитов. Функциональные нарушения в предсердном миокарде включают в себя возникновение неоднородности скоростей проведения импульсов в разных направлениях, а также дисперсию процессов реполяризации в предсердном миокарде. Прогрессирование ФП и резистентность аритмии к лекарственному и интервенционному лечению, как правило, определяется выраженностью процессов ремоделирования предсердий. В настоящее время рассматриваются две альтернативные электрофизиологические гипотезы самостоятельного поддержания ФП:

1) наличие одного или нескольких высокочастотных роторов в предсердиях или лёгочных венах с постоянно меняющимся характером проведения импульсов на окружающий миокард предсердий;

2) циркуляция множественных волн микро-реэнтри в предсердиях по неопределённому, случайному пути.

Наиболее частым **модулирующим влиянием**, способствующим активации «спящего» аритмогенного субстрата ФП в ответ на действие триггерного фактора, является дисбаланс

**Рис. 18. Возникновение приступа фибрилляции предсердий вследствие частой эктопической активности из устья левой верхней легочной вены**



Обозначения:

ЛВЛВ – электрограмма из устья левой верхней легочной вены;

А – осцилляции предсердий.

Индексом 1 обозначены электрические сигналы синусового происхождения, индексом 2 – электрические сигналы эктопии из ЛВЛВ.

вегетативных влияний на миокард предсердий. В зависимости от характера нарушений автономной регуляции работы сердца выделяют т.н. «вагусную» форму ФП (аритмия возникает преимущественно во время сна или после переизбытка, при резких наклонах или поворотах туловища, а также любых других факторах, усиливающих парасимпатические влияния на сердце), а также т.н. «гиперадренергическую» форму аритмии (ФП возникает преимущественно в момент физической нагрузки, при стрессе, резком испуге и других состояниях, сопровождающихся повышением симпатических влияний на сердце). В качестве модулирующего влияния могут также выступать нарушения электролитного обмена (гипокалиемия), преходящая ишемия миокарда и проаритмическое действие лекарственных препаратов.

#### 1.4.2.4. Диагностика, дифференциальная диагностика, клинические проявления, прогноз

Диагноз ФП ставится на основании ЭКГ. Нередко для подтверждения диагноза пароксизмальной ФП требуется длительное мониторирование ЭКГ (от 24 ч до 7 дней), использование портативных ЭКГ-регистраторов с возможностью передачи ЭКГ по телефону, а также имплантируемые петлевые регистраторы ЭКГ. Программная стимуляция предсердий в условиях ЭФИ для подтверждения диагноза ФП не проводится в силу низкой чувствительности и специфичности метода в отношении воспроизводимости клинически значимой ФП.

Характерными ЭКГ-признаками ФП являются: отсутствие зубцов Р, наличие разноамплитудных, полиморфных волн ff, переходящих одна в другую без четкой изолинии между ними, а также абсолютная хаотичность и нерегулярность ритма желудочков (рис. 17). Последний признак не регистрируется в случаях сочетания ФП и АВ-блокады III степени (при т.н. феномене Фредерика).

Типичными симптомами ФП являются: усиленное, как пра-

вило, неритмичное сердцебиение, перебои в работе сердца, одышка, повышенная утомляемость, плохая переносимость физических нагрузок и потливость. ФП является причиной трети всех госпитализаций по поводу нарушений ритма сердца. Основные причины госпитализаций при ФП – острый коронарный синдром, сердечная недостаточность, тромбоэмболические осложнения и необходимость неотложного купирования ФП. ФП сопряжена с двукратным возрастанием риска смерти, прежде всего кардиальной, независимо от наличия других факторов риска. Наиболее опасными осложнениями ФП являются тромбоэмболические, в том числе ишемический кардиоэмболический инсульт (возникновение ФП у больных без поражения клапанов сердца увеличивает риск инсульта в 5 раз, а при наличии клапанного порока – в 17 раз), тромбоэмболии сосудов конечностей и инфаркты внутренних органов. Кроме того, ФП может быть причиной когнитивных дисфункций, включая сосудистую деменцию. У больных с ФП ухудшается качество жизни, снижается толерантность к физическим нагрузкам, нередко появляется и/или прогрессирует дисфункция левого желудочка с развитием сердечной недостаточности. Приблизительно в четверти случаев аритмия может протекать бессимптомно и выявляется случайно при медицинском осмотре.

#### 1.4.2.5. Лечение

Лечение больных ФП проводится с целью уменьшения выраженности симптомов ФП, улучшения гемодинамических показателей, профилактики возможных осложнений ФП и улучшения прогноза этих больных.

Воздействие на сердечный ритм предполагает две возможных стратегии лечения больных ФП:

1) контроль частоты желудочкового ритма на фоне сохраняющейся ФП, т.н. «контроль частоты», предполагающий воздержание от противоаритмического лечения;



2) восстановление (при необходимости) и поддержание синусового ритма, т.н. «контроль ритма сердца» средствами лекарственного и/или немедикаментозного противоаритмического лечения. Проведение противоаритмического лечения не избавляет от необходимости «контроля частоты», так как всегда существует вероятность рецидива ФП, которая не должно протекать с избыточно высоким ритмом желудочков.

Выбор стратегии лечения ФП определяется индивидуально, в зависимости от характера течения аритмии, степени выраженности клинических проявлений, наличия сопутствующих заболеваний, переносимости различных групп препаратов и при обязательном учёте мнения лечащего врача и предпочтения пациента.

#### **Контроль частоты сердечных сокращений и ритма сердца при оказании неотложной помощи**

При ФП, протекающей с тяжелой симптоматикой, острыми нарушениями гемодинамики и/или явлениями коронарной недостаточности, устранение этих клинических проявлений в значительной части случаев может быть достигнуто внутривенным или пероральным применением β-адреноблокаторов или негидропиридиновых антагонистов кальция (см. табл. 1 и 3). При неэффективности этих мероприятий может возникнуть необходимость в неотложном восстановлении синусового ритма (кардиоверсии). Терапевтической стратегией лечения большинства таких больных является «контроль ритма сердца». В этих случаях прекращение ФП и восстановление синусового ритма может быть достигнуто внутривенным применением антиаритмических препаратов: прокаинамида, пропафенона, амиодарона (при продолжительности аритмии до 48 часов), вернакаланта (при продолжительности аритмии до 7 суток), а также нибентана и ниферидила (при продолжительности аритмии более 7 суток), см. табл. 3. Такой способ лечения называется **медикаментозной кардиоверсией**. При невозможности внутривенного введения препаратов медикаментозная кардиоверсия может быть проведена при помощи перорального приёма пропафенона (300 мг внутрь, при сохранении аритмии через 2 часа – дополнительный приём 150-300 мг препарата). Первая попытка применения такого способа купирования допустима только в условиях стационара под контролем ЭКГ. Если эффективность и (главное) безопасность такой схемы купирования подтверждена, она может быть рекомендована пациенту для самостоятельного применения в амбулаторных условиях при возникновении рецидивов.

При неэффективности или невозможности лекарственной кардиоверсии, в острых случаях применяется экстренная **электрическая кардиоверсия**, которая используется также с целью восстановления синусового ритма у больных персистирующем течении ФП (плановая электрическая кардиоверсия). При любом способе кардиоверсии необходимо соблюдать требования по профилактике нормализационных тромбоемболий (см. ниже).

#### **Длительный контроль частоты сердечных сокращений и ритма сердца**

Длительный медикаментозный контроль частоты ритма желудочков является основополагающей стратегией лечения больных с ФП и/или ТП и равнозначной альтернативой длительному противоаритмическому лечению больных с различными типами течения ФП (см. ниже). Равнозначность стратегий «контроля частоты» и «контроля ритма» в лечении больных ФП определяется отсутствием различий в частоте

развития исходов заболевания (прогрессирования сердечной недостаточности, повторных госпитализаций, случаев смерти от сердечно-сосудистых и иных причин). Более того, контроль частоты ритма желудочков должен быть обеспечен у всех больных ФП, получающих противоаритмическое лечение, так как при этом всегда существует вероятность рецидива ФП, которая не должно протекать с избыточно высоким ритмом желудочков.

Тактика «контроля частоты ритма желудочков» с использованием β-адреноблокаторов, сердечных гликозидов, негидропиридиновых антагонистов кальция (см. табл. 1) более предпочтительна у больных с бессимптомной или малосимптомной ФП, с неэффективностью предшествующих попыток профилактического антиаритмического лечения (см. ниже) и тяжелым органическим поражением сердца. Практически без исключения такая тактика лечения применяется при хроническом течении ФП.

Бета-адреноблокаторы (предпочтительно кардиоселективные пролонгированного действия) – основа такого лечения. Они наиболее часто используются в этих целях в виде монотерапии и в сочетании с сердечными гликозидами, в том числе и при сердечной недостаточности. Использование антагонистов кальция в этих целях допустимо лишь при наличии строгих противопоказаний к назначению β-адреноблокаторов, а применение сердечных гликозидов в виде монотерапии (без β-адреноблокаторов) возможно только у пожилых пациентов с крайне низким уровнем двигательной активности. Сочетание негидропиридиновых антагонистов кальция и β-адреноблокаторов нежелательно, поскольку может привести к опасному взаимному потенцированию их отрицательного хронотропного и инотропного эффектов. Индивидуальный выбор доз этих препаратов должен быть ориентирован на целевые значения ЧСС: при полном отсутствии симптомов – не выше 110 в минуту в состоянии покоя; при наличии симптомов – не выше 80 в минуту в состоянии покоя и не выше 110 в минуту при физической нагрузке. Индивидуальный контроль эффективности и безопасности такого лечения (существует риск развития клинически значимой брадикардии, особенно в ночные часы) следует проводить с использованием Холтеровского мониторирования ЭКГ. У больных с высоким уровнем двигательной активности (преимущественно молодые пациенты) эффективность назначенной терапии должна оцениваться с использованием проб с физической нагрузкой на велоэргометре или тредмиле.

При неэффективности использования лекарственных средств, контролирующих частоту сердечного ритма (в том числе комбинаций нескольких препаратов), прибегают к **катетерной абляции АВ-узла** с одномоментной имплантацией искусственного водителя ритма сердца. Данный вид вмешательства обеспечивает высокоэффективный контроль желудочкового ритма у больных с ФП. Однако, являясь паллиативным вмешательством, после которого пациент навсегда становится зависимым от электрокардиостимулятора (ЭКС), абляция АВ-узла не должна рассматриваться в качестве равнозначной альтернативы медикаментозному контролю ритма. Этот метод лечения может быть применен лишь в тех случаях, когда при неэффективности медикаментозного контроля частоты не эффективно или невозможно лекарственное и немедикаментозное (см. ниже) противоаритмическое лечение. Выбор имплантируемого устройства после абляции АВ-узла (ЭКС, бивентрикулярный ЭКС или имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор)

определяется наличием и тяжестью основной кардиальной патологии, сократительной функцией ЛЖ, отсутствием или наличием сердечной недостаточности и степенью ее выраженности. Однако во всех этих случаях имплантируемое устройство должно иметь функцию частотно-адаптивной стимуляции желудочков.

Медикаментозная профилактика рецидивов ФП (пароксизмальной и персистирующей, после кардиоверсии) чаще используется при наличии ярко выраженных симптомов аритмии, которые плохо поддаются устранению средствами контроля частоты сердечных сокращений. Такая профилактика проводится путем регулярного длительного применения препаратов I класса (аллапинин, пропафенон, этализин и др.) и III класса (амиодарон, соталол, дронедазон). Дозы препаратов представлены в табл. 1.

Средства I класса противопоказаны больным со структурными заболеваниями сердца, со сниженной систолической функцией левого желудочка (фракция выброса левого желудочка 40% и менее), с любыми проявлениями сердечной недостаточности, а также при гипертрофии миокарда левого желудочка, превышающей 15 мм по данным Эхо-КГ. Те же ограничения, включая гипертрофию, распространяются на дронедазон. Дронедазон не должен применяться при персистирующей и хроническом течении ФП как средство длительного контроля частоты ритма желудочков.

Соталол не должен применяться при наличии выраженной гипертрофии миокарда, хронической сердечной недостаточности и почечной недостаточности. Единственным препаратом, разрешенным к применению с целью профилактики рецидивов ФП у больных недостаточностью кровообращения является амиодарон. В остальных случаях амиодарон не должен использоваться в качестве препарата первого выбора вследствие значительного количества несердечных побочных эффектов.

При неэффективности антиаритмической профилактической терапии как минимум одним препаратом I или III класса для лечения пароксизмальной ФП, сопровождающейся трудно переносимой или объективно тяжелой симптоматикой, в качестве альтернативы может быть использована **катетерная абляция**. В подавляющем большинстве случаев процедура абляции включает в себя изоляцию лёгочных вен, как основного триггерного фактора ФП, с использованием радиочастотных или криотермических воздействий. Если в процессе абляции лёгочных вен будут выявлены иные иницирующие факторы ФП (например НЖТ, экстрасистолия из полых вен и др.), катетерное вмешательство должно быть расширено и включать абляцию всех вновь выявленных триггеров ФП. В отличие от абляции других форм НЖТ, эффективность катетерной деструкции при пароксизмальной ФП не столь высока. Лишь 50-60% больных имеют стойкий синусовый ритм после однократной процедуры и около 70-80% пациентов - после повторных катетерных вмешательств. Наилучшая эффективность катетерной абляции регистрируется у лиц моложе 65 лет, без признаков органического поражения сердца, гипертонической болезни и апноэ сна, имеющих нормальный или незначительно увеличенный переднезадний размер левого предсердия (до 50 мм по ЭХОКГ). У этих пациентов катетерная абляция может рассматриваться в качестве первого этапа противоритмического лечения. При симптоматической персистирующей и длительно персистирующей ФП, как правило, требуется расширенное катетерное вмешательство, где помимо изоляции легочных вен проводится модификация субстрата аритмии в виде линейной и/или точечной абляции в

предсердиях. При этом эффективность катетерной абляции (включая повторные попытки) существенно ниже, чем при пароксизмальной ФП и составляет – около 40-50% для персистирующей ФП и 30-40%, для длительно персистирующей ФП.

Проведение катетерной абляции по поводу ФП сопряжено с высоким риском тяжелых и потенциально фатальных осложнений (до 5%), включая инсульт, тампонаду сердца, сосудистые осложнения, парез диафрагмального нерва, стенозы лёгочных вен, перикардит и предсердно-пищеводные фистулы. Кроме того, приблизительно у каждого шестого пациента по данным МРТ после абляции выявляются бессимптомные эмбологенные очаги в головном мозге. В связи с этим катетерная абляция ФП должна выполняться специалистами, имеющими достаточный опыт проведения подобных вмешательств, которые смогут своевременно диагностировать и корригировать возможные осложнения процедуры, а сама операция должна проводиться в специализированном медицинском центре на регулярной основе. Перед принятием решения об инвазивном вмешательстве пациент должен получить полную и достоверную информацию о пользе, рисках и альтернативных возможностях лечения ФП.

У больных, направляемых на хирургическое лечение сердечной патологии (замена клапанов, аортокоронарное шунтирование и др.), в качестве дополнительного вмешательства может выполняться **операция «Лабиринт»**, предполагающая хирургическую изоляцию лёгочных вен и фрагментацию миокарда обоих предсердий при помощи т.н. техники «разреза и шва», или **интраоперационная катетерная абляция** с использованием радиочастотных, криотермических или микроволновых воздействий. Хирургические методы лечения ФП позволяют обеспечивать более надёжный контроль ритма при персистирующей и длительно персистирующей ФП (в 70-90% случаев в отдаленной перспективе), по сравнению с рентгеноваскулярными катетерными вмешательствами. В то же время, интраоперационные катетерные вмешательства сопряжены с более высоким риском осложнений (до 6-10%).

### 1.4.3. Трепетание и фибрилляция предсердий при синдроме Вольфа-Паркинсона-Уайта

Наличие синдрома Вольфа-Паркинсона-Уайта (ВПУ) повышает вероятность возникновения у больных пароксизмов фибрилляции и трепетания предсердий. Кроме того, наличие дополнительного проводящего пути (ДПП) решающим образом сказывается на характере электрокардиографических и клинических проявлений этих аритмий.

#### 1.4.3.1. Патофизиология, диагностика, клинические проявления

У больных с синдромом ВПУ во время трепетания и фибрилляции предсердий проведение импульсов на желудочки происходит преимущественно по ДПП (пучку Кента или волокнам Махайма) и лишь частично - по нормальной проводящей системе сердца. В связи с этим при фибрилляции предсердий желудочковые комплексы всегда неритмичны, деформированы и расширены. В ряде случаев (особенно часто при наличии волокон Махайма) может отмечаться различная выраженность предвозбуждения желудочков: после коротких RR интервалов отмечается большее расширение и деформация комплексов QRS, чем после длительных RR интервалов. При трепетании предсердий ритм желудочков может быть правильным или неправильным в зависимости от кратности

**Рис.19. Фибрилляция предсердий у больного с синдромом ВПУ с проведением по п. Кента.  
Частота сокращений желудочков 160-300 в минуту**



проведения по ДПП. При трепетании предсердий с проведением на желудочки по ДПП 1:1 – 2:1, как правило, имеет место идентичная активация желудочков, проявляющаяся мноморфными деформированными, уширенными комплексами QRS. При сохраняющейся постоянной кратности предсердно-желудочкового проведения возникает электрокардиографическая картина, требующая проведения дифференциального диагноза с классической мноморфной желудочковой тахикардией.

У больных с синдромом ВПУ дополнительные пути проведения не только влияют на конфигурацию комплексов QRS, но и создают дополнительные возможности для проникновения предсердных импульсов на желудочки. Ритм желудочков во время трепетания и фибрилляции предсердий у больных с синдромом ВПУ определяется функциональными свойствами аномального пути: чем короче эффективный рефрактерный период пучка Кента, тем выше частота ритма желудочков, которая может достигать 300 и более в минуту (рис. 19). У пациентов с трепетанием предсердий могут наблюдаться периоды АВ-проведения 1:1 через ДПП. Известны случаи трансформации фибрилляции предсердий в фибрилляцию желудочков, что является основным механизмом внезапной смерти у больных с синдромом ВПУ.

Пароксизмы трепетания и фибрилляции предсердий при синдроме ВПУ имеют крайне тяжелые клинические проявления. Они часто протекают с коллапсами, обмороками, клинической картиной остановки кровообращения, что требует проведения экстренных реанимационных мероприятий.

#### 1.4.3.2. Лечение

Больные с синдромом ВПУ нередко страдают как пароксизмами фибрилляции предсердий, так и приступами ПОРТ. Верапамил и дигоксин, использование которых может быть эффективным в отношении ПОРТ, должны быть исключены

из применения у пациентов с синдромом ВПУ при наличии пароксизмов фибрилляции или трепетания предсердий. Эти препараты существенно укорачивают эффективный рефрактерный период ДПП, что, как было представлено выше, способствует опасному и даже фатальному нарастанию частоты ритма желудочков во время предсердных тахикардий. Кроме того, у этих больных не должен применяться аденозин, который способен инициировать фибрилляцию предсердий с проведением по ДПП. Методом выбора при лечении больных с синдромом ВПУ, страдающих фибрилляцией и трепетанием предсердий, является катетерная абляция ДПП. При невозможности проведения большой катетерной абляции ДПП показана длительная лекарственная терапия препаратами I класса, прежде всего IC класса (этацизин, пафенон) или III класса (соталол, амиодарон, дозы указаны в табл. 1).

### 1.5. Профилактика и реабилитация больных с наджелудочковыми нарушениями ритма сердца

Наджелудочковые нарушения ритма сердца, как таковые, за редким исключением (фибрилляция и/или трепетание предсердий у больных с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта) не относятся к угрожающим жизни аритмиям. Тем не менее, наличие наджелудочковых нарушений ритма сердца может быть одним из первых проявлений клинически значимых заболеваний сердечно-сосудистой системы, что требует проведения им комплекса диагностических исследований (амбулаторно или стационарно). Программа профилактических мероприятий и реабилитации больных с наджелудочковыми нарушениями ритма сердца прежде всего определяется тяжестью основного заболевания сердечно-сосудистой системы.

Большое значение имеет осознание больными важности ведения здорового образа жизни и модификации факторов



риска возникновения и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний (отказ от курения, злоупотребления алкоголем, поддержание умеренной физической активности, регулярное выполнение физических упражнений, контроль артериального давления при артериальной гипертонии, контроль уровня сахара крови при сахарном диабете, поддержание нормальной массы тела, лечение апноэ сна, гормональных нарушений, коррекция уровня электролитов крови и др.).

В целях профилактики сосудистых осложнений после процедуры катетерной аблации по поводу наджелудочковых нарушений ритма сердца, больным показано ограничение физических нагрузок в течение 1 недели. В случае отсутствия осложнений после вмешательства проведения специальных реабилитационных мероприятий не требуется. В случаях возникновения любых осложнений после катетерной аблации, в том числе отсроченных, рекомендована скорейшая госпитализация в специализированный кардиологический/кардиохирургический стационар для проведения необходимых лечебно-диагностических мероприятий.

## 1.6. Принципы диспансерного наблюдения больных с наджелудочковыми нарушениями ритма сердца

Больные с наджелудочковой экстрасистолией, наджелудочковыми тахикардиями, фибрилляцией и трепетанием предсердий, которым проводится профилактическая антиаритмическая или урежающая ритм терапия должны пожизненно наблюдаться у врача-кардиолога с периодичностью визитов к врачу не реже 2 раз в год, и дополнительно при ухудшении состояния.

В случаях проведения больным наджелудочковыми тахикардиями (кроме фибрилляции и трепетания предсердий) успешной катетерной аблации источника аритмии и при отсутствии осложнений, связанных с данной процедурой, больные не нуждаются в дальнейшем диспансерном наблюдении.

Больные фибрилляцией и трепетанием предсердий после неосложнённой катетерной аблации и хирургического лечения (операции «Лабиринт»/«мини-Лабиринт») должны проходить медицинские осмотры у врача-кардиолога / сердечно-сосудистого хирурга / специалиста по эндovasкулярной диагностике и лечению дважды в течение первых 6 месяцев наблюдения, далее - 1-2 раза в год.

Больные наджелудочковыми тахикардиями после осложнённой катетерной аблации или хирургического вмешательства требуют более тщательного диспансерного наблюдения у врача-кардиолога / сердечно-сосудистого хирурга / специалиста по эндovasкулярной диагностике и лечению, кратность которого определяется характером осложнения.

Обследование больных с наджелудочковыми нарушениями ритма сердца во время планового амбулаторного визита к врачу должно включать в себя проведение ЭКГ в 12 отведениях, а также контроль общего и биохимического анализов крови. Целесообразно проведение больным суточного/много-суточного мониторирования ЭКГ, ЭХОКГ, а также анализа крови на гормоны щитовидной железы не реже 1 раза в год.

При ухудшении состояния (в случае рецидивирования симптомов аритмии, ухудшения переносимости хронически существующих аритмий, при снижении работоспособности/переносимости физических нагрузок, а также в случаях выявления признаков прогрессирования основного заболевания сердечно-сосудистой системы на фоне проводимого лечения)

больным показана внеочередная консультация врача-кардиолога для решения вопроса о целесообразности госпитализации в специализированный кардиологический / кардио-хирургический стационар для проведения обследования и лечения.

## 1.7. Антитромботическая терапия у больных с фибрилляцией предсердий

Раздел составлен на основе рекомендаций по диагностике и лечению фибрилляции предсердий Европейского общества кардиологов 2010 и 2012 гг., Российских рекомендаций (РКО, ВНОА и АССХ) 2012 г.

### 1.7.1. Стратификация риска инсульта и тромбозмобилий

Фибрилляция предсердий (ФП) — самая распространенная форма нарушений ритма сердца, наиболее грозным осложнением, которой являются тромбозмобилические осложнения (ТЭ), среди которых в 91% случаев встречается ишемический инсульт (ИИ) кардиоэмболического происхождения. Если объединить всех больных ФП, то риск ИИ/ТЭ у них увеличен в 7 раз по сравнению с лицами той же возрастной группы, имеющих синусовый ритм. В наибольшей степени (в 17,6 раза) риск инсульта и тромбозмобилий повышен у больных с ФП и поражением клапанного аппарата сердца, но и у больных с ФП без поражения клапанного аппарата сердца (в дальнейшем не клапанная ФП) риск инсульта и СЭ увеличен в 5,6 раза. Ишемический инсульт представляет собой не только медицинскую, но и социальную проблему, так как часто приводит к смерти или стойко.

#### 1.7.1.1. Существующие подходы к оценке риска инсульта

Для адекватной профилактики тромбозмобилий у больного ФП чрезвычайно важно правильно оценить риск тромбозмобилического осложнения. Выявление клинических показателей, связанных с риском инсульта, способствовало разработке шкал по оценке риска его развития. Наиболее простой и удобной для практикующих врачей долгое время была шкала CHADS<sub>2</sub> (Cardiac failure, Hypertension, Age, Diabetes, Stroke (doubled)), в основе которой лежит бальная оценка факторов риска. За наличие каждого фактора риска присваиваются баллы, «стоимость» хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертонии, возраста в 75 лет и старше и сахарного диабета оценивалась в 1 балл, а наличие ишемического инсульта или преходящего нарушения мозгового кровообращения в анамнезе в 2 балла. Пользуясь данной схемой стратификации риска легко подсчитать конкретную сумму баллов у каждого больного и определить риск инсульта. Сумма баллов равная двум и выше указывала на высокий риск инсульта и СЭ и необходимость назначения антикоагулянтов.

Несмотря на простоту и удобство шкалы CHADS<sub>2</sub> очевидно, что она не включает целый ряд распространенных ФП, ассоциированных с инсультом, таких как атеросклеротическое поражение сосудов, возраст ≥65 лет, женский пол, отдельное выделение возраста старше 75 лет. Очевидно, что у многих пациентов, попадающих в группу «низкого риска» по шкале CHADS<sub>2</sub> (сумма баллов = 0), реальная частота инсульта существенно выше и сумма в «0» баллов по шкале CHADS<sub>2</sub> не позволяет достоверно выявлять пациентов с ФП и «истинно низким риском». Поэтому в 2010 году шкалу CHADS<sub>2</sub> модифицировали, добавив в неё ряд новых ФП инсульта. Новая шка-

**Таблица 4. Факторы риска тромбозмболических осложнений у больных ФП и их значимость в баллах**

Факторы риска	Баллы
ХСН/дисфункция ЛЖ	1
Артериальная гипертония	1
Возраст $\geq 75$ лет	2
Диабет	1
ИИ/ТИА/ТЭ в анамнезе	2
Сосудистое заболевание (ИМ в анамнезе, АПАНК, АВ в аорте)	1
Возраст 65-74 годах	1
Женский пол	1
Максимально возможное количество баллов	9

ла оценки риска инсульта получила название CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc и представлена в табл. 4.

Результаты проверки шкалы CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc в многочисленных когортах больных свидетельствуют о том, что с её помощью лучше выявляются пациенты с ФП из группы “истинно низкого риска” и не хуже (а возможно и лучше), чем с помощью шкалы CHADS<sub>2</sub>, идентифицируются пациенты с высоким риском инсульта и ТЭ.

Следует подчеркнуть, что существуют и другие показатели, ассоциированные с высоким риском инсульта и СЭ у больных с ФП (систолическая дисфункция ЛЖ среднетяжёлой степени по данным двухмерной ЭХО-кардиографии, а также определяемые с помощью чреспищеводной ЭХО-кардиографии: тромбоз ЛП и ушка ЛП, осложнённые бляшки в аорте, высокая степень спонтанного эхоконтрастирования, скорости кровотока  $\leq 20$  см/сек в ушке ЛП).

### 1.7.1.2. Оценка риска кровотечений

Основной проблемой в длительной антитромботической терапии являются геморрагические осложнения, которые могут свести на нет все преимущества от антикоагулянтов у больных с ФП. Поэтому при принятии решения о профилактике тромбозмболических осложнений необходимо оценить соотношение рисков инсульта и крупных кровотечений, особенно внутримозговых, являющихся наиболее опасными осложнениями антикоагулянтной терапии, способными вызвать инвалидность и даже смерть пациента.

Для оценки риска кровотечений у больных ФП эксперты предлагают использовать шкалу HAS-BLED (табл. 5), так как она была проверена в нескольких независимых когортах и продемонстрировала неплохую корреляцию с риском внутримозговых кровотечений.

Оценка риска кровотечений рекомендуется у всех больных ФП перед началом антикоагулянтной терапии. Сумма баллов по шкале HAS-BLED  $\geq 3$  указывает на высокий риск кровотечений, но не означает, что нужно отказаться от антикоагулянтной терапии. Подобные пациенты требуют выбора более безопасного антикоагулянта и пристального контроля за потенциальными источниками кровотечений.

### 1.7.2. Антитромботические препараты

Многочисленные клинические исследования убедительно подтвердили эффективность антитромботической терапии у больных с ФП. В настоящее время основными антитромботическими препаратами для профилактики инсульта и системных эмболий у больных ФП являются пероральные антикоагулян-

ты. К ним относятся антагонисты витамина К и новые пероральные антикоагулянты - пероральный ингибитор тромбина - дабигатрана этаксилакт (далее для краткости дабигатран) и ингибиторы X фактора (апиксабан, ривароксабан, эдоксабан).

#### 1.7.2.1. Антитромбоцитарные препараты (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел)

Эффективность ацетилсалициловой кислоты (аспирина) в профилактике инсульта невысока, при этом риск крупных (и внутримозговых) кровотечений на фоне приема аспирина существенно не отличается от риска геморрагий при использовании пероральных антикоагулянтов, особенно у пожилых пациентов.

Применение комбинации двух антитромбоцитарных препаратов (ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела) в соответствии с современными рекомендациями ограничено группой больных, которые в силу разных обстоятельств отказываются принимать любые пероральные антикоагулянты (АВК и новые пероральные антикоагулянты).

#### 1.7.2.2. Антагонисты витамина К

Согласно принципам доказательной медицины, одними из основных препаратов для профилактики инсульта и системных тромбозмболий при ФП являются антагонисты витамина К (АВК). Мета-анализ 6 исследований, включивший 2900 больных ФП, выявил снижение относительного риска инсульта на 61% при использовании варфарина. Частота геморрагий в группе варфарина составляла 0,3% в год против 0,1% за год в группе плацебо.

Целесообразность использования антагонистов витамина К (АВК) следует рассматривать у больных с ФП при наличии, по меньшей мере, одного фактора риска тромбозмболических осложнений. При принятии решения о назначении АВК следует осуществить тщательный поиск возможных противопоказаний и учесть предпочтения больного.

Из антагонистов витамина К предпочтение следует отдать производным кумарина (варфарин, аценокумарол), которые по сравнению с производными индандиона имеют преимущества в фармакокинетике, обеспечивая предсказуемый и более стабильный антикоагуляционный эффект при длительном приеме. Производные индандиона (фениндион) рассматривают лишь как альтернативный препарат при непереносимости или недоступности препаратов кумаринового ряда.

Назначение любого антагониста витамина К требует обязательного контроля международного нормализованного отношения (МНО) как во время подбора индивидуальной дозы

Таблица 5. Индекс риска кровотечений HAS-BLEED

Буква*	Клиническая характеристика <sup>#</sup>	Число баллов
H	Гипертония	1
A	Нарушение функции печени или почек (по 1 баллу)	1 или 2
S	Инсульт	1
B	Кровотечение	1
L	Лабильное МНО	1
E	Возраст >65 лет	1
D	Лекарства или алкоголь (по 1 баллу)	1 или 2
		Максимум 9 баллов

\* Первые буквы английских названий

<sup>#</sup> «H» - Гипертония – систолическое АД >160 мм рт. ст.,

«A» - нарушение функции почек или печени: диализ, трансплантация почки или сывороточный креатинин  $\geq 200$  ммоль/л; хроническое заболевание печени (например, цирроз) или биохимические признаки серьезного поражения печени (например, уровень билирубина по крайней мере в 2 раза выше верхней границы нормы в сочетании с повышением активности АСТ/АЛТ/щелочной фосфатазы более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы и т.д.),

«S» - инсульт в анамнезе;

«B» – кровотечение в анамнезе и/или предрасположенность к кровотечению, например, геморрагический диатез, анемия и т.д.,

«L» - лабильное МНО – нестабильное/высокое МНО или <60% измерений МНО в пределах целевого диапазона,

«E» - возраст старше 65 лет,

«D» - лекарства/алкоголь – сопутствующий прием антитромбоцитарных, нестероидных противовоспалительных препараты, или злоупотребление алкоголем.

препарата, так и на протяжении всего периода лечения. В настоящее время уровень антикоагуляции при применении антагонистов витамина К оценивают на основании расчёта МНО. Для профилактики инсульта и системных тромбоэмболий у больных с ФП без поражения клапанов сердца целевое МНО равно 2,5 (терапевтический диапазон от 2,0 до 3,0). При этом диапазоне обеспечивается оптимальный баланс между эффективностью и безопасностью лечения.

Стандартный алгоритм подбора терапии варфарина требует назначения насыщающей дозы с дальнейшим титрованием ее под контролем МНО до определения индивидуальной поддерживающей. Стартовая насыщающая доза составляет 5 - 7,5 мг.

Меньшая насыщающая доза варфарина (менее 5 мг) может быть рекомендована больным старше 70-ти лет, имеющим сниженную массу тела и содержание белка сыворотки крови, а также при явлениях печеночной или почечной недостаточности, нарушении функции щитовидной железы, сопутствующей терапии амиодароном и в раннем послеоперационном периоде. Профилактика инсульта с помощью АВК считается эффективной, если процент измерений МНО, попавших в терапевтический диапазон у каждого больного, превышает 60%. Терапевтические значения МНО должны достигаться у всех пациентов, включая лиц пожилого возраста.

Чувствительность пациента к варфарину зависит от фармакогенетических особенностей, в частности от носительства полиморфизмов генов цитохрома P450 2C9 (CYP2C9), контролирующего метаболизм варфарина в печени и комплекса 1 витамин К эпиксид редуктазы (VKORC<sub>1</sub>) – молекулы-мишени антагонистов витамина К.

Носительство различных генотипов CYP2C9 и VKORC<sub>1</sub> оказывают влияние на потребность в суточной дозе варфарина, и ассоциируется с риском кровотечений. Носительство полиморфизмов, повышающих чувствительность пациента к варфари-

ну, нередко в европейской популяции, и они могут сочетаться.

Европейские эксперты считают, что рутинное генотипирование перед началом терапии варфарином не требуется, так как затраты на исследование фармакогенетики варфарина не окупаются у большинства больных. Однако, затраты могут быть оправданными у пациентов с высоким риском кровотечений, начинающих лечение антагонистами витамина К.

В феврале 2010 г. FDA в США сочла необходимым внести дополнение в инструкцию по применению варфарина, отражающее зависимость поддерживающих доз препарата от носительства полиморфизмов CYP2C9 и VKORC<sub>1</sub> (табл. 6). В случаях, когда у больного с ФП известны полиморфизмы CYP2C9 и VKORC<sub>1</sub>, для расчёта персональных насыщающей и поддерживающей доз варфарина можно использовать алгоритм B.F.Gage, размещённый на сайте [www.warfarindosing.org](http://www.warfarindosing.org).

Резистентность к варфарину (потребность 20 мг и более для поддержания терапевтических значений МНО) встречается редко (не более 1% от всех принимающих варфарин).

Самостоятельное мониторирование МНО с помощью специальных портативных анализаторов считается возможным, если пациент или тот, кто о нем заботится, в состоянии выполнить необходимые манипуляции. При этом важно пройти предварительное обучение у специалиста и оставаться в контакте с врачом, а приборы для самостоятельного мониторирования МНО должны быть качественными и откалиброванными.

### 1.7.2.3. Новые пероральные антикоагулянты

Новые пероральные антикоагулянты (НПАКГ) делятся на два класса: прямые ингибиторы тромбина (дабигатран этаксилат) и прямые ингибиторы фактора Ха (ривароксабан, апиксабан, эдоксабан). В отличие от антагонистов витамина К, уменьшающих образование нескольких витамин К-зависимых



**Таблица 6. Рекомендации FDA по величинам поддерживающих доз варфарина в зависимости от носительства полиморфизмов CYP2C9 и VKORC<sub>1</sub>**

VKORC <sub>1</sub>	CYP2C9					
	*1/*1	*1/*2	*1/*3	*2/*2	*2/*3	*3/*3
GG	5-7 мг	5-7 мг	3-4 мг	3-4 мг	3-4 мг	0,5-2,0 мг
GA	5-7 мг	3-4 мг	3-4 мг	3-4 мг	0,5-2,0 мг	0,5-2,0 мг
AA	3-4 мг	3-4 мг	0,5-2,0 мг	0,5-2,0 мг	0,5-2,0 мг	0,5-2,0 мг

факторов свертывания крови (факторы II, VII, IX и X), НПАКГ селективно ингибируют тромбин или Ха факторы свертывания крови.

Новые пероральные антикоагулянты представляют собой альтернативу антагонистам витамина К для профилактики тромбоэмболических осложнений у больных с ФП неклапанного генеза. Несмотря на наличие у НОАК определенных преимуществ (предсказуемый антикоагулянтный эффект без необходимости постоянного контроля за показателями свертываемости крови, меньшая степень взаимодействия с лекарственными препаратами и пищевыми продуктами, более короткий период выведения, лучшее соотношение эффективности и безопасности), их правильное применение в повседневной практике требует ряда новых подходов.

При выборе перорального антикоагулянта надо учитывать следующие факты:

1. Пациенты с ФП, вошедшие в исследования с новыми пероральными антикоагулянтами, различались по риску инсульта, определяемого по шкале CHADS<sup>2</sup>. При этом в исследовании с ривароксабаном риск инсульта оказался выше (средний балл по шкале CHADS<sup>2</sup> составил 3,5), чем в исследованиях с аписабаном и дабигатрана этексилатом (средний балл по шкале в обоих случаях составлял 2,1).

2. По эффективности в отношении снижения совокупной частоты инсульта и артериальных тромбоэмболий аписабан и дабигатрана этексилат в дозе 150 мг 2 раза/сут превосходят варфарин, а эффективность дабигатрана этексилата в дозе 110 мг 2 раза/сут и ривароксабана сравнима с варфарином.

3. Преимущество перед варфарином в отношении снижения относительный риск ишемического инсульта/инсульта неуточненной этиологии отмечено только у дабигатрана этексилата в дозе 150 мг 2 раза/сут.

4. При учете совокупной частоты крупных кровотечений безопасность дабигатрана этексилата в дозе 150 мг 2 раза/сут и ривароксабана сравнима с варфарином, а аписабана и дабигатрана в дозе 110 мг 2 раза/сут имеет преимущество перед варфарином.

5. При сравнении с варфарином использование обеих доз дабигатрана, ривароксабана и аписабана сопряжено с более низким относительным риском геморрагического инсульта и внутричерепных кровотечений; наряду с этим при использовании дабигатрана этексилата в дозе 150 мг 2 раза/сут и ривароксабана повышается относительный риск крупных кровотечений из желудочно-кишечного тракта.

Перед назначением НПОАК у больного с ФП необходимо оценить соотношение пользы и риска от назначения антикоагулянтной терапии, а затем выбрать конкретный антикоагулянт, основываясь на имеющихся показаниях к его применению, а также с учетом предпочтений пациента. При выборе НПОАК важно учитывать клиническое состояние пациента, прием сопутствующих медикаментозных препаратов,

некоторые из которых не могут быть использованы из-за неблагоприятного взаимодействия с НПОАК. Нерешен вопрос о возможности применения новых пероральных антикоагулянтов у очень пожилых пациентов с многочисленными сопутствующими заболеваниями, принимающих различные лекарственные средства, плохо соблюдающих режим лечения, а также у больных с тяжелой почечной недостаточностью (т.к. подобные больные не включались в исследования с НПАКГ). Данных, указывающих на преимущества одного НПАКГ над другим нет, так как препараты напрямую не сравнивались. Тем не менее, некоторые особенности каждого из трёх новых антикоагулянтов, а также их эффективность в сравнении с варфарином следует учитывать при выборе оптимального для конкретного больного антикоагулянта.

#### 1.7.2.4. Практические соображения и контроль за безопасностью при лечении новыми пероральными антикоагулянтами

Биодоступность и фармакокинетика дабигатрана и аписабана не зависят от приёма пищи. В тоже время биодоступность ривароксабана увеличивается на 39% при приёме во время еды, поэтому данный препарат рекомендуется принимать вместе с пищей.

Все НПОАКГ в той или иной степени выводятся почками (дабигатран до 80%, аписабан и ривароксабан соответственно до 27% и 35%), поэтому всем пациентам, принимающим НПОАК, показан регулярный контроль функции почек. Для больных с нормальной функцией почек (КлКр  $\geq$ 80 мл/мин) или легкой почечной недостаточностью (КлКр 50-79 мл/мин) клиренс креатинина следует определять 1 раз в год. У пациентов с умеренной почечной недостаточностью (КлКр 30-49 мл/мин) клиренс креатинина следует определять 2-3 раза в год.

Взаимодействия новых НПОАКГ с часто применяемыми лекарственными препаратами представлены в таблице 7.

Новые пероральные антикоагулянты, в отличие от АВК, не требуют подбора дозы по результатам специфических коагуляционных тестов. Неспецифические коагуляционные тесты можно использовать для проверки наличия антикоагулянтного действия (но не его выраженности). Эти тесты не следует использовать для коррекции дозы новых пероральных антикоагулянтов. Значения показателей коагулограммы, при которых увеличивается риск кровотечений, приведены в табл. 8.

#### 1.7.2.5. Смена пероральных антикоагулянтов

При переходе с приема одного перорального антикоагулянта на другой крайне важно сохранить адекватную степень антикоагуляции при минимальном риске геморрагических осложнений.

При переходе с антагонистов витамина К на НПОАК, прием последних может быть начат, как только величина МНО станет ниже 2,0, поскольку все эти препараты характеризуются бы-

Таблица 7 Лекарственные взаимодействия и выбор дозы НПОАКГ

Препарат	Дабигатран	Ривароксабан	Апиксабан
Аторвастатин	+ 18%	Не влияет	Данных нет
Дигоксин	Не влияет	Не влияет	Данных нет
Верапамил	+ 12 - 180%	Минимальный эффект (использовать с осторожностью при клиренсе креатинина 15 – 50 мл/мин)	Данных нет
Дилтиазем	Не влияет	Минимальный эффект (использовать с осторожностью при клиренсе креатинина 15 – 50 мл/мин)	+ 40%
Хинидин	+ 50%	+ 50%	Данных нет
Амиодарон	+ 12 - 60%	Минимальный эффект (использовать с осторожностью при клиренсе креатинина 15 – 50 мл/мин)	Данных нет
Дронедарон	+ 70 - 100%	Данных нет	Данных нет
Кетоконазол, Итраконазол, Вориконазол	+ 140 – 150%	До + 160%	+ 100%
Флюконазол	Данных нет	+ 42% (при систематическом применении)	Данных нет
Циклоспорин Такролимус	Данных нет (фармакокинетические предположения)		Данных нет
Кларитромицин, Эритромицин	+ 15 – 20%	+ 50%	Данных нет
Ингибиторы протеаз (ритонавир)	Данных нет (фармакокинетические предположения)	До + 153%	Значительное увеличение
Римфампицин, Карбамазепин, Фенитоин, Фенобарбитал	- 66%	До – 50%	- 54%
Антациды ингибиторы протонной помпы, H <sub>2</sub> рецепторов)	- 12- 30%	Не влияет	Данных нет

*Примечание:*  
 белый цвет – изменение дозы не требуется;  
 красный цвет – применение противопоказано;  
 оранжевый цвет – рекомендуется снижение дозы (дабигатран со 150 мг х 2 раза в день до 110 мг х 2 раза в день, для ривароксабана с 20 мг х 1 раз в день до 15 мг х 1 раз в день, для апиксабана с 5 мг х 2 раза в день до 2,5 мг х 2 раза в день);  
 желтый цвет – возможно снижение дозы, если имеются такие дополнительные факторы риска кровотечений, как нарушение функции почек, возраст старше 75 лет, вес ниже 60 кг

Таблица 8. Динамика показателей коагулограммы при терапии новыми пероральными антикоагулянтами

НЕ МОЖЕТ БЫТЬ ИСПОЛЬЗОВАНО /ДАННЫЕ О ВЛИЯНИИ ОТСУТСТВУЮТ			
	Дабигатран 150мг х2р/д	Ривароксабан®	Апиксабан
	Протромбиновое время Антитела к фактору Ха (хромогенные анализы)	АЧТВ, Гемоклот (тромбиновое время в разведении) МНО, этакриновое время	АЧТВ, Гемоклот (тромбиновое время в разведении), протромбиновое время, МНО, этакриновое время Антитела к фактору Ха (хромогенные анализы)
МОЖЕТ БЫТЬ ИСПОЛЬЗОВАНО			
Дабигатран 150мг х2р/д		Ривароксабан®	
АЧТВ		Определение протромбинового времени с использованием набора Neoplastin®	
Ожидаемый уровень через 2 часа после приема - ↑ в 2 раза от исходного уровня. Ожидаемый уровень через 6-12 часов после приема - ↑ в 1,5 раза от исходного уровня.	Величина показателя, при котором увеличивается риск кровотечений - более 80 секунд (более чем в 2 раза от исходного уровня).	Ожидаемый уровень для больных с ФП на пике концентрации (через 2-4 часа после приема) составляет 14-40 сек после приема 20 мг, и 10-50 сек у пациентов с ХПН, принимающих 15 мг в сутки	
Гемоклот (тромбиновое время в разведении) Величина показателя, при котором увеличивается риск кровотечений > 65 сек или >200 нм/мл.		Отражает приблизительную количественную оценку присутствия препарата в плазме крови*	
Этакриновое время		Антитела к фактору Ха (хромогенные анализы) Количественный анализ: данные по пороговым значениям для кровотечений и тромбозов отсутствуют	
Ожидаемый уровень через 2 часа после приема - ↑ в 3 раза от исходного уровня	Величина показателя, при котором увеличивается риск кровотечений - > чем в 3 раза от исходного уровня		

\*-увеличение протромбинового времени возможно указывает на повышенный риск кровотечений (EHRA Practical Guide 2013, Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ, 2014г)  
ФП - фибрилляция предсердий  
ХПН – хроническая почечная недостаточность.

стрым наступлением антикоагулянтного эффекта (подробно см. в Инструкции по применению препарата). Если величина МНО составляет 2,0-2,5, начать прием НПОАКГ лучше на следующий день. Если МНО более 2,5 целесообразно повторить его определение через 36-42 часа (для варфарина), после чего принимать решение о назначении НПОАКГ.

Благодаря медленному наступлению действия антагонистов витамина К, **переход с приема НПОАКГ на антагонисты витамина К** может занять 5-10 дней. При этом в течение определенного периода времени, необходимого для достижения терапевтического диапазона МНО, НПОАКГ принимаются одновременно с антагонистами витамина К. Поскольку НПОАКГ могут оказывать определенное влияние на величину МНО (особенно блокаторы Ха фактора ривароксабан и апиксабан), в период их совместного приема крайне важно с практической точки зрения чтобы: а) изменение МНО осуществлялось непосредственно перед очередным приемом НПОАКГ; б) повторное определение МНО должно осуществляться через 24 часа после последнего приема НПОАКГ (т.е. только на фоне действия антагониста витамина К). Также рекомендуется тщательно

мониторировать МНО в течение первого месяца после перехода с НПОАКГ на антагонисты витамина К, до тех пор, пока не будут получены стабильные терапевтические значения МНО (2,0-3,0) на протяжении трех последовательных определений.

**Переход с приема одного НПОАКГ на другой** может быть осуществлен путём замены одного препарата на другой во время очередного приёма.

**Переход с терапии нефракционированным гепарином на прием НПОАКГ** может быть осуществлен сразу после прекращения внутривенной инфузии нефракционированного гепарина, период полувыведения которого составляет 2 часа.

**Переход с низкомолекулярных гепаринов на НПОАКГ** – вместо очередной инъекции принимается НПОАКГ.

### 1.7.2.6.Рекомендации по профилактике тромбозмболических осложнений при неклапанной ФП — общие положения

- Анти тромботическая терапия с целью профилактики тромбозмболических осложнений рекомендуется всем пациентам с ФП, кроме групп низкого риска (мужчины и женщины в возрасте <65



лет с изолированной ФП), или при наличии противопоказаний.

- Выбор антитромботической терапии основывается на абсолютных рисках инсульта/тромбоэмболии и кровотечения, а также совокупного клинического преимущества для данного пациента.

- Для оценки риска инсульта/ТЭ у больных с неклапанной ФП рекомендуется использовать шкалу CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc.

- Пациентам с суммой баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc равной 0 (включая женщин моложе 65 лет с изолированной ФП), имеющим низкий риск инсульта/ТЭ, антитромботическая терапия не показана. Женщины в возрасте менее 65 лет с изолированной ФП (но с количеством баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc = 1 за счет женского пола) как правило, имеют низкий риск инсульта. В этих случаях возможно не назначение антитромботической терапии.

- Пациентам с количеством баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≥2, при отсутствии противопоказаний, рекомендуется терапия пероральными антикоагулянтами. В качестве пероральных антикоагулянтов может быть использован или антагонист витамина К (например, варфарин) в подобранной дозе (МНО 2-3), или прямой ингибитор тромбина (дабигатран), или один из пероральных ингибиторов Ха фактора (апиксабан или ривароксабан).

- Пациентам с количеством баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc = 1 после оценки риска кровотечения и с учётом предпочтений пациента следует рассмотреть назначение пероральных антикоагулянтов. В качестве пероральных антикоагулянтов может быть использован или антагонист витамина К (варфарин) в подобранной дозе (МНО 2-3), или прямой ингибитор тромбина (дабигатран), или один из пероральных ингибиторов фактора Ха (апиксабан или ривароксабан).

- Показания к проведению антитромботической терапии определяются не формой ФП (пароксизмальная, персистирующая или постоянная), а зависят от имеющегося количества ФР инсульта /ТЭ, которые определяются с помощью шкалы CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. Поэтому антитромботическая терапия у больных с трепетанием предсердий и у больных с пароксизмальной или персистирующей формами ФП, проводится по тем же правилам, что и у больных с постоянной формой ФП.

- У больных ФП и механическими протезами клапанов сердца следует использовать только антагонисты витамина К (например, варфарин); целевое МНО определяется типом протеза и его локализацией. При протезах митрального клапана целевое МНО должно быть не менее 2,5; аортального – не менее 2,0.

- Во время длительной антитромботической терапии соотношение пользы и риска от назначения пероральных антикоагулянтов должны регулярно пересматриваться, также как и необходимость продолжения лечения.

### 1.7.2.7. Рекомендации по применению новых пероральных антикоагулянтов для профилактики тромбоэмболических осложнений у больных с фибрилляцией предсердий

- По сравнению с варфарином апиксабан, дабигатран этексилат и ривароксабан обладают большим удобством применения, не менее эффективны, чем варфарин, в предупреждении инсульта и тромбоэмболических осложнений, способствуют снижению риска геморрагического инсульта и внутричерепных кровотечений и, как минимум, сопоставимы с варфарином по частоте крупных кровотечений.

- Если пациенту с ФП рекомендуется прием пероральных антикоагулянтов, но антагонисты витамина К в подобранной дозе (МНО 2-3) нельзя использовать из-за трудностей поддержания терапевтического уровня антикоагуляции, побочных эффектов антагонистов витамина К или невозможности контролировать МНО, рекомендуется один из новых пероральных антикоагулянтов: прямой ингибитор тромбина (дабигатран); или один из пероральных ингибиторов фактора Ха (апиксабан или ривароксабан).

- **Дабигатрана этексилат** может использоваться как альтернативный варфарину антикоагулянт для профилактики инсульта и артериальных тромбозов у больных с ФП и дополнительными факторами риска этих осложнений при условии отсутствия гемодинамически значимых пороков или протезов клапанов сердца, тяжёлой почечной недостаточности (клиренс креатинина <30 мл/мин), заболеваний печени со снижением образования факторов свёртывания крови, а также инсульта в предшествующие 14 дней или инсульта с большим очагом поражения в предшествующие 6 месяцев. При выборе дозировки дабигатрана следует учитывать, что доза 150 мг 2 раза в день предпочтительнее дозы 110 мг x 2 раза в день: она эффективнее варфарина в отношении снижения риска инсульта и артериальных тромбозов при одинаковом риске крупных кровотечений, а доза 110 мг 2 раза в день сравнима по эффективности с варфарином, но безопаснее в отношении риска крупных кровотечений:

- Доза дабигатрана этексилата 110 мг 2 раза в сутки рекомендуется в следующих ситуациях:

- пожилые пациенты, возраст ≥ 80 лет;

- одновременный прием препаратов, вступающих в лекарственное взаимодействие (например, верапамила, амиодарона);

- высокий риск кровотечения (количество баллов по шкале HAS-BLED ≥3);

- умеренная почечная недостаточность (клиренс креатинина 30-49 мл/мин).

- **Ривароксабан** может использоваться как альтернативный варфарину антикоагулянт для профилактики инсульта и артериальных тромбозов у больных с ФП и дополнительными факторами риска этих осложнений при условии отсутствия гемодинамически значимого митрального стеноза или протезов клапанов сердца, тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина <15 мл/мин), заболеваний печени со снижением образования факторов свертывания крови, а также инвалидизирующего инсульта в ближайшие 3 месяца, не инвалидизирующего инсульта в ближайшие 2 недели или транзиторной ишемической атаки в ближайшие 3 суток.

- В случаях, когда рассматривается применение ривароксабана, у большинства больных доза 20 мг ежедневно предпочтительнее дозы 15 мг ежедневно. Доза 15 мг ежедневно рекомендуется в следующих ситуациях:

- высокий риск кровотечения (количество баллов по шкале HAS-BLED ≥3);

- умеренная почечная недостаточность (клиренс креатинина 30-49 мл/мин).

- **Апиксабан** может использоваться как альтернативный варфарину антикоагулянт для профилактики инсульта и артериальных тромбозов у больных с ФП и дополнительными факторами риска этих осложнений при условии отсутствия гемодинамически значимого митрального стеноза или протезов клапанов сердца, тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина <15 мл/мин), заболеваний печени со

снижением образования факторов свертывания крови, а также геморрагического инсульта в анамнезе или ишемического инсульта в ближайшую неделю.

- В случаях, когда рассматривается применение апискабана, у большинства больных доза 5 мг x 2 раза в день предпочтительнее дозы 2,5 мг x 2 разав день. Доза 2,5 мг x 2 раза в день рекомендуется в следующих ситуациях:

- высокий риск кровотечения (количество баллов по шкале HAS-BLED  $\geq 3$ );

- умеренная почечная недостаточность (клиренс креатинина 30–49 мл/мин).

- При назначении любого нового перорального антикоагулянта рекомендуется предварительно оценить функцию почек (по величине клиренса креатинина). В дальнейшем клиренс креатинина на фоне терапии новым пероральным антикоагулянтом следует определять ежегодно, а у пациентов с умеренной почечной недостаточностью 2–3 раза в год.

- Новые пероральные антикоагулянты (дабигатран, ривароксабан и апискабан) не рекомендуются у больных с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 30 мл/мин для дабигатрана и менее 15 мл/мин для ривароксабана и апискабана). Однако, в исследовании, послужившем доказательной базой эффективности и безопасности ривароксабана у больных с ФП, клиренс креатинина менее 30 мл/мин был критерием исключения. Величина клиренса креатина менее 25 мл/мин была критерием исключения для больных, включаемых в исследование по изучению эффективности и безопасности апискабана у больных ФП.

### 1.7.2.8. Особые ситуации

#### 1.7.2.8.1. Периоперационная антикоагуляция

У больных с ФП, получающих АВК, перед операцией или инвазивным вмешательством следует на время прервать лечение пероральными антикоагулянтами. При решении вопроса о времени отмены приема пероральных антикоагулянтов перед операцией и времени возобновления их приема после вмешательства, необходимо учитывать как клиническое состояние пациента (в первую очередь, риск тромбозмболических осложнений, а также функцию почек, наличие кровотечений в анамнезе, прием сопутствующих лекарственных препаратов), так и характер хирургического вмешательства.

#### 1.7.2.8.1.1. Периоперационная антикоагуляция у принимающих АВК

У каждого больного перед принятием решения о необходимости «терапии моста» (перехода с антагонистов витамина К на гепарин) необходимо сопоставить риск кровотечения во время хирургического вмешательства с риском инсульта или системных тромбозмболий, которые могут возникнуть при отмене антикоагулянтов.

В случае наличия у больного с ФП механического протеза клапана сердца или высокого риска тромбозмболических осложнений, при необходимости проведения хирургической или диагностической процедуры, сопряженной с риском кровотечения, следует рассмотреть возможность временного прекращения использования АВК с переходом на нефракционированный или низкомолекулярный гепарин в дозах, используемых при лечении венозного тромбоза («терапия моста»). «Терапия моста» показана, прежде всего, больным с протезами клапанов сердца (любой протез митрального клапана, аортальные протезы старых конструкций), с ревматиче-

ским поражением клапанов сердца, перенесшим инсульт или ТИА в ближайшие 3 мес. (при протезах клапанов — в ближайшие 6 мес.), сумме баллов по шкале CHADS<sub>2</sub> 5–6. После отмены антагониста витамина К следует дождаться значений МНО менее 2,0 после чего начать внутривенную инфузию НФГ или подкожные инъекции НФГ. Внутривенную инфузию НФГ следует прекратить за 4–6 часов до операции, а последнюю инъекцию НМГ сделать за 24 часа до операции. После операции введение парентеральных антикоагулянтов можно возобновить после обеспечения надежного гемостаза (оптимально в первые 12–24 часа после операции, но после крупных вмешательств и высоком риске кровотечений этот период можно увеличить до 48–72 часов). При отсутствии кровотечения следует возобновить и прием АВК в подобранной ранее дозе. Прекратить парентеральное введение антикоагулянтов можно не ранее, чем через 5 суток от возобновления приема АВК, и после того, как в двух последовательно взятых образцах крови пациента МНО достигнет нижней границы терапевтического диапазона (для большинства случаев — 2,0).

Ряд небольших инвазивных вмешательств (экстракция зубов, процедуры на каналах корня зуба, небольшие дерматологические операции, удаление катаракты) можно осуществлять, не отменяя антагонисты витамина К, при условии снижения МНО до нижней границы терапевтического диапазона и применения местных гемостатических средств.

Если у больного нет механических протезов клапанов сердца, он не соответствует критериям высокого риска тромбозмболических осложнений и нуждается в хирургической или диагностической процедуре, сопряженной с риском кровотечения, возможно временно отменить АВК с созданием субтерапевтической антикоагуляции на срок до 48 часов без перехода на гепарины. Вечером после операции, или на следующее утро, при условии адекватного гемостаза, лечение антагонистом витамина К следует возобновить в «обычной» для больного поддерживающей дозе, без использования нагрузочной дозы.

Для обеспечения адекватного снижения МНО перед операцией для больного, получающего варфарин, требуется 4–5 дней (т.к. период полувыведения препарата составляет 36–42 часа) и 2–3 дня для получающих аценокумарол (период полувыведения аценокумарола около 10 часов).

Если операцию или вмешательство приходится проводить на фоне повышенного МНО (>1,5), возможно назначение небольших доз витамина К1 (1–2 мг) внутрь, чтобы нормализовать МНО.

#### 1.7.2.8.1.2. Периоперационная антикоагуляция у принимающих НПОАКГ

В связи с быстрым началом и предсказуемым интервалом прекращения действия НПОАКГ не требуют «терапии моста».

У больных, принимающих НПОАКГ, по возможности следует отложить выполнение вмешательства на максимально возможный период времени (для НПОАК — на 12–24 часа). Если отложить вмешательство невозможно, то риск кровотечений значительно возрастает, и он должен быть сопоставлен со степенью экстренности самого вмешательства. В отдельных случаях, при наличии сомнений в прекращении антикоагулянтного эффекта НПОАКГ, можно использовать лабораторные тесты (АЧТВ или тромбиновое время в разведении для дабигатрана, или протромбиновое время и определение анти-Ха активности с хромогенными субстратами для риварокса-

**Таблица 9. Рекомендации по длительности периода отмены НПОАКГ при плановых хирургических вмешательствах**

Риск кровотечений	Дабигатран		Ривароксабан		Апиксабан	
	Низкий/ стандартный риск	Высокий риск кровотечения/ большая хирургия	Низкий/ стандартный риск	Высокий риск кровотечения/ большая хирургия	Низкий/ стандартный риск	Высокий риск кровотечения/ большая хирургия
КК ≥80 мл/мин	≥24 часа	≥48 часов	≥24 часов	≥48 часов	≥24 часов	≥48 часов
КК 50-80 мл/мин	≥36 часов	≥72 часов	≥24 часов	≥48 часов	≥24 часов	≥48 часов
КК 30-50 мл/мин	≥48 часов	≥96 часов	≥24 часов	≥48 часов	≥24 часов	≥48 часов
КК 15-30 мл/мин	Не показан	Не показан	≥36 часов*	≥48 часов*	≥36 часов**	≥48 часов**
КК ≥15 мл/мин			Не показан		Не показан	

\* - в исследование ROCKET-AF, изучавшее эффективность и безопасность ривароксабана для профилактики тромбоэмболий у больных с клапанной ФП больные с клиренсом креатинина < 30мл/мин не включались;

\*\* - в исследование ARISTOTLE, изучавшее эффективность и безопасность апиксабана для профилактики тромбоэмболий у больных с клапанной ФП больные с клиренсом креатинина < 25мл/мин не включались»

бана и апиксабана) (табл. 9). Подобная стратегия основана на здравом смысле, не изучалась в клинических исследованиях и не может быть рекомендована для рутинного применения.

Необходимая длительность периода отмены НПОАКГ перед плановым хирургическим вмешательством в зависимости от риска кровотечений и клиренса креатинина представлена в таблице 9.

После операции прием новых пероральных антикоагулянтов можно возобновить сразу же после достижения эффективного гемостаза.

### 1.7.2.8.2. Ишемическая болезнь сердца

При выборе оптимальной длительности и компонентов антитромботической терапии у больных с ишемической болезнью сердца и ФП, необходимо учитывать следующие ключевые факторы: риск тромбоэмболических осложнений по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, риск кровотечений по шкале HAS-BLED, наличие и тип имплантированного стента, характер течения ишемической болезни сердца (стабильная ИБС или острый коронарный синдром), а также риск смерти и рецидива инфаркта в течение 6 месяцев по шкале GRACE у больных с ОКС.

#### 1.7.2.8.2.1. Стабильная ИБС

При наличии стабильной ИБС (стабильная стенокардия; ишемическая болезнь сердца через 1 год и более после ОКС), клинических проявлений атеросклероза сонных или периферических артерий сумма баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc составляет ≥1. Поэтому больные ФП и стабильной ишемической болезнью сердца нуждаются в пероральных антикоагулянтах.

Поскольку у больных, перенесших ОКС более 12 месяцев назад, монотерапия антагонистами витамина К (варфарин) более эффективна, чем терапия ацетилсалициловой кислотой, для большинства больных с ФП, перенесших ОКС, достаточно назначения только пероральных антикоагулянтов без добавления антитромботических средств.

Данное мнение основано на данных о том, что присоединение ацетилсалициловой кислоты к варфарину хотя и в большей степени, нежели монотерапия варфарином, снижает риск сосудистых событий, включая инфаркт миокарда, но при этом существенно увеличивает частоту кровотечений, поэтому широкое применение комбинации варфарина с аспирином у больных ФП и стабильной ИБС нежелательно.

Возможно, что преимущества НПОАКГ (в виде монотера-

пии) перед антагонистами витамина К сохраняются и у больных ФП, имеющих стабильную ИБС. Даже для дабигатрана, прием которого у больных с ФП ассоциируется с тенденцией к увеличению риска инфаркта миокарда (по сравнению с варфарином), сохраняется «чистый клинический выигрыш» по сравнению с антагонистами витамина К. В отсутствие прямых сравнительных исследований, в настоящее время не представляется возможным отдать предпочтение какому-либо из НПОАКГ у этой категории больных.

#### 1.7.2.8.2.2. Острый коронарный синдром

У больных ФП и ОКС необходим одновременный приём пероральных антикоагулянтов и антитромботических препаратов, что существенно увеличивает риск больших кровотечений.

Согласно современным рекомендациям больные ОКС при отсутствии противопоказаний должны как можно раньше получить нагрузочную дозу ацетилсалициловой кислоты (150-300 мг) и блокатора P2Y<sub>12</sub> рецепторов тромбоцитов.

На сегодняшний день в наибольшей степени изучена эффективность и безопасность тройной антитромботической терапии, состоящей из варфарина, аспирина и клопидогрела. Эффективность и безопасность сочетания варфарина с новыми ингибиторами P2Y<sub>12</sub> рецепторов (тикагрелор, прасугрел), а также сочетание НПОАКГ с известными антитромботическими препаратами (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, прасугрел и тикагрелор) практически не изучены.

Для снижения риска кровотечений у больных ФП и ОКС рекомендуется использовать минимальные дозы аспирина (75-100мг), отдавать предпочтение голометаллическим стентам, использовать радиальный доступ.

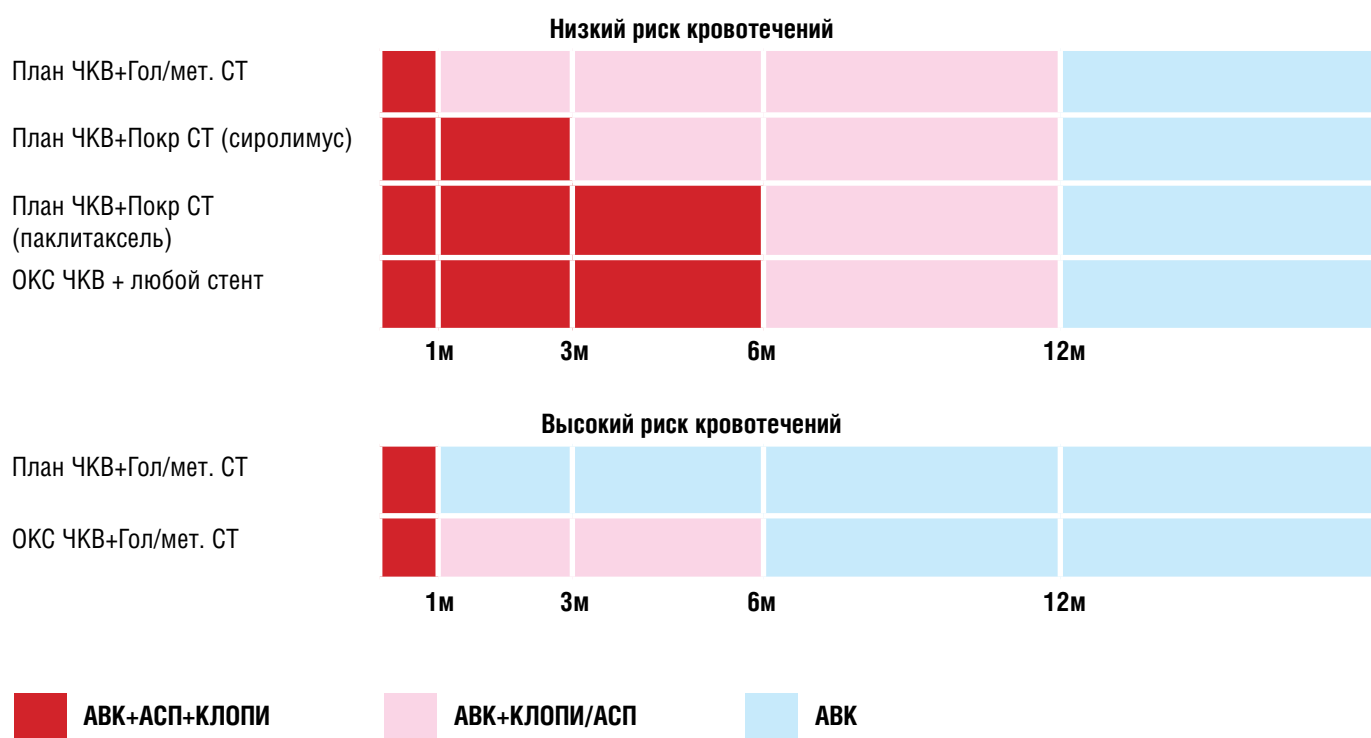
Рекомендации экспертов относительно длительности тройной антитромботической терапии у больных ФП в зависимости от имеющегося риска кровотечения, вида стента и варианта течения ИБС представлены на рис. 20.

#### 1.7.2.8.2.2.1. Восстановление коронарного кровотока у больного, получающего пероральные антикоагулянты

У больных с ФП, постоянно принимающих пероральные антикоагулянты при развитии ОКС с подъемом сегмента ST, методом выбора реперфузии миокарда является первичное ЧКВ, выполняемое радиальным доступом. Если больной принимает АВК, чрескожное коронарное вмешательство можно выполнять на его фоне.



**Рис. 20** Длительность анти тромботической терапии у больных ФП в зависимости от имеющегося риска кровотечения, вида стента и варианта течения ИБС по Samt и соавт., 2012



### 1.7.2.8.2.2.2. Практические рекомендации для больных ФП, получающих НПОАКГ в случае развития ОКС

Данный раздел рекомендаций основан на здравом смысле и мнении экспертов.

В случае развития ОКС рекомендуется временно прекратить НПОАКГ

Немедленно начать двойную анти тромботическую терапию (у больных с высоким риском кровотечений начать с аспирина, а ингибитор P2Y12 добавить после прекращения действия НПОАКГ).

Использовать малые дозы аспирина (нагрузочная доза 150-300, ежедневная →75-100 мг) в сочетании с P2Y12 ингибитором (Тикагрелор и прасугрел предпочтительнее клопидогрела в виду их большей эффективности)

После прекращения действия НПОАКГ начать парентеральные АКГ (предпочтительнее фондапаринукс- как наиболее безопасный)

В случае ОКС с подъемом ST– предпочтительнее первичное ЧКВ, но если возможна только тромболитическая терапия избегать применения НФГ/Эноксапарина до окончания действия НПОАКГ

В случае ОКС без подъема сегмента ST, если позволяет состояние больного, лучше отложить проведение КАГ/ЧКВ до окончания действия НПОАКГ. В качестве антикоагулянтов при ЧКВ предпочтительней использовать НФГ или бивалирудин

В случае ЧКВ предпочтительным является радиальный доступ. Следует иметь в виду, что ТКБА по сравнению со стентированием минимизирует срок приема тройной терапии. Предпочтительнее пользоваться голометаллическими стентами, так как они минимизируют длительность тройной АТТ. Целесообразно начать парентеральные АКГ невзирая на время приема

последней дозы НПОАКГ, среди антикоагулянтов – предпочтительнее использовать бивалирудин (как короткоживущий и более безопасный), прекращать его введение сразу после ЧКВ. Избегать применения ингибиторов IIb/IIIa рецепторов даже в сложных ситуациях.

При множественном поражении коронарных артерий отдавать предпочтение АКШ, дабы избежать длительную тройную анти тромботическую терапию

При возобновлении НПОАКГ иметь ввиду возможность снижения дозы, а также максимально стремиться к укорочению периода двойной и тройной терапии

Празугрел и тикагрелор не изучены в комбинации с АВК/НАКГ. Этих комбинаций разумнее избегать

### 1.7.2.8.2.2.3. Длительная анти тромботическая терапия у больных с фибрилляцией предсердий, перенесших ОКС

Согласно современным рекомендациям, больным, перенесшим ОКС (как с подъемом, так и без подъема сегмента ST), вне зависимости от выбранной тактики лечения (ЧКВ или медикаментозное лечение) целесообразно продолжать двойную анти тромботическую терапию (ацетилсалициловая кислота + клопидогрел или тикагрелор или прасугрел) в течение 12 месяцев. Больным ФП, пережившим ОКС, также требуется одновременная профилактика инсульта и ТЭ с помощью антикоагулянтов, т.е. тройная анти тромботическая терапия, состоящая из аспирина, ингибитора P2Y12 рецептора (клопидогрел, прасугрел или тикагрелор) и перорального антикоагулянта, что существенно увеличивает риск больших кровотечений. Поэтому следует стремиться максимально сократить период тройной анти тромботической терапии.

При ЧКВ у больных ОКС и ФП целесообразно ограничить

использование стентов, выделяющих лекарства, состояниями, ассоциированными с высоким риском развития тромбоза стентов (стеноз большой протяженности, проксимальное поражение передней нисходящей артерии, поражение мелких сосудов, сахарный диабет и т.п.). В вышеперечисленных случаях, стенты, выделяющие лекарства, имеют существенное преимущество перед голометаллическими.

Длительность тройной антитромботической терапии у больных ФП и ОКС в зависимости от имеющегося риска кровотечения и вида стента представлена на рис. 20.

### 1.7.2.8.2.3. Плановое стентирование коронарных артерий

При плановом чрескожном коронарном вмешательстве у больных с ФП и стабильной ишемической болезнью сердца целесообразно имплантировать голометаллический стент. Применения стентов, выделяющих лекарства, следует избегать. Их использование должно быть строго ограничено определенными ситуациями (например, стеноз большой протяженности, поражение мелких сосудов, диабет и т.п.), при которых, как ожидается, стенты, выделяющие лекарства, имеют существенное преимущество перед голометаллическими.

После планового чрескожного коронарного вмешательства следует рассмотреть целесообразность краткосрочной тройной антитромботической терапии (антагонист витамина К (варфарин), ацетилсалициловая кислота и клопидогрел), с последующим длительным (до 1 года) применением сочетания антагониста витамина К и клопидогрелом в дозе 75 мг/сут (или ацетилсалициловой кислоты в дозе 75-100 мг/сут в сочетании с ингибитором протонного насоса, блокатором H<sub>2</sub>-рецепторов или антацидом).

После планового чрескожного коронарного вмешательства применение тройной антитромботической терапии (антагонист витамина К (варфарин), ацетилсалициловая кислота и клопидогрел) следует рассматривать по крайней мере в течение 1 месяца в случае имплантации голометаллического стента и в течение более длительного времени после установки стентов, выделяющих лекарства (>=3 месяцев для выделяющих сиролimus, >=6 месяцев для выделяющих паклитаксел). В дальнейшем при необходимости продолжают терапию комбинацией антагонистом витамина К (варфарин) с клопидогрелом в дозе 75 мг/сут (или ацетилсалициловой кислоты в дозе 75-100 мг/сут в сочетании с ингибитором протонного насоса, блокатором H<sub>2</sub>-рецепторов или антацидом).

У пациентов с ФП и очень высоким риском тромбозов осложнений, во время чрескожного коронарного вмешательства предпочтительней не прерывать антитромботическое лечение антагонистами витамина К (варфарин) и использовать лучевой доступ даже на фоне терапевтических значений МНО (2,0-3,0).

Если антагонист витамина К (варфарин) используется в комбинации с клопидогрелом или малыми дозами ацетилсалициловой кислоты, можно рассмотреть целесообразность тщательного контроля интенсивности антикоагуляции и уменьшения целевых значений МНО до нижнего предела терапевтического диапазона (2,0-2,5).

После хирургической реваскуляризации миокарда у больных с ФП можно рассмотреть целесообразность комбинации антагониста витамина К (варфарина) с одним антитромбоцитарным препаратом в течение 12 месяцев. Однако эта стратегия тщательно не изучалась и ассоциируется с повышенным риском кровотечений.

### 1.7.2.8.3. Плановая кардиоверсия

У больных, подвергнутых кардиоверсии (КВ), повышается риск тромбозов осложнений. Пациентам с продолжительностью ФП ≥48 часов или неизвестной длительностью ФП рекомендуются пероральные антикоагулянты (например, антагонист витамина К [варфарин] с достижением МНО 2-3 или дабигатран при неклапанной ФП) в течение ≥3 недель до и ≥4 недель после кардиоверсии вне зависимости от способа восстановления синусового ритма (электрическая или пероральная/в/в лекарственная кардиоверсия).

Если у больного с ФП нарушена гемодинамика и требуется немедленная КВ, рекомендуется ввести НФГ (внутривенный болюс + инфузия) или НМГ в дозах, применяемых для лечения венозных тромбозов.

Если длительность приступа ФП составляет ≥48 часов или не известна, после неотложной кардиоверсии рекомендуется назначить пероральные антикоагулянты по крайней мере на 4 недели (также как и после плановой кардиоверсии).

Пациентам с длительностью приступа ФП <48 часов и высоким риском инсульта до и после кардиоверсии рекомендуется внутривенное введение нефракционированного или низкомолекулярного гепарина в дозах, применяемых для лечения венозных тромбозов, а затем длительная терапия антагонистами витамина К (варфарин) с целевым МНО 2,0-3,0.

Если длительность приступа ФП составляет ≥48 часов или не известна, лечение пероральными антикоагулянтами следует продолжать по крайней мере 4 недели после плановой кардиоверсии.

У больных с высоким риском инсульта терапию пероральными антикоагулянтами рекомендуется продолжать длительное (неопределенно долгое) время.

Альтернативой длительной антикоагуляции перед кардиоверсией служит исключение тромбоза левого предсердия и его ушка с помощью чреспищеводной эхокардиографии на фоне предварительно созданного терапевтического уровня антикоагуляции (например, с помощью гепарина в дозах, применяемых для лечения венозных тромбозов). При отсутствии тромба в левом предсердии и его ушке по результатам чреспищеводной эхокардиографии необходимо немедленно провести КВ на фоне продолжающегося использования гепарина. Одновременно необходимо назначить антагонисты витамина К (варфарин) и отменить гепарин при достижении целевых значений МНО. Пероральные антикоагулянты следует продолжать, по меньшей мере, в течение 4 недель после КВ.

Если при чреспищеводной эхокардиографии выявлен тромб, в течение по меньшей мере 3 недель рекомендуется проводить лечение антагонистом витамина К (варфарин) с целевым МНО 2,0-3,0 и затем повторить чреспищеводную эхокардиографию, чтобы убедиться в растворении тромба. По мнению Российских экспертов у больных с низким риском кровотечений, при отсутствии почечной недостаточности в качестве антикоагулянта может быть также использован низкомолекулярный гепарин в дозе для лечения венозных тромбозов (эноксапарин под кожу живота в дозе 1 мг/кг 2 раза в сутки). Если при повторной чреспищеводной эхокардиографии выявлено растворение тромба, следует провести кардиоверсию и продолжить прием пероральных антикоагулянтов в течение 4 недель или пожизненно (при наличии факторов риска).

Если при повторной чреспищеводной эхокардиографии выявлено растворение тромба, следует провести кардиоверсию и продолжить прием пероральных антикоагулянтов в течение 4

недель или пожизненно (при наличии факторов риска).

Если по данным повторной чреспищеводной эхокардиографии сохраняется тромб, можно рассмотреть вопрос об альтернативной стратегии лечения (контроль частоты сердечных сокращений).

При кардиоверсии у пациентов с трепетанием предсердий рекомендуемая схема антикоагуляции аналогична таковой у больных с ФП

У больных с факторами риска инсульта терапию пероральными антикоагулянтами следует продолжать пожизненно, даже в случае стойкого сохранения синусового ритма после кардиоверсии.

Если длительность ФП составляет <48 часов и у больного отсутствуют факторы риска тромбоэмболических осложнений, до и после кардиоверсии могут быть использованы внутривенное введение НФГ или подкожные инъекции НМГ в дозах, рекомендуемых для лечения венозных тромбозов. В подобных случаях пероральная антикоагуляция после восстановления синусового ритма не требуется.

Безопасность использования НПОАК при проведении плановой кардиоверсии целенаправленно не изучалась.

Данные, полученные в исследовании RELY, продемонстрировали возможность проведения КВ на фоне приема дабигатрана, при условии его приема как минимум в течение 3-х недель до КВ, во время и в течение не менее 4 недель после КВ. Поэтому эксперты указали на возможность проведения КВ у больных ФП, на фоне продолжающейся терапии дабигатраном, без дополнительного использования других антикоагулянтов.

В процессе проведения исследований ARISTOTLE и ROCKET-AF, в которых с варфарином сравнивались апиксабан и ривароксабан, также были пациенты, которым проводилась КВ, но их количество было незначительным, чтобы рекомендовать эти два НПОАКГ в качестве антитромботической поддержки для КВ.

Фактором, определяющим длительность антикоагулянтной терапии после КВ, является имеющийся у больного риск инсульта и ТЭ. У пациентов с факторами риска инсульта или высокой вероятностью рецидива ФП пероральные антикоагулянты следует принимать длительно, вне зависимости от того, будут это антагонисты витамина К или новые пероральные антикоагулянты.

#### 1.7.2.8.4. Катетерная абляция левого предсердия

Во время проведения катетерной абляции при ФП возможно продолжение лечения пероральными антикоагулянтами (варфарин) со снижением МНО до 2,0.

В случае использования терпии «моста» перед возобновлением терапии пероральными антикоагулянтами (которую следует продолжать как минимум 3 месяца) возможно использование лечебных доз НФГ или НМГ. При принятии решения о последующей длительности лечения антикоагулянтами следует учитывать наличие факторов риска инсульта у конкретного больного.

Продолжение длительной терапии пероральными антикоагулянтами после абляции рекомендуется всем пациентам с числом баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≥ 2, независимо от кажущегося успеха процедуры.

Опыт применения НПОАК ограничен.

#### 1.7.2.8.5. Острый ишемический инсульт

Острый ишемический инсульт нередко оказывается первым проявлением ФП, учитывая частое бессимптомное течение аритмии. Тактика ведения подобных больных изучена недостаточно. В течение первых 2-х недель после кардиоэмболического инсульта отмечается наиболее высокий риск его рецидива, связанного с повторной тромбоэмболией. Однако антикоагуляция в острую фазу инсульта может привести к развитию внутричерепного кровотечения или геморрагической трансформации инфаркта мозга.

У пациентов с ФП и острым ишемическим инсультом или ТИА перед началом антикоагулянтной терапии необходимо обеспечить адекватный контроль артериальной гипертензии и провести компьютерную или магнитно-резонансную томографию головного мозга для исключения внутричерепного кровоизлияния.

При возникновении ишемического инсульта на фоне терапии пероральными антикоагулянтами, применение тромболитической терапии тканевым активатором плазминогена в первые 4,5 часа от его возникновения противопоказано. Учитывая период полувыведения НПОАКГ (8-17 часов), тромболитическая терапия не может быть проведена ранее 48 часов после последнего приема НПОАКГ. Для уточнения продолжающегося действия НПОАКГ, можно использовать некоторые лабораторные показатели - АЧТВ (для дабигатрана) или протромбинового времени (для ривароксабана и апиксабана): если эти лабораторные показатели превышают нормальные значения, проведение тромболитической терапии противопоказано. Альтернативным методом лечения в такой ситуации следует рассматривать механическую реканализацию окклюзированной артерии.

Клинические исследования, посвященные вопросу возобновления антикоагулянтной терапии после перенесенного ишемического инсульта, отсутствуют.

Если у больного с ФП возникла ТИА, исключён инсульт и нет риска кровотечения, следует рассмотреть целесообразность скорейшего начала лечения антикоагулянтами.

При ишемическом инсульте и отсутствии внутричерепного кровотечения вопрос о назначении пероральных антикоагулянтов должен рассматриваться примерно через 2 недели после эпизода.

Если ишемический инсульт имеет большие размеры, антикоагуляцию целесообразно отложить, учитывая риск геморрагической трансформации очага инсульта.

При наличии внутричерепного кровотечения назначать антикоагулянты не следует.

Некоторыми экспертами высказывается мнение о зависимости возобновления приема пероральных антикоагулянтов (варфарина или НПОАКГ) от тяжести инсульта: при небольшом, клинически нетяжелом ишемическом инсульте, антикоагулянтная терапия может быть возобновлена через 3 дня; при ишемическом инсульте средней тяжести – через 6 дней, а при больших инсультах – не ранее, чем через 2-3 недели.

Если у больного с ФП на фоне адекватно проводимой антикоагулянтной терапии с использованием антагонистов витамина К (МНО 2,0-3,0) развивается ишемический инсульт или системная тромбоэмболия, стоит рассмотреть целесообразность увеличения интенсивности антикоагуляции до диапазона МНО 3,0-3,5, а не присоединения анти-тромбоцитарного препарата.



### 1.7.2.8.6. Острый геморрагический инсульт

Среди всех больных с внутричерепными кровотечениями, 12-14% приходится на пациентов, получающих терапию антагонистами витамина К.

Если геморрагический инсульт развился на фоне приема АВК (варфарин), в качестве антидота возможно использование витамина К.

У НПОАК пока нет антидотов, поэтому с гемостатической целью может быть использована свежезамороженная плазма крови или концентрат протромбинового комплекса. Короткий период полувыведения НПОАК (8-17 часов) следует также учитывать при принятии решения о гемостатической терапии.

При высоком риске кардиоэмболических осложнений и низком риске повторных внутричерепных кровотечений терапия пероральными антикоагулянтами может быть возобновлена через 1—14 дней после внутричерепного кровотечения, вызванного обратимой причиной (травма черепа).

При спонтанных внутричерепных кровотечениях, назначение антагонистов витамина К (варфарин) и НОАК противопоказано. Таким больным следует использовать нефармакологические методы профилактики инсульта и ТЭ (окклюдеры ушка левого предсердия).

### 1.7.2.8.7. Больные с хронической болезнью почек.

Хроническая болезнь почек (ХБП) со снижением клиренса креатинина (КК) < 60 мл/мин является независимым фактором риска как тромбоэмболических, так и геморрагических осложнений у больных с ФП. Применение антагонистов витамина К (варфарин) значительно снижает риск тромбоэмболических осложнений, одновременно повышая риск кровотечений. Длительный клинический опыт применения антагонистов витамина К (варфарин) у больных с ХБП, дал основание применять их осторожно у больных с умеренным и выраженным снижением КК, в том числе < 30 мл/мин.

Клинические исследования с НПОАКГ, в которых участвовало значительное число больных, имевших легкую и среднюю степень ХБП со снижением КК до 30-50 мл/мин, продемонстрировали необходимость регулярной оценки функции почек при длительном приеме пероральных антикоагулянтов. Однако в исследованиях, посвященных эффективности и безопасности дабигатрана и ривароксабана, не включались пациенты с клиренсом креатинина < 30 мл/мин, а величина клиренса креатинина < 25 мл/мин была критерием исключения в исследовании ARISTOTLE, изучавшем эффективность и безопасность апиксабана для профилактики тромбоэмболий

у больных с клапанной ФП. Это обусловлено тем, что НОАК в значительной степени выводятся почками. Это особенно важно для дабигатрана, 80% которого выводится почками и менее существенно для ривароксабана и апиксабана, почечный путь элиминации которых составляет 35% и 27% соответственно. Наличие ХБП со снижением КК ниже 60 мл/мин требует снижения дозы НПОАКГ. Рекомендации по антитромботической терапии у больных с ФП и хронической болезнью почек приведены ранее в разделе «Практические соображения и контроль за безопасностью при лечении новыми пероральными антикоагулянтами» и табл. 10.

### 1.7.3. Нефармакологические методы профилактики инсульта

Ушко левого предсердия считается основным (но не единственным) местом образования тромбов, которые могут приводить к ишемическому инсульту у пациентов с ФП.

Хирургическая резекция или ушивание ушка левого предсердия часто выполняются (как сопутствующая процедура) во время операции на открытом сердце. В последнее время были разработаны малоинвазивные эпикардальные и интервенционные транссептальные методики окклюзии отверстия ушка левого предсердия в целях снижения риска инсульта. Эти процедуры и устройства могут служить альтернативой пероральным антикоагулянтам у больных с ФП и высоким риском инсульта при наличии противопоказаний к длительному приему пероральных антикоагулянтов. В нерандомизированных наблюдательных исследованиях, включивших относительно небольшое число пациентов, была показана возможность выполнения чрескожной окклюзии ушка левого предсердия. В настоящее время для клинического использования в Европе доступны два саморасширяющихся устройства, которые транссептально вводятся в ушко левого предсердия: WATCHMAN (Boston Scientific, Natick, MA, USA) и Amplatzer Cardiac Plug (St. Jude Medical, St Paul, MN, USA), но их оценка в контролируемых исследованиях пока не завершена.

Хотя концепция окклюзии ушка левого предсердия представляется обоснованной, в настоящее время недостаточно данных об эффективности и безопасности, чтобы можно было рекомендовать этот подход всем пациентам с ФП, кроме тех, кому противопоказана длительная терапия пероральными антикоагулянтами.

Таблица 10. Рекомендуемые дозы НПОАКГ у больных с хронической болезнью почек

Фактор	Дабигатран	Ривароксабан	Апиксабан
Разрешены к применению если	КК ≥ 30 мл/мин	КК ≥ 15 мл/мин	КК ≥ 15 мл/мин
Изменение дозы не требуется если	КК ≥ 50 мл/мин (150 мг x 2 раза в день)	КК ≥ 50 мл/мин (20 мг x 1 раз в день)	Креатинин плазмы ≥ 1,5 мг/дл (5 мг x 2 раза в день)
Изменения дозы при ХБП	КК = 30-49 мл/мин (110 мг x 2 раза в день)	КК = 15 – 49 мл/мин (15 мг x 1 раз в день)	КК = 15-29 мл/мин или креатинин плазмы ≥ 1,5 мг/дл (2,5 мг ч 2 раза в день)
Применение не показано	КК < 30 мл/мин	< 15 мл/мин	< 15 мл/мин

КК-клиренс креатинина

# Катетерная баллонная криоабляция в лечении пароксизмальной формы фибрилляции предсердий: клиническая демонстрация возможностей методики

N.Yu. Mironov, E.B. Maykov, N.B. Shlevkov, Yu.V. Mareev,  
V.V. Vlodzyanovsky, K.A. Gruzdev, A.V. Pevzner

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

## Cryoablation for paroxysmal atrial fibrillation: two case reports

### Аннотация

Фибрилляция предсердий (ФП) или мерцательная аритмия является наиболее частой формой аритмии у человека. Наибольший успех в лечении ФП достигается у больных пароксизмальной формой ФП. При этом интервенционные методы лечения (абляция устьев лёгочных вен) обладают большей эффективностью по сравнению с медикаментозной антиаритмической терапией. Наиболее распространённая методика радиочастотной катетерной абляции является высокоэффективным методом лечения, однако требует нанесения множества радиочастотных аппликаций и в ряде случаев может сопровождаться риском возникновения опасных для жизни осложнений. Криоабляция лёгочных вен является новым методом эндоваскулярного лечения ФП, при котором изоляцию устьев лёгочных вен достигают посредством локального охлаждения ткани с помощью одного («single shot») воздействия. В статье представлены два клинических примера применения данной методики у больных пароксизмальной формой ФП.

**Ключевые слова:** криоабляция; пароксизмальная фибрилляция предсердий; устья лёгочных вен; антиаритмические препараты

### Abstract

Atrial fibrillation (AFib) is the most prevalent symptomatic arrhythmia associated with significant morbidity and mortality. Management of paroxysmal AFib, the most common form of the disease, is often challenging due to limited efficacy and significant side effects of antiarrhythmic drugs and frequent AFib relapses. Endovascular pulmonary veins isolation demonstrated higher efficacy, however conventional radiofrequency catheter ablation technique requires multiple applications and potentially life-threatening complications occasionally may occur. Balloon cryoablation is a new method of pulmonary vein isolation by local chilling of adjacent tissue resulting in complete isolation after a single application. We report two cases of successful cryoablation in patients with drug-refractory paroxysmal AFib.

**Key words:** cryoablation; paroxysmal atrial fibrillation; pulmonary vein ostia; antiarrhythmic drugs

## Сведения об авторах

<b>Майков Евгений Борисович</b>	к.м.н., ст.н.с. лаборатории интервенционных методов диагностики и лечения нарушений ритма, проводимости сердца и синкопальных состояний отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца ФГБУ «РКНПК» Минздрава России
<b>Шлевков Николай Борисович</b>	к.м.н., ст.н.с. лаборатории интервенционных методов диагностики и лечения нарушений ритма, проводимости сердца и синкопальных состояний отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца ФГБУ «РКНПК» Минздрава России
<b>Мареев Юрий Вячеславович</b>	м.н.с. лаборатории интервенционных методов диагностики и лечения нарушений ритма, проводимости сердца и синкопальных состояний отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца ФГБУ «РКНПК» Минздрава России
<b>Владзяновский Владислав Владимирович</b>	врач анестезиолог-реаниматолог палаты реанимации и интенсивной терапии отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца ФГБУ «РКНПК» Минздрава России

<b>Груздев Кирилл Алексеевич</b>	врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реаниматологии отдела сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «РКНПК» Минздрава России
<b>Певзнер Александр Викторович</b>	рук. лаб. интервенционных методов диагностики и лечения нарушений ритма, проводимости сердца и синкопальных состояний отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца ФГБУ «РКНПК» Минздрава России
<b>Ответственный за связь с редакцией: Миронов Николай Юрьевич</b>	м.н.с. лаборатории интервенционных методов диагностики и лечения нарушений ритма, проводимости сердца и синкопальных состояний отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца ФГБУ «РКНПК» Минздрава России; 121552 г. Москва, ул.3-я Черепковская, д.15а; тел. +7 (495) 414-66-19; e-mail: hukmur@gmail.com

## Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) или мерцательная аритмия является наиболее частой формой аритмии у человека. Распространённость заболевания в общей популяции составляет около 2%. За последние 20 лет отмечен рост заболеваемости ФП на 13%. На фоне увеличения продолжительности жизни населения в экономически развитых странах на ближайшие 50 лет прогнозируют как минимум двукратное увеличение этого показателя [1–2].

Наиболее распространённая форма ФП — пароксизмальная — нередко сопровождается выраженными клиническими проявлениями, что приводит к существенному снижению показателей качества жизни больных ФП как по сравнению со здоровыми людьми, так и с больными ишемической болезнью сердца (ИБС), не имеющими ФП [3].

Лечение больных пароксизмальной формой ФП представляет собой трудную задачу в связи с большой распространённостью заболевания и его рецидивирующим течением. К сожалению, эффективность медикаментозной антиаритмической терапии не достаточно высока, а в ряде случаев препараты оказывают серьёзные побочные эффекты [4]. Эти причины привели к разработке и широкому внедрению эндоваскулярных и хирургических методов лечения ФП.

Для возникновения ФП необходим пусковой фактор — «триггер», роль которого при пароксизмальной ФП, как правило, играют лёгочные вены, являющиеся источником

патологической эктопической активности, запускающей ФП. Устранение электрической активности в этих областях является целью катетерных вмешательств при лечении ФП [5].

В соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов, интервенционное лечение рекомендовано больным пароксизмальной формой ФП при неэффективности хотя бы одного антиаритмического препарата (класс рекомендаций I, уровень доказательности A) (табл. 1).

Результаты ряда сравнительных исследований продемонстрировали большую эффективность интервенционных методов лечения в сравнении с медикаментозной антиаритмической терапией [6].

В рамках предварительного обследования всем больным, которым планируется катетерная абляция лёгочных вен, рекомендовано проведение мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) с контрастированием или магнитно-резонансной томографии сердца. Данные методики дают важную информацию о расположении пищевода относительно предсердий, размерах камер сердца, диаметрах и индивидуальных анатомических особенностях устьев лёгочных вен, которые могут с высокой степенью прогнозировать эффективность планируемого вмешательства. Кроме того, они позволяют исключить наличие тромбов в полостях и ушках предсердий, что является противопоказанием к инвазивному вмешательству [4–6].

В настоящее время наиболее распространена методика катетерной абляции с использованием радиочастотной энер-

**Таблица 1. Показания для катетерной абляции при фибрилляции предсердий (рекомендации Европейского общества кардиологов 2012 г.)**

Форма аритмии	Класс	Уровень
<b>ФП, сопровождающаяся выраженными симптомами, при неэффективности или непереносимости хотя бы одного ААП I или III класса</b>		
Пароксизмальная	I	A
Персистирующая ФП (длительностью менее 1 года)	IIa	B
Длительно персистирующая (более 1 года)	IIb	B
<b>ФП, сопровождающаяся выраженными симптомами, без опыта приёма больным ААП</b>		
Пароксизмальная	IIa	B
Персистирующая ФП (длительностью менее 1 года)	IIb	C
Длительно персистирующая (более 1 года)	IIb	C

Примечания:

ААП — антиаритмический препарат; ФП — фибрилляция предсердий



гии (РЧА). При ней изоляция устьев лёгочных вен достигается созданием непрерывной линии, состоящей из множества точечных радиочастотных воздействий, что увеличивает продолжительность процедуры и время экспозиции для больного и медицинского персонала. Наличие «брешей» в линии абляционных воздействий снижает эффективность вмешательства и является основной причиной рецидива ФП. Кроме того, РЧА лёгочных вен может сопровождаться такими грозными осложнениями как стеноз лёгочных вен (5–10%) или формирование атриозофагеальной фистулы, а также системными тромбоэмболиями, в том числе инсультами. В целях уменьшения риска осложнений и увеличения эффективности инвазивного вмешательства в настоящее время ведутся испытания альтернативных методов катетерных вмешательств [5].

#### Технические аспекты выполнения криоабляции

Криоабляция — относительно новый метод катетерного лечения нарушений ритма сердца, при котором разрушение аритмогенной зоны осуществляется посредством глубокого локального охлаждения миокарда. Механизмы повреждения ткани при криовоздействии могут быть представлены следующим образом. При охлаждении ткани до  $-200^{\circ}\text{C}$  происходит образование кристаллов льда в межклеточном веществе, что сопровождается резким повышением осмотического давления, выходом молекул воды из клетки в межклеточное вещество и дегидратацией клеток. Дальнейшее охлаждение ткани до  $-400^{\circ}\text{C}$  приводит к образованию кристаллов льда внутри клеток, что сопровождается нарушением целостности биологической мембраны и деструкцией внутриклеточных структур. Ещё один повреждающий механизм реализуется за счёт повреждения сосудов, локальной ишемии и реперфузии ткани при её оттаивании после воздействия («цикл заморозки и оттаивания» — «freeze—thaw cycle»), что обуславливает отёк и выраженные электролитные нарушения в зоне воздействия [7]. При гистологическом исследовании повреждённой обнаружены достаточная глубина повреждения ткани, более чёткие границы рубцовой ткани, меньший риск внутрисердечного тромбоза и меньшие размеры образующихся в зоне воздействия пристеночных тромбов (рис. 1) [8].

Важнейшим преимуществом криоабляции является возможность нанесения обратимых повреждений при менее низ-

Рис. 2. Баллонный катетер Arctic Front®, применяемый для абляции фибрилляции предсердий



ких температурах воздействия («криокартирование»), что особенно важно в случае локализации аритмогенной зоны в непосредственной близости от проводящей системы сердца [7].

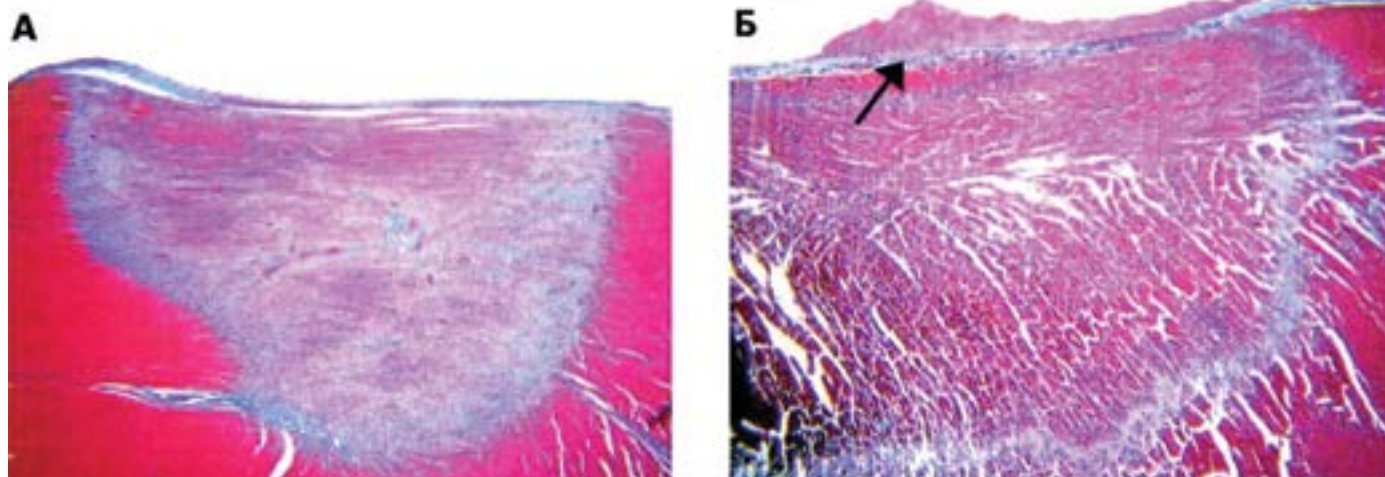
В настоящее время одобрены регуляторными органами в сфере здравоохранения производимые фирмой Medtronic управляемые катетеры для точечных воздействий (серия Freezor®) и баллонные катетеры для лечения ФП (серия Arctic Front®) (рис. 2).

Во время вмешательства баллонный катетер раздувают и obtурируют им устье лёгочной вены (рис. 3).

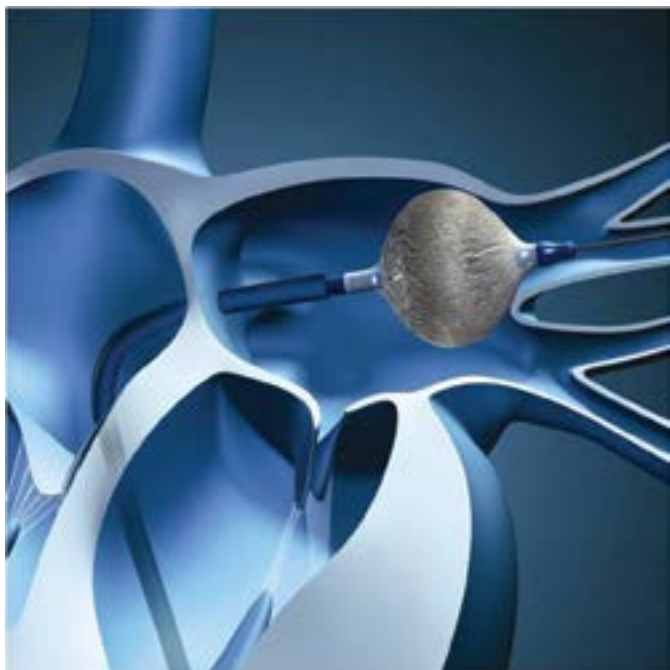
В условиях плотного контакта баллона со стенкой сердца воздействие, продолжительностью 4–5 минут, приводит к локальному циркулярному поражению антральной части устья лёгочной вены, глубина которого достаточна для достижения стойкой электрической изоляции, благодаря чему существенно сокращается время процедуры и доза ионизирующего излучения. Поскольку при криоабляции воздействие осуществляется в проксимальной части устья лёгочной вены, зона поражения локальна и не распространяется на дистальные отделы лёгочной вены, частота возникновения таких грозных осложнений как стеноз лёгочной вены и формирование атриозофагеальной фистулы существенно ниже. К не-

Рис. 1. Повреждение миокарда через 1 неделю после крио- (А) и радиочастотного (Б) воздействия

После криоабляции обращает на себя внимание более однородная структура рубцовой ткани, более чёткая граница нанесённого повреждения, а также практически полное отсутствие внутрисердечного пристеночного тромба (обозначен стрелкой). Рисунок из Khairy P et al. Circulation 2003; 107: 2045–2050 [8]



**Рис. 3. Обтурация баллонным катетером устья лёгочной вены при проведении криоабляции**



достаткам данного метода можно отнести риск повреждения диафрагмального нерва при абляции устьев правых лёгочных вен (преходящий парез диафрагмы описан у 10% больных после криоабляции, что в большинстве случаев не требует специфического лечения), а также большую стоимость метода по сравнению с РЧА [9].

Результаты исследования STOP AF, проведённого после внедрения методики в клиническую практику и включившего 245 пациентов, показали высокую эффективность криоабляции у больных — в течение 12 месяцев наблюдения устойчивые рецидивы ФП отсутствовали у 69,9% пациентов, что сопоставимо с результатами РЧА и превосходит эффективность медикаментозной антиаритмической терапии. Осложнения

инвазивного вмешательства отмечались редко [9]. С целью непосредственного сравнения эффективности двух методов (РЧА и криоабляции устьев лёгочных вен) было спланировано исследование FreezeAF, результаты которого ожидаются в 2014 г. [10].

Таким образом, криоабляция является эффективным и относительно безопасным методом лечения ФП. Несмотря на высокую стоимость методики, в настоящее время прослеживается отчётливая тенденция к увеличению количества выполняемых процедур криоабляции во всём мире. К июню 2013 г. было выполнено более 60 000 процедур криоабляции лёгочных вен (рис. 4) [9].

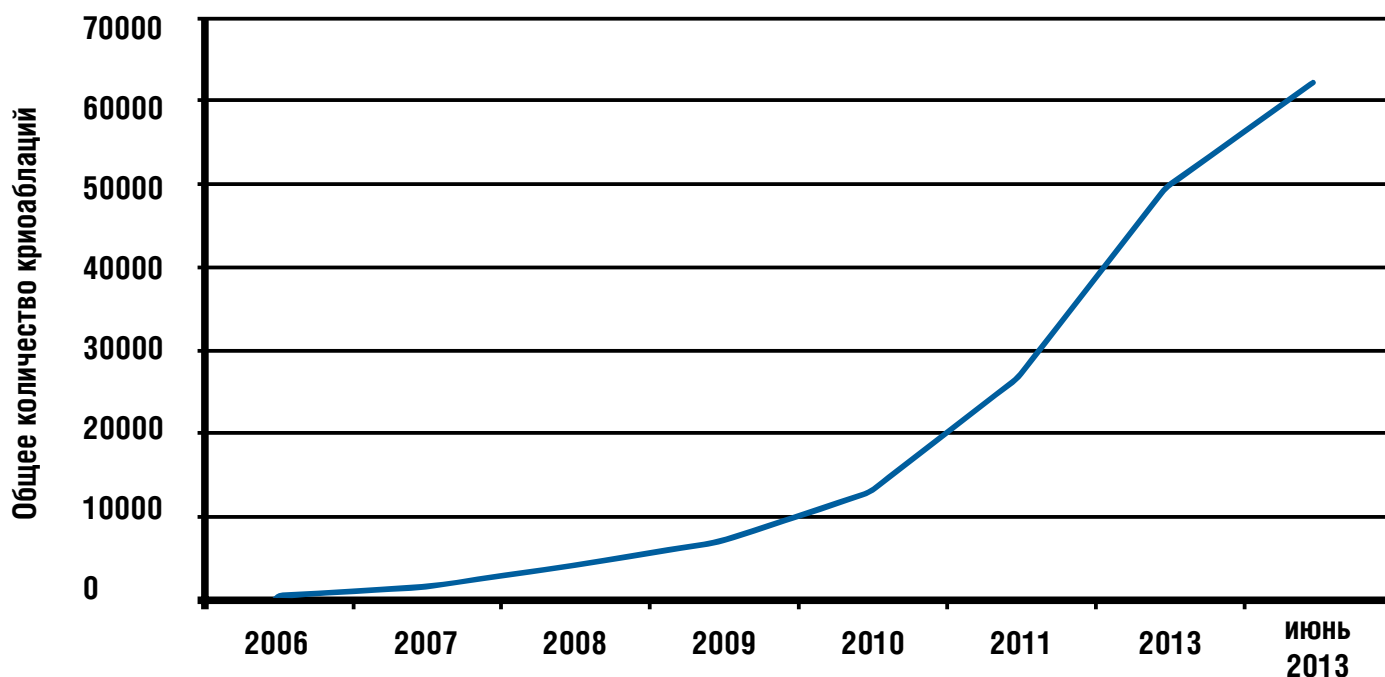
Далее представлены два клинических примера применения криоабляции в лечении пароксизмальной формы ФП.

### Клинический пример 1

Пациент К. — мужчина 49 лет — при поступлении предъявлял жалобы на приступы учащённого неритмичного сердцебиения, возникающие ежемесячно без явных провоцирующих факторов как в покое, так и на фоне физической активности, продолжающиеся от нескольких часов до 2–3 суток, сопровождающиеся общей слабостью, умеренной одышкой, купирующиеся самостоятельно или после внутривенного введения различных лекарственных препаратов. На электрокардиограмме (ЭКГ) во время приступов зарегистрированы пароксизмы ФП с частотой желудочковых сокращений около 110 уд./мин.

Из анамнеза известно, что около 15 лет пациент страдает транзиторной артериальной гипертензией с максимальными подъёмами артериального давления (АД) до 165/90 мм рт. ст., постоянную антигипертензивную терапию не принимает, привычные для больного цифры АД составляют 120–130/80 мм рт. ст. Первый пароксизм ФП возник без видимых провоцирующих факторов в 2005 г. Аритмия купировалась самостоятельно на догоспитальном этапе. В дальнейшем частота возникновения и продолжительность приступов увеличилась, и со второй половины 2006 г. они стали рецидивировать с пе

**Рис. 4. Увеличение количества процедур криоабляции, выполняемых во всём мире**



риодичностью 1 раз в месяц. В 2007 г. пациенту была предпринята попытка назначения пропafenона в дозе 300 мг/сут; препарат не оказал антиаритмического эффекта. В 2010 г. для предупреждения пароксизмов аритмии больному был назначен бисопролол в дозе 5 мг/сут, на фоне лечения которым продолжительность и частота возникновения пароксизмов существенно не изменились, в связи с чем в 2011 г. препарат был заменён на соталол с постепенным увеличением дозы до 160 мг, также без явного антиаритмического эффекта. В конце 2012 г. больному был назначен аллапинин в дозе 75 мг/сут., однако пароксизмы аритмии продолжали рецидивировать, в связи с чем пациент был госпитализирован.

На момент поступления состояние больного было удовлетворительным. Пульс был ритмичным и удовлетворительного наполнения с частотой 66 уд./мин., АД 120/80 мм рт.ст. По данным осмотра и физикального обследования значимые изменения со стороны других систем органов не выявлены. У пациента отсутствовали какие-либо отклонения в общеклиническом, биохимическом и коагулологическом анализах крови и мочи. Сывороточные концентрации тиреотропного гормона и свободного тироксина были в пределах нормальных значений.

На ЭКГ при поступлении зарегистрирован синусовый ритм с частотой 56 уд./мин, отмечены нормальные временные интервалы атриовентрикулярного и внутрижелудочкового проведения. По данным эхокардиографии зоны нарушения локальной сократимости миокарда левого желудочка выявлены не были, фракция выброса была в пределах нормальных значений. Размеры камер сердца были в пределах нормальных значений, признаков лёгочной гипертензии не было и клинически значимые изменения клапанного аппарата отсутствовали. Рентгенографическое исследование органов грудной клетки показало отсутствие значимых изменений лёгочной ткани, аорты и размеров сердца. Несмотря на частые рецидивы ФП, по данным суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру, у пациента отсутствовала частая наджелудочковая эктопическая активность. Кроме того, клинически значимые желудочковые аритмии, нарушения проводимости и характерная ИБС динамика сегмента ST у данного больного зарегистрированы не были.

Неэффективность медикаментозной антиаритмической терапии при отсутствии тяжёлой сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы позволили рассмотреть возможность немедикаментозного лечения ФП у данного пациента. В соответствии с обновлёнными в 2012 г. рекомендациями Европейского общества кардиологов по лечению ФП, катетерная абляция рекомендована больным пароксизмальной формой аритмии при условии выраженности клинических симптомов и неэффективности хотя бы одного антиаритмического препарата I или III классов с наивысшим классом и уровнем доказательности — IA (см. табл. 1). На целесообразность проведения вмешательства пациенту К. указывали выраженные клинические проявления пароксизмов ФП и отсутствие эффективности трёх антиаритмических препаратов (пропafenона, соталола и аллапинина) при систематическом приёме в средних терапевтических дозах.

По данным МСКТ сердца с контрастированием у пациента К. была обнаружена анатомическая особенность — единый коллектор левых лёгочных вен, размером 1,5х2,1 см. Диаметр устья правой верхней лёгочной вены составил 1,9 см, диаметр устья правой нижней лёгочной вены — 2,0 см. Объём полости левого предсердия составлял 65 мл (рис. 5).

**Рис. 5. Мультиспиральная компьютерная томография сердца с контрастированием пациента К. Трёхмерная реконструкция.**



Поскольку диаметр баллонного катетера Arctic Front® составляет 2,8 см, пациенту К. можно было выполнить криоабляцию как единого коллектора левых лёгочных вен, так и устьев правых лёгочных вен.

При проведении электрофизиологического исследования у пациента К. была зарегистрирована электрическая активность во всех лёгочных венах (рис. 6 а, б). Больному была выполнена криоабляция единого коллектора левых лёгочных вен, потребовавшая два абляционных воздействия, верхней и нижней правых лёгочных вен. При повторной установке электрода Lasso в лёгочные вены после завершения криоабляции электрическая активность не зарегистрирована (рис. 6 в)

Инвазивное вмешательство прошло без осложнений. При контрольном суточном мониторировании ЭКГ по Холтеру на 3-е сутки после инвазивного вмешательства клинически значимые нарушения ритма и проводимости сердца не зарегистрированы. В течение последующих трёх месяцев больному проводилась антикоагулянтная терапия дабигатрана этексилатом в дозе 220 мг/сут. Поддерживающая антиаритмическая терапия назначена не была. За время наблюдения в течение 5 месяцев у пациента К. не было ни одного устойчивого пароксизма ФП, что демонстрирует эффект криоабляции, поскольку до проведения вмешательства устойчивые пароксизмы ФП рецидивировали каждый месяц.

## Клинический пример 2

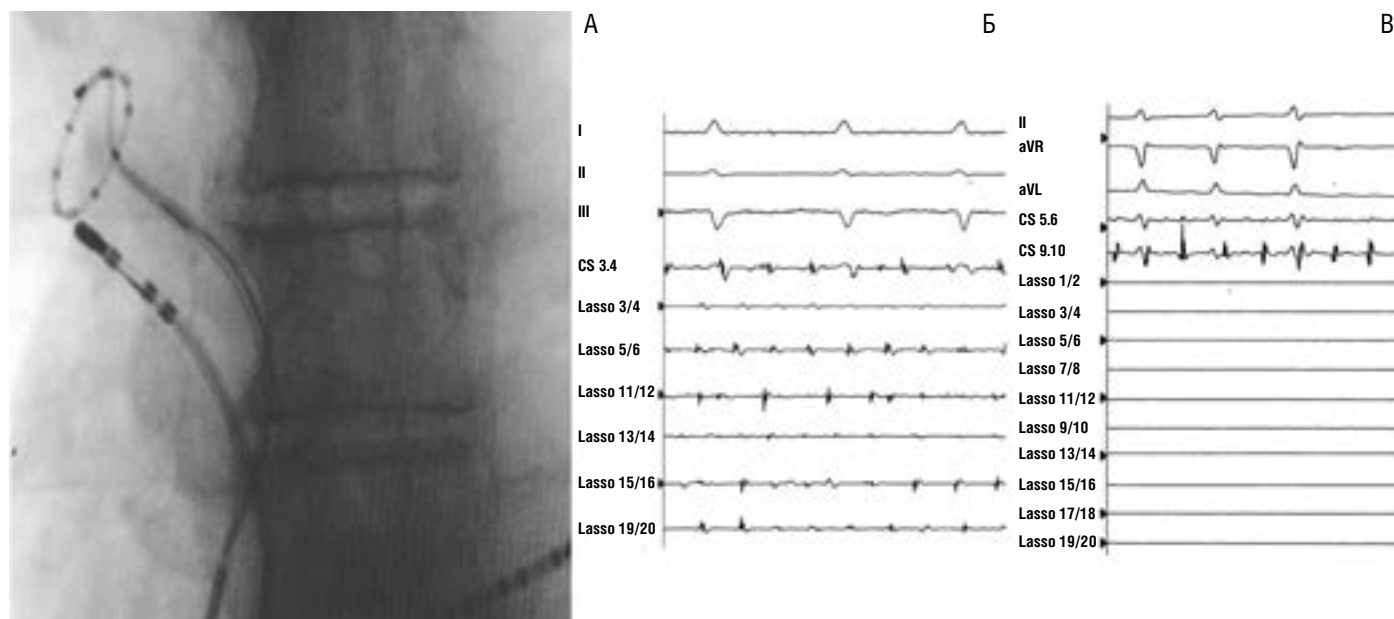
Пациентка Т. – женщина 55 лет – была госпитализирована с жалобами на:

- перебои в работе сердца и замирания сердца в груди, которые отмечала в течение суток практически постоянно;
- частые кратковременные предобморочные состояния и непродолжительные обмороки, которые случались во время физической активности, и им предшествовало ощущение сердцебиения;
- на выраженную одышку при небольшой физической



**Рис. 6. Установка электрода Lasso в правой верхней лёгочной вене (а)**

До проведения криоабляции (б) на всех полюсах электрода регистрируется высокоамплитудная электрическая активность. После воздействия (в) электрическая активность лёгочной вены на полюсах электрода Lasso не зарегистрирована.



активности (ходьба в спокойном темпе около 100 м; подъём на один лестничный пролёт).

Из анамнеза известно, что единичные перебои в работе сердца пациентка впервые отметила во время первой беременности в 1988 г. Данные жалобы не были поводом для обращения к кардиологу и специфического обследования. Беременность протекала без осложнений и завершилась родами в срок. Во время второй беременности в 1991 г. пациентка стала отмечать более частые перебои в работе сердца, что послужило поводом для направления на консультацию к кардиологу, однако, по результатам проведённого обследования, патологии сердечно-сосудистой системы выявлено не было. Беременность протекала также без особенностей и завершилась родами в срок. В течение длительного времени пациентка продолжала отмечать перебои в работе сердца, их количество было небольшим и общее состояние больной оставалось удовлетворительным.

В 1998 г. в связи с эндометриозом и кистой яичника больной проведена правосторонняя сальпингоовариэктомия. Хирургическое вмешательство осложнилось тромбозом ветвей лёгочной артерии. На фоне активной антикоагулянтной терапии симптомы заболевания полностью регрессировали и последующие 4 года состояние пациентки было стабильным.

В конце 2003 г. больная отметила существенное увеличение перебоев в работе сердца, появление эпизодов учащённого сердцебиения, сопровождавшихся в ряде случаев предобморочными и синкопальными состояниями, что послужило поводом к обследованию у кардиолога по месту жительства. При Холтеровском мониторинге ЭКГ была зарегистрирована частая предсердная экстрасистолия, пробежки предсердной тахикардии и непродолжительные пароксизмы ФП. Для определения дальнейшей тактики лечения в 2005 г. пациентка была направлена на госпитализацию в Институт клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова.

По результатам проведённого обследования было установлено, что синкопальные состояния были обусловлены индукцией пробежек предсердной тахикардии с очень высокой частотой желудочковых сокращений на фоне физической

нагрузки. Все другие причины обмороков были исключены. Больной были предприняты попытки назначения антиаритмических препаратов IC класса — этацизина и аллапинина — они оказались неэффективными, в связи с чем пациентке был назначен соталол с постепенным увеличением дозы до 240 мг/сут. На фоне приёма препарата у пациентки не произошло полного подавления предсердной экстрасистолии, однако было отмечено существенное уменьшение количества пробежек предсердной тахикардии и пароксизмов ФП. Клинически состояние улучшилось — уменьшилась частота возникновения синкопальных и пресинкопальных состояний, одышка стала существенно менее выраженной.

Несмотря на систематический приём соталола, в течение последующих четырёх лет состояние пациентки ухудшалось — выраженность одышки и количество синкопальных состояний стали прежними, в связи с чем в 2008 г. была произведена замена соталола на амиодарон в дозе 200 мг/сут., на фоне которого отмечено улучшение общего состояния, уменьшение выраженности всех симптомов заболевания. Спустя год приём препарата был прекращён в связи с развитием его побочного эффекта — фотосенсибилизации. Пациентке была начата терапия биспрололом в дозе 1,25-2,5 мг/сут., которую она продолжала в течение последующих лет без явного эффекта.

На момент поступления состояние больной было стабильным. При осмотре обращала на себя внимание аритмичность пульса, который был удовлетворительного наполнения с частотой около 80 уд./мин. Цифры АД составили 108/76 мм рт.ст. По данным лабораторных анализов у пациентки отсутствовали изменения в общеклинических анализах крови и мочи, биохимическом анализе крови и коагулограмме. Сывороточные концентрации тиреотропного гормона и свободного тироксина были в пределах нормальных значений.

На ЭКГ при поступлении был зарегистрирован синусовый ритм с частотой 75 уд./мин. и нормальными интервалами предсердножелудочкового и внутрижелудочкового проведения. Отмечена частая предсердная экстрасистолия, в том числе наличие заблокированных предсердных экстрасистол и предсердных экстрасистол с аберрантным проведением на желудочки (рис. 7)

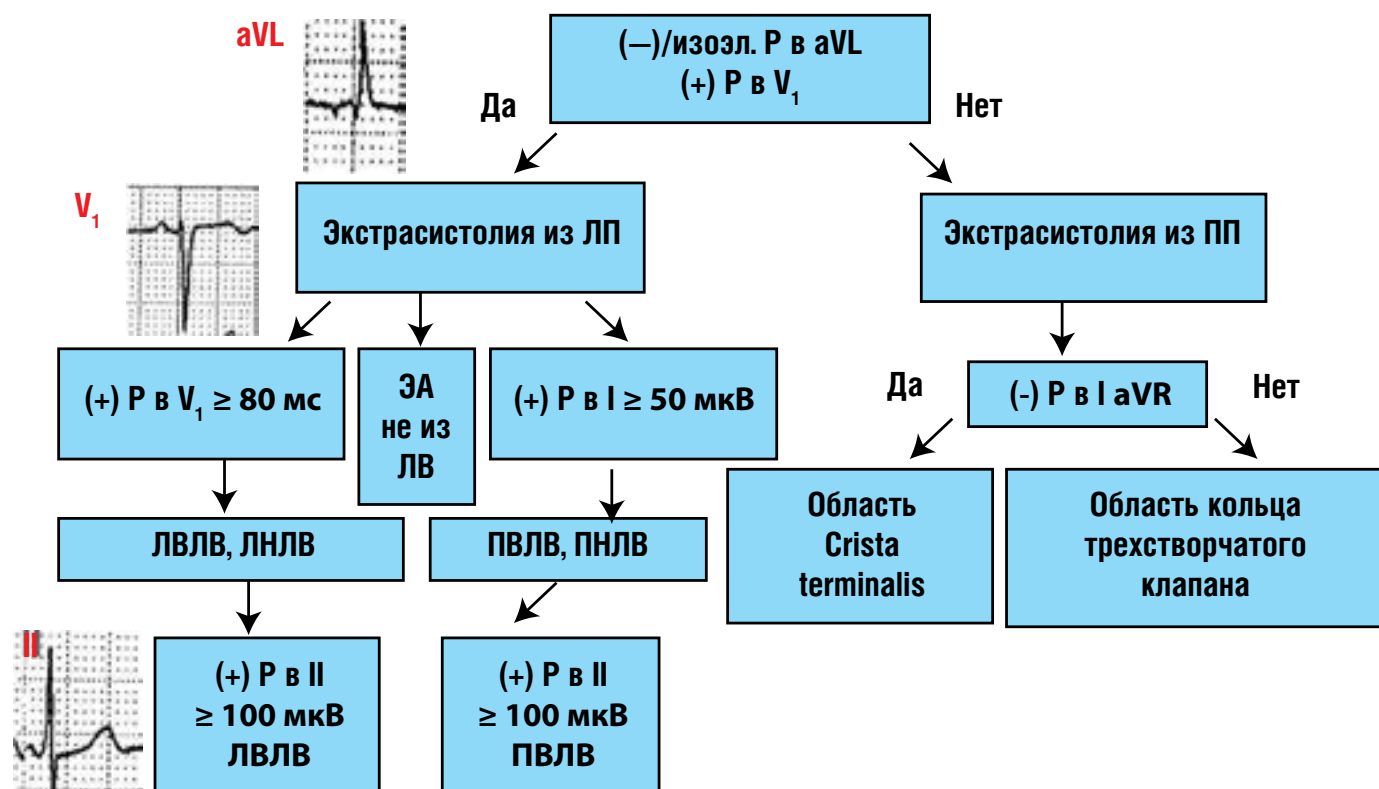
**Рис. 7. ЭКГ пациентки Т. зарегистрированная при поступлении**  
Зарегистрирована частая предсердная экстрасистолия (отмечена \*), в том числе с абберантным проведением на желудочки и блокированная.



Картирование предсердной эктопической активности на основании морфологии зубца Р зарегистрированных на ЭКГ предсердных экстрасистол указывало на то, что эктопическая активность у пациентки исходила из устья левой верхней лёгочной вены (рис. 8) [11].

При суточном мониторинге ЭКГ по Холтеру у паци-

**Рис. 8. Картирование источника предсердной эктопической активности пациентки Т. в соответствии с алгоритмом Ellenbogen К.А. и Wood М.А**

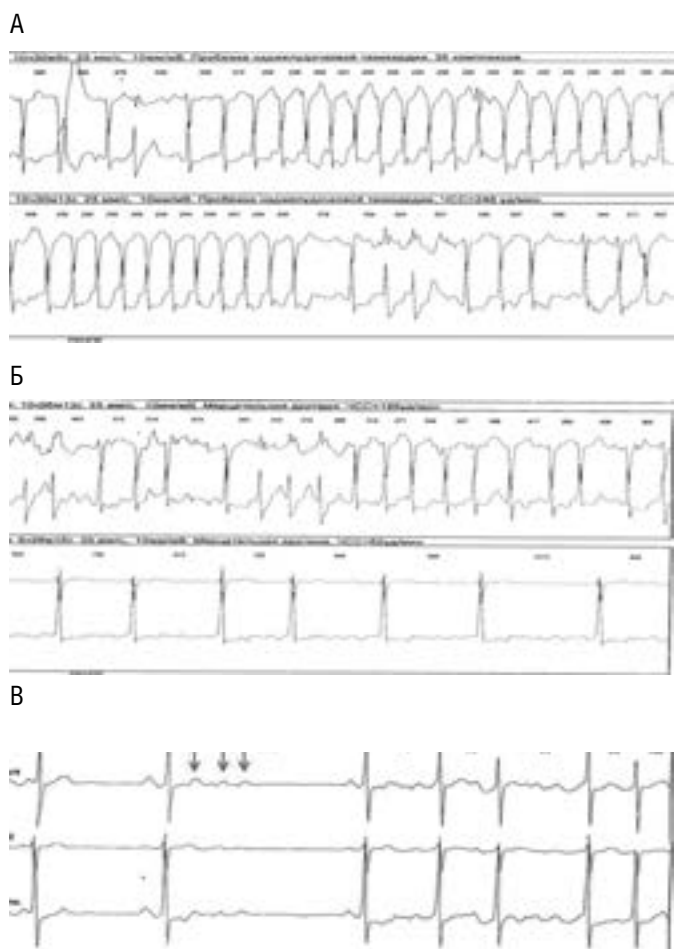


*Примечание:*

В отведении aVL зубцы Р у экстрасистол были отрицательными, что указывало на левопредсердное их происхождение. Продолжительность зубцов Р в отведении V1 80 мс свидетельствовала о том, что экстрасистолия исходит из области левых лёгочных вен. При этом во II отведении амплитуда зубца Р превышала 100 мкВ, что было характерным для экстрасистолии, исходящей из устья левой верхней лёгочной вены.

Изоэл. — изоэлектрический; ЛВ — лёгочные вены; ЛВЛВ — левая верхняя лёгочная вена; ЛНЛВ — левая нижняя лёгочная вена; ПВЛВ — правая верхняя лёгочная вена; ПНЛВ — правая нижняя лёгочная вена; ЛП — левое предсердие; ПП — правой предсердие; ЭА — эктопическая активность.

**Рис. 9. Результаты суточного мониторинга ЭКГ по Холтеру пациентки Т.** (а) — пробежка предсердной тахикардии с ЧСС 248 уд./мин.; (б) — пароксизмы фибрилляции предсердий; (в) — пауза 2,146 сек. за счёт заблокированных предсердных экстрасистол (обозначены стрелками).



Поскольку у больной Т. имелись выраженные клинические проявления заболевания, а все доступные в нашей стране антиаритмические препараты были неэффективными (аллапинин, пропafenон, этацизин, соталол) или оказывали тяжёлые побочные эффекты (амиодарон), в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов, проведение пациентке инвазивного вмешательства было показано с наивысшим классом и уровнем доказательности — IA (см. табл. 1).

По данным МСКТ сердца с контрастированием обнаружена дополнительная правая средняя лёгочная вена диаметром 1,0 см. Также отмечено увеличение объёма левого предсердия до 120 мл, что, учитывая отсутствие значимого поражения клапанного аппарата сердца, обусловлено ремоделированием предсердий на фоне длительно существующей тахикардии.

При проведении электрофизиологического исследования у пациентки Т. электрическая активность была зарегистрирована только в левой верхней лёгочной вене (во всех остальных венах электрическая активность отсутствовала, а при их стимуляции отсутствовало навязывание ритма на предсердия). Больной была выполнена криоабляция устья левой верхней лёгочной вены. Для полного устранения электрической активности потребовалось два воздействия общей продолжительностью 10 минут.

При контрольном суточном мониторинге ЭКГ по Холтеру уже в первые сутки после криоабляции предсердная эктопическая активность отсутствовала, клинически значимые нарушения ритма и проводимости сердца не зарегистрированы. В течение последующих трёх месяцев больной проводилась антикоагулянтная терапия дабигатрана этексилатом 220 мг/сут. с последующей отменой препарата. Поддерживающая антиаритмическая терапия назначена не была. Клинически результат криоабляции у пациентки Т. проявился исчезновением перебоев в работе сердца и приступов сердцебиения, отсутствием рецидивов синкопальных и пресинкопальных состояний и существенным улучшением переносимости физической нагрузки. За время наблюдения в течение четырёх месяцев состояние больной остаётся удовлетворительным; по данным контрольного суточного мониторинга ЭКГ по Холтеру частая наджелудочковая эктопическая активность у пациентки Т. отсутствует (табл. 2).

**Таблица 2. Результаты суточного мониторинга ЭКГ по Холтеру пациентки Т**

Показатели	При поступлении, без препаратов	1-е сутки после криоабляции, без препаратов	4 мес. после криоабляции, без препаратов
Основной ритм	Синусовый, ЧСС 49—69—102 уд./мин	Синусовый, ЧСС 52—73—122 уд./мин	Синусовый, ЧСС 47—77—146 уд./мин.
Наджелудочковая эктопическая активность	Одиночных НЖЭ 26487, парных 49534, пробежки НЖТ 3135	Одиночных НЖЭ 18, парных 0, пробежки НЖТ 0	Одиночных НЖЭ 11, парных 0, пробежки НЖТ 1 (4 комплекса).
Эпизоды ФП	3 эпизода, общая длительность 20 мин.	Не зарегистрированы	Не зарегистрированы
Желудочковая эктопическая активность	Одиночных ЖЭС 5, куплеты 2	Не зарегистрированы	Не зарегистрированы
Паузы	Зарегистрированы 2146, макс. 2,2 сек. (блокированные НЖЭ)	Не зарегистрированы	Не зарегистрированы

Примечания: НЖЭ — наджелудочковая экстрасистола; НЖТ — наджелудочковая тахикардия; ЖЭС — желудочковая экстрасистола; ФП — фибрилляция предсердий; ЧСС — частота сердечных сокращений (указана минимальная — средняя — максимальная)



Таким образом, представленные нами клинические примеры показывают эффективность метода криоабляции в лечении больных с длительным течением пароксизмальной формы ФП при отсутствии эффекта антиаритмических лекарственных препаратов. Выбранные нами клинические случаи примечательны тем, что они демонстрируют эффективность криоабляции у пациентов с различным клиническим течением ФП. У первого пациента отмечались продолжительные пароксизмы мерцательной аритмии, возникавшие ежемесячно. При суточном мониторировании ЭКГ по Холтеру клинически значимые нарушения ритма сердца у него зарегистрированы не были. Эффективность криоабляции у этого больного оценена на основании отсутствия устойчивых рецидивов ФП во время дальнейшего наблюдения. У второй пациентки отмеча-

лись ежедневные пароксизмы ФП, купировавшиеся самостоятельно. При суточном мониторировании ЭКГ по Холтеру также зарегистрирована очень частая предсердная экстрасистолия, которая не только индуцировала пароксизмы ФП, но и сама по себе сопровождалась выраженными клиническими проявлениями. В результате криоабляции у неё был устранён источник предсердной эктопической активности, локализованный в устье левой верхней лёгочной вены, и при проведении контрольного суточного мониторирования ЭКГ у было документировано отсутствие частой предсердной экстрасистолии (что само по себе сопровождалось существенным улучшением состояния пациентки). При последующем наблюдении за больной рецидивы ФП также не отмечены.

## Список литературы

1. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981–992.
2. Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL et al. Dronedronone in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 2268–2276.
3. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/ Paisley study. *Am J Med* 2002; 113: 359–364.
4. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2012; 33(21): 2719–2747.
5. Сулимов В. А., Голицын С. П., Панченко Е. П. и соавт. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ. Выпуск 2. М.: «Профмедфорум»; 2012.
6. Alkins H, Kuck KH, Cappato R et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design: a report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation. *Heart Rhythm*. 2012; 9(4): 632–696.
7. Daubert J, Levine E, Budzikowski A. Atrial Fibrillation Ablation using Cryotherapy: Comparisons with Radiofrequency. *The 2nd ISHNE Atrial Fibrillation Worldwide Internet Symposium*. URL: [http://www.ep-society.org/files/lecture/20\\_310708.pdf](http://www.ep-society.org/files/lecture/20_310708.pdf).
8. Khairy P, Chauvet P, Lehmann J et al. Lower incidence of thrombus formation with cryoenergy versus radiofrequency catheter ablation. *Circulation* 2003;107:2045–2050.
9. Packer DL, Kowal RC, Wheelan KR et al. Cryoballoon ablation of pulmonary veins for paroxysmal atrial fibrillation: first results of the North American Arctic Front (STOP AF) pivotal trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61(16): 1713–1723.
10. Luik A, Merkel M, Hoeren D et al. Rationale and design of the FreezeAF trial: a randomized controlled noninferiority trial comparing isolation of the pulmonary veins with the cryoballoon catheter versus open irrigated radiofrequency ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Am Heart J*. 2010; 159(4): 555–560.
11. Ellenbogen K. A., Wood M. A.: Atrial tachycardia. In: Zipes D. P., Jalife J. (eds.): *Cardiac electrophysiology: from cell to bedside*, 4th ed. WB Saunders; 2004. 500–511.

При  
постинфарктной  
сердечной  
недостаточности,

А теперь и при  
хронической сердечной  
недостаточности,  
добавь Инспру,  
сохрани жизнь!

## ЛЕЧЕНИЕ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПОСЛЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА И ХСН

### МОЖНО ЛИ СДЕЛАТЬ БОЛЬШЕ?

Инспра® – первый и единственный селективный блокатор рецепторов альдостерона в России<sup>1,2</sup>:

- Улучшает прогноз выживаемости
- Снижает риск смертности
- Уменьшает возможную частоту госпитализаций

**Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ИНСПРА®**  
Инспра® (эплеренон) обладает высокой селективностью в отношении минералокортикоидных рецепторов у человека – в отличие от глюкокортикоидных, прогестероновых и андрогенных рецепторов – и препятствует связыванию минералокортикоидных рецепторов с альдостероном – ключевым гормоном ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), который участвует в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний.

**Показания к применению:** Инфаркт миокарда: как компонент стандартной терапии, с целью снижения общей смертности, внезапной сердечной смерти и уменьшения повторных госпитализаций у больных после инфаркта миокарда с дисфункцией левого желудочка (фракция выброса  $\leq 40\%$ ) в остром периоде и клиническими признаками сердечной недостаточности (в том числе проходящей) или сахарным диабетом, хронической сердечной недостаточности: как компонент стандартной терапии, со II функционального класса по классификации NYHA хронической сердечной недостаточности в сочетании с ингибиторами АПФ и бета-адреноблокаторами, с целью снижения общей смертности, сердечно-сосудистой смертности, уменьшения числа госпитализаций, связанных с прогрессированием хронической сердечной недостаточности, и при сниженной фракции выброса левого желудочка ( $\leq 35\%$ ).

**Противопоказания:** Повышенная чувствительность к эплеренону или другим компонентам препарата; клинически значимая гиперкалиемия; содержание калия в сыворотке крови в начале лечения более 5,0 ммоль/л; умеренная или тяжелая почечная недостаточность (КК  $< 30$  мл/мин) у пациентов с ХСН со II ФК по классификации NYHA; тяжелая печеночная недостаточность (более 9 баллов по классификации Чайлд-Пью); одновременный прием калийсберегающих диуретиков, препаратов калия или сильных ингибиторов изофермента CYP3A4, например итраконазола, кетоконазола, ритонавира, нелфинавира, кларитромицина, телитромицина и нефазодона (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» в полной инструкции по применению); редкие наследственные заболевания, такие как непереносимость лактозы, дефицит лактазы и синдром мальабсорбции глюкозы/галактозы; опыта применения препарата у детей в возрасте до 18 лет, поэтому его назначение пациентам этой возрастной группы не рекомендуется.

**С осторожностью:** Сахарный диабет 2-го типа и микроальбуминурия; одновременное применение эплеренона и ингибиторов АПФ или антагонистов рецепторов ангиотензина II; препаратов, содержащих литий; циклоспорина или такролимуса; дигоксина и варфарина в дозах, близких к максимальным терапевтическим.

**Способ применения и дозы:** Независимо от приема пищи. Стартовая доза – 25 мг один раз в сутки, титрация в течение 4 недель с учетом концентрации калия в сыворотке крови до 50 мг один раз в сутки.

**Применение при беременности и в период грудного вскармливания:** Сведений о применении препарата у беременных нет. Препарат следует применять с осторожностью и только в тех случаях, когда ожидаемая польза для матери значительно превышает возможный риск для плода/ребенка. Возможные нежелательные эффекты эплеренона у новорожденных, находящихся на грудном вскармливании, неизвестны, поэтому целесообразно или прекратить кормление грудью, или отменить препарат – в зависимости от его важности для матери.

**Побочное действие:** Общая частота нежелательных явлений при применении препарата Инспра® была сопоставима с частотой нежелательных и серьезных нежелательных явлений в группе плацебо. Наиболее частые нежелательные явления: гиперкалиемия, головокружение, обмороч, снижение АД, тошнота, нарушение функции почек.

**Форма выпуска:** Таблетки, покрытые оболочкой, 25 или 50 мг по 14 таблеток в блистере, по 2 блистера вместе с инструкцией по применению в картонной пачке; и по 10 таблеток в блистере – по 2, 3, 5, 10 или 20 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

**Срок годности:** 3 года.

**Условия отпуска из аптек:** По рецепту.

Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению.

**Литература**  
1. Инструкция по медицинскому применению препарата Инспра®, ЛСП-004052/10-070510.  
2. Pitt B, Remme W, Zamnad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med 2003; 348: 1309-2.

**Инспра®**  
эплеренон

снижает риск,  
сохраняет жизнь!

Как компонент стандартной терапии у пациентов с постинфарктной сердечной недостаточностью (ФВЛЖ  $\leq 40\%$ ) или хронической сердечной недостаточностью (NYHA II, ФВЛЖ  $\leq 35\%$ )

## Диагностика и лечение дилатационной кардиомиопатии в повседневной клинической практике (данные первого российского регистра по дилатационной кардиомиопатии)

S.N.Tereshchenko<sup>1</sup>, E.N.Alaeva<sup>2</sup>, O.Yu.Narusov<sup>1</sup>, A.G.Kochetov<sup>1,3</sup>,  
A.A.Scvortcov<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Federal State Institution «National Research Center for  
Preventive Medicine» of the Ministry of Healthcare of the Rus-  
sian Federation

<sup>3</sup> Peoples' Friendship University of Russia

## Diagnosis and treatment of dilated cardiomyopathy by results of the registry of dilated cardiomyopathy in the russian federation

### Резюме

**Цель исследования.** В настоящее время в России нет достоверных данных о встречаемости, диагностике и лечении пациентов с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП). Цель исследования: изучить распространенность ДКМП среди пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), оценить состояние оказания медицинской помощи больным с ДКМП в повседневной клинической практике.

**Материалы и методы.** Впервые были разработаны и направлены в медицинские учреждения-участники регистра специальные регистрационные формы. В исследование включены 574 регистрационные карты пациентов с диагнозом ДКМП. Средний возраст - 47,61±11,27 года, среди которых мужчины составили 82,7%, что в 4 раза больше, чем женщин (17,3%).

**Результаты.** Основным сопутствующим заболеванием у пациентов с ДКМП является гипертоническая болезнь (34%). Значительный вклад также вносят ишемическая болезнь сердца (ИБС) (10%) и алкоголь (9,1%). Токсические заболевания (2,3%), системные заболевания (1,9%), заболевания перикарда (1,05%), онкология (0,7%), амилоидоз (0,7%) и вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) (0,4%) встречались эпизодически. Диагностика проводилась по следующим критериям: эхокардиографическое исследование сердца (ЭХО-КГ) (99,5%), Холтеровское мониторирование электрокардиограммы (ХМ-ЭКГ) (40,1%), коронароангиография (КАГ) (22,9%), биопсия (4,7%), иммунология (10%), серология (2,8%), полимеразная цепная реакция (ПЦР) (6,4%). Ведущее место в лечении ДКМП занимают ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (и-АПФ) - 88,6%, блокаторы β-адренергических рецепторов (БАБ) - 83,8%, диуретики - 82,9%, что коррелирует с тяжелым контингентом пациентов (функциональный класс (ФК) II-III), включенных в исследование. Также пациентам назначали дигоксин (59%), антиагреганты - 59,2%, метаболическую терапию - 50,1%, блокаторы минералкортикоидных рецепторов - в 37,1%, варфарин - 33,7%, иммуно-супрессивную терапию - 5,1%, иммуномодулирующую терапию - 3%.

### Summary

**Aim.** Currently there are no reliable data about prevalence dilated cardiomyopathy (DCM) in Russia. Purpose: To assess the prevalence of dilated cardiomyopathy (DCM) among chronic heart failure (CHF) patients, the use of modern diagnostic and treatment methods for patients with dilated cardiomyopathy in usual clinical practice.

**Subjects and methods.** Special questionnaires were sent to the hospitals of 20 regions of Russia, which had agreed to participate in the registry. Questionnaires investigated the number of patients with CHF and DCM, their comorbidities, diagnostic and treatment methods which had been used. 574 registries forms of patients with dilated cardiomyopathy were included in the study. The average age was 47,61±11,27 years. Male had 4 times as much dilated cardiomyopathy as female.

**Results.** The most frequent concomitant disease was hypertension (34%). Significant contribution was made by coronary heart disease (10%) and alcohol (9.1%). And also comorbidities were toxic diseases (2.3%), autoimmune connective tissue diseases (1.9%), pericardium diseases (1.05%), cancer (0.7%), amyloidosis (0.7%) and HIV (0.4%). Diagnostics was carried out by the following methods: ECHO (99.5%), X-ray (76.8%), Holter monitoring (40.1%), 6-minute walk distance (17.7%), coronary angiography (22.9%), endomyocardial biopsy (4.7%), immunology (10%), serology (2.8%), real-time PCR (6.4%). Angiotensin converting enzyme inhibitors were prescribed in 88,6%, beta-blockers in 83,8%, diuretics (mainly loop diuretics) in 82,9% followed by digitalis (59%), aspirin (59,2%), metabolic therapy (50,1%), spironolactone (37,1%), anticoagulant therapy (33,7%), immuno-suppressive therapy (5,1%), immunomodulating therapy (3%).

**Conclusion.** Prevalence of dilated cardiomyopathy among CHF patients was 2.0%. The major co-morbidities were hypertension (34%), coronary heart disease (10%) and alcohol (9.1%). The most often used diagnostic method was echocardiogram. 4. Most patients were prescribed angiotensin converting enzyme inhibitors



**Заключение.** 1. Распространенность ДКМП среди ХСН – 2,0 %. 2. Основными сопутствующими заболеваниями были гипертоническая болезнь (34%), ИБС (10%), алкоголь (9,1%). 3. Самым часто используемым диагностическим методом была ЭХО-КГ – 99,5%. 4. Большинство пациентов принимали И-АПФ/антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА) (88,64%) и БАБ (83,8%). Наиболее часто используемыми препаратами группы БАБ были бисопролол и карведилол. Дозы БАБ и И-АПФ/АРА были значительно ниже целевых, рекомендованных в Европейском, Американском и Российском руководствах по лечению пациентов с ХСН. Более половины пациентов получали препараты с недоказанными эффектами - антиагреганты (59,2%) и метаболическую терапию (50,1%).

**Ключевые слова:** дилатационная кардиомиопатия, регистр, распространенность ХСН, сопутствующая патология, диагностика и лечение ДКМП.

(88.64%) and beta blockers (83.8%). Bisoprolol and carvedilol were the most common agents among beta-blockers. Daily dosage of angiotensin converting enzyme inhibitors and beta-blockers was on average below the recommended target dose. More than half of the patients received drugs with unproven effects - antiplatelet agents (59.2%) and metabolic therapy (50.1%).

**Key words:** dilated cardiomyopathy, registry, prevalence dilated cardiomyopathy (DCM), Heart Failure, concomitant diseases, diagnostic and treatment methods for patients with dilated cardiomyopathy.

## Сведения об авторах

<b>Терещенко Сергей Николаевич</b>	д.м.н., проф., руководитель отдела Заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России
<b>Нарусов Олег Юрьевич</b>	с.н.с., к.м.н., отдела Заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России
<b>Кочетов Анатолий Глебович</b>	д.м.н., проф. кафедры госпитальной терапии с курсом клинической лабораторной диагностики медицинского факультета РУДН, руководитель курса клинической лабораторной диагностики
<b>Скворцов Андрей Александрович</b>	в.н.с., д.м.н., отдела Заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России
<b>Ответственный за связь с редакцией: Алаева Екатерина Николаевна</b>	м.н.с. отдела реабилитации и вторичной профилактики сочетанной патологии ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, тел. 8(926)563-22-60; e-mail: katrinalaeva@mail.ru

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) встречается во всех странах мира и является самой распространенной формой кардиомиопатий (60%). Она прочно занимает одну из лидирующих позиций вслед за ИБС и артериальной гипертензией (АГ), приводящими к развитию ХСН [1] (табл. 1).

Для объективной оценки состояния проблемы необходимо проведение специальных научно-исследовательских программ — регистров. В условиях современного здравоохранения информация национальных и межнациональных регистров активно используется для определения возможностей повышения качества диагностики и лечения больных. К сожалению, регистры ДКМП реализуются достаточно редко. На территории Российской Федерации регистр ДКМП никогда не проводился и о распространенности данного заболевания можно судить лишь приблизительно. Сотрудниками различных медицинских учреждений России во главе с Российским кардиологическим научно-производственным комплексом проведен первый регистр ДКМП. В регистре приняли участие 20 регионов (Уфа, Брянск, Иваново, Краснодар, Красноярск, Мурманская область, Новосибирская область, Ростовская область, Рязань, Самара, Казань, Томск, Тюмень, Челябинск, Ханты-Мансийский округ, Чита, Смоленск, Ставрополь, Барнаул, Москва).

Цель работы: оценить распространенность ДКМП среди больных ХСН и провести оценку использования современных диагностических и лечебных методов в повседневной клинической практике.

## Материал и методы

Для выполнения поставленных задач была впервые разработана регистрационная форма обследования больных ДКМП, с помощью которой оценивались подходы к диагностике и лечению ДКМП, изучались факторы, влияющие на постановку диагноза. Кроме того, участники регистра сообщали о количестве больных с диагнозами ХСН и ДКМП, которые наблюдались в их лечебном учреждении в 2010 г.

Регистрационная форма включала название медицинского учреждения, регистрационный номер больного, пол, возраст, его инициалы и подробные данные анамнеза: наличие гипертонической болезни (ГБ), ИБС, цереброваскулярных заболеваний, клапанных пороков, нарушений ритма сердца, амилоидоза, злоупотребления алкоголем, системных заболеваний, ВИЧ-инфекции, работы с токсичными веществами, онкологических заболеваний. Необходимо было также привести данные, полученные с помощью клинико-инструментальных методов обследования больного, таких как ЭКГ, ЭхоКГ, рентгенологическое исследование органов грудной клетки, ХМ-ЭКГ, тест с 6-минутной ходьбой, КАГ, эндомиокардиальная биопсия, показатели лабораторных исследований (наличие или отсутствие изменений периферической крови, определение мозгового натрийуретического пептида — BNP или NT-proBNP, кардиоспецифических ферментов, иммунологическое исследование крови).

Каждый регион-участник получил 50 регистрационных карт. Всего было проанализировано 574 регистрационные

**Таблица 1. Этиологические причины ХСН в ряде клинических исследований**

Клиническое исследование	ИБС, %	АГ, %	ДКМП, %
CONSENSUS	73	22	15
SOLD	71	42	19
ATLAS	64	8	22
CIBIS-1	55	6	36

Примечание.

ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ИБС — ишемическая болезнь сердца; АГ — артериальная гипертензия; ДКМП — дилатационная кардиомиопатия.

карты пациентов с установленным диагнозом ДКМП за период с января 2010 г по декабрь 2010 г.

Большую часть участников составили специализированные медицинские учреждения (Республиканский кардиологический диспансер Уфы, Брянский областной кардиологический диспансер, Рязанский областной клинический кардиологический диспансер, Клиника ГОУ ВПО СамГМУ РосЗдрава Самары, ГУЗ Кардиологический диспансер Иваново, НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН Томска, Краевой клинический кардиологический диспансер Ставрополя, Кардиологический диспансер Казани, Краснодарская краевая клиническая больница № 1 «Центр грудной хирургии», Алтайский краевой кардиологический диспансер, ИКК им. А.Л. Мясникова). Остальные регионы были представлены крупными городскими или областными больницами.

Статистическая обработка данных исследования проведена с использованием программного обеспечения SPSS18.0, Microsoft Excel 2010 и Microsoft Access 2010. Описательная статистика непрерывных количественных данных представлена при нормальном распределении в виде среднего значения (M) и 95% доверительного интервала (5—95%); при ненормальном распределении — в виде медианы (Me) и значений нижнего (25%) и верхнего (75%) квантилей (квартильный размах — Q). Нормальным принималось распределение, у которого критерий отличия Колмогорова—Смирнова от теоретически нормального распределения Гаусса был более 0,05. Аналитическую статистику выполняли с использованием парного и непарного t-теста Стьюдента для количественных данных с нормальным распределением в зависимости от связанности выборок или критерия суммы рангов/знаков Вилкоксона, Манна—Уитни для количественных данных с распределением, отличным от нормального, для несвязанных выборок и критерия Вилкоксона для связанных выборок. Бинарные номинальные и порядковые переменные сравнивали с помощью критерия  $\chi^2$ . Значение вероятности (p) менее 0,05 (т.е. при уровне значимости более 95%, двусторонняя проверка значимости) демонстрировало статистическую достоверность.

## Результаты и обсуждение

### Распространенность и клико-демографические данные

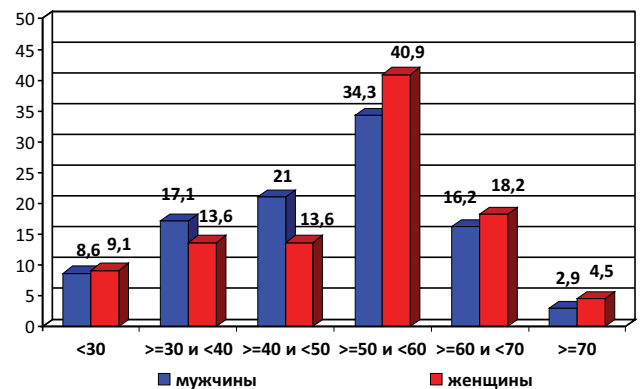
По данным регистра, в 2010 г. в 23 медицинских учреждениях из 20 регионов РФ с диагнозом ХСН наблюдались 63761 пациент, из них с диагнозом ДКМП — 1271. Таким образом, распространенность ДКМП среди ХСН составила 2,0% (95% ДИ 1,89-2,10). Этот показатель в 2 и более раз меньше как в сравнении с данными, полученными в выборках европейских эпидемиологических исследований, где распространенность

ДКМП достигает 4—12% случаев [2], так и результатов австралийского исследования, где ДКМП выявлялось в 5—10% случаев [3]. На 574 пациента были заполнены регистрационные карты.

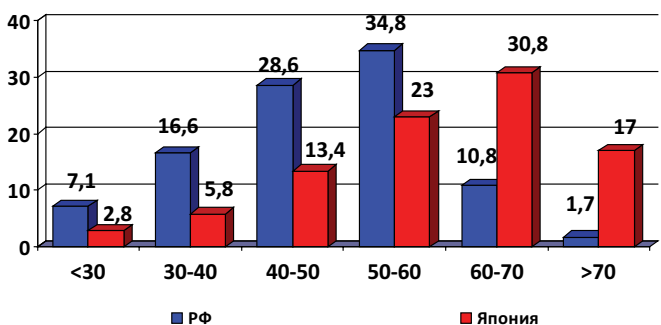
Средний возраст пациентов в нашем регистре составил  $47,6 \pm 11,26$  лет, мужчины представляли 82,7% (95%ДИ (75,61-88,75), n=105) больных, женщины - 17,3% (95%ДИ (11,25-24,39), n=22). Схожие результаты были получены исследователями в итальянском Триесте (1978-2002гг): средний возраст -  $44,8 \pm 15,3$  лет, мужчин — 79% , женщин — 21% [4].

Пик распространенности ДКМП как среди женщин, так и мужчин приходится на возраст 50-60 лет и составляет соответственно 40,9% (95% ДИ (21,94-61,37), n=9) и 34,3% (95% ДИ (25,57-43,58), n=36). Однако в зоне риска находятся пациенты и пенсионного возраста 60-70 лет, где уровень ДКМП у мужчин - 16,2% (95% ДИ (9,78-23,84), n=17), у женщин - 18,2% (95% ДИ (4,92-36,65), n=4) (рисунок 1, 2). Подавляющее большинство больных относятся к трудоспособной части населения в возрасте менее 60 лет, что обуславливает социальную значимость заболевания. Полученные нами данные несколько отличаются от результатов японского регистра, где основная доля пациентов с ДКМП сосредоточена на возрасте после 50 лет, в то время как в российском регистре от 30 до 60 лет [5]. Пик распространенности приходится в первом случае на группу 60-69 лет, во втором на 50-59 лет (рисунок 2).

**Рис. 1. Соотношение мужчин и женщин по возрастным группам**

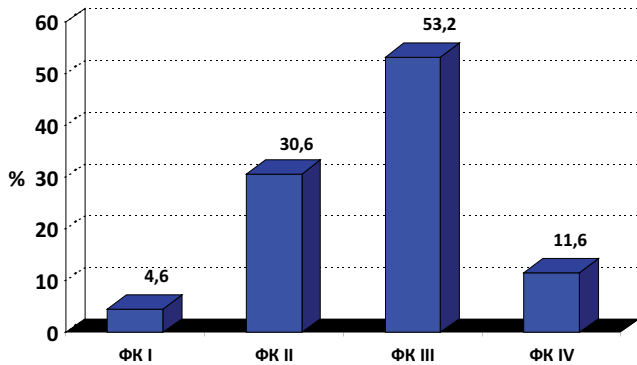


**Рис. 2. Распределение больных по возрастным группам по данным российского (n=574) и японского (n=1932) регистров**



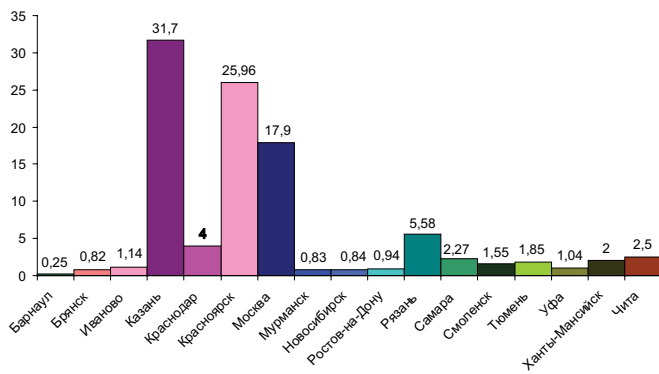
В наш регистр вошли пациенты, обратившиеся за медицинской помощью и госпитализированные в стационар. Поэтому у большинства из них имелась выраженная ХСН. Больше половины больных (53,2% (95% ДИ (49,06-57,25), n=302) относились к III ФК по NYHA, еще 11,6% (95% ДИ (9,11-14,39), n=66) - имели IV ФК, а 30,6% (95% ДИ (26,91-34,49), n=174) - II ФК (рисунок 3).

**Рис. 3. Распределение 574 больных по функциональным классам недостаточности кровообращения по NYHA**

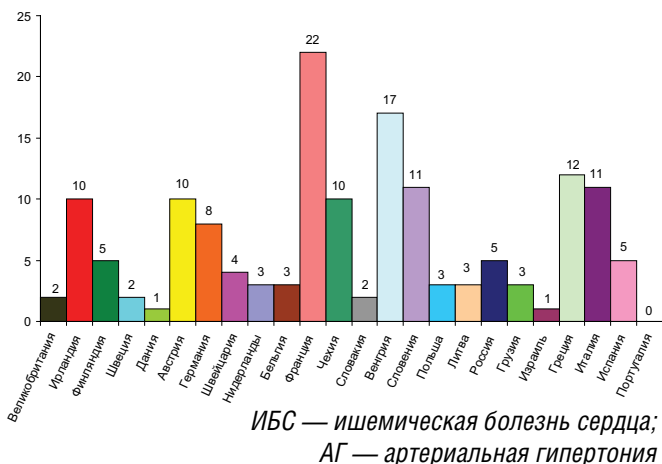


При анализе результатов регистра обращает на себя внимание выраженная вариабельность распространенности ДКМП среди больных с ХСН в разных регионах, которая колебалась от 0,25% в Барнауле до 25,96% в Красноярске и 31,7% в Казани (рис. 4). Подобный большой разброс показателей отмечался и в исследовании Euro Heart Failure survey — от 0 в Португалии и до 22% во Франции (рис. 5) [6].

**Рис. 4. Распространенность ДКМП в регионах - участниках регистра**



**Рис. 5. Распределение пациентов с ДКМП в странах Европы, исключая пациентов с ИБС и АГ (по данным EUROHEART FAILURE SURVEY).**



По нашему мнению, существует несколько причин сложившегося положения вещей. До настоящего момента специалисты не могут прийти к единому мнению о номенклатуре и классификации, что, безусловно, затрудняет постановку диагноза ДКМП [7—11]. Достаточно долго руководствовались определением J. Goodwin [12], однако обозначение КМП как заболеваний неизвестной этиологии в значительной мере потеряло свой первоначальный смысл. С течением времени, благодаря внедрению современных методов инвазивной и неинвазивной диагностики, все чаще выявлять причины поражения миокарда. Закономерно изменялась и классификация КМП (1980, 1995, 2004, 2006, 2008 гг.) [7-11]. В классификации ВОЗ 1995 г. появился раздел специфических КМП, в который входили заболевания миокарда с известной этиологией и патогенезом или являющихся частью системных заболеваний, в том числе воспалительная, гипертоническая и ишемическая КМП и др. Важную роль в уточнении патогенеза КМП сыграло использование методов молекулярной биологии и генетики. В 2004 г. группой итальянских исследователей была предложена геномная, или молекулярная, классификация наследственных КМП [9], которую в 2006 г. частично использовала Американская ассоциация сердца [10]. Тогда же эксперты предложили принцип, в соответствии с которым все виды КМП можно отнести к первичным или вторичным. Согласно этой классификации ДКМП относится к первичным КМП смешанной (генетической и негенетической) этиологии. Таким образом, ДКМП была отделена от других поражений миокарда (как первичных, так и вторичных) со схожим фенотипом: воспалительных, эндокринных, при диффузных заболеваниях соединительной ткани и т.д. Другой принцип заложен в классификацию Европейского общества кардиологов [11]: КМП группируются в зависимости от морфологического и функционального фенотипа. Это дает большую свободу для постановки диагноза ДКМП и приводит к тому, что в эту группу входят различные заболевания (семейные формы ДКМП, миокардиты, эндокринные, алкогольные, перипортальные и другие КМП).

Таким образом, отсутствие унифицированного подхода, несомненно, отражается на результатах эпидемиологических исследований и показывает их относительность в зависимости от того, что понимают под диагнозом ДКМП в каждом регионе и медицинском учреждении.

Следует отметить, что современные Европейский и Американский варианты классификаций (в отличие от классификации ВОЗ 1995 г.) объединяет определение КМП как поражения сердца, не являющегося следствием нарушения коронарного кровообращения, врожденных аномалий развития, клапанных пороков сердца, системной и легочной артериальной гипертензии и заболеваний перикарда.

Тем не менее, по данным нашего регистра, как видно из таблицы 2, лидирующей сопутствующей патологией больных ДКМП является артериальная гипертония, которая имелась у 34,0% пациентов. ИБС и злоупотребление алкоголем стоят на втором месте и третьих местах по распространенности -10,0% и 9,1% соответственно. Третью позицию занимает острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) - 7,88%. Такие состояния как контакт с токсическими веществами, системные заболевания, заболевания перикарда, амилоидоз, онкологические заболевания и ВИЧ встречались эпизодически.

Стоит отметить, что в ряде исследований умеренная АГ (АД менее 160/100 мм рт. ст.) без гипертрофии миокарда



**Таблица 2. Сопутствующая патология у больных ДКМП по данным регистра**

Сопутствующая патология	N	% (95%ДИ)
Артериальная гипертония	193	34,0% (30,14-37,92)
Ишемическая болезнь сердца	57	10,0% (7,67-12,60)
Злоупотребление алкоголем	52	9,1% (6,88-11,61)
ОНМК	45	7,88% (5,81-10,24)
Токсичные вещества	13	2,3% (1,20-3,68)
Системное заболевание соединительной ткани	11	1,93% (0,94-3,24)
Заболевания перикарда	6	1,05% (0,35-2,09)
Онкологическое заболевание	4	0,7% (0,15-1,60)
Амилоидоз	4	0,70% (0,15-1,60)
ВИЧ	2	0,4% (-0,02-1,06)

левого желудочка считалась допустимой [13]. К сожалению, определить, насколько тяжелой была АГ у пациентов, вошедших в наш регистр, мы не можем. Однако диагноз ДКМП у таких больных вызывает сомнения, так же как и у пациентов с сохраненными систолической функцией и размерами левого желудочка. Ситуация в отношении алкоголя, токсических заболеваний и ВИЧ более неоднозначна. В Европейской номенклатуре данные состояния отнесены к несемейной форме ДКМП; по Американской модели — это вторичные формы КМП, а по классификации ВОЗ 1995 г. — специфические. Хотя регистрационные карты были заполнены менее чем на 50% пациентов, наблюдавшихся с диагнозом ДКМП, можно предположить, что такая картина характерна для всей когорты больных. Таким образом, при исключении из регистра пациентов с ИБС, гипертрофией левого желудочка, сохранной фракцией выброса левого желудочка (>45%) больные с ДКМП составят 40,2% (95% ДИ (36,27-44,28), n=231). При экстраполяции данного процента на всю выборку пациентов, распространенность ДКМП среди больных с ХСН составит 0,8%. При исключении из регистра пациентов с ИБС, гипертрофией левого желудочка, сохранной фракцией выброса левого желудочка (>45%), злоупотреблением алкоголя больные с ДКМП составят 36,9% (95% ДИ (33,04-40,92), n=212). А при экстраполяции на всю выборку пациентов, распространенность ДКМП среди больных с ХСН составит 0,74%.

Наши данные в этом отношении не уникальны. Подобные результаты получены в Euro Heart Failure Survey, где ДКМП была диагностирована в целом у 11% пациентов с ХСН и при этом почти у 50% из них имелась сопутствующая патология (ИБС или ГБ) [6], а также в японском Nationwide Survey, в котором ГБ отмечалась у 20,8%, а злоупотребление алкоголем — у 35,6% пациентов с диагнозом ДКМП [5, 14].

Существует еще одно обстоятельство, которое затрудняет проведение эпидемиологических исследований и влияет на их

результаты, которое относится и к нашему исследованию. Это практика кодирования заболеваний по Международной классификации болезней X пересмотра МКБ-10, в частности, ХСН и ДКМП, связанная со спецификой учреждения (кардиологический центр, многопрофильная больница с кардиологическим и кардиохирургическим отделениями), особенностями, принятыми в данной области или даже в конкретной организации. В одних медицинских учреждениях стадии ХСН вносили в диагноз, начиная с I по III, в других — с более тяжелой (IIA—III). ХСН является следствием основной болезни и может быть закодирована лишь в качестве второго заболевания. На первый план выставляются диагнозы, которые были этиологическими причинами ХСН. Они зашифрованы в соответствии с Международной Классификацией Болезней как ведущие. Стоит отметить, что диагноз ДКМП выставляют редко в связи с особенностями страхования в России. Практически кодировка по двум заболеваниям трудноосуществима, и скорее исключение из правила [15—17].

### Диагностика ДКМП

Полноценная диагностика ДКМП представляет собой сложную задачу и требует хорошего технического оснащения. Частота использования различных методов отражена на рис. 6.

Основным диагностическим методом при ДКМП является ЭХО-КГ. По данным нашего регистра ЭХО-КГ проводилось в 99,5% (95%ДИ (98,65-99,94), n=559) случаев. Основные показатели ЭХО-КГ представлены в таблице 3.

По данным ЭКГ у 311 (54,6% (95%ДИ 50,47-58,63)) пациентов наблюдался синусовый ритм сердца, а у 242 (42,4% (95%ДИ 38,36-46,45)) больных выявлено нарушение ритма сердца по типу фибрилляции предсердий (рис. 7). Желудочковая экстрасистолия зарегистрирована у 158 (27,8% (95% ДИ 24,17-31,52)) пациентов, блокада левой ножки пучка Гиса

**Таблица 3. Основные показатели Эхо-КГ у больных ДКМП по данным Российского регистра**

По Симпсону: КДО, мл	211,5	(Q 184,0—264,8)
По Симпсону: КСО, мл	135,0	(Q 102,0—175,0)
По Симпсону: УО, мл	80,7	(95% ДИ от 33,0 до 127,0)
По Симпсону: ФВ, %	32,3	(95% ДИ от 14,0 до 54,0)
М-режим: Е/А	2,0	(Q 1,0-2,7)
Время изоволюмического расслабления (IVRT)	134,58	(95% ДИ от 48,8 до 298,0)
Время замедления потока раннего диастолического наполнения желудочка (DT)	146,33	(95% ДИ от 80,0 до 297,0)

у 171 (30,1% (95% ДИ 26,36-33,88)) пациента, блокада правой ножки пучка Гиса у 54 (9,5% (95% ДИ 7,22-12,04)). Рубцовые изменения – у 61 (10,7% (95% ДИ 8,33-13,42)) пациента.

Известно, что одним из пусковых механизмов развития ДКМП и декомпенсации СН является инфекционное заболевание. В нашем регистре такое начало болезни отмечено у 26,8% больных: в 42,7% случаев инфекция была вирусной природы, в 9,2% — бактериальной, а в 48,1% этиология осталась неизвестной. Однако лабораторная верификация инфекции проводилась редко.

Важное место занимают эндоваскулярные исследования, для выполнения которых требуются опытный персонал и финансовые затраты, что, к сожалению, ограничивает их повсеместное использование. По данным нашего регистра, КАГ проводилась у 22,9% (95% ДИ (19,59-26,48), n=131) пациентов. Интактные артерии были выявлены у большинства пациентов - 94,5% (95% ДИ(89,33-98,09), n=103), гемодинамически значимое поражение в бассейне одной коронарной артерии - у 3,7% (95% ДИ (0,81-8,17), n=4), двух коронарных артерий - у 1,8% (95% ДИ (-0,08-5,45), n=2).

Эндомиокардиальная биопсия выполнялась всего у 4,7% (95% ДИ (3,13-6,63), n= 27) пациентов, что в 5 раз меньше, чем проведение КАГ, на базе крупных кардиологических центров: в Москве (15,1%) и Краснодаре (21,7%), что вполне закономерно, учитывая специфику учреждений. Стоит также отметить Мурманск (10%), Томск (8,1%), Смоленск (6,3%), Ставрополь (5,3%), Брянск (3,8%), Новосибирск (3%) и Барнаул (2,5%).

Рентгенография была выполнена у 76,8% пациентов, тест

с 6-минутной ходьбой лишь в 17,7% случаев.

Большое значение в развитии ДКМП придается генетическим факторам. Если в 1981 г. в ретроспективном исследовании клиники Мейо [18] только 2% всех случаев ДКМП были семейными, то более поздние проспективные исследования продемонстрировали существование генетической передачи заболевания [19—22], поддающейся обнаружению, по крайней мере, у 25% пациентов с ДКМП [23—25], а по отдельным данным, показатель увеличивается до 20—50% [19, 26, 27]. Внедрение генетических методов обследования позволило бы вести целенаправленный поиск таких больных среди родственников пациентов с диагностированным заболеванием.

К сожалению, в настоящее время практической возможности такого скрининга даже в крупных медицинских центрах России нет.

### Лечение больных ДКМП

Терапия больных ДКМП по сей день остается, главным образом, лечением ХСН [28]. Основными рекомендованными препаратами являются И-АПФ или АРА, БАБ, блокаторы минералкортикоидных рецепторов (БМКР), диуретики и сердечные гликозиды.

В нашем регистре И-АПФ/АРА и БАБ принимали большинство пациентов, соответственно 88,64% (95% ДИ (85,9-91,11), n=507) и 83,8% (95% ДИ (80,64-86,67), n=480).

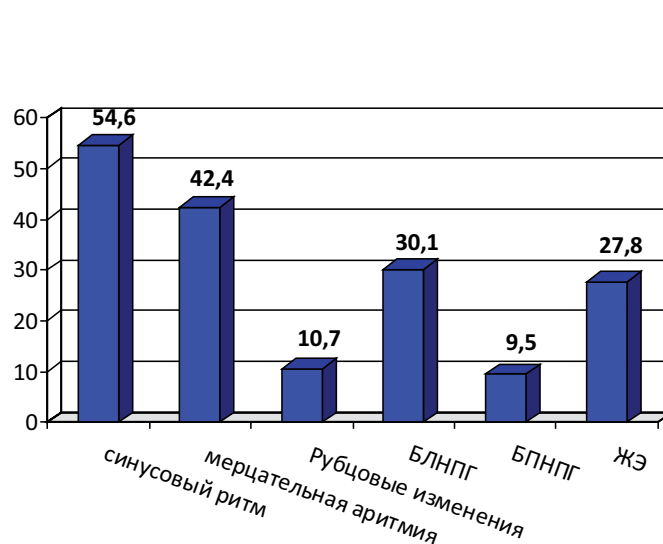
В 2010 году, когда проводился регистр, в России был доступен лишь один БМКР – спиронолактон, рекомендованный к использованию у больных III-IV ФК ХСН, которых в нашем исследовании было 64,8%. Тем не менее, он был назначен только 37,1% пациентов, что явно недостаточно.

**Рис. 6. Частота использования различных диагностических методов для постановки диагноза ДКМП**



КАГ — коронароангиография; ПЦР — диагностика вирусных инфекций методом полимеразной цепной реакции; ЭХО-КГ — эхокардиография

**Рис. 7. Показатели ЭКГ у 574 больных**



**Таблица 4. Терапия больных ДКМП в различных исследованиях**

Япония 1998г (n=1932)	n	%	Италия 1978–2002 (n=581)	n	%	Россия 2010г (n=574)	N	%
Бета-блокаторы	790	40.9	Бета-блокаторы	-	54.8	Бета-блокаторы	480	83,8
И-АПФ	1248	64.6	И-АПФ	-	72.4	И-АПФ	507	88,6
Диуретики	-	-	Диуретики	-	55.9	Диуретики	475	82,9
Гликозиды	995	51.5	Гликозиды	-	69,0	Гликозиды	338	59,0
Варфарин	506	26.2	Варфарин	-	17.8	Варфарин	193	33,7
Антиагреганты	477	24.7	Антиагреганты	-	-	Антиагреганты	339	59,2

Диуретики были применены у 82,9% (95% ДИ (79,70-85,87), n=475) (петлевые диуретики – 76,7% (95% ДИ (73,20-80,12), n=439) тиазидные – 37,3% (95% ДИ (33,38-41,28), n=214)), сердечные гликозиды – у 59% пациентов, что отражает большое количество больных умеренной и тяжелой ХСН, включенных в регистр.

По данным ЭКГ у 42,4% (95%ДИ (38,36-46,45), n=242) больных было выявлено нарушение ритма сердца по типу фибрилляции предсердий, однако варфарин назначался в 1,3 раза меньше – в 33,7% (95% ДИ (29,93-37,67), n=193).

Таким образом, большинство пациентов, включенных в регистр, получали рекомендованную терапию по поводу ХСН. При этом частота назначения И-АПФ/АРА и БАБ была в 1,5-2 раза больше чем в аналогичных итальянском и японском исследованиях, что вполне объяснимо сроками проведения регистров (Италия 1978-2002 гг. и Японии 1998 г.) и началом введения в клиническую практику этих групп препаратов [4, 5]. Сравнительная характеристика применения терапии в разных странах представлена в таблице 4.

Надо отметить, что более половины пациентов получали препараты с недоказанными у данной категории больных эффектами, такие как антиагреганты (59,2% (95% ДИ (55,11-63,15), n=339) и метаболическая терапия (50,1% (95% ДИ (46,00-54,17), n=287).

Кроме того, небольшому количеству пациентов проводилась иммуносупрессивная терапия 5,1% (95% ДИ (3,41-7,02), n=29) и иммуномодулирующая терапия 3% (95% ДИ(1,72-4,53), n=17).

## Заключение

В настоящее время можно констатировать, что реальная распространенность ДКМП неизвестна. В большинстве случаев диагноз ДКМП устанавливали на основании данных ЭхоКГ и стандартных лабораторных исследований. При этом, несмотря на определение ДКМП как заболевания, для которого обязательны увеличение объема левого желудочка и его систолическая дисфункция, в регистр были внесены пациенты с абсолютно нормальными значениями фракции выброса и конечного диастолического объема. Значительно реже для верификации заболевания выполнялась КАГ, хотя не всегда и ее результаты принимались во внимание. Остальные методы использовались в единичных случаях. Кроме того, диагноз ДКМП выставлялся пациентам с такими заболеваниями, как АГ, ИБС (в том числе с перенесенными инфарктами миокарда), системными заболеваниями соединительной ткани и т.д. Все это, не может не отражаться на качестве диагностики ДКМП.

*И-АПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента*

Конечно, на основании нашего регистра нельзя судить о количестве больных ДКМП и качестве оказания им помощи в каждом конкретном регионе, который принял участие в работе, так как они были представлены медицинскими учреждениями, не равноценными между собой по профессиональным, техническим и финансовым возможностям. В исследовании принимали участие как специализированные кардиологические клиники, где концентрация пациентов с ДКМП в разы превышает общегородскую сеть, в связи с целенаправленным отбором таких больных, так и многопрофильные больницы. Однако наши результаты отражают ситуацию в стране в целом и свидетельствуют о назревшей необходимости установления единых стандартов диагностики и улучшение оказания медицинской помощи больным с КМП.

Необходимо отметить большой труд наших коллег из регионов. Мы выражаем огромную признательность и благодарность всем врачам, участвовавшим в регистре ДКМП.

## Участники исследования:

И.М. Карамова (г.Уфа), А.М. Недбайкин (г.Брянск), С.В. Романчук, О.А. Назарова (г.Иваново), Е.Д. Космачева, И.А. Шелестова. (г.Краснодар), О.А. Штегман (г.Красноярск), И.В. Захарова (Мурманская область), Н.Г. Мезенцева, Н.Н. Ярохман (Новосибирская область), С.В. Шлык (Ростовская область), С.С. Якушин (г.Рязань), Г.П. Кузнецов (г.Самара), А.С. Галявич (г.Казань), А.Н. Репин, В.Д. Аптекарь (г.Томск), С.В. Шалаев, П.Г. Кесов (г.Тюмень), Э.Г. Волкова (г.Челябинск), С.А. Акинина (Ханты-Мансийский округ), Н.В. Ларёва (г.Чита), О.А. Козырев, Р.Ю. Адамова (г.Смоленск), С.Г. Кечеджиева (г.Ставрополь), Г.А. Чумакова (г.Барнаул).



## Список литературы

1. Гуревич М.А., Архипова Л.В. Принципы лечения хронической сердечной недостаточности у больных с дилатационной кардиомиопатией. *Болезни сердца и сосудов*. 2011;6;1:37-40.
2. Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Эпидемиология хронической сердечной недостаточности в европейской части Российской Федерации. *Сердечная недостаточность*. Ред. Ю.Н. Беленков и соавт. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006 г.
3. Krum H., Jelinek M.V., Stewart S. et al. Guidelines for the prevention, detection and management of people with chronic heart failure in Australia 2006. *Med J Aust*. 2006;185:549-557.
4. Moretti M., Di Lenarda A., Sinagra G. Recent Advances in the Natural History of Dilated Cardiomyopathy: A Review of the Heart Muscle Disease Registry of Trieste. *Book: Perioperative Critical Care Cardiology*. 2007;16; 267-277.
5. Matsumori A., Furukawa Y., Hasegawa K. et al. Epidemiologic and clinical characteristics of cardiomyopathies in Japan: results from nationwide surveys. *Circ J* 2002; 66:323-336.
6. Cleland J.G., Swedberg K., Follath F. et al. The EuroHeart Failure survey programme — a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J* 2003;24:442-463.
7. Report of the WHO/ISFC Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. *Br Heart J* 1980;44:672-673.
8. Richardson P., McKenna W., Bristow M. et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. *Circulation* 1996;93:841-842.
9. Thiene G., Corrado D., Basso C. Cardiomyopathies: is it time for a molecular classification? *Eur Heart J* 2004;25:1772-1775.
10. Maron B.J., Towbin J.A., Thiene G. et al. American Heart Association; Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; Council on Epidemiology and Prevention. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2006;113:1807-1816.
11. Elliott P., Andersson B., Arbustini E. et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J* 2008;29:270-276.
12. Goodwin J.F. The frontiers of cardiomyopathy. *Br Heart J* 1982;48:1-18.
13. akar S., Sinagra G., Di Lenarda A. et al. Epidemiology of dilated cardiomyopathy. A prospective post-mortem study of 5252 necropsies. *The Heart Muscle Disease Study Group*. *Eur Heart J* 1997;18:117-123.
14. Miura K., Matsumori A., Naseriaddeli A. et al. Prognosis and prognostic factors in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy in Japan. *Circ J* 2008;72:343-348.
15. Royal College of General Practitioners, Office of Population Census and Survey, and Department of Health and Social Security. *Morbidity statistics from general practice: third national study, 1981-82*. London: HMSO. 1986.
16. Bonneaux L., Barandregt J.J., Meetr K. et al. Estimating clinical morbidity due to ischemic heart disease and congestive heart failure: future rise of heart failure. *Am J Public Health* 1994; 84:1:20-28.
17. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. и др. Истинная распространенность ХСН в Европейской части Российской Федерации (исследование ЭПОХА, госпитальный этап). *Сердечная недостаточность* 2011;12:63-68.
18. Fuster V., Gersh B.J., Giuliani E.R. et al. The natural history of idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1981;47:525-531.
19. Ushasree B., Shivani V., Venkateshwari A. et al. Epidemiology and genetics of dilated cardiomyopathy in the Indian context. *Indian J Med Sci* 2009;63:288-296.
20. Michels V.V., Driscoll D.J., Miller F.A. Familial aggregation of idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1985;55:1232-1233.
21. Mestroni L., Miani D., Di Lenarda A. et al. Clinical and pathologic study of familial dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1990;65:1449-1453.
22. Leiden J.M. The genetics of dilated cardiomyopathy — emerging clues to the puzzle. *N Engl J Med* 1997;337:1080-1081.
23. Michels V.V., Moll P.P., Miller F.A. et al. The frequency of familial dilated cardiomyopathy in a series of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1992;326:77-82.
24. Honda Y., Yokota Y., Yokoyama M. Familial aggregation of dilated cardiomyopathy — evaluation of clinical characteristics and prognosis. *Jpn Circ J* 1995;59:589-598.
25. Keeling P.J., Gang G., Smith G. et al. Familial dilated cardiomyopathy in the United Kingdom. *Br Heart J* 1995;73:417-421.
26. Hershberger R.E., Kushner J.D., Parks S.B. Dilated Cardiomyopathy Overview. *Gene Reviews* 2009. PMID: 20301486
27. Martins E., Silva-Cardoso J., Bicho M. et al. Portuguese study of familial dilated cardiomyopathy: the FATIMA study. *Rev Port Cardiol* 2008;27:1029-1042.
28. McMurray J J.V., Adamopoulos S., Anker S D. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology*. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012; 33, 1787–1847.

## Перспективы применения микроРНК в диагностике и терапии сердечной недостаточности

A.G. Kochetov<sup>1,2</sup>, I.V. Zhironov<sup>1</sup>, V.P. Masenko<sup>1</sup>, R.R. Gimadiev<sup>1</sup>,  
O.V. Lyang<sup>2</sup>, S.N. Tereshchenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup> A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology,  
Russian Cardiology Research and Production Complex, Ministry  
of Health of Russia  
<sup>2</sup> Peoples' Friendship University of Russia

### Prospects of use of microRNAs in the diagnostics and treatment of heart failure

#### Аннотация

В обзоре представлены последние данные зарубежных исследований о регуляторах деятельности сердечно-сосудистой системы – микрорибонуклеиновых кислотах (микроРНК). Их биологическая роль обусловлена способностью супрессировать экспрессию белок-кодирующих генов на посттранскрипционной стадии с помощью механизмов, ингибирующих процесс трансляции или деградации матричной РНК. В статье приведены результаты изучения структуры и биологической роли микроРНК, а также возможность их применения в качестве биомаркеров и терапевтических средств при сердечной недостаточности.

**Ключевые слова:** микроРНК, сердечная недостаточность, дилатационная кардиомиопатия.

#### Abstract

The review presents the latest data of foreign studies of regulators of the cardiovascular system – microRNA. Their biological role due to the ability to suppress expression of protein-coding genes in post transcriptional stage through mechanisms inhibiting the process of translation or degradation of matrix RNA. The article produces the results of studying the structure and the biological role of microRNAs, and also possibility of their use as biomarkers and therapeutic agents in heart failure.

**Key words:** microRNA, heart failure, dilated cardiomyopathy.

### Сведения об авторах

<b>Кочетов Анатолий Глебович</b>	д.м.н., проф. кафедры госпитальной терапии с курсом клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВПО Российский университет дружбы народов
<b>Гимадиев Ринат Рашитович</b>	м.н.с. отдела нейрогуморальных исследований ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России
<b>Терещенко Сергей Николаевич</b>	д.м.н., проф., руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России
<b>Масенко Валерий Павлович</b>	д.м.н., проф., руководитель отдела нейрогуморальных и иммунологических исследований ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России
<b>Жиров Игорь Витальевич</b>	д.м.н., в.н.с. отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России
<b>Ответственный за связь с редакцией: Лянг Ольга Викторовна</b>	к.б.н., ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВПО Российский университет дружбы народов. 119634, Москва, Боровское ш., д. 54, кв. 16. 8-917-525-74-49, olyang84@gmail.com

## Введение

В настоящее время одной из наиболее важных медицинских и социально-значимых проблем здравоохранения является сердечная недостаточность (СН) из-за ее широкой распространенности среди больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, находящимися на первом месте среди причин смертности в нашей стране. Несмотря на то, что основные этиологические факторы СН – гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, клапанные пороки сердца, дилатационная кардиомиопатия, миокардиты, перикардиты – хорошо изучены, частота ее развития не снижается, а, наоборот, неуклонно возрастает [1]. Этим обусловлено пристальное внимание к молекулярно-генетическим механизмам развития СН, которые на сегодняшний день до конца не известны, ввиду сложной регуляции экспрессии сотен генов [2].

В последнее время в литературе стали появляться данные о различных биологических эффектах микроРНК на компоненты сердечно-сосудистой системы. Было показано, что микроРНК могут вызывать индукцию, или, наоборот, подавлять гипертрофию миокарда, регулировать ангиогенез в миокарде, индуцировать или редуцировать фиброз (табл. 1).

Несомненная значимость результатов представленных в таблице исследований обуславливает актуальность дальнейшего изучения биологической роли микроРНК, а также возможности применения микроРНК в качестве биомаркеров и терапевтических средств при СН.

## Структура и функции микроРНК

МикроРНК были обнаружены в 1993 году R.C. Lee, R.L. Feinbaum и V.Ambros во время исследования гена *lin-4* в развитии нематоды *Caenorhabditis elegans* [15]. Это класс некодирующих РНК, обычно имеющих длину 21-25 нуклеотидов. МикроРНК супрессируют экспрессию белок-кодирующих генов на посттранскрипционной стадии с помощью механизмов, ингибирующих процесс трансляции или деградации матричной РНК (мРНК), или их комбинацией. Действие микроРНК опосредовано их неполной гибридизацией с 3'-нестранслируемой областью целевой мРНК, имеющей комплементарные сайты [16]. При взаимодействии микроРНК и целевой мРНК основную роль играют 2-7 нуклеотидов, локализованных на 5'-конце микроРНК, названных Lewis «зерном микроРНК» [17]. Наиболее интересной особенностью этого класса молекул является способность одной микроРНК регулировать

трансляцию сотен мРНК в определенном типе клеток [18].

На сегодняшний день идентифицированы более 1000 микроРНК, кодируемых в геноме человека, а также показано, что большинство белок-кодирующих генов подвергаются механизму интерференции микроРНК на предтрансляционных стадиях экспрессии [19]. МикроРНК обнаружены во всех многоклеточных организмах, включая растения, червей, насекомых и позвоночных, что свидетельствует о раннем эволюционном происхождении этого механизма регуляции генной экспрессии [15].

Сегодня большое количество фактов достоверно указывают на то, что микроРНК играют ключевые роли, как в нормальном развитии организмов, так и при патологии, принимают участие в различных биологических процессах, таких как воспалительные реакции [20], пролиферация клеток [21, 22], дифференцировка [23], апоптоз [24] и онкогенез [25].

## Биогенез и регуляция экспрессии микроРНК

Приблизительно половина микроРНК-кодирующих генов представлена независимыми транскрипционными единицами, в то время как другая половина локализуется в интронах белок-кодирующих генов. Некоторые гены микроРНК формируют кластеры, с которых происходит транскрипция более чем одной микроРНК (полицистронные микроРНК). Большинство микроРНК транскрибируется с помощью РНК-полимеразы II с последующим полиаденилированием первичного транскрипта, подобным таковому у мРНК (при-микроРНК). Длина при-микроРНК составляет несколько тысяч пар нуклеотидов. На первом этапе процессинга РНК-нуклеаза (РНК-аза III), названная Droscha, совместно с другими факторами рестрицирует при-микроРНК на более короткие фрагменты, длина которых составляет, приблизительно, 70 пар нуклеотидов. Полученные шпилькообразные фрагменты являются предшественниками микроРНК (пре-микроРНК). При помощи экспортин-5 шпилькообразная пре-микроРНК экспортируется в цитоплазму, где осуществляется следующий этап процессинга: ещё одна РНК-аза III, названная Dicer, расщепляет пре-микроРНК на короткие (18-24 п.н.) фрагменты. В результате образуются двухцепочечные РНК – дуплексы. В дальнейшем одна из цепей (ведущая цепь) инкорпорируется в ферментативный комплекс RISC (RNA-Induced Silencing Complex), в то время как другая подвергается деградации.

**Таблица 1. МикроРНК и их биологические эффекты на сердце взрослого человека**

МикроРНК	Биологический эффект
208a	Регуляция продукции тяжелой цепи $\alpha$ -миозина ( $\alpha$ -МНС) [3] / индукция гипертрофии миокарда [4]
499	Регуляция стресс-индуцированной дисфункции миокарда [5]
1	Анти-гипертрофический [6]
133a	Анти-гипертрофический [7] / редукция фиброза [8]
126	Регуляция эндотелиальной функции/ ангиогенеза [9]
210	Снижение апоптоза в клетках при ишемии [10] / проангиогенный [11]
92a	Ингибирование ангиогенеза после острого инфаркта миокарда [12]
29	Редукция фиброза [13]
21	Развитие фиброза [14]

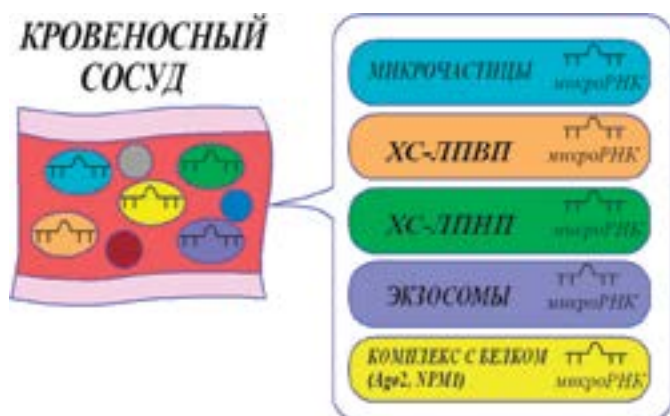


## Циркулирующие микроРНК и методы их определения

В 2008 году впервые было сообщено о наличии микроРНК в циркулирующем кровотоке [26]. Циркулирующие микроРНК могут находиться в микровезикулах (экзосомах, микрочастицах и апоптотических тельцах), в комплексах с липопротеинами во внеклеточной жидкости или с устойчивыми РНК-связывающими белками, такими как Ago2 (рисунок).

Механизмы появления молекул микроРНК в кровотоке до конца не изучены. Возможно, микроРНК секретируются из клеток [28] или выходят в кровоток из мертвых клеток ткани или клеток крови [27].

### Рисунок. Циркулирующие микроРНК



Для обнаружения циркулирующих микроРНК в сыворотке/плазме крови требуются высокочувствительные методы. Наряду с такими методами исследования, как Northern blotting (определение фрагмента РНК, содержащего искомым последовательность, путём гибридизации разделённых электрофорезом фрагментов с радиоактивным зондом) на основе биочипов или проточная флуориметрия с использованием микросфер, наиболее перспективной в обнаружении циркулирующих микроРНК является полимеразная цепная реакция в реальном времени (ПЦР РВ) из-за её высокой чувствительности, специфичности и воспроизводимости. Данная процедура включает четыре основных этапа [29]:

1. Подготовка исследуемой пробы материала;
2. Глобальное профилирование микроРНК с помощью количественной ПЦР реального времени (qRT-PCR);
3. Анализ и нормализация данных;
4. Выбор и проверка биомаркеров микроРНК.

## Влияние экспрессии микроРНК на развитие сердечной недостаточности и дилатационной кардиомиопатии

Регуляторные функции микроРНК реализуются на эпигенетическом уровне, обеспечивая дополнительный контроль таких сложных процессов, как клеточный рост, дифференцировка, стрессовые реакции, ремоделирование тканей, устойчивость биологических систем. Дисрегуляция экспрессии микроРНК играет важную роль в манифестации и прогрессировании дилатационной кардиомиопатии и сердечной недостаточности, что подтверждается результатами многочисленных на настоящий момент исследований, кратко представленных в таблице 2.

В 2009 году Matkovich и соавторы для определения микроРНК, которые могут быть использованы в качестве био-

маркеров восстановления миокарда у пациентов с застойной СН, провели множественный анализ микроРНК на основе микрочипов в миокардиальных биоптатах контрольной группы (n=11), и группы пациентов с сердечной недостаточностью с наличием (n=10) и без (n=17) наличия искусственного левого желудочка (left ventricular assist device). Было выявлено, что уровни 74% (25 из 34) микроРНК (микроРНК-1, -125b, -195, -199a-3p, -24, -27, -26b, -23a и др.), которые специфично изменяются при сердечной недостаточности, нормализовались на фоне механической поддержки кровообращения в виде искусственного левого желудочка [30].

С целью идентификации биомаркеров СН Tijssen и др. в 2010 году [31] сравнили уровни экспрессии микроРНК в плазме 12 здоровых доноров с 12 пациентами, госпитализированными с ОСН. Из 108 исследованных микроРНК 16 показали значительные различия между группами и были отобраны и проверены во втором клиническом исследовании. Группа пациентов состояла из 39 здоровых людей и 50 больных с одышкой, у 30 из которых была диагностирована СН, а у 20 одышка не была связана с данным синдромом. Было показано, что повышенный уровень микроРНК-423-5p специфично связан с СН: высокий уровень микроРНК-423-5p в ROC-анализе у пациентов с СН, по сравнению с контрольной группой пациентов, демонстрировал площадь под кривой 0,91 (95% ДИ 0,84-0,98,  $p < 0,001$ ). Уровень микроРНК-423-5p коррелировал с концентрацией N-концевого мозгового натрийуретического пропептида В-типа (NT-proBNP) и фракцией выброса ( $r = 0,43$ ,  $p = 0,002$ ;  $r = -0,34$ ,  $p = 0,023$ , соответственно). Уровни 5 других микроРНК (микроРНК 129-5p, -18b, HS\_202.1, -622, -1254) были повышены как у больных с СН, так и у больных с одышкой, не связанной с СН. Уровни циркулирующих микроРНК-423-5p и микроРНК-18b были выше у пациентов с ФВ  $\leq 45\%$ , по сравнению с пациентами с ФВ  $> 45\%$ , но без статистической значимости. Циркулирующие уровни микроРНК-423-5p увеличиваются с возрастанием ФК NYHA. Наконец, уровни некоторых микроРНК (микроРНК-423-5p и микроРНК-675) были выше у пациентов с атеросклеротической формой СН по сравнению с не атеросклеротической формой. Механизмы, с помощью которых происходит увеличение микроРНК-423-5p у больных с СН, остаются неизвестными.

Еще в одном исследовании 2010 года, проведенном Corsten и соавторами [32], обнаружено увеличение в 2 раза уровня плазменных микроРНК-499 у пациентов с ОСН (n=33) по сравнению с группой пациентов с нормальной ангиографией (n=20) ( $p < 0,05$ ), в то время как изменений уровня микроРНК-499 при диастолической сердечной недостаточности не наблюдалось. Примечательно, что уровень микроРНК-122, связанный с печеночными повреждениями, был значительно увеличен в крови пациентов с ОСН, что, возможно, отражает картину застойной печени.

В исследовании, проведенном в 2011 году, была показана обратная корреляция увеличения уровня микроРНК-126 с улучшением состояния здоровья по двум точкам (переход от IV к III ФК NYHA и снижение концентрации NT-proBNP) у больных с СН (n=10) по сравнению с контрольной группой (n=17) [33]. Интересным фактом оказалось выявленное снижение уровня микроРНК-126 у больных с СН на фоне атеросклероза, поскольку активация эндотелия у пациентов с атеросклерозом, диабетом или СН, индуцирует выпуск микрочастиц и обломков апоптотических телец, тем самым увеличивая концентрацию микроРНК-126. Fichlscherer и др. [34] в июле 2010

**Таблица 2. Исследования микроРНК при дилатационной кардиомиопатии и сердечной недостаточности**

Год	Когорта пациентов	Результаты исследования
2009	«11 СН» + «17 контрольная»	Нормализация уровней микроРНК после терапии с помощью левожелудочкового аппарата вспомогательного кровообращения
2010	«30 СН с одышкой» + «20 без СН с одышкой» + «39 контрольная группа»	Повышение плазменного уровня микроРНК-423-5p у пациентов с СН
2010	«33 ОСН» + «20 контрольная группа»	Повышение плазменных уровней микроРНК-499 и -122 у пациентов с ОСН
2011	«10 СН» + «17 контрольная группа»	Обратная корреляция плазменного уровня микроРНК- с СН с улучшением состояния по двум точкам: по ФК NYHA (от IV к III) и уровню NT-proBNP
2010	«19 НИДКМП» + «15 ИКМП» + «19 контрольная группа»	Изменение уровней определенных микроРНК в мононуклеарных клетках периферической крови больных ХСН
2010	«82 ДКМП» + «21 контрольная группа»	Повышение уровней микроРНК-208, микроРНК-208b, микроРНК-499 и изменение уровней определенных мРНК в эндомикардиальных биоптатах больных ДКМП
2012	«30 ХССН» + «30 контрольная группа»	Повышение сывороточных уровней микроРНК-423-5p, -320a, -22 и -92b у пациентов с ХССН, класс С
2013	«53 НИССН» + «39 контрольная группа»	Изменение уровней микроРНК-520d-5p; -558; -122; -200b; -622; -519; -1231; -1228 в периферической цельной крови у пациентов с НИССН (ФВ ЛЖ<50%)
2013	«14 ДКМП» + «8 контрольная группа»	Повышение уровней микроРНК-340, -19b, -302 в миокардиальных биоптатах больных конечной стадией ДКМП (ФВ<35%)
2013	«41 СН» + «10 контрольная группа»	Повышения плазменных уровней микроРНК-423-5p у пациентов с правожелудочковой СН и сниженной ФВ, корреляции между группами ФВ ПЖ (<40%, n=8)/(<50%, n=13)/(>=50%, n=20) не выявлено

*Сокращения:*

*ОСН – острая сердечная недостаточность; ХССН – хроническая систолическая сердечная недостаточность; НИССН – неишемическая систолическая сердечная недостаточность; ДКМП – дилатационная кардиомиопатия; НИДКМП – неишемическая дилатационная кардиомиопатия; ИКМП – ишемическая кардиомиопатия; ФВ – фракция выброса; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ФВ ПЖ – фракция выброса правого желудочка; ФК NYHA – функциональный класс Нью-Йоркской Ассоциации Кардиологов*

года предположили, что снижение перфузии и/или клеточное старение приводит к снижению метаболической активности и/или обновлению клеток эндотелия, что в свою очередь может снижать высвобождение микроРНК, в том числе микроРНК-126.

G.Yaron и соавторы в 2012 году исследовали сыворотку 30 пациентов с систолической СН (класс С, ФВ ЛЖ<40%) и сыворотку 30 добровольцев контрольной группы (отсутствие в анамнезе клапанной, коронарной патологий и инфаркта миокарда) [35]. Тщательный отбор из 186 микроРНК показал достоверное повышение уровней четырех микроРНК (микроРНК-423-5p, -320a, -22, и -92b) в сыворотке крови больных ХСН (p<0,001). Исследователи объединили совокупность сывороточных уровней четырех микроРНК в балльную систему оценки (miRNA-score) для того, чтобы снизить вариации технических и биологических погрешностей. Результаты miRNA-score, показали в ROC-анализе площадь под кривой 0,90 (чувствительность и специфичность достигла 90 и 90% соответственно) у пациентов с ХСН в сравнении с группой контроля. Также была выявлена статистически значимая прямая взаимосвязь уровней микроРНК в miRNA-score с уровнем

сывороточного BNP (p=0,002), расширением интервала QRS (p=0,009), увеличением диастолического диаметра левого желудочка (p=0,03) и увеличением размера левого предсердия (p=0,01). Эти ассоциации также существуют для уровней отдельных микроРНК, однако они сильнее для miRNA-score. Таким образом, это исследование с достаточно высокой чувствительностью и специфичностью показало значимость четырех конкретных сывороточных микроРНК в диагностике СН, которые тесно связаны с важными прогностическими параметрами: повышенным уровнем BNP в сыворотке крови, расширением QRS и дилатацией левого желудочка и предсердия.

Противоположные результаты были получены O. Tutarel с соавторами [36] в 2013 году. У пациентов с правожелудочковой недостаточностью и сниженной ФВ (n=41) после операции на магистральных артериях не было выявлено статистически значимого повышения уровня плазменных микроРНК-423-5p в сравнении с группой здоровых доноров (n=10). Также не выявлено корреляции уровней микроРНК между тремя группами пациентов с различными фракциями выброса правого желудочка (ФВ ПЖ< 40%, n=8; ФВ ПЖ<50%, n=13; ФВ ПЖ ≥ 50%, n=20).

В исследовании 2013 года Vogel и соавторы [37] сравнили уровни экспрессии микроРНК в цельной периферической крови при ишемической систолической сердечной недостаточности (ФВ ЛЖ < 50%, n=53) и в контрольной группе пациентов (ФВ ЛЖ > 50%, n=39). Множественный анализ на основе микрочипов и последующий анализ ПЦР РВ отобранных микроРНК показали ассоциацию восьмью микроРНК с НИССН: -520d-5p; -558; -122; -200b; -622; -519; -1231; -1228. Изменение уровней отдельных микроРНК-558, -122 и 520d-5p высокоспецифично связано с НИССН (площадь под ROC-кривой 0,7, 0,7, 0,71 соответственно; для микроРНК-520d-5p специфичность 74% и чувствительность 64%). Было показано, что уровни микроРНК-622, -520d-5p, -519e и -200b статистически значимо коррелируют с ФВ ЛЖ (p < 0,05), при этом с NYHA корреляции не выявлено.

### МикроРНК как терапевтические средства в лечении сердечной недостаточности

В настоящее время существуют две терапевтические стратегии, направленные на ремоделирование сердца и лечение СН и включающие в себя использование антагонистов-микроРНК (антагомиров) и имитаторов-микроРНК (miR-mimics). Они основаны на нормализации конкретных микроРНК на тканевом уровне за счет ингибирования чрезмерно экспрессируемых микроРНК или замены дефицитных микроРНК при патологических процессах. В настоящее время терапевтические средства, основанные на микроРНК, проходят вторую фазу клинических испытаний.

MiRmimics (микроРНК-имитаторы) – короткие двунитевые искусственные нуклеотидные последовательности. При введении в клетку их предварительно обрабатывают с помощью фермента Dicer, после чего они включаются в ферментный комплекс RISC. Таким образом, микроРНК-имитаторы работают в качестве замены мало экспрессируемых микроРНК, регулируя целевую мРНК как эндогенные микроРНК.

Antagomir (антагомир) – малая искусственно синтезированная одонитевая антагонистическая нуклеотидная последовательность, которая комплементарно дополняет конкретную зрелую микроРНК. При введении системно или локально, она взаимодействует со зрелой целевой микроРНК в цитоплазме, специфически гибридизует её и ингибирует связывание с соответствующей мРНК. Антагомиры действуют как конкурентные ингибиторы эндогенных микроРНК и приводят к снижению эффекта, вызванного избыточной экспрессией определенных микроРНК. Доставка антагомиров в организм осуществляется при помощи конъюгации с холестерином [38] или другими веществами, которые хорошо усваиваются клетками, обладают повышенной стабильностью и эффективно связываются с молекулами (2-О-метил- и LNA-модификации (Locked Nucleic Acid, или «Закрытая» нуклеиновая кислота), адено-ассоциированные вирусные векторы, аптамеры и наночастицы) [39].

В пилотном исследовании 2008 года Thum и соавторы применяли антагомир-21, предназначенный для функционального ингибирования микроРНК-21, регулирующей ERK/MAP-киназу сигнальной трансдукции в сердечных фибробластах, у трансгенных мышей с гипертрофией левого желудочка, вызванной поперечным сужением аорты. В результате был обнаружен существенный регресс гипертрофии миокарда и интерстициального фиброза, а также уменьшение наруше-

ния диастолической функции [14]. В продолжение (2011 г.) исследователи применили различные виды химически модифицированных олигонуклеотидов микроРНК-21: холестерин-22-мер и LNA-8-мер антагомиров-21 (доза 10-80 мг/кг), в той же модели мышинной гипертрофии ЛЖ [40]. Спустя 3 недели были выявлены статистически значимые изменения параметров фиброза, ФВ и массы ЛЖ на фоне терапии холестерин-антагомиром, при этом короткий LNA-8-мер был признан неэффективным.

В исследовании Suckau и соавторов (2009 г.) был успешно использован вирусный вектор shRNAs (внутривенно, кардиотропный rAAV9-shPLB серотип) для лечения СН у крыс с индуцированной гипертрофией миокарда. В результате через 3 месяца авторы наблюдали восстановление диастолических и систолических функциональных параметров сердца, нормализацию поперечного диаметра кардиомиоцитов, снижение гипертрофии миокарда и степени фиброза [41].

Другой успешный терапевтический подход был опубликован в 2011 году Montgomery и соавторами. Крысам линии Dahl с индуцированной гипертонией и диастолической СН подкожно вводили LNA-антагомир для ингибирования микроРНК-208a в миокарде [42]. Авторы обнаружили, что терапевтическое торможение микроРНК-208a у крыс позволяет избежать ремоделирования миокарда и патологических изменений в миоэпителии (за счет ингибирования гена Myn7), улучшает диастолическую функцию сердца. Также было показано статистически значимое снижение плазменных уровней микроРНК-423-5p и микроРНК-499 после 8 недель терапии LNA-антагомиром (p < 0,05, n=10). Полученные результаты позволили авторам сделать вывод о том, что использование антагомиров может предотвратить или уменьшить гипертрофию миокарда.

Определение изменения уровней циркулирующих микроРНК в ответ на терапию LNA-антагомиром-16-мер было проведено Dickinson и соавторами в 2013 г. на модели крыс линии Dahl с индуцированной гипертонией и с СН [43]. ПЦР-анализ множества микроРНК показал, что уровни циркулирующих микроРНК-16, -20b, -93, -106b, -223и-423-5p положительно коррелируют с BNP и значительно увеличиваются в ответ на индуцированную гипертонию при СН (n=10) по сравнению с группой, получавшей терапию антагомир-208a (n=11), а также ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Кроме того, уровень микроРНК-19b резко увеличивается при лечении антагомир-208a, но не ингибиторами АПФ, что может служить параметром эффективности терапии LNA-антагомиром.

### Заключение

Таким образом, диагностическая и прогностическая значимость микроРНК в патогенезе СН, как острой, так и хронической не вызывает сомнений. Изучение структуры и свойств этих молекул привело к созданию терапевтических агентов, являющихся антагонистами или имитаторами различных микроРНК, способных подавлять или компенсировать их функции. В настоящее время публикации в отечественной литературе о микроРНК при сердечно-сосудистых заболеваниях немногочисленны и посвящены, в основном, ишемической болезни сердца [44, 45], поэтому проведение исследований уровней микроРНК у больных с СН и терапевтическом использовании микроРНК при СН, несомненно, является актуальной научной-практической задачей.



## Список литературы

1. Терещенко С.Н., Ускач Т.М., Кочетов А.Г. Тромбозы и тромбоэмболии при хронической сердечной недостаточности и их профилактика. М., 2004. – 84 с.
2. Lin D, Hollander Z, Meredith A et al. Molecular signatures of end-stage heart failure. *J Card Fail.* 2011; 17: 867–74.
3. Van Rooij E, Sutherland LB, Qi X et al. Control of stress-dependent cardiac growth and gene expression by a microRNA. *Science.* 2007; 316:575–579.
4. Callis TE, Pandya K, Seok HY et al. MicroRNA-208a is a regulator of cardiac hypertrophy and conduction in mice. *J Clin Invest.* 2009; 119:2772–2786.
5. Shieh JT, Huang Y, Gilmore J, Srivastava D. Elevated miR-499 levels blunt the cardiac stress response. *PLoS One.* 2011; 6:e19481.
6. ayed D, Hong C, Chen IY et al. MicroRNAs play an essential role in the development of cardiac hypertrophy. *Circ Res.* 2007; 100:416–424.
7. Care A, Catalucci D, Felicetti F et al. MicroRNA-133 controls cardiac hypertrophy. *Nat Med.* 2007; 13(5):613–618.
8. Duisters RF, Tijssen AJ, Schroen B et al. miR-133 and miR-30 regulate connective tissue growth factor: implications for a role of microRNAs in myocardial matrix remodeling. *Circ Res.* 2009; 104:170–178.
9. Wang S, Aurora AB, Johnson BA et al. The endothelial-specific microRNA miR-126 governs vascular integrity and angiogenesis. *Dev Cell.* 2008; 15:261–271.
10. Kim HW, Haider HK, Jiang S, Ashraf M. Ischemic preconditioning augments survival of stem cells via miR-210 expression by targeting caspase-8-associated protein 2. *J Biol Chem.* 2009; 284(48):33161–33168.
11. Hu S, Huang M, Li Z et al. MicroRNA-210 as a novel therapy for treatment of ischemic heart disease. *Circulation.* 2010; 122:S124–S131.
12. Bonauer A, Carmona G, Iwasaki M et al. MicroRNA-92a controls angiogenesis and functional recovery of ischemic tissues in mice. *Science.* 2009; 324:1710–1713.
13. Van Rooij E, Sutherland LB, Thatcher JE et al. Dysregulation of microRNAs after myocardial infarction reveals a role of miR-29 in cardiac fibrosis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008; 105:13027–13032.
14. Thum T, Gross C, Fiedler J et al. MicroRNA-21 contributes to myocardial disease by stimulating MAP kinase signalling in fibroblasts. *Nature.* 2008; 456:980–984.
15. Lee R.C., Feinbaum R.L., Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell.* 1993; 75:843–854.
16. Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell.* 2004; 116(2):281–297.
17. Lewis BP, Burge CB, Bartel DP. Conserved seed pairing, often flanked by adenosines, indicates that thousands of human genes are microRNA targets. *Cell.* 2005; 120 (1): 15–20.
18. Friedman RC, Farh KK, Burge CB, Bartel DP. Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs. *Genome Res.* 2009; 19(1):92–105.
19. He L, Hannon GJ. MicroRNAs: small RNAs with a big role in gene regulation. *Nat Rev Genet.* 2004; 5(7):522–531.
20. Sonkoly E, Pivarcsi A. Advances in microRNAs: implications for immunity and inflammatory diseases. *J Cell Mol Med.* 2009; 13: 24–38.
21. Xu J, Zhu X, Wu L et al. MicroRNA-122 suppresses cell proliferation and induces cell apoptosis in hepatocellular carcinoma by directly targeting Wnt/beta-catenin pathway. *Liver Int.* 2012; 32: 752–760.
22. Dumortier O, Van Obberghen E. MicroRNAs in pancreas development. *Diabetes Obes Metab.* 2012; 14(Suppl. 3): 22–28.
23. Hinton A, Hunter S, Reyes G et al. From pluripotency to islets: miRNAs as critical regulators of human cellular differentiation. *Adv Genet.* 2012; 79: 1–34.
24. Ouyang L, Shi Z, Zhao S et al. Programmed cell death pathways in cancer: a review of apoptosis, autophagy and programmed necrosis. *Cell Prolif.* 2012; 45: 487–98
25. Ambros V. The functions of animal microRNAs. *Nature.* 2004; 431:350–355.
26. Chen X, Ba Y, Ma L et al. Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases. *Cell Res.* 2008; 18:997–1006.
27. Wang K, Zhang S, Weber J et al. Export of microRNAs and microRNA-protective protein by mammalian cells. *Nucleic Acids Res.* 2010; 38:7248–7259.
28. Pritchard CC, Kroh E, Wood B et al. Blood cell origin of circulating microRNAs: a cautionary note for cancer biomarker studies. *Cancer Prev Res (Phila).* 2012; 5:492–497.
29. Kang K, Peng X, Luo J, Gou D. Identification of circulating miRNA biomarkers based on global quantitative real-time PCR profiling. *J Anim Sci Biotechnol.* 2012; 28;3(1):4–12.
30. Matkovich SJ, Van Booven DJ, Youker KA et al. Reciprocal regulation of myocardial microRNAs and messenger RNA in human cardiomyopathy and reversal of the microRNA signature by biomechanical support. *Circulation.* 2009; 119(9):1263–1271.
31. Tijssen AJ, Creemers EE, Moerland PD et al. MiR423-5p as a circulating biomarker for heart failure. *Circ Res.* 2010; 106(6):1035–1039.
32. Corsten MF, Dennert R, Jochems S et al. Circulating MicroRNA-208b and MicroRNA-499 reflect myocardial damage in cardiovascular disease. *Circ Cardiovasc Genet.* 2010; 3(6): 499–506.
33. Fukushima Y, Nakanishi M, Nonogi H et al. Assessment of plasma miRNAs in congestive heart failure. *Circ J.* 2011; 75(2):336–340.
34. Fichtlscherer S, De Rosa S, Fox H, Schwietz T. Circulating microRNAs in patients with coronary artery disease. *Circ Res.* 2010; 107(5):677–84.
35. Yaron G, Kushnir M, Zafirir B, Tabak S. Serum levels of microRNAs in patients with heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2012; 14:147–154.
36. Tutarel O, Dangwal S. Circulating miR-423-5p fails as a biomarker for systemic ventricular function in adults after atrial repair for transposition of the great arteries. *Int J Cardiol.* 2013; 167:63–66.
37. Vogel B, Keller A, Frese KS et al. Multivariate miRNA signatures as biomarkers for non-ischaemic systolic heart failure. *Eur Heart J.* 2013; 34(36):2812–2822.
38. Krützfeldt J, Rajewsky N, Braich R et al. Silencing of microRNAs in vivo with ‘antagomirs’. *Nature.* 2005; 438:685–689.
39. Elmén J, Lindow M, Schütz S et al. LNA-mediated microRNA silencing in non-human primates. *Nature.* 2008; 452:896–899.
40. Thum T, Chau N, Bhat B et al. Comparison of different miR-21 inhibitor chemistries in a cardiac disease model. *J Clin Invest.* 2011; 121:461–462.
41. Suckau L, Fechner H, Chemaly E et al. Long-term cardiac-targeted RNA interference for the treatment of heart failure restores cardiac function and reduces pathological hypertrophy. *Circulation.* 2009; 119(9):1241–1252.
42. Montgomery RL, Hullinger TG, Semus HM et al. Therapeutic inhibition of miR-208a improves cardiac function and survival during heart failure. *Circulation.* 2011; 124(14):1537–1547.
43. Dickinson BA, Semus HM, Montgomery RL. Plasma microRNAs serve as biomarkers of therapeutic efficacy and disease progression in hypertension-induced heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2013; 15:650–659.
44. Федоров А.В., Курапеев Д.И., Кондратов К.А. и др. Перспективы использования микроРНК в качестве биомаркера ишемического повреждения миокарда. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2012; 3:69–75.
45. Коробов Г.А., Сазонова М.А., Собенин И.А., Постнов А.Ю. Ишемическая болезнь сердца: регулирование с помощью микроРНК. Кардиологический вестник. 2011; 2:5–9.

# Новые возможности в лечении острой декомпенсированной сердечной недостаточности

I.V. Kositsyna<sup>2</sup>, S.N. Tereshchenko<sup>1</sup>, T.M. Uskach<sup>2</sup>, A.V. Golubev<sup>2</sup>,  
S.N. Nasonova<sup>1</sup>, I.V. Zhirov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology,  
Russian Cardiology Research and Production Complex, Ministry  
of Health of Russia  
<sup>2</sup>Moscow State University of Medicine and Dentistry named after  
A.I. Yevdokimov

## New opportunities in acute decompensated heart failure treatment

### Аннотация

На протяжении многих лет острая декомпенсированная сердечная недостаточность (ОДСН) рассматривалась как обострение хронической сердечной недостаточности (ХСН) вследствие объемной перегрузки, требующей усиления терапии диуретиками. В настоящее время получены многочисленные доказательства того, что ОДСН является самостоятельным клиническим синдромом. Изучается эпидемиология, механизмы развития и определенные подходы к терапии ОДСН. Стало очевидным, что ОДСН – это нечто большее, чем ухудшение хронической СН, как инфаркт миокарда – нечто иное, чем ухудшение течения стенокардии. Одним из перспективных направлений в лечении ОДСН является внедрение в клиническую практику Серелаксина – рекомбинантной формы человеческого гормона релаксина-2. В клинических исследованиях было показано, что Серелаксин влияет не только на симптомы и клинические проявления ОДСН, но и на другие патогенетические процессы, в частности воспаление, оксидативный стресс, нейрогуморальную активацию, что обеспечивает защиту сердца, почек и других органов во время эпизода декомпенсации. В настоящее время Серелаксин – единственный препарат, который продемонстрировал влияние на отдаленные исходы у данной категории пациентов.

**Ключевые слова:** острая декомпенсированная сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность, релаксин-2.

### Abstract

Acute decompensated heart failure (ADHF) was considered over the years as exacerbation of chronic heart failure due to volume overload which requires short-term intensification of diuretic therapy. To date, multiple evidences was obtained that ADHF is an unique clinical syndrome which has its own epidemiology, pathogenesis and requires specific treatment approaches; it became apparent, that ADHF is different from just worsening heart failure as well as myocardial infarction is something more than angina worsening. Introduction of Serelaxin, recombinant human relaxin-2, to clinical practice is one of the promising directions in ADHF treatment. It was shown in clinical trials that Serelaxin does not only relief signs and symptoms of ADHF, but has an effect on other pathogenetic mechanisms, particularly inflammation, oxidative stress, neurohormonal activation which lead to protection of heart, kidney and other organs during ADHF episode. To date, Serelaxin is the only drug that demonstrated beneficial effect on long-term outcomes in ADHF patients.

**Key words:** acute decompensated heart failure, chronic heart failure, relaxin-2.

## Сведения об авторах

<b>Косицына Ирина Васильевна</b>	к.м.н., доцент кафедры скорой медицинской помощи Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова
<b>Терещенко Сергей Николаевич</b>	д.м.н., проф., рук. отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «РКНПК» Минздрава России
<b>Ускач Татьяна Марковна</b>	д.м.н., доцент кафедры скорой медицинской помощи Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова
<b>Голубев Алексей Владимирович</b>	к.м.н., ассистент кафедры скорой медицинской помощи Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова
<b>Насонова Светлана Николаевна</b>	к.м.н. н. с. отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «РКНПК» Минздрава России
<b>Ответственный за связь с редакцией: Жиров Игорь Витальевич</b>	в. н. с. отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «РКНПК» Минздрава России; 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а; e-mail: izhirov@mail.ru; тел. 8-495-414-67-88

ХСН является одной из наиболее распространенных патологий среди пациентов кардиологического профиля. В эпидемиологических исследованиях, проведенных в последние 10 лет, в нашей стране было показано, что распространенность ХСН I–IV функционального класса (ФК) в популяции составляет 7% (7,9 млн. человек), клинически выраженная ХСН (II–IV ФК) – 4,5% (5,1 млн. человек), а распространенность терминальной ХСН (III–IV ФК) достигает 2,1% (2,4 млн. человек) [1].

ОДСН, являясь одной из клинических форм острой сердечной недостаточности, представляет собой клинический синдром, характеризующийся усугублением симптомов и клинических признаков сердечной недостаточности, который требует неотложного медицинского вмешательства и экстренной госпитализации пациента. На протяжении многих лет ОДСН рассматривалась как обострение ХСН вследствие объемной перегрузки, требующей усиления терапии диуретиками (парадигма, схожая с понятием «обострение хронической астмы»). В течение последнего десятилетия наблюдается рост научных исследований, посвященных эпидемиологии, патофизиологии, исходам и лечению ОДСН, в которых получены многочисленные доказательства того, что этот симптомокомплекс является уникальным клиническим синдромом, требующим определенных подходов к терапии.

Учащение госпитализаций по поводу ОДСН является признаком тяжелого течения и ухудшения прогноза заболевания. Средняя выживаемость пациентов после первого эпизода ОДСН составляет 2,4 года, после второго эпизода – 1,4 года, а после 4 эпизода декомпенсации ХСН выживаемость составляет всего 0,6 года. При этом наибольший уровень смертности отмечается в период между первым и вторым эпизодами декомпенсации, так из 14374 включенных в анализ пациентов с впервые возникшей ОДСН к моменту 4 эпизода декомпенсации осталось всего 417 больных [2].

Прогноз при развитии ОДСН крайне неблагоприятный. Несмотря на то, что показатели госпитальной летальности остаются на относительно низком уровне (4 и 5,8% по данным эпидемиологических исследований ADHERE и EHFS II соответственно), госпитализация по поводу ОДСН является мощным предиктором летального исхода. Смертность после выписки из стационара в течение года достигает 30% и выше [3–6].

Распространенность ОДСН составляет 0,4–2% среди населения Европейских стран. По данным Mariell J., 2003 г. [7]

ОДСН является причиной примерно 20% от всех госпитализаций среди пациентов старше 65 лет. Кроме того, отмечено, что в течение прошлого десятилетия количество госпитализаций по поводу ОДСН увеличилось на 159%. Частота повторных госпитализаций и смертей в течение первых 6 месяцев после первого эпизода ОДСН достигает 50%, что намного выше, чем частота нежелательных исходов после перенесенного инфаркта миокарда.

В патогенезе развития ОДСН играют роль большое количество факторов, включая, прежде всего нарушения функции сердца и почек. Важное значение имеют активация нейрогуморальных систем, оксидативного стресса и воспаления. Каждый эпизод ОДСН сопровождается повышением активности симпатической, ренин-ангиотензиновой систем, усилением оксидативного стресса и воспалительных процессов в миокарде, почках, печени и других органах, что приводит к повреждению/гибели клеток органов и дальнейшему снижению их функции. Именно повреждением органов и дальнейшим прогрессированием снижения их функции во время эпизода декомпенсации, по-видимому, объясняется высокий уровень смертности у этой категории пациентов. Клинически, эти изменения можно оценить по повышению уровня высокочувствительного тропонина Т, креатинина, цистатина С, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и др. Необходимо отметить, что каждый из представленных биомаркеров дисфункции внутренних органов является независимым предиктором смерти у пациентов с ОДСН [8–12] (табл 1).

К сожалению, за последние 30 лет подходы к терапии ОДСН практически не изменились, выбор препаратов во многом зависит от клинического опыта врача. Применение существующих на данный момент препаратов, включая диуретики и вазодилаторы, не приводит к ожидаемому результату – смертность и частота повторных госпитализаций за последние годы остается высокой.

Разработка новых препаратов, оказывающих положительное влияние не только на симптомы и клинические проявления ОДСН, но и на механизмы ее развития, может существенно повлиять на прогноз заболевания.

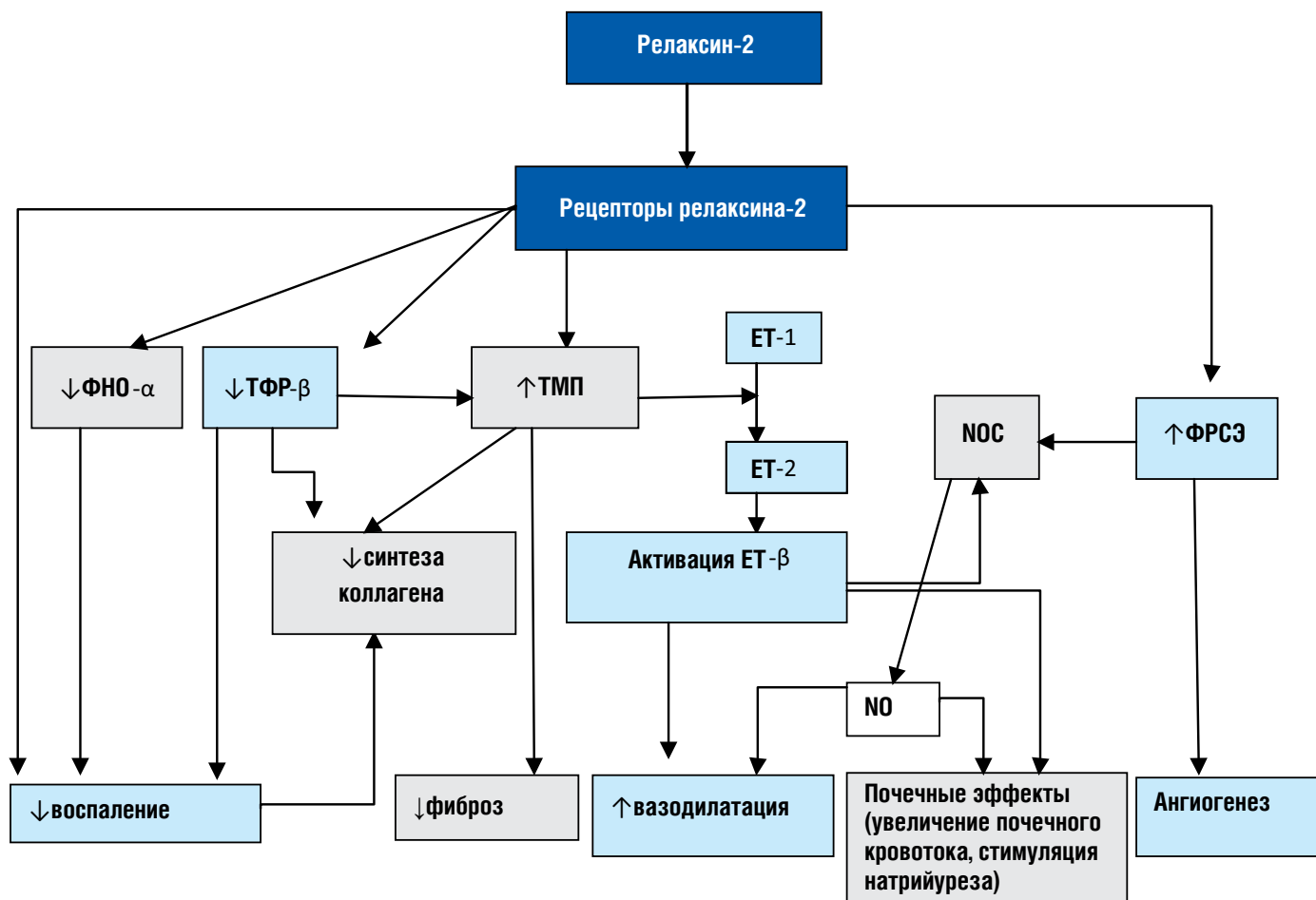
Одним из перспективных направлений в лечении ОДСН является внедрение в клиническую практику Серелаксина – рекомбинантной формы человеческого гормона релаксина-2.

**Таблица 1. Динамика маркеров повреждения органов при ОДСН**

	Изменение уровня биомаркера на 2й день	ОШ (95% ДИ)	Значение Р
Маркер повреждения миокарда	Тропонин ( $\geq 20\%$ увеличение)	1.80 (1.16–2.777)	0.0076
Маркер повреждения почек	Креатинин ( $\geq 27$ ммоль/л [0.3 мг/дл])	1.76 (1.11–2.82)	0.016
	Цистатин С ( $\geq 22$ нмоль/л [0.3 мг/л])	2.10 (1.38–3.20)	0.0004
Маркер повреждения печени	АСТ ( $\geq 20\%$ увеличение)	1.66 (0.92–3.00)	0.099
	АЛТ ( $\geq 20\%$ увеличение)	1.96 (1.13–3.40)	0.015



Рис. 1. Механизм действия релаксина-2



ФНО – фактор некроза опухоли,  
ТФР – трансформирующий фактор роста,  
ТМП – тканевая металлопротеиназа,  
ET – эндотелин,  
NOC – NO синтаза,  
NO – оксид азота,  
ФРСЭ (VEGF) – фактор роста эндотелия сосудов

В 1930 г. из сыворотки беременных животных впервые был выделен специфический пептид, названный релаксином [13]. В последующих исследованиях было показано, что релаксин представлен целым семейством гормонов, при этом наибольшей биологической активностью обладает релаксин-2, который синтезируется желтым телом яичников и состоит из 53 аминокислот. Концентрация релаксина-2 значительно повышается в системном кровотоке во время беременности, достигает максимума в первом триместре и остается повышенной во втором и третьем триместрах беременности. Релаксин-2 играет значительную роль в регуляции работы сердечно – сосудистой системы и функции почек во время беременности. Показано, что под воздействием релаксина-2 происходит увеличение минутного объема крови на 20%, снижение общего периферического сопротивления сосудов на 30%, а почечный кровоток у беременной женщины увеличивается на 45% [14-16].

Механизм действия релаксина-2 на сегодняшний день изучен достаточно хорошо. Релаксин-2 уменьшает системную и почечную вазоконстрикцию, нормализует повышенное АД, снижает давление заклинивания в легочной артерии, улучшает почечный кровоток и стимулирует натрийурез. Пептид обладает противовоспалительными и кардиопротективными свойствами [17]. На рисунке 1 представлена схема механизма действия релаксина-2 [16].

### Вазодилатация

Известно, что ауторегуляция сосудистого тонуса осуществляется посредством системы эндотелинов, которые синтезируются эндотелиальными клетками сосудов. Эндотелин-1, являясь основной эффекторной молекулой системы, действует за счет связывания со специфическими рецепторами эндотелинов (ET-A и ET-B).

При этом ET-A рецепторы расположены в гладкой мускулатуре сосудистой стенки и их активация приводит к вазоконстрикции, в то время как активация ET-B рецепторов, расположенных на поверхности эндотелиальных клеток, приводит к вазодилатации, таким образом, баланс между ET-A и ET-B рецепторами определяет нормальный тонус сосудов. При ХСН, а тем более при развитии ОДСН отмечается нарушение баланса между вазоконстрикторным и вазодилатирующим компонентами этой системы; патологически высокий уровень эндотелина вызывает артериальную и венозную вазоконстрикцию, что обуславливает развитие СН с плохим прогнозом. Кроме того, при ХСН отмечается увеличение плотности рецепторов ET-A [18-21].

Действие релаксина-2 начинается с активации специфических рецепторов, расположенных в сосудах почек, сосудистой

системе, сердце и других органах. Релаксин-2 вызывает активацию митоген-активируемой протеинкиназы, что приводит к увеличению содержания циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в клетках-мишенях. Тканевая металлопротеиназа под воздействием релаксина-2 переводит эндотелин-1 в активную форму, что приводит к активации эндотелиальных рецепторов ET-B. Релаксин-2 также увеличивает экспрессию ET-B рецепторов в эндотелии [22-24]. В отличие от нитратов, которые являются донаторами групп оксида азота и вызывают системную вазодилатацию, релаксин-2 скорее является вазорелаксантом, модулятором сосудистого тонуса, который «выравнивает» имеющийся при ОДСН дисбаланс между вазоконстрикторным и вазодилатирующим компонентами системы эндотелина. Другими медиаторами действия релаксина-2 являются предсердный натрийуретический пептид и фактор роста эндотелия сосудов [25-28]. Показано, что релаксин-2 нивелирует действие вазоконстрикторного медиатора – ангиотензина II.

Серелаксин – рекомбинантная форма релаксина-2 человека. Этот препарат изучался у пациентов с ХСН II-III ФК по классификации Нью-Йоркской Ассоциации Сердца (NYHA) и с фракцией выброса левого желудочка (ФВ) <35 %. Критериями включения в исследование были давление заклинивания в легочной артерии (ДЗЛА)  $\geq 16$  mmHg и сердечный индекс  $\leq 2,5$  л/мин/м<sup>2</sup>. Исследование проводилось у 16 пациентов со стабильной ХСН. Введение Серелаксина сопровождалось снижением ДЗЛА, системного сосудистого сопротивления и увеличением сердечного индекса. Существенного влияния на ЧСС или АД получено не было. Хотя эти эффекты отличались при использовании различных доз, авторы предполагают, что это связано с исходно различными характеристиками пациентов [29].

### Почечные эффекты

Изучение Серелаксина на здоровых добровольцах показало увеличение почечного кровотока на 47%, что было отмечено уже через 30 минут от начала его инфузии. В ходе других исследований было показано значимое увеличение клиренса креатинина на 10-15%, авторы предполагают, что этот эффект вызван увеличением скорости клубочковой фильтрации [17,30]. Исследование у пациентов со стабильной ХСН показало достоверное снижение уровня мочевины и креатинина в крови после инфузии релаксина [20]. Таким образом, Серелаксин за счет активации ET-B рецепторов приводит к увеличению почечного кровотока, что вызывает увеличение экскреции мочевины и креатинина, а также умеренное увеличение выведения натрия.

### Противовоспалительные эффекты

В исследованиях на животных было показано, что Серелаксин обладает противовоспалительными эффектами и органопротекцией от реперфузионного повреждения. Пептид тормозит высвобождение гистамина, таксис нейтрофилов в поврежденные органы, снижает уровень ФНО и интерлейкина 1,6 [31,32].

Изучение влияния релаксина на реперфузионное повреждение миокарда показало, что после 30 минут ишемии введение препарата способствует снижению содержания гистамина в плазме и дегрануляции нейтрофилов, за счет чего блокируется оксидативное повреждение миокарда [33].

### Торможение фиброза

Изучение миокарда мышей после введения Серелаксина в течение 2 недель показало уменьшение отложения коллагена. Аналогичные данные получены на моделях животных в отношении тканей легкого и почек [34-36].

### Антиишемический эффект и ангиогенез

Фактор роста фибробластов (bFGF) синтезируется эндотелиальными клетками, гладкомышечными клетками сосудов и макрофагами, и играет основную роль в ангиогенезе. На модели инфаркта миокарда у мышей введение Серелаксина сопровождалось увеличением bFGF, за счет чего в периинфарктной зоне начиналась пролиферация миоцитов, фибробластов и увеличение числа коллатеральных сосудов в зоне инфаркта [37]. На сегодняшний день накоплена достаточная доказательная база по эффективности использования Серелаксина в комплексной терапии ОДСН. Влияние различных дозировок Серелаксина на течение заболевания и прогноз изучалось в пилотном исследовании Pre-RELAX-AHF, с целью выявления наиболее эффективной дозы Серелаксина. Было включено 234 пациента, госпитализированных с ОДСН, с одышкой в покое или при минимальной физической нагрузке, застойными явлениями в МКК по данным рентгенографии грудной клетки, повышением уровня мозгового натрийуретического пептида (BNP) (более 350 пг/мл) или NT –предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-pro-BNP) (более 1400 пг/мл), умеренной почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 30-75 мл/мин/1.73 м<sup>2</sup>) и систолическое артериальное давление (САД) выше 125 мм рт.ст. Пациенты были распределены на группы, получавшие четыре различные дозы Серелаксина (10, 30, 100 и 250 мкг/кг) или плацебо. Препарат вводили в виде непрерывной внутривенной инфузии в течение 48 часов. В протоколе не было запланированной основной конечной точки, изучались несколько параметров: динамика одышки по шкале Ликерта, прогрессирование сердечной недостаточности к 5 дню наблюдения, ухудшение функции почек (динамика уровня креатинина), смертность в течение 180 дней наблюдения и др.

Наиболее эффективной оказалась доза равная 30 мкг/кг в день, на фоне лечения которой наблюдалось уменьшение одышки. В подгруппе, получавшей Серелаксин в указанной дозировке, скорость и выраженность уменьшения одышки была достоверна по сравнению с группой плацебо ( $p=0,044$ ). Ранее Lucas и соавт. было показано, что быстрый регресс застойных явлений у пациентов с ОДСН ассоциировался с улучшением прогноза в течение 2-6 месяцев после выписки [38,39].

Другие изучаемые параметры достоверно не отличались от группы больных, получавших плацебо за исключением средней продолжительности госпитализации, которая составила  $10,2 \pm 6,1$  дня в подгруппе Серелаксина 30 мкг/кг и  $12,0 \pm 7,3$  дня в группе плацебо. Известно, что вновь развившееся раннее ухудшение ХСН ассоциировано с неблагоприятным прогнозом [40,41]. Частота сердечно-сосудистой смерти или повторной госпитализации к 60 дню наблюдения составили в группе плацебо 17,2% (доверительный интервал (ДИ) 95% 9,6-29,6) и 6,1% (ДИ 95%;3,4-11,1) во всех группах, получавших Серелаксин. При этом снижение риска в подгруппе Серелаксина 30 мкг/кг составило 87% ( $p=0,05$  в сравнении с плацебо). К 180 дню наблюдения риск смерти от всех причин составил 15,8% (ДИ

**Таблица 2. Показатели биомаркеров повреждения органов на фоне терапии серелаксином**

	Изменение уровня биомаркера на 2й день	Стандартная терапия	Серелаксин стандартная терапия	Значение P
Маркер повреждения миокарда	NT-proBNP ( $\geq 30\%$ снижение)	58%	69,0%	0,0002
	Тропонин Т ( $\geq 20\%$ увеличение)	27,2%	16,5%	<0,0001
Маркер повреждения почек	Креатинин ( $\geq 27$ ммоль/л [0,3 мг/дл])	19,8%	10,9%	<0,0001
	Цистанин С ( $\geq 22$ нмоль/л [0,3 мг/л])	23,2%	16,0%	0,006
Маркер повреждения печени	АСТ ( $\geq 20\%$ увеличение)	12,7%	7,0%	0,0024
	АЛТ ( $\geq 20\%$ увеличение)	11,4%	7,1%	0,018

95%, 8,1-29,8) в группе плацебо и 7,6% (4,4-13,0) во всех подгруппах, получавших Серелаксин ( $p=0,17$ ). За весь период наблюдения среди пациентов, получавших Серелаксин в дозе 30 мкг/кг, не было отмечено случаев сердечно-сосудистой смерти.

Хотя степень и уровень снижения артериального давления (АД) во всех группах достоверно не отличался, в группе плацебо отмечена значительно большая частота назначения вазодилататоров и диуретиков. Нитроглицерин был назначен 11 пациентам (18%) в группе плацебо, 4 (10%) пациентам в группе Серелаксина 10 мкг/кг/д, 4 (10%) пациентам в группе Серелаксина 30 мкг/кг/д, 5 (14%) пациентам группы Серелаксина 100 мкг/кг и 2 (4%) пациентам группы Серелаксина 250 мкг/кг/д. Предполагается, что снижение АД в группе плацебо связано именно с использованием нитратов и диуретиков, тогда как в исследуемой группе – с вазорелаксацией, вызванной Серелаксином. Отмена исследуемого препарата по причине гипотонии произошла у 25 пациентов (11%) включая группу плацебо и все подгруппы Серелаксина: 8 пациентов (20%) в подгруппе Серелаксина 10 мкг/кг, 4 пациента (10%) в подгруппе Серелаксина 30 мкг/кг, 3 пациента (8%) в подгруппе Серелаксина 100 мкг/кг, и 8 пациентов (16%) в подгруппе Серелаксина 250 мкг/кг по сравнению с группой плацебо: 2 пациента (3%). При этом наибольшее снижение АД отмечалось в течение первых 6-12 часов инфузии. Причины, по которой гипотония, потребовавшая отмены препарата, встречалась чаще в подгруппе с меньшей

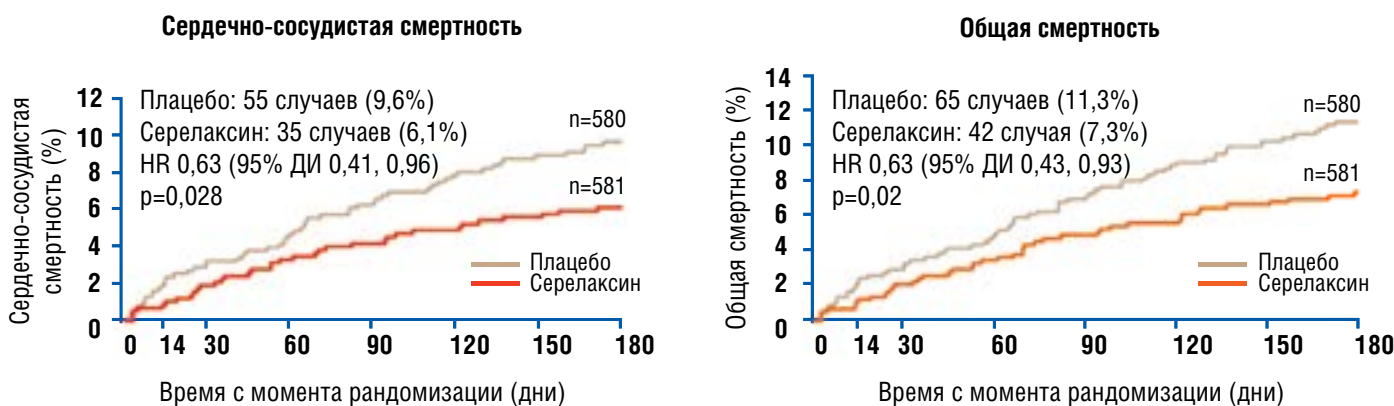
дозой изучаемого лекарственного средства остается неясной.

Частота развития почечной недостаточности статистически не отличалась в сравнении с плацебо, также не было достоверных различий по величине гематокрита [42].

По результатам исследования авторы сделали вывод, что влияние Серелаксина на сосудистый тонус и уровень АД способствует уменьшению одышки, однако в отличие от других известных вазодилататоров этот эффект сохранялся и через 14 дней наблюдения. Возможно, это связано не только с вазорелаксацией, но и со стимуляцией натрийуреза под воздействием препарата [43].

В следующем многоцентровом, плацебо-контролируемом двойном слепом рандомизированном исследовании RELAX-AHF проводилось изучение эффективности оптимальной дозировки внутривенного Серелаксина 30 мкг/кг у пациентов, госпитализированных по поводу ОДСН. Критерии включения-исключения были аналогичны таковым в Pre-RELAX-AHF. Основными конечными точками явились изменение выраженности одышки, оцениваемой пациентами по визуальной аналоговой шкале к 5 дню наблюдения и с использованием шкалы Ликерта через 6, 12 и 24 часа от начала инфузии. Дополнительными конечными точками исследования были продолжительность жизни после выписки к 60 дню и комбинация сердечно-сосудистой смертности и/или повторной госпитализации по причине СН или почечной недостаточности к 60 дню наблюдения. Было включено 1161 пациентов, которые были

**Рис. 2. Снижение риска смертности на фоне терапии серелаксином**



Терапия Серелаксином сопровождалась снижением риска сердечно-сосудистой смертности на 37% ( $p=0,028$ , NNT=29)

Терапия Серелаксином сопровождалась снижением риска сердечно-сосудистой смертности на 37% ( $p=0,02$ , NNT=25)



разделены на группу плацебо и группу, получавшую Серелаксин в дозе 30 мкг/кг. Назначение Серелаксина привело к статистически значимому уменьшению одышки в сравнении с плацебо,  $p=0,07$ . Снижение выраженности одышки отмечалось уже через 6 часов от начала инфузии и сохранялось до 5 дня наблюдения. По данным шкалы Ликерта регресс одышки достоверно был быстрее в изучаемой группе по сравнению с плацебо,  $p=0,002$ . На фоне терапии Серелаксином прогрессирование СН отмечалось достоверно реже, снижение риска составило 47% в течение 5 дней. (HR: 0.53. 0.36, 0.79  $p=0.0016$ ). Хотя в группе плацебо достоверно больше использовались вазодилататоры и мочегонные препараты, признаки сердечной недостаточности (отеки, хрипы в легких, набухание шейных вен) в группе Серелаксина регрессировали значительно быстрее. Соответственно, продолжительность госпитализации и время пребывания пациента в палате интенсивной терапии в группе Серелаксина было достоверно меньше. Кроме того, терапия Серелаксином сопровождалась значительным улучшением показателей биомаркеров повреждения органов уже

на 2-й день лечения [12] (табл. 2).

В группе пациентов получавших Серелаксин отмечалось достоверное снижение риска сердечно-сосудистой и общей смертности к 180 дню на 37% [44] (рис. 2).

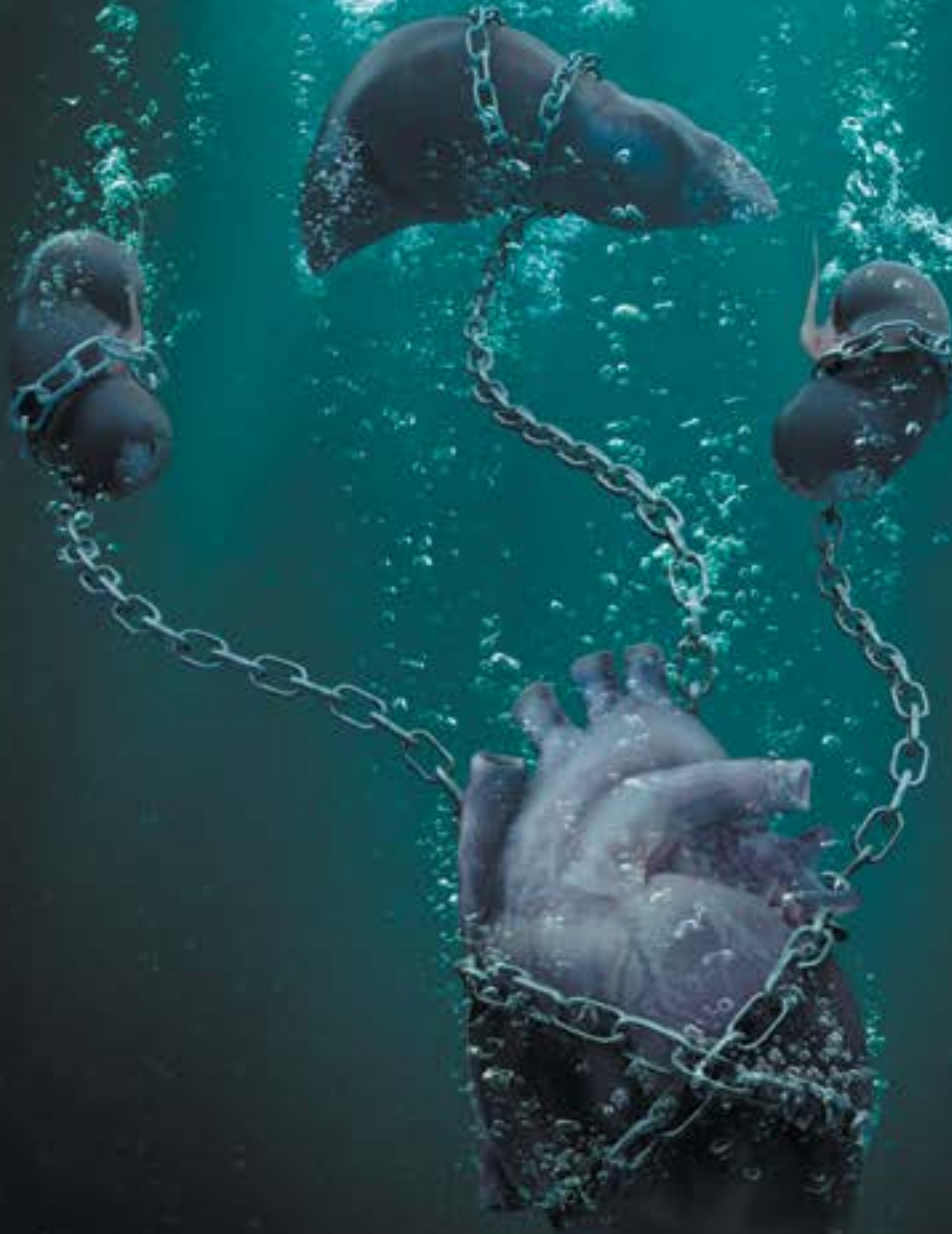
Расхождение кривых Каплана – Майера наблюдалось уже через 5 дней и сохранялось в течение всего периода наблюдения.

Таким образом, Серелаксин представляет собой принципиально новый препарат, созданный на основе человеческого гормона релаксина-2, обладающий мощным вазорелаксирующим действием и дополнительными органопротективными эффектами. В исследованиях было показано, что Серелаксин влияет не только на симптомы и клинические проявления ОДСН, но и на патогенетические механизмы, в частности, воспаление, оксидативный стресс, нейрогуморальную активацию, что обеспечивает защиту сердца, почек и других органов во время декомпенсации. В настоящее время Серелаксин – единственный препарат, который продемонстрировал влияние на отдаленные исходы у данной категории пациентов.

## Список литературы

1. Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА – ХСН. Журнал Сердечная Недостаточность. 2006; 7 (3): 112–115.
2. Setoguchi S., Stevenson L.W., Schneeweiss S. Repeated hospitalizations predict mortality in the community population with heart failure. *Am Heart J*, 2007;154:260-262
3. Ahmed A., Allman R.M., Fonarow G.C. et al. Incident heart failure hospitalization and subsequent mortality in chronic heart failure: a propensity matched study. *J Card Fail* 2008; 14(3):211-218.
4. Mosterd A., Hoes A. *Clinical epidemiology of heart failure. Heart*, 2007; 93: 1137-1146.
5. Hunt S.A., Abraham W.T., Chin M.H. et al. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation*, 2009;119: e391-e479.
6. Lloyd-Jones D., Adams R.J., Brown T.M. et al. Heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2010;121:e46-e215.
7. Mariell Jessup, M.D., and Susan Brozena, M.D. Heart Failure *NEJM* 2003, N 20, Volume 348:2007-2018
8. heorghiad M. et al. Acute heart failure syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53(7):557-73.
9. Biolo A., Fisch M., Balog J. et al. Episodes of acute heart failure syndrome are associated with increased levels of troponin and extracellular matrix markers. *Circ Heart Fail* 2010;3:44–50.
10. Nikolaou M., Parissis J., Yilmaz M.B. et al. Liver function abnormalities, clinical profile, and outcome in acute decompensated heart failure. *Eur Heart J* 2013;34:742–749.
11. Biegus J., Zymliński R., Sokolski M. et al. Liver function tests in patients with acute heart failure. *Pol Arch Med Wewn* 2012;122:471–479.
12. Metra M., Cotter G., Davison B.A. et al., Effect of Serelaxin on Cardiac, Renal, and Hepatic Biomarkers in the Relaxin in Acute Heart Failure (RELAX-AHF) Development Program *J Am Coll Cardiol*, 2013;61(2):196-206.
13. Fevold H. et al. The relaxative hormone of the corpus luteum. Its purification and concentration. *J Am Chem Soc* 1930; 52:3340–3348.
14. Conrad K.P. Maternal vasodilation in pregnancy: the emerging role of relaxin. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2011 Aug;301(2):R267-75
15. Jeyabalan A, Shroff S.G., Novak J., Conrad K.P. The vascular actions of relaxin. *Adv Exp Med Biol*. 2007; 612:65–87.
16. Teichman S.L. Unemori E, Teerlink J.R. et al. Relaxin: Review of Biology and Potential Role in Treating Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep* 2010; 7:75-82.
17. Teichman S.L., Unemori E., Dschietzig T., et al. Relaxin, a pleiotropic vasodilator for the treatment of heart failure. *Heart Fail Rev*. 2009; 14(4): 321–329.
18. Good J.M., Nithoyannopoulos P., Ghatei M.P. et al. Elevated plasma endothelin concentrations in heart failure; an effect of angiotensin II? *Eur Heart J*. 1994; 15:1634–1640.
19. Masson S., Latini R., Anand I.S. et al. The prognostic value of big endothelin-1 in more than 2,300 patients with heart failure enrolled in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT) *J Card Fail*. 2006; 12:375–380.
20. McMurray J., et al. Plasma endothelin in chronic heart failure. *Circulation*. 1992; 85:1374–1379.
21. Asano K., Bohlmeyer T.J., Westcott J.Y. et al. Altered expression of endothelin receptors in failing human left ventricles. *J Mol Cell Cardiol*. 2002; 34:833–846.
22. Hsu S., Nakabayashi K., Nishi S. et al. Activation of orphan receptors by the hormone relaxin. *Science* 2002; 295(5555):671–674.

23. Dschietzig T., Bartsch C., Richter C. et al. Relaxin, a pregnancy hormone, is a functional endothelin-1 antagonist: attenuation of endothelin-1-mediated vasoconstriction by stimulation of endothelin type-B receptor expression via ERK-1/2 and nuclear factor-kappaB. *Circ Res* 2003; 92(1):32–40.
24. Jeyabalan A., Novak J., Danielson L.A. et al. Essential role for vascular gelatinase activity in relaxin-induced renal vasodilation, hyperfiltration, and reduced myogenic reactivity of small renal arteries. *Circ Res* 2003; 93:1249–1257.
25. Toth M., Taskinen P., Ruskoaho H. Relaxin stimulates atrial natriuretic peptide secretion in perfused rat heart. *J Endocrinol* 1996; 150(3):487–495.
26. Unemori E., Erikson M.E., Rocco S.E. et al. Relaxin stimulates expression of vascular endothelial growth factor in normal human endometrial cells in vitro and is associated with menometrorrhagia in women. *Hum Reprod*, 1999; 14(3):800–806.
27. Danielson L., Kercher L.J., Conrad K.P. Impact of gender and endothelin on renal vasodilation and hyperfiltration induced by relaxin in conscious rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2000; 279(4):R1298–R1304
28. Danielson L., Sherwood O.D., Conrad K.P. Relaxin is a potent renal vasodilator in conscious rats. *J Clin Invest* 1999; 103(4):525–533.
29. Dschietzig T., Teichman S., Unemori E. et al. Intravenous recombinant human relaxin in compensated heart failure: a safety, tolerability, and pharmacodynamic trial. *J Card Fail*. 2009;15:182–190.
30. Smith M., Danielson L.A., Conrad K.P. et al. Influence of recombinant human relaxin on renal hemodynamics in healthy volunteers. *J Am Soc Nephrol*. 2006; 17:3192–3197.
31. Masini E., Nistri S., Vannacci A. et al. Relaxin inhibits the activation of human neutrophils: involvement of the nitric oxide pathway. *Endocrinology*. 2004; 145:1106–1112.
32. Santora K., Rasa C., Visco D. et al. Antiarthritic effects of relaxin, in combination with estrogen, in rat adjuvant-induced arthritis. *J Pharmacol Exp Ther*. 2007; 322:887–893.
33. Nistri S., Cinci L., Perna A.M. et al. Mast cell inhibition and reduced ventricular arrhythmias in a swine model of acute myocardial infarction upon therapeutic administration of relaxin. *Inflamm Res*. 2008; 57(Suppl 1):S7–S8.
34. Lekgabe E., et al. Adenovirus-mediated delivery of relaxin reverses cardiac fibrosis in mice with fibrotic cardiomyopathy (Abstr.). *J Mol Cell Cardiol*. 2006; 41:739.
35. Samuel C.S., Unemori E.N., Mookerjee I. et al. Relaxin modulates cardiac fibroblast proliferation, differentiation and collagen production and reverses cardiac fibrosis in vivo. *Endocrinology*. 2004; 145:4125–4133.
36. Tozzi C., Poiani G.J., McHugh N.A. et al. Recombinant human relaxin reduces hypoxic pulmonary hypertension in the rat. *Pulm Pharmacol Ther*. 2005;18:346–353.
37. Льюис М., Deshpande U., Guzman и др. L. и соавт. Системное введение релаксин стимулирует развитие кровеносных сосудов экспрессию цитокинов и образование сосудов в крысиной модели инфаркта миокарда. В: Tragear ГВт, Ivell R, Bathgate PA, Уэйд JD, и др., редакторы. *Relaxin 2001: Производство в 3rd International конференции по релаксина и родственных пептидов*. Дордрехт: В Netherlands. Вольтерс, стр. 159-167.
38. Costanzo M., Guglin M.E., Saltzberg M.T. et al. Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Amer Coll Cardiol*. 2007; 49:675–683.
39. Lucas C., Johnson W., Hamilton M.A. et al. Freedom from congestion predicts good survival despite previous class IV symptoms of heart failure. *Amer Heart J*. 2000; 140:840–847
40. Metro M., Teerlink J.R., Felker G.M. et al. Dyspnoea and worsening heart failure in patients with acute heart failure: results from the Pre-RELAX-AHF study. *Eur J Heart Fail*. 2010 Oct;12(10):1130-1139.
41. Cotter G., Metra M., Weatherley B.D. et al. Physician-determined worsening heart failure: a novel definition for early worsening heart failure in patients hospitalized for acute heart failure--association with signs and symptoms, hospitalization duration, and 60-day outcomes. *Cardiology* 2010;115:29–36
42. Teerlink J.R., Metra M., Felker G.M. et al. Relaxin for the treatment of patients with acute heart failure (Pre-RELAX-AHF): a multicentre, randomised, placebo-controlled, parallel-group, dose-finding phase IIb study. *Lancet*, 2009; 373, 1429-1439.
43. Метра М, Теерлинк JR, Воорс А.А. и др.. Вазодилататоры в лечении острой сердечной недостаточности: то, что мы знаем, что мы не делаем. *Сердце Сбой Версия* 2009; 14:299-307
44. Teerlink J., Cotter G., Davison B.A. et al. Serelaxin, recombinant human relaxin-2, for treatment of acute heart failure (RELAX-AHF): a randomised, placebo-controlled trial *The Lancet*, 2013, 29-39.



## ДЕКОМПЕНСАЦИЯ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ УБИВАЕТ НЕ ТОЛЬКО СЕРДЦЕ

Декомпенсация сердечной недостаточности (СН) приводит к поражению не только сердца, но и других органов, что повышает риск летального исхода. Поэтому для пациентов с декомпенсацией СН особенно важна комплексная защита органов-мишеней, которую не обеспечивает стандартная терапия. Компания Новартис стремится улучшить существующие подходы к лечению СН для повышения качества и продолжительности жизни каждого пациента.

Ссылки

McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al, for ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur Heart J*. 2012;33(14):1787-1847. Ezekowitz JA. Novel pharmacologic therapies in development for acute decompensated heart failure. *Curr Cardiol Rep*. 2013;15(2):329. Gheorghide M, De Luca L, Fonarow GC, Filippatos G, Metra M, Francis GS. Pathophysiologic targets in the early phase of acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol*. 2005;96(6A):11G-17G. Maytin M, Colucci WS. Cardioprotection: a new paradigm in the management of acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol*. 2005;96(6A):26G-31G. Metra M, Cotter G, Gheorghide M, Del Cas L, Voors AA. The role of the kidney in heart failure. *Eur Heart J*. 2012;33(17):2135-2142. Metra M et al. Effect of sereglaxin on cardiac, renal, and hepatic biomarkers in the Relaxin in Acute Heart Failure (RELAX-AHF) development program: correlation with outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jan 15;61(2):196-206. Nikolaou M, Parissis J, Yilmaz MB, et al. Liver function abnormalities, clinical profile, and outcomes in acute decompensated heart failure. *Eur Heart J*. 2013;34(10):742-749. Lee DS, Austin PC, Stukel TA, et al. "Dose-dependent" impact of recurrent cardiac events on mortality in patients with heart failure. *Am J Med*. 2009;122(2):162-169. Gheorghide M, Pang PS. Acute heart failure syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(7):557-573.

 **NOVARTIS**  
PHARMACEUTICALS



Л.Б. Круглый<sup>1</sup>, О.А. Фомичева<sup>1</sup>, Э.Е. Власова<sup>1</sup>, Е.В. Меркулов<sup>1</sup>,  
В.М. Миронов<sup>1</sup>, М.А. Сатыбалдыева<sup>2</sup>, Т. М. Решетняк<sup>2</sup>,  
Е.П. Панченко<sup>1</sup>, Ю.А. Карпов<sup>1</sup>, Е.Л. Насонов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>НИИ клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова ФГБУ  
«РКНПК» Минздрава России  
<sup>2</sup>ФГБУ «Научно-исследовательский институт  
ревматологии» РАМН

## Антифосфолипидный синдром, гепарининдуцированная тромбоцитопения: опыт проведения ангиопластики ствола левой коронарной артерии (клинический случай)

L.B. Krougly<sup>1</sup>, O.A. Fomichyova<sup>1</sup>, E.E. Vlasova<sup>1</sup>, E.V. Merkulov<sup>1</sup>,  
V.M. Mironov<sup>1</sup>, M.A. Satybaldyeva<sup>2</sup>, T.M. Reshetnyak<sup>2</sup>,  
E.P. Panchenko<sup>1</sup>, Yu.A. Karpov<sup>1</sup>, E.L. Nasonov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Russian  
Cardiology Research and Production Complex,  
Ministry of Health of Russia  
<sup>2</sup>State Institute of Rheumatology Russian Academy  
of Medical Sciences

### Antiphospholipid syndrome and heparin-induced thrombocytopenia: an experience of angioplasty and stenting of the left main coronary artery performing (clinical case)

#### Аннотация

Антифосфолипидный синдром (АФС) и гепарининдуцированная тромбоцитопения (ГИТ) иммуноопосредованные тромботические состояния, вызванные антителами, направленными к комплексу белок-антиген. АФС и ГИТ ассоциируются с тромбоцитопенией и высоким риском развития тромбозов в венозных и/или артериальных сосудах. В случае ишемии миокарда, вызванной стенозированием ствола левой коронарной артерии (СтЛКА), проведение эндоваскулярного лечения по сравнению с консервативной тактикой снижает как количество осложнений заболевания, так и общую летальность. Приводится описание случая успешного эндоваскулярного вмешательства на СтЛКА у пациента с постинфарктным кардиосклерозом, стенокардией, вызванным стенозирующим атеросклерозом СтЛКА, с учетом наличия АФС и ГИТ, потребовавших выбора бивалирудина для антикоагулянтной терапии.

**Ключевые слова:** антифосфолипидный синдром, гепарининдуцированная тромбоцитопения, стентирование ствола левой коронарной артерии, бивалирудин.

#### Abstract

Antiphospholipid syndrome (APS) and heparin-induced thrombocytopenia (HIT) are immune mediated conditions caused by antibodies directed to protein-antigen complex. APS and HIT are associated with thrombocytopenia and with the high risk of development of venous or/and arterial thrombosis. In case of myocardial ischemia because of stenosis formation of the left main coronary artery (LMCA) the performance of the percutaneous coronary intervention in comparison with conservative treatment decreases both the number of complications and the lethality. This is the description of the case of the successful coronary intervention of LMCA of the patient with postinfarction cardiosclerosis and angina caused by the stenosing arteriosclerosis of LMCA when the fact of the presence of APS and HIT forced to choose bivalirudin for anticoagulant therapy.

**Keywords:** antiphospholipid syndrome, heparin-induced thrombocytopenia, left main coronary artery stenting, bivalirudin.

### Сведения об авторах

<b>Круглый Лев Борисович</b>	ординатор отдела ангиологии ФГБУ «РКНПК» Минздрава России, mma-doctor@yandex.ru
<b>Власова Элина Евгеньевна</b>	к.м.н., ст.н.с. отдела сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «РКНПК» Минздрава России
<b>Меркулов Евгений Владимирович</b>	д.м.н., заведующий рентгеноперационным кабинетом отдела рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения ФГБУ «РКНПК» Минздрава России
<b>Миронов Всеволод Михайлович</b>	врач-кардиолог отдела рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения ФГБУ «РКНПК» Минздрава России
<b>Сатыбалдыева Мария Азаматовна</b>	аспирант ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии» РАМН
<b>Решетняк Татьяна Магомедалиевна</b>	в.н.с., проф. лаборатории системных ревматических заболеваний ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии» РАМН, t_reshetnyak@yahoo.com
<b>Панченко Елизавета Павловна</b>	д.м.н., проф. рук. лаб. атеротромбоза отдела ангиологии ФГБУ «РКНПК» Минздрава России

<b>Карпов Юрий Александрович</b>	д.м.н., проф. заместитель генерального директора, рук. отдела ангиологии ФГБУ «РКНПК» Минздрава России, krpv@cardio.ru
<b>Насонов Евгений Львович</b>	д.м.н., проф. акад. РАН, директор ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии» РАМН. sokrat@mail.ru
<b>Ответственный за связь с редакцией: Фомичева Ольга Аркадьевна</b>	к.м.н., н.с. отдела ангиологии ФГБУ «РКНПК» Минздрава России; 121552, г. Москва, ул.3-я Черепковская, д.15а; тел. +7 (495) 414-67-04; e-mail: 06051968@mail.ru

Проблема артериального тромбоза является одной из ключевых в кардиологии. Впервые Р. Вирхов в 1856 г. описал основные причины его возникновения: повреждение сосудистой стенки, изменение состава крови, нарушение скорости кровотока. В дальнейшем, причины артериального тромбоза были подразделены на несколько групп: первая группа связывает тромбоз с повреждением сосудистой стенки - облитерирующим атеросклерозом, тромбангиитом, васкулитами, инфекционными артериитами. Вторая группа отражает причины, связанные с изменениями свертывающей и фибринолитической систем крови. Третью группу факторов составляют изменения тока крови, обусловленные поражением сосудистой стенки и, в свою очередь, способствующие прогрессированию этих нарушений - стенозы, аневризматические расширения, перевязка сосудов, изгибы артерии, сдавление сосудов извне или прорастание стенки сосуда опухолью, травматические повреждения. В настоящее время описаны и активно изучаются другие факторы развития тромбозов артериального русла. К ним относятся иммунологические и генетические нарушения [1]

Антифосфолипидный синдром (АФС) и гепарининдуцированная тромбоцитопения (ГИТ) иммуноопосредованные тромботические состояния, вызванные антителами, направленными к комплексу белок-антиген. Каждое из этих заболеваний приписывается к двум различным антителам, но патогенез этих двух аутоиммунных нарушений схож. АФС и ГИТ трудно дифференцировать и в клиническом проявлении, так как оба состояния ассоциируются с тромбоцитопенией, высоким риском развития тромбозов в венозных и/или артериальных сосудах любого калибра и при отсутствии терапевтического вмешательства исход в обоих случаях может быть катастрофическим [2].

АФС, или синдром Хьюза, является симптомокомплексом, в основе которого лежит появление аутоантител к фосфолипидам и фосфолипидсвязывающим белкам, с развитием венозных и/или артериальных тромбозов, различные формы акушерской патологии, тромбоцитопению. Различают три основные формы АФС: первичный, вторичный (связанный с инфекционными или аутоиммунными заболеваниями, злокачественными новообразованиями, медикаментозно обусловленный), и катастрофический, сопровождающийся развитием мультиорганного тромбоза на фоне высокого титра антител к фосфолипидам. [3]

Согласно пересмотренным критериям 2006 г., клиническими критериями АФС является сосудистый тромбоз (один или несколько эпизодов артериального тромбоза, венозного тромбоза мелких сосудов в любой ткани или органе, подтвержденный с помощью компьютерной или магнитно-резонансной томографии, ультразвукового дуплексного скани-

рования или морфологически), или невынашивание плода. Лабораторными критериями является значимое повышение уровня волчаночного антикоагулянта, антител к кардиолипидам или антител к бета2-гликопротеину-1. Диагноз АФС выставляется в том случае, когда имеется хотя бы один клинический и один лабораторный критерий. У представленного пациента подтверждены эпизоды артериальных тромбозов на фоне повышения уровня антител к кардиолипидам и антител в бета-гликопротеину-1 [4, 5].

ГИТ – патология системы гемостаза, развивающаяся при введении прямого антикоагулянта гепарина, и характеризующаяся развитием внутрисосудистых тромбозов на фоне снижения уровня тромбоцитов крови. Данная группа осложнений объединена в общую группу только по клиническим признакам и значительно различается по патогенезу.

Неиммунная ГИТ (ранее называлась ГИТ 1 типа) развивается вследствие прямого воздействия молекул гепарина на мембраны тромбоцитов, которое приводит к агрегации последних и запуску неспецифического механизма свертывания крови с развитием коагулопатии потребления. Моделью, иллюстрирующей этот механизм, можно считать развитие диссеминированного сосудистого свертывания при сепсисе. Неиммунная ГИТ развивается быстро, в течение первых трех суток после введения гепарина (чаще всего в первые же сутки), сопровождается менее выраженной тромбоцитопенией (уровень тромбоцитов более  $100 \cdot 10^9/\text{л}$ ) и регрессирует самостоятельно, однако частота ее развития составляет 10-30% [6].

Иммунная ГИТ (ранее ГИТ 2 типа) является результатом идиопатической выработки организмом пациента специфических иммуноглобулинов класса G (значительно реже – класса M или A), которые являются антителами к комплексу гепарина с тромбоцитарным фактором IV тромбоцитов. При первом введении гепарина титр антител постепенно повышается не ранее 5-10 суток [7], однако при повторном введении гепарина возможно развитие немедленной реакции из-за циркулирующих в организме специфических иммуноглобулинов. Иммунная ГИТ развивается в 2-3% случаев, однако сопровождается значительной тромбоцитопенией и большим риском развития тромбозов, как венозных, так и артериальных [6, 7].

Больные с повышенным риском развития тромбоза относятся в группу гиперкоагуляционных состояний или в тромбофилии. Несмотря на наличие двух различных антител патологические механизмы и клинические проявления в этих двух состояниях схожи [5, 6, 7]. Причиной развития как АФС, так и ГИТ являются антитела, направленные к комплексу белок-антиген, который связывается FcγIIa рецепторами. Эти антитела стимулируют развитие аутоиммунного воспаления/гиперкоагуляционного состояния с активацией тромбоцитов и ремоделированием сосудистого эндотелия [8]. В результа

те этих процессов клиническими проявлениями выступают тромбоцитопения и тромбоз в сосудах любого калибра и локализации. Два этих антител-индуцированных состояния могут иметь место у одного больного.

В случае имеющейся клиники стенокардии, зафиксированной ишемии миокарда, пациентам рекомендовано проведение реваскуляризации с помощью чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) или коронарного шунтирования. Доказано, что в случае ишемии миокарда, вызванной поражением ствола левой коронарной артерии (СтЛКА) проведение эндоваскулярного лечения по сравнению с консервативной тактикой снижает как количество осложнений заболевания, так и общую летальность.

Мы приводим описание случая успешного эндоваскулярного вмешательства на СтЛКА с использованием бивалирудина при сочетании у пациента двух иммуно-опосредованных нарушений – АФС и ГИТ.

#### Клинический случай

Больной А. в возрасте 59 лет в июне 2010 г. впервые в жизни ощутил боли в правой икроножной области при ходьбе и в покое. Больной в плановом порядке был госпитализирован в Научно-исследовательский институт скорой медицинской помощи им. Н.В. Склифосовского, где при ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) артерий нижних конечностей выявлена окклюзия правой бедренной артерии и правой подколенной артерии. Было рекомендовано оперативное лечение.

31.08.2010 г. планоно был госпитализирован в городскую клиническую больницу (ГКБ) №7 г., где проведена тромбэктомия и ангиопластика правой подколенной артерии. При поступлении, в общем анализе крови отмечалась тромбоцитопения со снижением уровня тромбоцитов до  $102 \times 10^9/\text{л}$ . Уровни липидов крови не исследовались. Больной выписан в удовлетворительном состоянии с рекомендациями постоянного приема аспирина 100 мг в сутки.

В марте 2011 года развился повторный эпизод болей в правой нижней конечности и в апреле он повторно был госпитализирован ГКБ №7, где по данным УЗДГ нижних конечностей выявлен тромбоз правой подколенной артерии. Больному повторно была выполнена тромбэндартерэктомия правой подколенной артерии, а также поясничная симпатозектомия справа. По данным УЗДГ нижних конечностей слева нарушений кровотока не выявлено. Уровень тромбоцитов тогда составлял  $140 \times 10^9/\text{л}$ , уровень общего холестерина 4,8 ммоль/л, триглицеридов 1,3 ммоль/л. В остальных параметрах общего и биохимического анализов крови патологии не выявлено. При выписке рекомендовано продолжить прием аспирина 100 мг в сут.

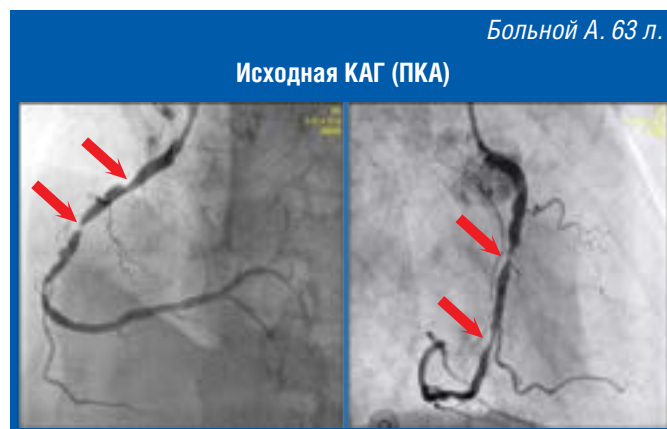
В ФГБУ «РКНПК» Минздрава России пациент впервые поступил по скорой медицинской помощи 31.01.2013 г. в связи с клиникой болей в грудной клетке. На догоспитальном этапе на электрокардиограмме (ЭКГ) отмечались элевации сегмента ST в отведениях II, III, aVF, V5, V6 до 4 мм, выставлялся диагноз острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST, проводился догоспитальный тромболизис тенектеплазой (метализе) 35 мг (1 тыс. ЕД), вводился нефракционированный гепарин в дозе 4000 ЕД, аспирин 250 мг, клопидогрел 300 мг, фентанил 1 мл в/в.

Больной был госпитализирован в блок интенсивной терапии (БИТ) 1-го кардиологического отделения через 4 часа от начала ангинозного приступа. При поступлении в БИТ по данным эхокардиографии: полости сердца не увеличены, стенки

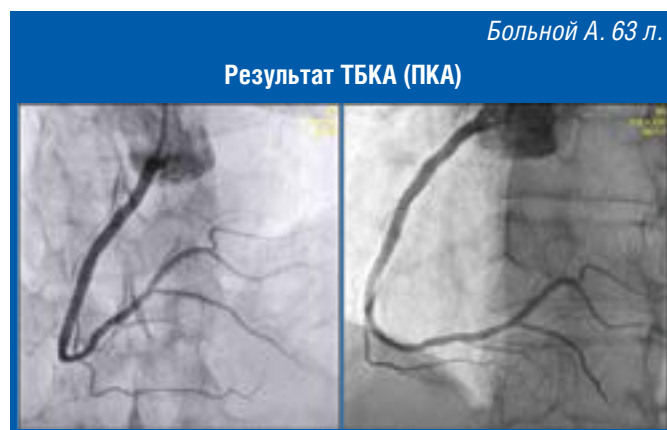
не утолщены, фракция выброса левого желудочка 50%, выявлен гипокинез базального, среднего сегментов нижней стенки левого желудочка с вовлечением правого желудочка. Был выставлен диагноз инфаркта миокарда нижней стенки левого желудочка с вовлечением правого желудочка. Диагноз был подтвержден динамикой кардиоспецифических ферментов: повышение уровня тропонин I до 33,2 нг/мл, КФК до 557 ЕД/л, КФК-МВ по массе до 124,2 нг/мл. В анализах крови 31.01.2013 года при поступлении тромбоциты  $165 \times 10^9/\text{л}$ , нейтрофильный лейкоцитоз до  $12,6 \times 10^9/\text{л}$ . В остром периоде инфаркта миокарда была проведена экстренная коронароангиография, при которой выявлено многососудистое атеросклеротическое поражение коронарных артерий с поражением правой коронарной артерии, ствола левой коронарной артерии, где выявлен стеноз до 70%, а также передней нисходящей артерии. Одномоментно выполнена ангиопластика и стентирование инфарктсвязанной правой коронарной артерии, с установкой двух стентов с лекарственным покрытием Promus Element (3,5-38 mm 2,75-18 mm)

Во время проведения процедуры дополнительно было введено 5000 единиц нефракционированного гепарина, 1 мл 1% промедола в связи с развитием ангинозного приступа. При контрольном контрастировании правой коронарной артерии определялось замедление пассажа контраста, вводился монофрам, суммарно введено 15 мг препарата. Остаточный стеноз в месте установки стентов в правую коронарную артерию 0%, кровоток по TIMI 3. (рис. 1,2)

**Рис. 1. Ангиограмма правой коронарной артерии (ПКА)**  
Участки максимальных стенозов указаны стрелкой



**Рис. 2. Ангиограмма правой коронарной артерии (ПКА) после проведения ангиопластики со стентированием**





В последующем больной получал терапию аторвастатином, плавиксом, кардиомагнилом и омега-3. Отмечалась гипотония с артериальным давлением 80-100/40-60 мм рт. ст., в связи с чем бета-адреноблокаторы и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента не назначались. На пятые сутки инфаркта миокарда больной был активизирован и переведен из БИТ в 1 кардиологическое отделение.

На седьмые сутки инфаркта миокарда 6.02.2013 года на коже нижних конечностей у больного появилась геморрагическая сыпь. В общем анализе крови отмечалось снижение уровня тромбоцитов до  $12 \times 10^9/\text{л}$ . Других изменений в анализах крови не было. В связи с наличием кожных проявлений аспирина и плавикса были отменены. Через 2 дня геморрагическая сыпь регрессировала. На девятые сутки инфаркта миокарда пациент предъявил жалобы на боль, онемение в левой нижней конечности на уровне стопы, нижней трети голени. Объективно левая стопа, нижняя треть левой голени более холодные, чем с правой стороны, при пальпации безболезненные, тактильная чувствительность сохранена, пульсация на тыльной поверхности стопы отсутствовала с обеих сторон. Уровень Д-димера составлял  $3,68 \text{ мкг/мл}$ . Больному экстренно было выполнено повторное УЗИ артерий нижних конечностей: в подколенной артерии и в нижней трети левого бедра по задней поверхности (на протяжении 21-22 см) локализовались гетерогенные эхо-массы с преобладанием средней и низкой ультразвуковой плотности. Кровоток практически не локализовался. Выявлены признаки флотации в дистальной трети тромба. Следует отметить, что больному 5.02.2013 года планово было проведено ультразвуковое дуплексное сканирование артерий нижних конечностей, где данных за тромбоз получено не было, а степень атеросклеротического стенозирования правой и левой общей бедренной артерии не превышала 30%. В тот же день 08.02.2013 года в 11:00 в экстренном порядке в Отделе сердечно-сосудистой хирургии РКНПК была выполнена операция тромбэмболизомии зондом Фогарти из левой поверхностной бедренной артерии, подколенной артерии, задней большеберцовой артерии. После проведенной операции по данным УЗИ была достигнута частичная реканализация тромбоза, кровоток по подколенной артерии, артериям голени (передней и задней большеберцовой) магистрального типа. Проводилась терапия препаратом арикса 2,5 мг в сут, в течение 5 дней. Возобновлен прием плавикса 75 мг в сут.

В связи с эпизодом тромбоцитопении и артериальным тромбозом нижних конечностей у больного исследовались маркеры аутоиммунных заболеваний, где нарушений в уровне ревматоидного фактора, циркулирующих иммунных комплексов, нарушений в системе комплемента выявлено не было. Повышение уровня С-реактивного белка было связано с острым периодом инфаркта миокарда.

На 15-е сутки инфаркта миокарда 14.02.2013 года больной был выписан домой с диагнозом: ИБС. Инфаркт миокарда нижней локализации с вовлечением правого желудочка от 31.01.2013 г. Атеросклероз аорты, коронарных артерий (стеноз ствола левой коронарной артерии 70%), артерий нижних конечностей. Состояние после ТБКА со стентированием ПКА от 31.01.2013. Острый тромбоз левой подколенной артерии от 08.02.2013 г. Рекомендовано продолжить прием двойной антитромбоцитарной терапии, статинов, бета-адреноблокаторов. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента не назначались в связи с гипотонией.

Во время госпитализации в 1 кардиологического отделения с учетом многососудистого поражения коронарного русла и вовлечением ствола левой коронарной артерии больному было рекомендовано проведение коронарного шунтирования в плановом порядке. 9.04.2013 года больной поступил в отделение сердечно-сосудистой хирургии РКНПК для подготовки к операции коронарного шунтирования. Однако оставались нерешенными вопросы о генезе тромбоцитопении с развитием рецидивирующих артериальных тромбозов было рекомендовано дообследование на предмет наличия АФС, генетически детерминированных тромбофилий. В то же время, согласно клиническим критериям Британского общества гематологов от 2012 г., в связи со снижением уровня тромбоцитов более чем на 50%, при манифестации между 5 и 10 сутками от введения гепарина и фактом доказанного тромбоза, наличие у больного гепарининдуцированной тромбоцитопении высоко вероятно [7].

В плане диагностики АФС определялись следующие лабораторные показатели. Отмечено повышение антител к кардиолипину (иммуноглобулины класса G) до  $45,4 \text{ г/л}$  при норме до  $23,0 \text{ г/л}$ , а также антител к  $\beta 2$ -гликопротеину первого типа (иммуноглобулины класса G) более чем  $100 \text{ ЕД/мл}$  при норме не более  $9,0 \text{ ЕД/мл}$ .

Уровень С-реактивного белка нормализовался. Уровень гомоцистеина в анализе крови составил  $23,9 \text{ мкмоль/л}$  (норма  $5,5 - 16,2 \text{ мкмоль/л}$ ).

Больной был консультирован в Научно-исследовательском институте ревматологии им. В.А. Насоновой РАМН, где на основании динамики уровня антител к кардиолипину, уровня антител к  $\beta 2$ -гликопротеину I иммуноглобулинов G (дважды) и наличия рецидивирующих артериальных тромбозов у больного, в отсутствии признаков другого системного заболевания верифицирован антифосфолипидный синдром (первичный), а также гепарининдуцированная тромбоцитопения. Рекомендована терапия плаквенилом в дозе 200 мг в сут.

Больному был проведено обследование на наличие генетически детерминированных тромбофилий (таб. 1), диагностирована мутация C677T гена метилентетрагидрофолатредуктазы (гетерозиготная), мутация 4G/5G в гене ингибитора активатора плазминогена-1 PAI-1 (гомозиготная). При исследовании чувствительности пациента к варфарину была выявлена мутация G1639A в гене эпоксидредуктазы витамина K VKORC 1 (гетерозиготная), что может приводить к повышенной чувствительности к варфарину. Чувствительность к клопидогрелу была нормальной.

С учетом изложенных факторов, проведение операции коронарного шунтирования было связано с высоким риском. В связи с сохраняющейся клиникой стенокардии напряжения на уровне III функционального класса обсуждалась возможность проведения эндоваскулярного лечения коронарных артерий, которое было признано технически возможным.

Больной был госпитализирован в 4 кардиологическое отделение, при поступлении состояние стабильное, признаков недостаточности кровообращения нет. По данным ЭХО-кардиографии отмечалось увеличение фракции выброса с 50% до нормы. В общем анализе крови при поступлении: тромбоциты  $175 \times 10^9/\text{л}$ , остальные параметры не изменены. Уровень липидов оставался нормальным.

Больному проведена повторная коронароангиография с одномоментной ангиопластикой со стентированием СтЛКА с переходом на переднюю нисходящую артерию (ПНА) и ангио

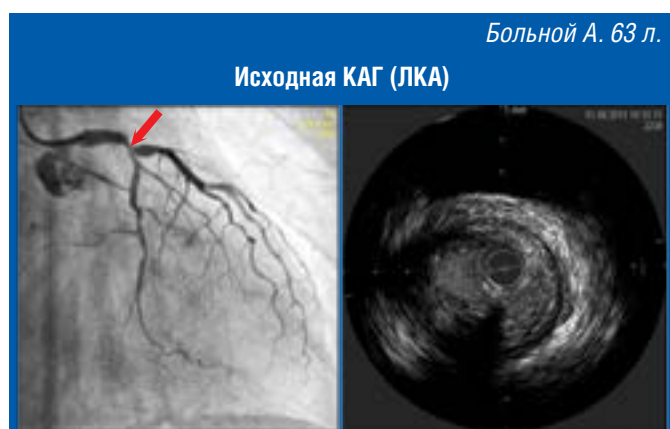
**Таблица 1. Результаты генетического исследования системы гемостаза**

Вид мутации	Ген	Характеристика аллеля пациента
FV Leiden	ген фактора V	-/-
G20210A	ген протромбина	-/-
G455A	фибриноген β-субъединица, коагуляционный фактор I	G/A
C10034T	ген фибриногена γ	-/-
C677T	<b>ген метилентетрагидрофолатредуктазы</b>	+/-
A1298C	ген метилентетрагидрофолатредуктазы	A/A
A2756C	ген метилентетрагидрофолатредуктазы	A/A
A66G	ген метилентетрагидрофолатредуктазы	G/G
4G/5G	<b>ген PAI-1 (ген ингибитора активатора плазминогена-1)</b>	4G/4G (+/+)
G29926A	ген THBS (ген тромбоспондина-4)	-/-
G10976A	ген фактора VII	-/-
C807T	ген GpIa (ген гликопротеина I)	-/-
T1565C	ген GpIIIa (ген гликопротеина III)	-/-
T1565C	<b>ген GpIIIa (интегрин-3-тромбоцитарный регулятор фибриногена)</b>	T-T
CYP2C9*3	<b>ген цитохрома P450</b>	-/-
CYP2C9*3	<b>ген цитохрома P450</b>	-/-
G1639A	ген VKORC 1 (ген эпоксидредуктазы витамина K)	+/-
I/D-полиморфизм	ген ACE ген ангиотензинконвертирующего фермента)	I/D (+/-)

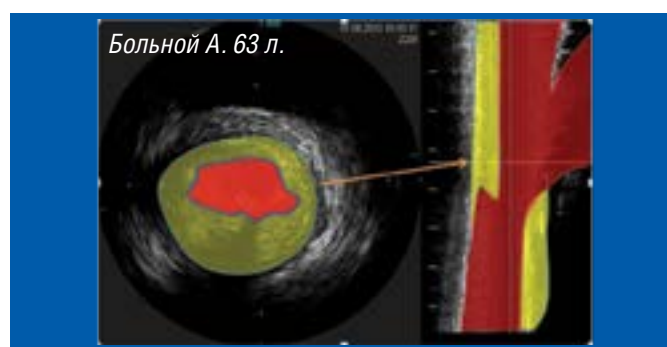
-/- мутации нет, +/- гетерозиготная мутация, +/+ гомозиготная мутация

пластику огибающей артерии. Исходно по данным коронароангиографии и внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ) выявлен стеноз СтЛКА в терминальном отделе до 74% (минимальная площадь просвета 4,9 мм<sup>2</sup>, площадь атеросклеротической бляшки 12,4 мм<sup>2</sup>), с переходом на проксимальный сегмент ПНА, где стеноз составлял 65% (мин. площадь просвета 3,9 мм<sup>2</sup>). (рис. 3-5).

**Рис.3. Ангиограмма и данные внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ) левой коронарной артерии.** Стрелкой указан стеноз ствола левой коронарной артерии (ЛКА)



**Рис.4. Данные ВСУЗИ и цветового картирования ствола левой коронарной артерии**



Последовательно установлены стенты в местах стенозов в проксимальном сегменте ПНА и терминальном сегменте СтЛКА стентами Promus Element 3,0x24 mm и Resolute Integrity 4,0x22 mm, через ячейку стента в дистальный отдел диагональной артерии был проведен интракоронарный проводник и выполнена дилатация устья диагональной артерии (рис. 6).

**Рис. 5.** Ангиограмма и данные внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ) левой коронарной артерии. Стрелкой указан стеноз ствола левой коронарной артерии (СтЛКА).

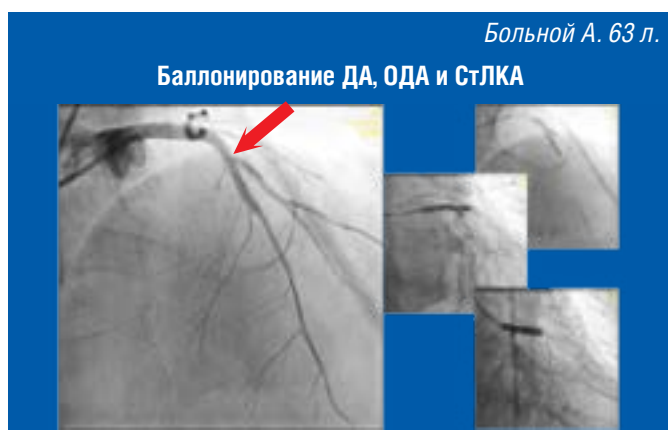


**Рис. 6.** Стентирование передней нисходящей артерии (ПНА) с переходом на СтЛКА



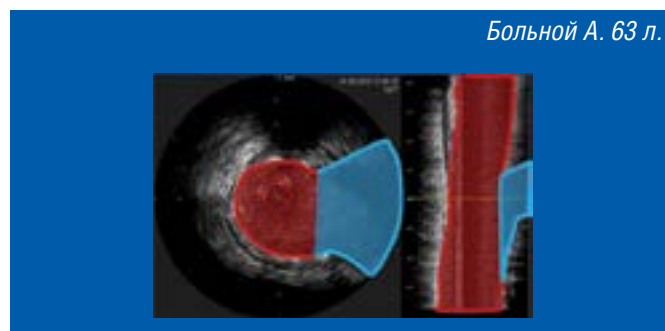
Выполнено kissing-баллонирование диагональной артерии и ПНА (рис. 7).

**Рис. 7.** Ангиопластика диагональной артерии, огибающей артерии и СтЛКА



Через ячейку стента СтЛКА в дистальный отдел огибающей артерии проведен интракоронарный проводник, выполнено kissing-баллонирование СтЛКА, ПНА и огибающей артерии. Выполнена дополнительная дилатация стента в СтЛКА. При контрольном ВСУЗИ установленные стенты в СтЛКА и ПНА расправлены полностью, проходимы, признаков пристеночного тромбоза нет. Остаточный стеноз в месте ангиопластики огибающей артерии и диагональной артерии 0%, в месте установки стентов в СтЛКА и ПНА 0% (рис. 8,9).

**Рис. 8.** Данные ВСУЗИ и цветового картирования ствола левой коронарной артерии после проведения ангиопластики со стентированием



**Рис. 9.** Ангиограмма и ВСУЗИ левой коронарной артерии после проведения ангиопластики со стентированием

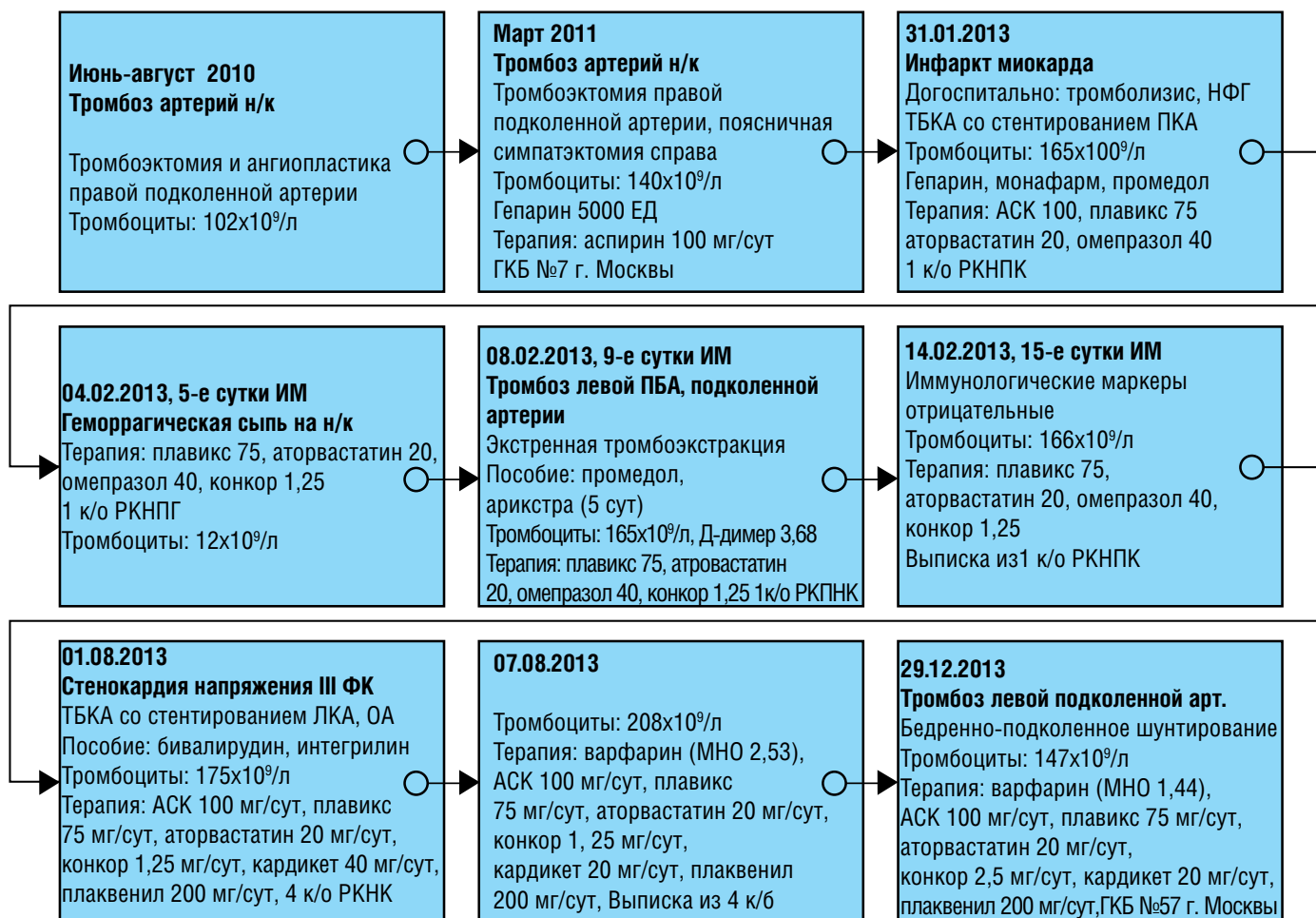


Во время процедуры у больного развился ангинозный приступ, не сопровождавшийся изменениями на ЭКГ, что потребовало введения наркотических анальгетиков. С учетом наличия у больного первичного АФС, процедура выполнялась на фоне однократной инфузии ангиокса (бивалирудина) в дозе 0,75 мг/кг веса, с последующей инфузией через инфузomat со скоростью 1,75 мг/кг/ч в течение всей процедуры (продолжительность процедуры составила 2 часа 30 минут). Вместе с тем, во время катетеризации лучевой артерии, на катетерах были выявлены тромботические наложения, в связи с чем была налажена инфузия интегрилина через инфузomat со скоростью 2,0 мг/мин, которая затем продолжалась в течение 12 часов при наблюдении больного в БИТ 1 кардиологического отделения. После ангиопластики со стентированием в анализах крови отмечалось повышение уровня тропонина I до 5,8 нг/мл. Уровень тромбоцитов составил  $179 \times 10^9/\text{л}$ , и в дальнейшем существенно не менялся.

Больной был выписан домой для амбулаторного лечения с диагнозом: ИБС: стенокардия III ф.к. Постинфарктный кардиосклероз (нижний инфаркт миокарда с вовлечением правого желудочка от 31.01.13). Атеросклероз аорты, коронарных артерий (стеноз ствола левой коронарной артерии 70%), артерий нижних конечностей. Стентирование правой коронарной артерии от 31.01.2013 г. Состояние после ТКА со стентированием ствола левой коронарной артерии и передней нисходящей артерии от 01.08.2013 г. Окклюзия правой бедренной, правой подколенной артерии, тромбэктомия и ангиопластика правой подколенной артерии от 2010 г. Тромбоз правой под



Рис. 10. Краткая схема анамнеза болезни и результатов обследования пациента



коленной артерии, операция поясничной симпатэктомии справа, тромбэндартерэктомии из правой подколенной артерии от 2011 г. Тромбоз левой подколенной артерии от 08.02.2013 г., операция тромбозэкстракции. Антифосфолипидный синдром, первичный. Гепарининдуцированная тромбоцитопения.

При выписке к терапии был добавлен варфарин, подбор дозы в дальнейшем проводился амбулаторно, достигнуты целевые значения международного нормализованного отношения (МНО). После реваскуляризации нитраты были постепенно отменены.

С конца августа до 1 декабря варфарин был заменен на новый антикоагулянт дабигатран (прадакса) в дозе 220 мг в сутки, как на более удобный в применении, антиагрегантная терапия продолжалась без изменений. Однако с 1 декабря больной самостоятельно вернулся к приему варфарина (уровень МНО от декабря-января неизвестен).

29.12.2013 г. появились жалобы на боли и онемение в левой стопе, голени, конечность холодная. Через 4 часа от начала приступа был госпитализирован в ГКБ №57 г. Москвы, где по данным УЗДГ был подтвержден тромбоз левой подколенной артерии. По данным общего анализа крови, уровень тромбоцитов 147x10<sup>9</sup>/л. Проведена операция бедренно-подколенного шунтирования (левая поверхностная бедренная артерия – дистальный отдел левой подколенной артерии), больной выписан в удовлетворительном состоянии.

За время наблюдения пациента на фоне терапии плаквенилом 200 мг в сутки отмечалось постепенное снижение уровня антител к бета-2-гликопротеину I типа IgG: при исходном

уровне в апреле 2013 года более 100 ЕД/мл, в июне 2013 года он составлял 85,7 ЕД/л, а в сентябре 2013 года – 64,3 ЕД/мл. Уровень антител к кардиолипидам IgG колебался в пределах 26,5-45,4 г/л, по данным от февраля 2014 года – 15,75 г/л.

В настоящее время пациент продолжает получать ранее назначенную терапию. Клиники стенокардии нет. Беспокоят боли в ногах. В анализах крови уровень тромбоцитов нормальный, уровень общего холестерина 4,4 ммоль/л, МНО 2,1.

При УЗДГ артерий нижних конечностей выявлена окклюзия поверхностной бедренной артерии справа, окклюзия правой подколенной артерии, пролонгированный стеноз задней большеберцовой артерии справа с коллатеральным кровотоком, тромботическая окклюзия поверхностной бедренной артерии в средней трети бедра слева с функционирующим шунтом, а также дистальный анастомоз бедренно-подколенного шунта слева. Кровоток по артериям левой голени магистрально-измененного типа.

Краткая схема анамнеза и результатов обследования пациента представлена на рис. 10.

## Обсуждение

Особенностями клинического случая является наличие много компонентных причин развития тромбозов в различных участках артериального русла. Наличие тяжелой клиники стенокардии, поражение СтЛКА, делало необходимым проведение реваскуляризации миокарда у данного пациента

Проведение операций коронарного шунтирования с использованием бивалирудина в качестве единственного антикоагулянта в развитых странах, таких, как США и страны Европы, очень ограни-

чено: как правило, к подобной периоперационной терапии прибегают в случае риска развития ГИТ или иной непереносимости нефракционированного гепарина. Показано, что проведению операции без возможности использования гепарина сопутствует большее число осложнений [9], в особенности при использовании аппарата искусственного кровообращения, в связи с чем использование бивалирудина возможно только при операции на работающем сердце, однако даже в этом случае предпочтительнее выбирать другие методы реваскуляризации миокарда [10]. Опыт использования бивалирудина при коронарном шунтировании в России крайне мал и несистематизирован.

По перечисленным выше причинам, включающим наличие АФС, высоким риском тромботических и тромбоэмболических осложнений, и вынужденное использование антикоагулянтной терапии бивалирудином вместо гепарина, у представленного пациента проведение коронарного шунтирования было сопряжено с высоким риском развития интраоперационных и отдаленных осложнений, и поэтому для реваскуляризации миокарда у пациента было выбран метод ЧКВ: ангиопластики со стентированием СтЛКА.

Впервые изменение СтЛКА было описано в 1912 году, и до настоящего времени прогноз жизни у этих больных остается неблагоприятным [12]. 3-х летняя смертность больных, находящихся на медикаментозном лечении, составляет около 50% [13, 14]. Несколько исследований показали значительно лучшие отдаленные результаты операции коронарного шунтирования по сравнению с медикаментозной терапией у этих больных [13-16], и поэтому до настоящего момента операция коронарного шунтирования считается золотым стандартом в лечении ишемической болезни сердца с поражением СтЛКА. Однако прогрессивное улучшение техники ЧКВ и усовершенствование оборудования заставляют переосмыслить и переоценить роль ангиопластики со стентированием в лечении стенозов СтЛКА у больных со стабильной стенокардией. В настоящее время, кандидатами для проведения ЧКВ СтЛКА могут быть больные с низким уровнем поражения коронарного русла по шкале SYNTAX, а также больные с высоким уровнем по шкале EuroSCORE, которым нельзя выполнить операцию коронарного шунтирования. У нашего пациента значение SYNTAX составило 20 баллов, по шкале EuroSCORE риск высокий 7,6 балла.

Бивалирудин – специфический ингибитор тромбина прямого действия, который связывается с каталитическим участком тромбина, а также с анионсвязывающим участком как свободного, так и связанного со сгустком фибрина тромбином. Бивалирудин действует только на тромбин (как на прямой, так и на связанный). Тромбин играет центральную роль в процессе тромбообразования, расщепляя фибриноген с образованием мономеров фибрина и активируя фактор XIII с образованием активного фактора XIIIa, который способствует образованию ковалентных поперечных связей между молекулами фибрина, что приводит к образованию стойкого тромба. Тромбин также активирует факторы V и VIII, способствуя дальнейшему образованию тромбина, и активирует тромбоциты, стимулируя их дегрануляцию и агрегацию. Бивалирудин ингибирует все перечисленные эффекты тромбина. Связывание бивалирудина с тромбином, а следовательно, и угнетение его активности обратимое, поскольку тромбин медленно расщепляет бивалирудин по Arg3-Pro4-связи, что приводит к восстановлению функции активного участка тромбина. Поэтому поначалу бивалирудин действует как полный неконкурентный ингибитор тромбина, однако со временем становится конкурентным ингибитором, способным вначале ингибировать взаимодействие молекул тромбина с другими субстанциями сгустка и при необходимости — процесс коагуляции. Использование прямого ингибитора тромбина бивалирудина изучалось в

крупном двойном слепом рандомизированном исследовании ISAR-REACT 3 (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment). В исследование были включены 4570 взрослых пациентов со стабильной (82%) и нестабильной (18%) стенокардией, сравнивалось использование бивалирудина и нефракционированного гепарина при ЧКВ со стентированием коронарных артерий. Бивалирудин продемонстрировал общий клинический эффект, сопоставимый с применением во время процедуры нефракционированного гепарина, однако использование бивалирудина сопровождалось значительно меньшим (на 34%) риском перипроцедурных больших кровотечений. Все пациенты получали, помимо бивалирудина, клопидогрел 600 мг и аспирин в дозе от 325 до 500 мг в сутки. Сразу после коронарографии участники рандомизировались на двойное слепое получение бивалирудина (болюс – 0,75 мг/кг, скорость последующей инфузии – 1,75 мг/кг/час на все время процедуры) и НФГ (болюс – 140 Ед/кг с последующей инфузией плацебо на все время процедуры). Стентирование выполнялось преимущественно покрытыми стентами (88%). После ЧКВ все пациенты получали аспирин (80–325 мг в сутки длительно) и клопидогрел (75 мг в сутки не менее 1 месяца для металлических стентов и не менее 6 месяцев для покрытых стентов) [21].

После публикации результатов ISAR-REACT 3 бивалирудин был применен более чем у 40000 пациентов как в Европе, так и в США, и показано, что по сравнению с нефракционированным гепарином, а также с комбинацией гепарина с ингибиторами гликопротеина IIb/IIIa тромбоцитов, бивалирудин не менее эффективен, но более безопасен [22]. В связи с тем, что частота острого тромбоза стента при использовании нефракционированного гепарина (при условии дополнительного назначения антиагрегантов) обычно не превышает 1–2% [23, 24], а частота значимых кровотечений – 2,8% [25, 26], в большинстве стран бивалирудин не является препаратом рутинного назначения. Однако он с успехом применяется при вмешательствах высокого риска, при возникновении таких осложнений стентирования коронарных артерий, как феномен «no reflow», или при невозможности использования нефракционированного гепарина в сочетании с блокаторами IIb/IIIa рецепторов гликопротеинов, как в описанном случае.

Основной причиной развития тромбозов коронарных артерий и артерий нижних конечностей было наличие АФС, а также, возможно, генетически детерминированных тромбофилий в гене ингибитора активатора плазминогена-1. Учитывая патогенез данных изменений, в качестве профилактики осложнений у пациента показано проведение антикоагулянтной терапии варфарином с целевым МНО 2,0-2,5. На фоне сопутствующей патологии в сочетании с двойной антитромбоцитарной терапией, показанной этому пациенту в течение года, применение новых оральных антикоагулянтов связано с повышенным риском геморрагических осложнений. В качестве иммуносупрессивной терапии назначен плаквенил.

С учетом, тяжелого поражения коронарных артерий и начальным атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей, чрезвычайно важным является прием статинов с достижением целевых уровней липидов крови (общего холестерина до 3,0 ммоль/л и липопротеидов низкой плотности до 1,8 ммоль/л), что и было достигнуто в дальнейшем.

Таким образом, у больных с тяжелой сопутствующей патологией, высоким риском тромбообразования, геморрагических осложнений, ангиопластика со стентированием СтЛКА может выполняться с хорошим результатом. Накопление опыта, совершенствование технологий и инструментария позволяет обеспечить эффективность и безопасность эндоваскулярного лечения больных с гемодинамически значимым поражением незащищенного СтЛКА.

1. Е.И. Чазов. Сегодня и завтра кардиологии. *Терапевтический архив*. - 2003. - Т.: 75, №: 8. - С. 11-18
2. Карпов Ю.А., Решетняк Т.М., Алекберова З.С., Фомичева О.А., Александрова Е.Н., Ключкина Н.Г., Сергакова Л.М., Котельникова Г.П. Кардиологические аспекты антифосфолипидного синдрома. Часть I. Клапанные поражения сердца при первичном и вторичном антифосфолипидном синдроме и системной красной волчанке. *Кардиология*, 2002.-N 8.-С.38-43
3. Карпов Ю.А., Насонов Е.Л., Алекберова З.С., Вильчинская М.Ю., Фомичева О.А., Александрова Е.Н., Решетняк Т.М., Ключкина Н.Г., Андреев А.Я. Артериальная гипертония и антифосфолипидный синдром. *Терапевтический архив*, 1996.-Т.68,N 2.-С.37-40
4. Решетняк Т.М. Новые возможности в лечении антифосфолипидного синдрома. *Тромбоз, гемостаз и реология*, 2012.-N 2.-С.33-41.
5. Amout J. Antiphospholipid syndrome: diagnostic aspects of lupus anticoagulant // *Thromb. Haemost.* — 2001. — 86. — 83-91.
6. Shantsila E, Lip GY, Chong BH (June 2009). «Heparin-induced thrombocytopenia. A contemporary clinical approach to diagnosis and management ». *Chest* 135 (6): 1651–64. DOI:10.1378/chest.08-2830 . PMID 19497901.
7. Warkentin TE, Greinacher A (December 2003). «Heparin-induced thrombocytopenia and cardiac surgery». *Ann. Thorac. Surg.* 76 (6): 2121–31. PMID 14667668.
8. Asherson R.A., Cervera R. The catastrophic antiphospholipid syndrome: A review of pathogenesis, clinical features and treatment. // *AMI*. — 2002. — 2. — 268-273.
9. De Prada Martín B, Gualis Cardona J, Pérez Blanco I, Martínez Comendador JM. *Rev Esp Anesthesiol Reanim. Fulminant coagulopathy after bivalirudin use in a patient diagnosed with heparin-induced thrombocytopenia and subject to cardiac bypass surgery.* 2014 Mar;61(3):157-61. doi: 10.1016/j.redar.2013.01.010. Epub 2013 Apr 17.
10. De Servi S, Mariani G, Mariani M, D'Urbano M. *J Cardiovasc Med (Hagerstown). The bivalirudin paradox: high evidence, low use.* 2013 May;14(5):334-41. doi: 10.2459/JCM.0b013e32835f1915.
11. 2012 Blackwell Publishing Ltd, *British Journal of Haematology* p.1-13
12. Herrick J. Landmark article (JAMA 1912). *Clinical features of sudden obstructions of the coronary arteries.* *JAMA* 1983; 250(13):1757-1765.
13. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P et al.: *Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration.* *Lancet* 1994;344:1446.
14. Caracciolo EA, Davis KB, Sopko G et al.: *Comparison of surgical and medical group survival in patients with left main equivalent coronary artery disease: long-term CASS experience.* *Circulation* 1995;91:2335–2344.
15. Chaitman B, Fisher L, Bourassa M et al.: *Effect of coronary bypass surgery on survival patterns in subsets of patients with left main coronary artery disease: report of the Collaborative Study in Coronary Artery Surgery (CASS).* *American Journal of Cardiology* 1981;48:765–777.
16. Takaro T, Peduzzi P, Detre KM et al.: *Survival in subgroups of patients with left main coronary artery disease: Veterans Administration Cooperative Study of Surgery for Coronary Arterial Occlusive Disease.* *Circulation* 1982;66:14–22.
17. Kushner F, Hand M, Smith S et al. 2009 Focused Updates: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2004 Guideline and 2007 Focused Update) and ACC/AHA/SCAI Guidelines on Percutaneous Coronary Intervention (Updating the 2005 Guideline and 2007 Focused Update). *Journal of American College of Cardiology* 2009; 54(23):2205-2241.
18. Wijns W, Kolh P, Danchin N et al. Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal* 2010;31: 2501–2555.
19. O'Keefe J, Hartzler G, Rutherford B et al. Left main coronary angioplasty: early and late results of 127 acute and elective procedures. *American Journal of Cardiology* 1989; 64:144–147.
20. Serruys P. Three-year Follow-up Of The Syntax Trial: Optimal Revascularization Strategy In Patients With Left Main Disease. TCT-105. TCT-105: *Journal of American College of Cardiology* 2010;56; B25.
21. Kastrati A., Neumann F.-J., Mehilli J. et al. Bivalirudin versus Unfractionated Heparin during Percutaneous Coronary Intervention. *N Engl J Med.* August 14, 2008;359:688-96.
22. Stone G.W., Witzensbichler B., Guagliumi G. et al. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.*, 2008, 358 (21), 2218–2230.
23. Werkum J.W., Heestermans A.A., Zomer A.C. et al. Predictors of coronary stent thrombosis: the Dutch stent thrombosis registry. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2009, 53 (16), 1399–1409.
24. Cutlip D.E., Baim D.S., Ho K.K. et al. Stent thrombosis in the modern era: a pooled analysis of multicenter coronary stent clinical trials. *Circulation*, 2001, 103 (15), 1967–1971.
25. Lincoff A.M., Bittl J.A., Harrington R.A. et al. Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention: REPLACE2 randomized trial. *JAMA*, 2003, 289 (7), 853–863.
26. Gibson C.M., Morrow D.A., Murphy S.A. et al. A randomized trial to evaluate the relative protection against post-percutaneous coronary intervention microvascular dysfunction, ischemia, and inflammation among antiplatelet and antithrombotic agents: the PROTECT-TIMI-30 trial. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2006, 47 (12), 2364–2373.



# ЖИТЬ ПОЛНОЙ ЖИЗНЬЮ...\*

...это прислушиваться к настроению, а не к давлению.\*



9 из 10 пациентов достигают целевого уровня АД<sup>1</sup>



5 мг/80 мг

5 мг/160 мг

10 мг/160 мг

**КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЭКСФОРЖ®**

**Лекарственная форма.** Амлодипин (в форме безилата) + Валсартан. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5/80 мг, 5/160 мг, 10/160 мг, 5/520 мг, 10/520 мг. **Показания к применению.** Артериальная гипертензия (пациенты, которым показана комбинированная терапия). **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к амлодипину, другим производным дигидропиридинового ряда, валсартану, а также другим вспомогательным компонентам препарата; идиосинкратический отек; либо отек у пациентов на фоне предшествующей терапии АРА-II; тяжелая 2° или 3° блокада в 2° или 3° степени; нарушения функции печени, билирубин широко, холестаза; тяжелые нарушения функции почек (КК менее 30 мл/мин), гемодиализ; планирование беременности; беременность и период грудного вскармливания; тяжелая атеросклеротическая гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт.ст.); коллапс; кардиогенный шок; обструкция выносящего тракта левого желудочка (в том числе аортальный стеноз тяжелой степени); гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда; одновременное применение с ализкиреном у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. **Способ применения и дозы.** Рекомендуемая суточная доза – 1 таблетка препарата Эксфорж®, содержащая амлодипин/валсартан в дозе 5/80 мг, 5/160 мг, 10/160 мг, 5/520 мг или 10/520 мг. **Предосторожности и особые указания.** Следует с осторожностью назначать препарат Эксфорж® у пациентов с гиперкалиемией, асцитом в организме человека уменьшаем объема циркулирующей крови (ОЦК). Следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с односторонним или двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки, а также у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек. Безопасность применения у больных после недавно перенесенной трансплантации почки не установлена. Так же, как и при применении других вазодилаторов, следует соблюдать особую осторожность при назначении препарата у больных с митральным или аортальным стенозом и гипертрофической obstructивной кардиомиопатией. Следует соблюдать осторожность при применении препарата Эксфорж® у пациентов с хронической сердечной недостаточностью III-IV функционального класса по NYHA, с острым коронарным синдромом, после перенесенного острого инфаркта миокарда, у пациентов с нарушениями функции печени, obstructивными заболеваниями желчных путей. **Взаимодействие.** Одновременное применение с другими препаратами (например, ингибиторами АПФ или алискирен), вводящими на РААС, приводит к повышению частоты возникновения случаев гипотензии, гипотензии, нарушениям функции почек. Необходимо контролировать показатели артериального давления, функции почек, а также содержание электролитов плазмы крови. Следует соблюдать осторожность и проводить регулярный контроль концентрации калия в крови при применении вместе с биологически активными добавками, содержащими калий, калийсберегающими диуретиками, калийсодержащими заменителями пищевой соли и другими лекарственными средствами, которые могут повышать концентрацию калия в плазме крови. Совместная терапия с НПВП (включая ингибиторы ЦОГ-2) может уменьшать выраженность гипотензивного эффекта. При совместной терапии у пожилых пациентов, у пациентов со сниженным объ-

емом ОЦК или нарушением функции почек необходим контроль функции почек. При необходимости совместного применения с симvastатином необходимо уменьшить дозу симvastатина до 20 мг в сутки. Следует соблюдать осторожность при совместном применении с ингибиторами изофермента СYP3A4 (например, кетоконазолом, итраконазолом и ритонавиром) из-за риска выраженного повышения системного амлодипина. Применение амлодипина одновременно с индукторами изофермента СYP3A4 (например, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, фенофенон, фосфорион, примидон, рифампицин, гризефуловый сок, растительные препараты, содержащие зверобой продырявленный) может приводить к выраженному снижению его концентрации в плазме крови, необходимо контролировать клинический эффект терапии. При одновременном применении препаратов лития с ингибиторами АПФ и АРА-II отмечалось обратимое повышение содержания лития в сыворотке крови и усиление в связи с этим токсических проявлений, поэтому рекомендуется контроль содержания лития в сыворотке крови. Совместное применение валсартана с ингибиторами бета-переносчика OATP1B1 (рифампин, циклоспорин) и с ингибитором бета-переносчика MRP2 (рифанабир) может приводить к увеличению системной биодоступности валсартана. **Побочные эффекты.** Наиболее часто и нечасто: головокружение, грипп, головная боль, пастозность, периферические отеки, отек лица, повышенная утомляемость, приливы к лицу, астения, головноемушение, пострадные головноемушение, сонливость, парестезия, вертиго, тахикардия, сердцебиение, ортостатическая гипотензия, кашель, боль в плече и запястьях, диарея, тошнота, боль в животе, запор, сухость во рту, сыпь, эритема, отечность суставов, боль в спине, артралгия. Редко: нарушение зрения, бессонница, шум в ушах, обморочная гипотензия, потливость, сыпь, зуд, мышечные судороги, ощущение тяжести, полиартрит, полилиризм, артериальная дисфункция. Редко, но тяжелые нежелательные явления (НЖ): гипертруствительность. При применении амлодипина в качестве монотерапии отмечались также другие токсичные НЖ: тромбоцитопения, лейкопения, анемическая реакция, периферическая полинейропатия, аритмия, брадикардия, мерцательная аритмия, инфаркт миокарда, васкулит, панкреатит, гепатит, ангионевротический отек, синдром Стивенса-Джонсона, повышенная активность печеночных ферментов (в основном в связи с холестазом), мультисистемная эритема. При применении валсартана в качестве монотерапии были отмечены следующие тяжелые НЖ: нейтропения, тромбоцитопения, реакция гиперчувствительности, включая сыпь, отек Квинке, ангионевротический отек, буллезный дерматит, почечная недостаточность и нарушения функции почек. **Формы выпуска.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5/80 мг, 5/160 мг или 10/160 мг; 7, 10 или 14 шт в блистере; 1, 2, 4, 8, 14 или 40 блистеров по 7 таблеток; 3, 9 или 28 блистеров по 10 таблеток; 1, 2, 4, 7 или 20 блистеров по 14 таблеток вместе с инструкцией по применению в картонной упаковке. **Примечание для врача.** Прежде чем назначить препарат, пожалуйста, прочтите также инструкцию по применению. **«Новартис Фарма АГ»**, произведено «Новартис Фарма Штейн АГ», Швейцария.

212641/Exf/AA/02.14/5000

1. Allemann Y et al. Efficacy of the combination of amlodipine and valsartan in patients with hypertension uncontrolled with previous monotherapy: the Exforge in Failure after Single Therapy (EXFAST) study // Journal of Clinical Hypertension (Greenwich), 2008; 10 (3): 183-94.

\*не является свойством препарата Эксфорж

## Генная регуляция уровня матричных металлопротеиназ у пациентов с коронарным атеросклерозом

A.V. Shevchenko<sup>1</sup>, V.F. Prokofev<sup>1</sup>, Yu.I. Ragino<sup>2</sup>, A.M. Chernjavskiy<sup>3</sup>,  
V.I. Konenkov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology  
Siberian Branch RAMS

<sup>2</sup> Research Institute of Therapy Siberian Branch RAMS

<sup>3</sup> Academician E.N.Meshalkin State Research Institute  
of Circulation Pathology

### Genic regulation of matrix metalloproteinase level at patients with coronary atherosclerosis

#### Резюме

**Цель исследования.** Проанализировать ассоциированность функционального полиморфизма комплекса генов, продукты которых влияют на процесс регулирования продукции матричных металлопротеиназ (ММР), и сывороточной продукции ММР3 и ММР9, являющихся маркерами риска развития атеросклеротического процесса.

**Материал и методы.** Проведен анализ частоты распределения комбинаций генотипов промоторных регионов генов цитокинов TNF; ИЛ1В; ИЛ4; ИЛ6; ИЛ10, регуляторных сайтов фактора роста сосудистого эндотелия VEGF, генов матричных металлопротеиназ ММР2, ММР3, ММР9 методом ПЦР у пациентов со стенозирующим коронарным атеросклерозом, верифицированным при проведении селективной коронароангиографии с различным сывороточным уровнем ММР 3 и ММР 9.

**Результаты исследования.** Нами выявлен ряд сложных генотипов анализируемых генов, ассоциированных с высокой и низкой продукцией ММР 3 и ММР 9.

**Заключение.** Полученные нами данные подтверждают сложность механизмов регулирования продукции матричных металлопротеиназ при атеросклеротических процессах и подчеркивают необходимость и важность понимания сложных генных взаимодействий при анализе определенных процессов.

**Ключевые слова:** атеросклероз, полиморфизм генов цитокинов, матричные металлопротеиназы.

#### Summary

**Aim.** To analyse associativity of functional polymorphism of genes complex which products influence process of regulation of matrix metalloproteinase production (MMP), with serum level MMP3 and MMP9, being markers of risk of atherosclerotic process development.

**Subjects and methods.** The analysis of frequency distribution of genotypes combinations of TNF, IL1B, IL4, IL6, IL10 cytokines genes; regulatory sites of Vascular Endothelial Growth Factor VEGF gene, MMP2, MMP3, MMP9 matrix metalloproteinase genes by PCR method at patients with stenosis coronary atherosclerosis which was verified at selective coronagraphia with various serum level MMP3 and MMP9 is carried out.

**Results.** We reveal a number of complex genotypes of the analyzed genes, which are associated with high and low MMP 3 and MMP 9 serum level.

**Conclusion.** This data confirm complexity of mechanisms of regulation of matrix metalloproteinase production at atherosclerotic processes and emphasize necessity and importance of understanding of complex genic interactions at the analysis of the certain processes.

**Key words:** atherosclerosis, polymorphism of cytokines genes, matrix metalloproteinase

### Сведения об авторах

<b>Прокофьев Виктор Федорович</b>	к.м.н., в.н.с. лаборатории клинической иммуногенетики ФГБУ НИИКЭЛ СО РАМН.
<b>Коненков Владимир Иосифович</b>	д.м.н., проф., академик РАМН, директор Учреждения Российской академии медицинских наук НИИ Клинической и Экспериментальной лимфологии СО РАМН
<b>Рагино Юлия Игоревна</b>	д.м.н., проф., рук. лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний ФГБУ «НИИ терапии» СО РАМН
<b>Чернявский Александр Михайлович</b>	д.м.н., проф., рук. Центра хирургии аорты, коронарных и периферических артерий ФГБУ «ННИИГК им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России
<b>Ответственный за связь с редакцией: Шевченко Алла Владимировна</b>	к.б.н., с.н.с. лаборатории клинической иммуногенетики Учреждения Российской академии медицинских наук НИИ Клинической и Экспериментальной лимфологии СО РАМН, Новосибирск, 630117, ул. Тимакова, д.2; тел. (383) 311-05-40; e-mail: shalla64@mail.ru



Атеросклероз – одна из основных причин острых коронарных событий. Матричные металлопротеиназы (MMPs) играют важную роль в развитии и характере атеросклеротических процессов. В ряде исследований показано увеличение уровня экспрессии MMPs при атеросклеротических повреждениях и их особый вклад в ослабление стенки сосудов и деградации экстрацеллюлярного матрикса. Исследования показывают, что имеется тенденция к повышению уровней транскрипции MMP1, MMP3, MMP7, MMP9, MMP12 в атеросклеротических бляшках [1,2,3]. По данным некоторых авторов, отмечена связь полиморфизма 5A/6A MMP3 со структурным поражением артериальной стенки и прогрессированием ишемической болезни сердца (ИБС) [4,5]. Кроме того, MMP3 активирует другие MMPs, включая MMP-1,-7,-8,-9 и-13 [6,7,8], которые также играют важную роль в атерогенезе [9,10]. Предполагается, что деградация эластина в сосудистой стенке, ассоциированная с увеличением MMP-9, обеспечивает повышение жесткости сосудистой стенки, особенно у пациентов с изолированной систолической артериальной гипертензией [11]. Показано, что уровень MMP-9 обычно повышен и у лиц с документированной ИБС [12]. У этих пациентов выявляется позитивная взаимосвязь между MMP-9 и ХС ЛПНП [10]. Установлено, что уровень MMP-9 тем выше, чем больше объем атеросклеротического поражения коронарного русла. Кроме того, у больных с острым коронарным синдромом (ОКС) плазменный пул MMP-9 обычно превышает нормальные значения более чем в 3 раза [13,14]. Количество вновь синтезируемых MMPs регулируется в основном на уровне транскрипции, а протеолитическая активность существующих MMPs контролируется как активацией проферментов, так и ингибированием активных ферментов эндогенными ингибиторами,  $\alpha$ 2-макроглобулином и тканевыми ингибиторами металлопротеиназ (TIMPs). Показано, что промоторный полиморфизм MMP гена определенным образом влияет как на уровень продукции MMP, так и играет определенную роль в межличностных различиях в предрасположенности к атеросклеротическим поражениям [15]. MMPs активно продуцируются многими клетками, включая фибробласты, макрофаги, гладкомышечные клетки сосудистой стенки, нейтрофилы, причем их продукция увеличивается под влиянием цитокинов [16]. Учитывая, что макрофаги в нестабильной атеросклеротической бляшке активно пролиферируют, что обеспечивает постоянно возрастающую секрецию провоспалительных цитокинов и факторов роста, таких как фактор некроза опухолей- $\alpha$  и интерлейкин (ИЛ)- $1\beta$  [17,18], а MMPs активно синтезируются при воздействии воспалительных цитокинов [19], нас заинтересовало, каким образом функциональный полиморфизм цитокинов, участвующих в регуляции уровня продукции металлопротеиназ может непосредственно быть связан с уровнем их продукции. Мы предположили, что сывороточная продукция матричных металлопротеиназ 3 и 9, ассоциированная с риском развития атеросклеротического процесса и ОКС опосредована функциональным полиморфизмом комплекса генов, вовлеченных в процесс воспаления и активно влияющих на процесс регулирования продукции MMP. Исходя из этого, нами проведен анализ частоты распределения комбинаций генотипов промоторных регионов генов цитокинов TNF-A863C; TNF-A308G; TNF-A238G; ИЛ1В C-31T; ИЛ1В-C511T; ИЛ4-C590T; ИЛ6-C174G; ИЛ10A-1082G, ИЛ10-A592C, регуляторных сайтов фактора роста сосудистого эндотелия VEGF-A2578C, VEGF-T936, генов матричных металло-

протеиназ MMP2-C1306T, MMP3-5A 1171 6A, MMP9-C1569T с сывороточным уровнем MMP3 и MMP9 у пациентов со стенозирующим коронарным атеросклерозом, верифицированным при проведении селективной коронароангиографии.

## Материал и методы

**Пациенты.** В исследование было включено 83 мужчины в возрасте 42-70 лет (в среднем  $56,1 \pm 1,2$  лет) со стенозирующим коронарным атеросклерозом, верифицированным при проведении селективной коронароангиографии на ангиографической установке «Advantex LC/LP» (General Electric, США), без острого ОКС со стабильной стенокардией напряжения II-IV ФК – жителей Западной Сибири (г. Новосибирск, г. Омск, г. Тюмень, г. Барнаул, г. Томск, г. Красноярск, г. Кемерово), поступивших в Клинику на операцию коронарного шунтирования (КШ). Всеми пациентами заполнялась форма Информированного согласия на участие в исследовании. Критериями исключения пациентов из исследования были инфаркт миокарда (ИМ) давностью менее 6 месяцев, острые воспалительные заболевания, обострение хронических воспалительных заболеваний, активные заболевания печени, почечная недостаточность, онкологические заболевания.

У 75% мужчин с коронарным атеросклерозом в анамнезе с давностью не менее 6 месяцев был перенесенный ИМ, причем у 30% из них было несколько перенесенных ИМ. У 25% мужчин в анамнезе не было ИМ, но была нестабильная стенокардия: у 10% – впервые возникшая стенокардия, у 15% – прогрессирующая стенокардия. Длительность ИБС у пациентов была от 1 до 40 лет, в среднем  $7,1 \pm 1,3$  лет. Перед операцией КШ у всех мужчин (100%) была стабильная стенокардия напряжения: у 14% пациентов II ФК, у 70% – III ФК и у 16% мужчин – IV ФК. Таким образом, перед операцией КШ у большинства мужчин был III ФК стенокардии напряжения. Распределение пациентов в зависимости от стадии хронической сердечной недостаточности (ХСН) показало, что более чем у половины из них – у 58% определялась IIA стадия, у 30% мужчин – I стадия и у 12% – IIB стадия ХСН. В зависимости от функционального класса ХСН распределение обследованных пациентов было следующим: I ФК определялся у 9% человек, II ФК – у 20%, III ФК – у 57% человек и IV ФК – у 14% мужчин.

При оценке наличия факторов риска ИБС у обследуемых мужчин оказалось, что у 88% из них была артериальная гипертензия. Уровень общего холестерина крови был повышенным ( $<5$  ммоль/л согласно Рекомендациям ВНОК, 2012 г.) у 73% мужчин, уровень холестерина липопротеинов низкой плотности выше 3 ммоль/л был у 78% обследованных. У 22% мужчин был сахарный диабет II типа. Средний индекс массы тела в целом у всех обследованных пациентов был  $30,2 \pm 2,5$  кг/м<sup>2</sup>. Из 83 мужчин курили 43% и не курили 57%.

**Биохимические методы исследования.** У всех мужчин до операции однократно забирали кровь из локтевой вены утром натощак через 12 ч после приема пищи. Концентрации де-структивных маркеров в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа на анализаторе Multiscan EX (ThermoFisher, Финляндия) с использованием стандартизованных наборов ELISAs BCM Diagnostics MMP-3(нг/мл), MMP-9(нг/мл).

**Генотипирование.** Исследовали однонуклеотидный полиморфизм (SNP — single nucleotide polymorphism) промоторного региона генов TNFA -863 C→A, TNFA -308 G→A, TNFA -238 G→A, ИЛ1В -511 T→C, ИЛ1В -31 C→T, ИЛ-2 -330 T → G,



ИЛ-4 -590 С→Т, ИЛ-6 -174 G→C, ИЛ-10 -1082 G→A и ИЛ-10 -592 А→С, VEGF+936 C→T, VEGF -2578 C→A, MMP2-1306 C→T, MMP3-1171 5A→6A, MMP 9 -1562 C→T. Генотипирование осуществляли методом рестриктоного анализа продуктов амплификации (RFLP— restriction fragment length polymorphism). Участки промоторного региона генов амплифицировали с использованием пары специфичных праймеров [19-24], затем продукты амплификации подвергали гидролизу эндонуклеазы рестрикции («СибЭнзим», Новосибирск). Электрофорез проводили в 2% агарозном геле.

**Статистическая обработка.** При статистическом анализе результатов исследований использовали такие показатели как частота встречаемости генов, генотипов и их комбинаций, отношение шансов (OR, odds ratio) с расчетом 95% доверительного интервала (95% Confidence Interval – 95%CI) [25,26].

Распределение генотипов по исследованным полиморфным локусам проверяли на соответствие равновесию Харди-Вайнберга [27]. Расчет величины OR проводили по методу Вульфа-Холдейна, который допускает рассчитывать ORs по таблице 2x2 для случаев, когда хотя бы одна из ячеек таблицы имеет значение ноль [28]. Математическую обработку связи генетических признаков с количественными лабораторными показателями (оптимальная концентрация, ее высокие или низкие значения) проводили в соответствии с методическими и аналитическими подходами квантильного (квартильного) анализа. При данном подходе, диапазон оптимума ограничивается значениями квантилей p25 (нижний квартиль) и p75 (верхний квартиль). В качестве параметров повышенной концентрации показателей принимают диапазоны выше p75, а сниженной – ниже p25 [29]. Достоверность различий частот распределения изучаемых признаков в альтернативных группах определяли по критерию  $\chi^2$  с поправкой Йетса на непрерывность и двустороннему варианту точного метода Фишера для четырехпольных таблиц [29].

Для оценки диагностической значимости генетических и генетико-лабораторных признаков использовали такие показатели как диагностический коэффициент и специфичность, расчеты которых осуществляли с использованием общепринятых методов медико-биологической статистики [30].

## Результаты исследования

При анализе данных, полученных в проведенном исследовании мы применили квантильный подход, при котором сравниваются распределение комплекса генотипов регуляторных регионов анализируемых генов в группах с максимальными значениями концентрации лабораторных показателей MMP3 и MMP9 (персентиль от 75% и выше), с их минимальными значениями (персентиль от 25% ниже). Статистический анализ

данных по сывороточному уровню белковых продуктов представлен в таблице 1.

Нами выявлено 5 комплексных генетических комбинации анализируемых полиморфных позиций, позитивно ассоциированные с высокой продукцией MMP3 (таблица 2). В состав 4 из этих генотипов входит сложный генотип ИЛ-10 -592CA/ MMP3 -1171 5A6A. Два из этих генотипа дополняются VEGF+936 CC, и один из этих генотипов содержит дополнительно TNF -238 GG. Однако, судя по тому, что величина отношения шансов всех четырех сложных генотипов остается одинаковой, можно предположить, что именно сочетание двух полиморфных позиций ИЛ-10 -592CA /MMP3 -1171 5A6A является ведущей в определении высокого уровня продукции MMP3. Выявлен еще один генотип, ассоциированный с высокой продукцией MMP3. В состав этого генотипа входят полиморфные позиции двух генов TNF -238GG и ИЛ4-590 CT, однако величина отношения шансов наличия высокой продукции MMP3 практически в два раза ниже предыдущей генетической комбинации. Восемь генетических комбинаций ассоциированы с высокой продукцией другого маркера нестабильности атеросклеротической бляшки – MMP9. В состав всех восьми сложных генотипов входит комбинация MMP2-1306CC/ MMP9-1562CC. Включение в состав данной комбинации TNF -238GG или TNF -308 GG, либо обеих полиморфных позиций фактора некроза опухоли не приводит к изменению величины отношения шансов наличия высокой продукции MMP9, а присутствие ИЛ-2 -330 TT в составе комбинации MMP2-1306CC/ MMP9-1562CC приводит к незначительному снижению значенй величины отношения шансов.

Что касается ассоциированности низкого уровня анализируемых маркеров нестабильности атеросклеротической бляшки, то нами не выявлено каких либо ассоциаций анализируемых генотипов с низким уровнем продукции MMP9.

Однако для MMP3 выявлено 26 сложных генотипа, ассоциированных с низким уровнем сывороточной продукции MMP3 (Таблица 3). В состав 13 из этих генотипов входит комбинация ИЛ4-590CC/ИЛ6-174GG, в составе трех комбинаций присутствует только ИЛ4-590CC и в составе трех других комбинаций только ИЛ6-174GG. В состав 18 сложных комбинаций входит MMP9-1562 CC генотип, причем во всех сложных генотипах, за исключением одного, в которых отсутствует комбинация ИЛ4-590CC/ИЛ6-174GG, либо одна из составляющих этого генотипа, MMP9-1562 CC генотип находится в комбинации с VEGF-2578 CA генотипом. Единственный сложный генотип, в котором отсутствуют комбинации ИЛ4-590CC/ИЛ6-174GG или MMP9-1562 CC/ VEGF-2578 CA содержит в составе ассоциированный с низким уровнем экспрессии MMP3-6A6A генотип, что, вероятно, и оказывает косвенное влияние на уровень продукции MMP3.

**Таблица 1. Статистический анализ исследуемых лабораторных показателей**

Статистические характеристики	MMP3	MMP9
Количество обследованных	81	24
Медиана	8,31	412,50
Средние значения	9,67±0,63	463,08±59,43
Процентили:		
25	6,97 (нг/мл)	261,25 (нг/мл)
50	8,31 (нг/мл)	412,50 (нг/мл)
75	10,63 (нг/мл)	508,75 (нг/мл)

Таблица 2. Генотипы, ассоциированные с высоким уровнем лабораторного показателя

Лабораторный показатель	Полиморфные позиции	Генотип	Высокий уровень лаб. показателя (%)	Низкий уровень лаб. показателя (%)	OR	OR_CI95	P_TMF2	SP
MMP3	ИЛ10-592:MMP3-5A6A	CA-56	35,00	5,00	10,23	1.12 - 93.35	0,0436	95,00
MMP3	ИЛ10-592:VEGF-936:MMP3-5A6A	CA-CC-56	35,00	5,00	10,23	1.12 - 93.35	0,0436	95,00
MMP3	TNF-238:ИЛ10-592:MMP3-5A6A	GG-CA-56	35,00	5,00	10,23	1.12 - 93.35	0,0436	95,00
MMP3	TNF-238:ИЛ10-592:VEGF-936:MMP3-5A6A	GG-CA-CC-56	35,00	5,00	10,23	1.12 - 93.35	0,0436	95,00
MMP3	TNF-238:ИЛ4-590	GG-CT	50,00	15,00	5,67	1.25 - 25.61	0,0407	85,00
MMP9	ИЛ2-330:MMP2-1306:MMP9-1562	TT-CC-CC	83,33	0,00	40,33	1.33 - 1223.05	0,0152	100,00
MMP9	MMP2-1306:MMP9-1562	CC-CC	83,33	0,00	47,67	1.60 - 1422.78	0,0152	100,00
MMP9	TNF-238:ИЛ2-330:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-TT-CC-CC	83,33	0,00	40,33	1.33 - 1223.05	0,0152	100,00
MMP9	TNF-238:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-CC-CC	83,33	0,00	47,67	1.60 - 1422.78	0,0152	100,00
MMP9	TNF-308:ИЛ2-330:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-TT-CC-CC	83,33	0,00	40,33	1.33 - 1223.05	0,0152	100,00
MMP9	TNF-308:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-CC-CC	83,33	0,00	47,67	1.60 - 1422.78	0,0152	100,00
MMP9	TNF-308:TNF-238:ИЛ2-330:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-GG-TT-CC-CC	83,33	0,00	40,33	1.33 - 1223.05	0,0152	100,00
MMP9	TNF-308:TNF-238:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-GG-CC-CC	83,33	0,00	47,67	1.60 - 1422.78	0,0152	100,00

П р и м е ч а н и е:

Здесь и далее в таблицах: в столбцах «высокие» и «низкие» приведена частота (в %) встречаемости генотипа среди пациентов, значения лабораторного показателя у которых соответствуют высоким или низким уровням (диапазоны верхнего или нижнего квартилей);

OR – отношение шансов; OR's 95%CI – 95%-й доверительный интервал для OR; P(tmF2) – значения P разности частот встречаемости комбинаций генотипов в группах сравнения по двустороннему варианту точного метода Фишера;

Sp – специфичность в %

## Обсуждение

Не вызывает сомнения, что изменение уровня экспрессии матричных металлопротеиназ вносит немалый вклад в патогенез атеросклероза. Есть свидетельства увеличенного уровня MMP3 и MMP9 как при выраженных стенозах, так и при ОКС, спровоцированном нестабильностью атеросклеротической бляшки [31]. MMP активность регулируется специфическими ингибиторами металлопротеиназ - TIMPs [32,33]. На ряде клеточных линий было доказано, что частично регулирование уровня матричных металлопротеиназ может зависеть и от влияния цитокинов и рецепторных взаимодействий сигнальных путей [34]. Показано, что ИЛ-10 и, в меньшей степени, ИЛ-4 и ИЛ-6 стимулируют увеличение уровня экспрессии TIMP-1 в клеточных линиях и, напротив, снижение уровня экспрессии MMP-2.

Кроме того, ИЛ-10 и ИЛ-4 блокировали экспрессию MMP-9 в лимфоцитах человека, in vitro, при этом ИЛ-10 также стимулировал TIMP-1 синтез. Эти данные позволяют предположить,

что ИЛ-10, ИЛ-6 и ИЛ 4 могут регулировать экспрессию MMP-2, MMP-9 и TIMP-1 на претрансляционной стадии. [35,36,37]. В нашем исследовании низкий уровень продукции MMP3 ассоциирован именно со сложными генотипами, в состав которых входит ответственный за высокий уровень продукции провоспалительный цитокин ИЛ-6-174GG и ответственные за сниженный уровень продукции противовоспалительные цитокины ИЛ-4-590 CC и ИЛ-10-1082 AA. Подобный механизм регулирования может существенно зависеть от полиморфизма самих цитокинов. Так, в культуре клеток ИЛ-6 -174CC генотип показывал более низкий уровень экспрессии на 62 %, чем ИЛ-6-174 GG генотип. Причем в ответ на стимуляцию липополисахаридами (LPS) или ИЛ-1, уровень экспрессии ИЛ-6 -174CC значительно не увеличивался, по сравнению с нестимулируемым уровнем, в отличие от ИЛ-6-174 GG, где стимуляция значительно повышала уровень продукции [38]. На сегодняшний день нет прямых доказательств, что ИЛ-6 имеет прямой эффект на уровень экспрессии гена MMP3, но повышая синтез

**Таблица 3. Генотипы, ассоциированные с низким уровнем лабораторного показателя**

Лабораторный показатель	Полиморфные позиции	Генотип	Высокий уровень лаб. показателя (%)	Низкий уровень лаб. показателя (%)	OR	OR_CI95	P_TM2	SP
MMP3	ИЛ10-1082:VEGF2578:MMP9-1562	AA-CA-CC	5,00	45,00	0,06	0.01 - 0.58	0,0084	55,00
MMP3	ИЛ10-1082:VEGF2578:VEGF-936:MMP9-1562	AA-CA-CC-CC	5,00	35,00	0,10	0.01 - 0.89	0,0436	65,00
MMP3	ИЛ1В-31:MMP3-5А6А:MMP9-1562	ТТ-66-CC	5,00	35,00	0,10	0.01 - 0.89	0,0436	65,00
MMP3	ИЛ1В-31:VEGF2578:MMP9-1562	ТТ-CA-CC	0,00	35,00	0,04	0.00 - 0.83	0,0083	65,00
MMP3	ИЛ4-590:ИЛ6-174	CC-GG	5,26	50,00	0,06	0.01 - 0.50	0,0033	50,00
MMP3	ИЛ4-590:ИЛ6-174:MMP9-1562	CC-GG-CC	0,00	45,00	0,03	0.00 - 0.58	0,0012	55,00
MMP3	ИЛ4-590: ИЛ6-174:VEGF-936	CC-GG-CC	5,26	40,00	0,08	0.01 - 0.75	0,0197	60,00
MMP3	ИЛ4-590: ИЛ6-174:VEGF-936:MMP9-1562	CC-GG-CC-CC	0,00	35,00	0,05	0.00 - 0.88	0,0083	65,00
MMP3	ИЛ4-590: ИЛ6-174:VEGF2578	CC-GG-CA	5,26	35,00	0,10	0.01 - 0.94	0,0436	65,00
MMP3	ИЛ4-590: VEGF2578:MMP3-5А6А:MMP9-1562	CC-CA-66-CC	5,00	40,00	0,08	0.01 - 0.71	0,0197	60,00
MMP3	ИЛ4-590: VEGF2578:MMP9-1562	CC-CA-CC	15,00	50,00	0,18	0.04 - 0.80	0,0407	50,00
MMP3	ИЛ6-174:MMP9-1562	GG-CC	10,53	50,00	0,12	0.02 - 0.65	0,0138	50,00
MMP3	ИЛ6-174:VEGF2578:MMP9-1562	GG-CA-CC	5,26	35,00	0,10	0.01 - 0.94	0,0436	65,00
MMP3	TNF-238:ИЛ10-1082:VEGF2578:MMP9-1562	GG-AA-CA-CC	5,00	35,00	0,10	0.01 - 0.89	0,0436	65,00
MMP3	TNF-238:ИЛ4-590:ИЛ6-174	GG-CC-GG	5,26	45,00	0,07	0.01 - 0.61	0,0084	55,00
MMP3	TNF-238: ИЛ4-590:ИЛ6-174:MMP9-1562	GG-CC-GG-CC	0,00	40,00	0,04	0.00 - 0.71	0,0033	60,00
MMP3	TNF-238: ИЛ4-590:ИЛ6-174:VEGF-936	GG-CC-GG-CC	5,26	40,00	0,08	0.01 - 0.75	0,0197	60,00
MMP3	TNF-238:ИЛ4-590:ИЛ6-174:VEGF-936:MMP9-1562	GG-CC-GG-CC-CC	0,00	35,00	0,05	0.00 - 0.88	0,0083	65,00
MMP3	TNF-238:ИЛ6-174:MMP9-1562	GG-GG-CC	10,53	45,00	0,14	0.03 - 0.79	0,0310	55,00
MMP3	TNF-308:ИЛ4-590:ИЛ6-174	GG-CC-GG	5,26	35,00	0,10	0.01 - 0.94	0,0436	65,00
MMP3	TNF-863:ИЛ10-1082:VEGF2578:MMP9-1562	CC-AA-CA-CC	0,00	35,00	0,04	0.00 - 0.83	0,0083	65,00
MMP3	TNF-863:ИЛ4-590:ИЛ6-174	CC-CC-GG	5,26	40,00	0,08	0.01 - 0.75	0,0197	60,00
MMP3	TNF-863:ИЛ4-590: ИЛ6-174:MMP9-1562	CC-CC-GG-CC	0,00	35,00	0,05	0.00 - 0.88	0,0083	65,00
MMP3	TNF-863:ИЛ4-590: VEGF2578:MMP9-1562	CC-CC-CA-CC	5,00	40,00	0,08	0.01 - 0.71	0,0197	60,00
MMP3	TNF-863:TNF-238:ИЛ4-590:ИЛ6-174	CC-GG-CC-GG	5,26	35,00	0,10	0.01 - 0.94	0,0436	65,00
MMP3	TNF-863:VEGF2578:MMP9-1562	CC-CA-CC	20,00	55,00	0,20	0.05 - 0.83	0,0484	45,00

ТИМР-1, ИЛ-6 может изменять баланс MMP3/ТИМР-1, приводя к атеротромбозу и прогрессии коронарных событий. Таким образом, высокоэкспрессирующий генотип ИЛ-6, через высокие плазменные уровни ИЛ-6, может опосредованно влиять на сосудистую стенку посредством изменения баланса MMP3/ТИМР-1 [38]. Мы не выявили прямой ассоциированности моногенотипов MMP35A/6A и MMP9-C1562T на уровень их продукции в группе обследуемых нами пациентов. Иссле-

дования *in vitro* показали, что экспрессия аллеля 5A выше, чем аллеля 6A, в фибробластах и гладкомышечных клетках, непосредственно участвующих в атерогенезе. Некоторые авторы подтвердили, что сниженная транскрипция гена MMP3 при генотипе 6A6A связана с уменьшением уровня стромелизина в артериальной стенке по сравнению с другими генотипами, и эти низкие уровни протеолитической активности способствуют изменению внеклеточного матрикса при атеросклеро-



тическом повреждении [39,40]. Нами выявлена единственная ассоциация низкого уровня продукции MMP3 с низкопродукующим аллельным вариантом MMP36A6A гена, но в составе сложного генотипа с низкопродукующими генотипами ИЛ1-31 ТТ и MMP9-1562 СС, что еще раз подчеркивает функциональность генных взаимодействий. Мы показали ассоциированность высокого уровня MMP3 с генотипом ИЛ-10-592СА/ MMP3 -1171 5А6А. Ранее продемонстрировано, что ИЛ-10-592 А аллель (и в гетерозиготном и в гомозиготном генотипе) связан с более низкими уровнями ИЛ-10 и TIMP-3 [41]. Это позволяет предположить совокупность двух механизмов, приводящих к высокой продукции MMP3 - смещение баланса TIMP-3/MMP3 и непосредственно увеличенный уро-

вень экспрессии MMP 3 за счет гетерозиготности в сайте связывания с транскрипционным фактором [42].

Таким образом, полученные нами данные подтверждают сложность механизмов регулирования продукции матричных металлопротеиназ при атеросклеротических процессах и подчеркивают необходимость и важность понимания сложных генных взаимодействий при анализе определенных процессов. Можно предположить, что вовлеченная в воспалительный ответ единая генетическая сеть регулирует уровни каскада различных активных молекул, участвующих в процессе, тем самым создавая определенный уровень и направленность иммунного ответа.

## Список литературы

- Ye S., Gale C.R., Martyn C.N. Variation in the matrix metalloproteinase -1 gene and risk of coronary heart disease. *Eur. Heart J.* 2003; 24:1668–1671.
- Jormsjo S., Whatling .C, Walter D.H. et al. Allelespecific regulation of matrix metalloproteinase-7 promoter activity is associated with coronary artery luminal dimensions among hypercholesterolemic patients. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2001; 21:1834–1839.
- Рагино Ю.И. Чернявский А.М. Полонская Я.В. и соавт. Уровни воспалительных и деструктивных биомаркеров в крови при коронарном атеросклерозе разной степени выраженности. *Бюл. Экспер. Биол. Мед.* 2010; 5:520-523.
- Terashima M., Akita H., Kanazawa K. et al. Stromelysin promoter 5A/6A polymorphism is associated with acute myocardial infarction. *Circulation* 1999; 99: 2717–2719.
- Humphries S.E., Martin S., Cooper J., Миллер G. Interaction between smoking and the stromelysin-1 (MMP3) gene 5A/6A promoter polymorphism and risk of coronary heart disease in healthy men. *Ann. Hum. Genet.* 2002; 66: 343–352.
- He C.S., Wilhelm S.M., Pentland A.P., Marmer B.L. et al. Tissue cooperation in a proteolytic cascade activating human interstitial collagenase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989; 86: 2632–2636.
- Ogata Y., EnghИлд J.J., Nagase H. Matrix metalloproteinase 3 (stromelysin) activates the precursor for the human matrix metalloproteinase 9. *J Biol Chem* 1992; 267: 3581–3584.
- Knauper V., Lopez-Otin C., Smith B. et al. Biochemical characterization of human collagenase-3. *J Biol Chem* 1996; 271: 1544–1550.
- Deguchi J.O., Aikawa E., Libby P. et al. Matrix metalloproteinase-13/collagenase-3 deletion promotes collagen accumulation and organization in mouse atherosclerotic plaques. *Circulation* 2005; 112: 2708–2715.
- Gough P.J., Gomez I.G., Вилле P.T., Raines E.W. Macrophage expression of active MMP-9 induces acute plaque disruption in apoE-deficient mice. *J Clin Invest* 2006; 116: 59–69.
- Yasmin, McEnery C.M., Wallace S. et al. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), MMP-2, and serum elastase activity are associated with systolic hypertension and arterial stiffness. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005; 25(2): 372.
- Tayebjee M.H., Lip G.Y., Tan K.T. et al. Plasma matrix metalloproteinase-9, tissue inhibitor of metalloproteinase-2, and CD40 ligand levels in patients with stable coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 2005; 96(3): 339–345.
- Kai H., Ikeda H., Yasukawa H. et al. Peripheral blood levels of matrix metalloproteinases-2 and -9 are elevated in patients with acute coronary syndromes. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 32(2): 368–372.
- Inokubo Y., Hanada H., Ishizaka H. et al. Plasma levels of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 are increased in the coronary circulation in patients with acute coronary syndrome. *Am. Heart. J.* 2001; 141(2): 211–217.
- Newby A.C., Johnson J.L. Genetic Strategies to Elucidate the Roles of Matrix Metalloproteinases in Atherosclerotic Plaque Growth and Stability. *Circ. Res.* 2005; 97: 958–960.
- Garlet G.P., Cardoso C. R., СИЛва T.A. et al. Cytokine pattern determines the progression of experimental periodontal disease induced by *Actinobacillus actinomycetemcomitans* through the modulation of MMPs, RANKL, and their physiological inhibitors. *Oral Microbiol. Immunol.* 2006; 21:12-20.
- Swirski F.K., Libby P., Aikawa E. et al. Ly-6Chi monocytes dominate hypercholesterolemia-associated monocytosis and give rise to macrophages in atheromata. *J. Clin. Invest.* 2007; 117(1): 195–205.
- Tacke F., Alvarez D., Kaplan T.J. et al. Monocyte subsets differentially employ CCR2, CCR5, and CX3CR1 to accumulate within atherosclerotic plaques. *J. Clin. Invest.* 2007; 117(1): 185–194.
- Шевченко А.В., Голованова О.В., Коненков В.И. Особенности полиморфизма промоторных регионов генов цитокинов ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10 и TNF- европеоидного населения Западной Сибири. *Иммунология* 2010; 4:176-181.
- Banyasz I., Szabo S., Bokodi G., et al. Genetic polymorphisms of vascular endothelial growth factor in severe preeclampsia. *Mol Hum Reprod.* 2006;12: 233–236.
- Kim J.K., Oh D., Kwak S.Y. et al. Genetic Polymorphism of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF C936T) in the Korean Population. *Korean J Biol Sci.* 2003;7: 261-264.
- John, S., Turner, D., Donn, R. et al. Two novel biallelic polymorphisms in the ИЛ-2 gene. *Eur. J. Immunogenet.* 1998;25: 419–420.
- Price S.J., Greaves D.R., Watkins H. Functional genetic variants of matrix metalloproteinases (MMPs). *J Biol Chem* 2001; 276:7549-7558.
- Okamoto K., Mimura K., Murawak Y., Yuasa I. Association of functional gene polymorphisms of matrix metalloproteinase MMP-1, MMP-3 and MMP-9 with the progression of chronic

- liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20(7): 1102-1108.
25. Животовский Л.А. В кн.: Популяционная биометрия. М.: Наука; 1991.
  26. Реброва О.Ю. В кн.: Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. М.: Медиасфера; 2002.
  27. Вейр Б. В кн.: Анализ генетических данных: Дискретные генетические признаки: Пер. с англ. М.: Мир; 1995.
  28. Бабич П.Н., Чубенко А.В., Лапач С.Н. Применение современных статистических методов в практике клинических исследований. Сообщение третье. Отношение шансов: понятия, вычисление и интерпретация. *Украинский медицинский журнал* 2005; 46 (2):113-119.
  29. Гланц С. В кн.: Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. М.: Практика; 1998.
  30. Гублер Е.В. В кн.: Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. Л.: Медицина; 1983.
  31. Orbea J., Fernandezb L., Rodr'iguez J.A., et al. Different expression of MMPs/TIMP-1 in human atherosclerotic lesions. Relation to plaque features and vascular bed. *Atherosclerosis* 2003;170: 269-276.
  32. Brinckerhoff C.E., Matrisian L.M.. Matrix metalloproteinases: a tail of a frog that became a prince. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2002;3:207 -214.
  33. Sternlicht M.D., Werb Z. How matrix metalloproteinases regulate cell behavior. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2001;17:463-516.
  34. Stearns M., Wang M., Stearns M. E. Cytokine (ИЛ-10, ИЛ-6) induction of tissue inhibitor of metalloproteinase 1 in primary human prostate tumor cell lines. *Oncol. Res* 1995; 7: 173-181.
  35. Lacraz S., Nicod L.P., Chicheportiche R., et al. ИЛ-10 inhibits metalloproteinase and stimulates TIMP-1 production in human mononuclear phagocytes. *J. Clin. Invest.* 1995; 96: 2304-2310.
  36. Stearns ME, Wang M. Immunoassays of the metalloproteinase (MMP-2) and tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP 1 and 2) levels in noninvasive and metastatic PC-3 clones: effects of taxol. *Oncol Res.* 1994; 6: 195-201.
  37. Stearns M.E., Rhim J., Wang M. Interleukin 10 (ИЛ-10) inhibition of primary human prostate cell-induced angiogenesis: ИЛ-10 Stimulation of Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1 and Inhibition of Matrix Metalloproteinase (MMP)-2/MMP-9 Secretion. *Clin Cancer Res* 1999; 5(6): 189-196. <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/5/1/189.long>
  38. Rauramaa R., Vaisanen S.B., Luong L-A, et al. Stromelysin-1 and Interleukin-6 Gene Promoter Polymorphisms Are Determinants of Asymptomatic Carotid Artery Atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000; 20: 2657-2662.
  39. Ye S., Eriksson P., Hamsten A. et al. Progression of coronary atherosclerosis is associated with a common genetic variant of the human stromelysin-1 promoter which results in reduced gene expression. *J. Biol. Chem.* 1996;271: 13055-13060.
  40. Humphries S.E., Luong L.A., Talmud P.J. et al. The 5A/6A polymorphism in the promoter of the stromelysin-1 (MMP-3) gene predicts progression of angiographically determined coronary artery disease in men in the LOCAT gemfibrozil study. *Atherosclerosis* 1998; 139 (1): 49-56.
  41. Claudino M., Trombone A.P.F, Cardoso C.R. et al. The broad effects of the functional ИЛ-10 promoter-592 polymorphism: modulation of ИЛ-10, TIMP-3, and OPG expression and their association with periodontal disease outcome. *J. Leukoc. Biol.* 2008; 84 (6): 1565-1573.
  42. Ye S. Influence of matrix metalloproteinase genotype on cardiovascular disease susceptibility and outcome. *Cardiovasc. Res.* 2006; 69: 636-645.



метопролола сукцинат



- Для плановой терапии больных ИБС и АГ
- Включен в современные рекомендации по лечению ХСН





Министерство здравоохранения Российской Федерации  
Российский кардиологический научно-производственный  
комплекс Министерства здравоохранения РФ



# **«Неотложная кардиология – 2014»**

## **VII Всероссийский конгресс**

Прием тезисов до 1 октября 2014 г. [www.cardioweb.ru](http://www.cardioweb.ru)

26 – 27 ноября 2014 года  
г. Москва



# Лизиновая топография глобулы гиалуронидазы *in silico* – подход к регулируемой посттрансляционной модификации ферментов

A.V. Maksimenko, A.D. Turashev, R.S. Beablashvili

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

## Lysine topography of hyaluronidase globule *in silico* – the approach to regulable posttranslational modification of enzymes

### Резюме

**Цель исследования.** Используя в качестве прототипа установленную пространственную структуру гиалуронидазы человека, была построена *in silico* методом молекулярного гомологичного моделирования 3D структура бычьей тестикулярной гиалуронидазы (БТГ). Целью исследования стал анализ иерархии лизиновых остатков фермента при модификации биокатализатора и построение 3D модели БТГ модифицированной хондроитинсульфатом (БТГ-ХС).

**Материал и методы.** Моделируя ковалентное связывание с лизиновыми остатками активированных бензохиноном звеньев хондроитинсульфата (ХС), была получена 3D структура БТГ-ХС и проведена стратификация лизиновых остатков БТГ.

**Результаты.** Варьировали как степень модификации фермента, так и размер ковалентно присоединенных к нему цепей ХС. Показана значимость глубоких степеней модификации БТГ для получения активных и стабильных ферментных производных, установленная ранее экспериментально. Подтвержден эффективный размер ХС оболочки для продуктивной модификации БТГ. Он достигается при увеличении молекулярной массы производного БТГ-ХС приблизительно до 180 кДа и может быть осуществлен с использованием ХС разной молекулярной массы (как 30-50, так и 120-140 кДа).

**Заключение.** Целесообразны и перспективны сочетания методов вычислительной химии *in silico* и экспериментальных исследований *in vitro* и *in vivo* для углубления биомедицинских изучений.

**Ключевые слова:** бычья тестикулярная гиалуронидаза, модель, пространственная структура, хондроитинсульфат, модификация лизиновых остатков, модифицированное производное гиалуронидаза-хондроитинсульфат, степень модификации, хондроитинсульфатная оболочка.

### Summary

**Aim.** The knowledge of 3D enzyme structure is important for understanding the mechanism of biochemical reactions and the methods for their regulation. The enzymes of medical destination are actual especially. Such enzyme is bovine testicular hyaluronidase (BTH) destined for therapeutic monitoring the tissue permeability. The 3D structure of BTH is unknown. Due to homological modeling with crystal structure of human hyaluronidase (Chao K.L., Muthukumar L., Herzberg O. *Biochemistry*, 2007, 46, 6911-6920) we have builded *in silico* novel 3D structure of BTH. The aim of research was the analysis of lysine hierarchy of BTH during biocatalyst modification and building the chondroitin sulphate modified BTH 3D model *in silico*.

**Subjects and methods.** We used for alignment of aminoacid sequences the program CLUSTALx and for local modeling the program Chimera. The check of obtained 3D structure of BTH was performed with help of programs Procheck and WhatCheck/Whatlf. The conditions for building the 3D structure are the vacuum with dielectric constant of isotopic medium inside protein molecule equal 4, outside molecule equal 80, ionic strength of medium equal 0.1 M.

**Results.** Resulting structure of BTH obtained on the base of five BTH models were identical practically (RMS less 2 Å). Quality of 3D model of BTH is the same one as for archetype (human hyaluronidase) and 3D model of BTH modified by chondroitin sulphate was obtained. It was noted the lysine hierarchy of BTH: there are the lysine residuals of different access degree for surface biocatalyst modification.

**Conclusion.** The obtained date demonstrated the expedience of computational and experimental methods combination for productive biomedical research.

**Key words:** bovine testicular hyaluronidase, 3D structure model, chondroitin sulphate, modification of lysine residues, modified hyaluronidase-chondroitin sulphate derivative, modification degree of protein, chondroitin sulphate coat.

## Сведения об авторах

<b>Турашев Аскар Дамирович</b>	к.б.н., н.с. лаб. биохимической инженерии ИЭК ФГБУ «РКНПК» Минздрава России
<b>Бибилашвили Роберт Шалвович</b>	канд. физ.-мат. наук, рук. лаб. генной инженерии ИЭК ФГБУ «РКНПК» Минздрава России
<b>Ответственный за связь с редакцией: Максименко Александр Васильевич</b>	д-р биол. наук, проф., рук. лаб. биохимической инженерии ИЭК ФГБУ «РКНПК» Минздрава России, E-mail: alexmak@cardio.ru. почтовый адрес :121552, Москва, Институт экспериментальной кардиологии, ФГБУ «РКНПК» Минздрава России, 3-я Черепковская улица 15А, проф. А.В. Максименко

Первой стадией повреждения сосудистой стенки, обуславливающей развитие сердечно-сосудистых патологий, выступает, в большинстве случаев, нарушение целостности эндотелиального гликокаликса [1]. В организме регуляторами его состояния, помимо биосинтеза *de novo*, предстают активные формы кислорода, протеолитические и гликозидазные ферменты [2,3]. Последние определяют *in vivo* катаболизм гликозаминогликановой части эндотелиального гликокаликса и экстрацеллюлярного матрикса. Среди гликозидаз можно выделить гиалуронидазы [4], ответственные за метаболизм гиалуронана, – одного из основных компонентов эндотелиального гликокаликса (лимитирующего его проницаемость [5,6]) и важного структурного элемента раковых опухолей [7,8]. Бычья тестикулярная гиалуронидаза (БТГ, ЕС 3.2.1.35) является коммерчески доступным медицинским препаратом, разрешенным в России для внутримышечных/подкожных инъекций и местного применения и становится значимым объектом гликобиологических исследований [9]. Трудности их проведения связаны с малой изученностью гиалуронидаз позвоночных, их крайне низкой концентрацией в организме (~60 нг/мл) и недостатком структурной информации [10]. Вместе с тем, современное развитие приемов вычислительной химии *in silico*, появление кристаллических структур гиалуронидазы пчел [11] и человека [12] способствует преодолению отмеченных трудностей. Кроме того, гиалуронидазы позвоночных, проявляя на порядок более высокую ферментативную активность, чем другие глобулярные биокатализаторы, обнаруживают невысокую стабильность при очистке и выделении [9,10]. Актуальность получения модифицированных форм гиалуронидазы со стабильной эндогликозидазной активностью для медицинского применения [13,14] подчеркивает важность изучения молекулярной структуры таких производных для оптимизации их свойств.

Целью нашей работы стало построение трехмерной структуры нативной (БТГ) и модифицированной ХС гиалуронидазы (БТГ-ХС) методами компьютерного моделирования, выявление иерархии  $\epsilon$ -аминогрупп лизиновых остатков при модификации фермента ХС и определение эффективных размеров гликозаминогликановой оболочки модифицированного биокатализатора. Теоретически полученные данные были сопоставлены с экспериментально ранее полученными результатами.

### Расчетная часть

Моделирование трехмерной структуры (3D) БТГ (NP\_001008413.2 sperm adhesion molecule) продукта гена SPAM1 (sperm adhesion molecule 1 [Bos taurus], (PH20, HyaI)

было осуществлено с использованием трех разных алгоритмов на основе гомологичного моделирования. Использованы три сервера: Лондонского имперского колледжа (Phyre), Лионского центра биоинформатики (Geno3D), Швейцарского центра биоинформатики (Базель) и локально с помощью программы Modeller [15,16].

Последовательность аминокислот построена трансляцией структуры основного варианта мРНК гена SPAM1 (Bos Taurus) без учета возможных посттрансляционных модификаций. Зрелый белок согласно литературным данным соответствует последовательности между 36 и 490 аминокислотами. Выравнивание структуры со всеми гомологичными структурами осуществлялось с использованием CLUSTRALx алгоритма различными программами в зависимости от использованного сервера. При локальном моделировании использовали пакет "Chimera".

Всего было получено 6 структур, 5 похожих друг на друга с RMS менее 12Å (RMS – величина среднеквадратичного отклонения C $\alpha$  – атомов модели от положения C $\alpha$  – атомов прототипа), которые были подвергнуты процедуре оптимизации структуры с использованием forth fields: Amber96, CharMM & Gromos96. Оптимизация всех структур проводилась в условиях вакуума при диэлектрической константе изотропной среды внутри молекулы равной 4, вовне молекулы 80 и ионной силе среды 0,1 М. Все лизиновые и гистидиновые остатки, экспонированные в растворитель, рассматривались в протонированной форме, а не экспонированные на поверхность в незагруженной форме. Результирующие структуры полученные из всех 5 моделей были практически одинаковы. RMS менее 2Å.

Оценка качества произведенного моделирования проведена с использованием алгоритмов и серверов: Procheck [17-19] и WhatCheck / WhatIf Gert Vriend's protein structure analysis & verification tools [20-23]. Полученная структура была проанализирована с помощью программ WhatIf и Procheck. «Надежность» полученной структуры не ниже, чем качество использованного прототипа. Дополнительная оптимизация нескольких аминокислотных остатков (Asp-37, Phe-38, Lys-160, Asp-385, Glu-257, Thr-422) вполне возможна. Из рассмотрения был исключен С-концевой домен, следующий за доменом сходным с эпидермальным фактором роста (EGF like), из-за отсутствия в базе данных 3D структур гомологичных С-концевому домену БТГ.

Построение 3D структуры БТГ модифицированной ХС проводилось с 3D моделью БТГ, полученной нами на основании гомологии с гиалуронидазой человека, пространственная структура которой известна [12]. Моделирование химической модификации БТГ активированным бензохиноном ХС [14] опиралось на исходные экспериментальные данные. Они свидетельствовали, что для модификации БТГ использовали

ХС с молекулярной массой 120-140 кДа [14] или 30-50 кДа [24,25] с неизвестным распределением молекулярных масс. В результате модификации БТГ молекулярная масса модифицированного фермента возрастала до 140-180 кДа, а степень модификации алифатических аминогрупп составляла 82-88 % (т.е. такая их доля от исходной была блокирована или маскирована для титрования тринитробензосульфоновой кислотой, ТНБС). Производное БТГ-ХС сохраняет 76-78 % (при pH 5.5) и 63-65 % (при pH 7.5) первоначальной эндогликозидазной активности [14] и изменяет отклик на взаимодействие с моно-, дисахаридами и короткими фрагментами гликозаминогликанов [24].

Построение 3D модели БТГ-ХС вели поэтапно. Первоначально достигали постепенного экранирования поверхностных лизиновых остатков БТГ (сначала 6, затем 9, потом 12, а далее 21) фрагментами (димер-тетрамер) ХС. Затем эти электростатически связанные с белком фрагменты ХС статистически заподимеризовывались в цепочки ХС, учитывая, что 60 дисахаридных звеньев ориентировочно составляют 30 кДа полимер. Заряды всех сульфогрупп нейтрализовывались гидратированным катионом  $\text{Na}^+$  ( $\text{H}_2\text{O}$ )<sub>5</sub>. Так получали 3D структуру нековалентного электростатического комплекса БТГ ХС. Похожим образом строили и 3D структуру ковалентного производного БТГ-ХС. После электростатического присоединения фрагментов ХС по  $\epsilon$ -аминогруппам поверхностных лизиновых остатков БТГ моделировали их ковалентное связывание посредством бензохиноновой активации, а затем осуществляли статистическую полимеризацию ковалентно присоединенных фрагментов ХС в его цепь. Качество построенных 3D моделей нековалентного и ковалентного производного БТГ-ХС проверялось тем же набором программ, что и полученная нами ранее 3D структура БТГ. Обнаружены отклонения от стандартных углов и длин связей вблизи контактных лизиновых остатков. Искажения 3D структуры БТГ в электростатическом комплексе БТГ ХС существенно меньше, чем в ковалентном конъюгате БТГ-ХС. Независимого способа проверки качества расчетов с участием ковалентно модифицированных лизиновых остатков среди данных литературы пока нет. Экспериментальные данные подтверждали наличие конформационных изменений БТГ при гликировании фермента сахарами [25].

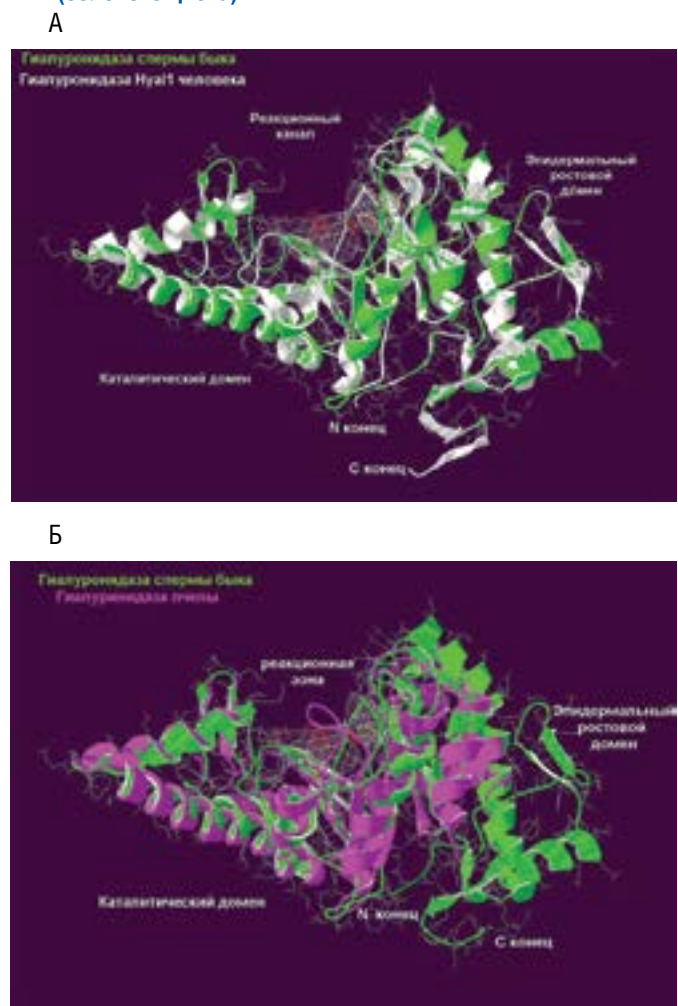
## Результаты и обсуждение

### Построение 3D структуры БТГ

Среди трехмерных структур гиалуронидаз (близких по происхождению к позвоночным) первой методами рентгеновской кристаллографии была определена 3D структура гиалуронидазы из яда пчел [11]. Используя её как прототип, были построены 3D структуры БТГ [26,27] и человеческих гиалуронидаз [4]. Современное рассмотрение прототипов БТГ с установленной 3D структурой демонстрирует как оптимальную среди них структуру человеческой гиалуронидазы (Hyal1). Её кристаллографическое определение [12] обосновывало продуктивность построения *in silico* 3D структуры БТГ по прототипу человеческой гиалуронидазы. Наложение (суперпозиция) полученной 3D структуры БТГ со структурой гиалуронидазы человека (рис. 1, А) и яда пчел (рис. 1, Б) обнаружило их определенные различия. Они связаны, в первую очередь, с наличием в молекуле гиалуронидазы человека С-концевого домена (Ser-353 – Trp-435) гомологичного эпидермальному фактору роста (ЭФР) [12], его присутствием в полученной

нами 3D структуре БТГ (рис. 1, А) и отсутствием в составе пространственной структуры гиалуронидазы из яда пчел (рис. 1, Б). Считают, что домен ЭФР достаточно стабилен, будучи «прошит» тремя дисульфидными связями, и может иметь регуляторную роль при связывании с другими белками и модулировать активность полномерной формы фермента [12]. С доменом ЭФР близко ассоциирован N-концевой каталитический домен гиалуронидазы человека (Phe-22 – Thr-552) и БТГ. Заметно сходство топологии 3D структур гиалуронидазы человека [12] и БТГ, свидетельствуя об отсутствии помех построения 3D модели БТГ похожей на пространственную структуру человеческой гиалуронидазы Hyal1.

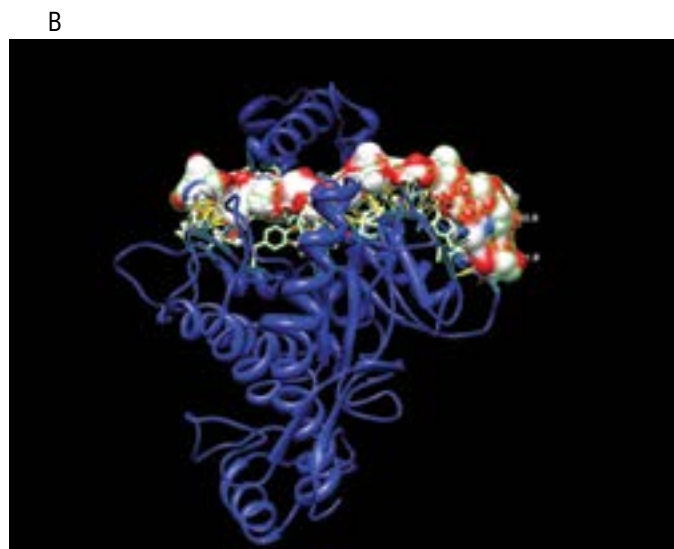
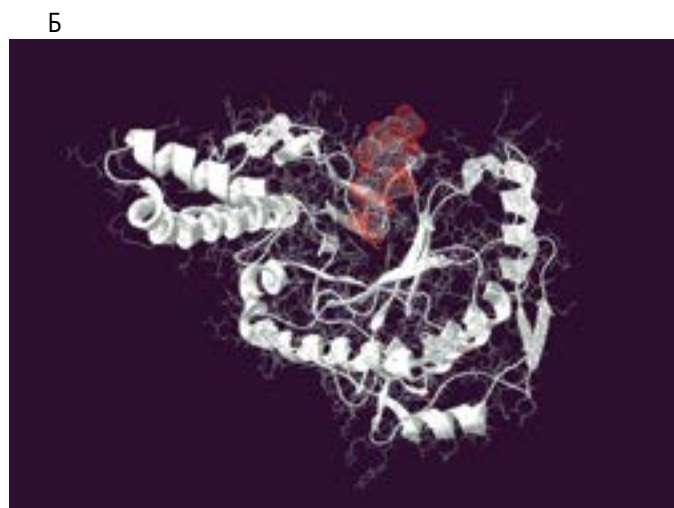
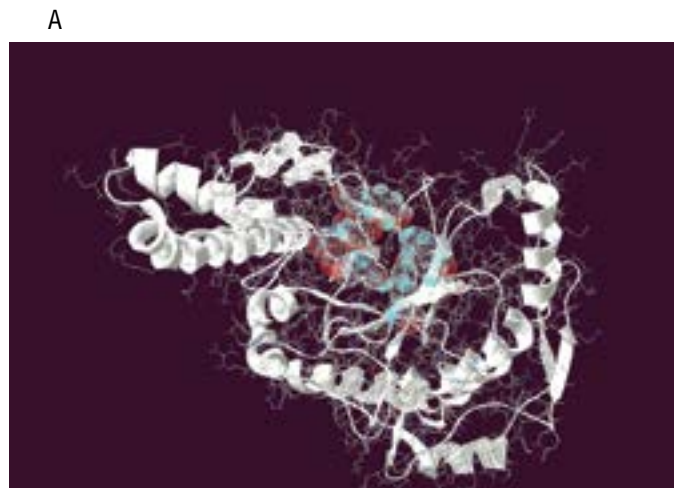
**Рис. 1. Наложение (суперпозиция) 3D структур /А/ гиалуронидазы человека (показана белым цветом) и БТГ (зеленого цвета); /Б/ гиалуронидазы из яда пчел (сиреневого цвета) и БТГ (зеленого цвета)**



Гиалуронидазы млекопитающих проявляют 30-40% консервативность аминокислотных последовательностей в области активного центра биокатализатора [12,27]. Сайт-направленным мутагенезом была установлена непреложная важность для катализа гиалуронидазой человека остатков Glu-131 и Asp-129 (нумерация по Hyal1), а также Tyr-247 и Tyr-202 (последний предстает детерминантой субстратного связывания) [4,28]. Область активного центра БТГ выделена на его 3D модели (рис. 2, А). Дно «каньона» активного центра БТГ обогащено гидрофобными аминокислотными остатками, а его стены – положительно заряженными. Каталитическое



**Рис. 2.** 3D структура БТГ (белого цвета) /А/ с выделенными в активном центре фермента гидрофобными и заряженными аминокислотными остатками (голубые и красные сферы) и /Б/ со связанным в активном центре додекасахаридным (гиалуроновым) субстратом (сферы красного и серого цвета). На шаровой структурной модели гексамерного гиалуронана /В/ показано полное заполнение им «желобка» активного центра БТГ



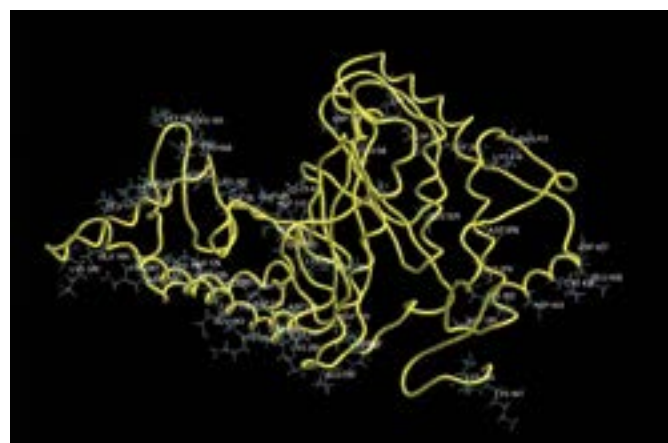
действие гиалуронидазы позвоночных осуществляется по субстрат-опосредованному механизму [4]. Его особенность заключается в отсутствии образования гликозил-ферментного промежуточного соединения. Катализ, как полагают, инициируется внутримолекулярным резонансом амидной связи N-ацетилгликозамина (NAG) в сорбированном на ферменте гиалуроновом субстрате под действием депротонированного Asp-129 [28]. Возникающее переходное состояние приобретает положительный заряд на азоте NAG. Такое внутримолекулярное перестроение способствует образованию пятичленного кольца, дестабилизирующего соседнюю  $\beta$ 1-4 гликозидную связь (по позиции углерода C1 в NAG, т.е. - C1 – O – в  $\beta$ 1-4 связи). В последующем она подвергается разрыву и протонированию кислорода у C4 в разрываемой  $\beta$ 1-4 связи. Протон переходит от протонированной Glu-131. Депротонирование Glu-131 активирует вхождение в зону катализа (активный центр) молекулы воды для гидролиза внутримолекулярного переходного соединения, чтобы восстановить NAG и протонировать Glu-131 [4,28]. Произведенные нами расчеты показывают возможность осуществления такого каталитического механизма в нашей 3D структуре БТГ.

Минимальным субстратом для гиалуронидазы человека выступает октасахарид (из пиранозных колец) гиалуронана, в котором димерное звено гиалуронана повторяется четыре раза, т.е.  $n=4$  [29], а для БТГ – гексахарид, т.е.  $n=3$  [4]. Такое различие объясняется разной аффинностью связывания дисахаридных звеньев гиалуронана в сорбционных центрах этих ферментов. На нашей модели 3D структуры БТГ додекамер ( $n=6$ ) гиалуронана, как фрагмент субстрата (рис. 2, В), полностью закрывает «долину/желобок» активного центра (рис. 2, В).

### Иерархия лизиновых остатков БТГ

Лизиновые остатки БТГ выступают эффективными центрами ковалентного взаимодействия при получении модифицированных производных гиалуронидазы [13,14,24,25]. В результате анализа 3D структуры БТГ обнаруживается суммарно 24 аминокислотных остатка лизина (табл. 1). Из них 21 экспонирован на поверхности белковой глобулы, т.е. не образует коротких кулоновских внутримолекулярных связей с остатками аспарагиновой или глутаминовой аминокислот. Отмеченное взаимодействие заметно повышает рКа депротонизации  $\epsilon$ -аминогруппы лизина, необходимой для его эффективной химической модификации (рис. 3).

**Рис. 3.** 3D структура БТГ (белковая цепь окрашена в желтый цвет) с указанными по позициям аминокислотным остаткам лизина, аспарагиновой и глутаминовой аминокислот



**Таблица 1. Стратификация лизиновых остатков (по позициям) в 3D структуре БТГ (однобуквенный код)**

Все лизины (К)	А. о. Е и D, взаимодействующие с К	Внешние свободные лизины	Внешние полусвободные лизины	Лизины, влияющие на каталитический домен БТГ	Маскированные внутри глобулы БТГ лизины
77	E58			77	
82			82		
106	D104, E105			106	
109	E171, E168			109	
122	E126			122	
127	D131				127
129		129			
162	E149				162
176		176			
187	E184		187		
190	E194		190		
198	E251			198	
206	E203			206	
209	D37				209
244			244		
255	E297			255	
271		271			
292		292			
376			376		
392			392		
416	E413			416	
430	D433			430	
446		446			
447		447			
Всего : 24		6	6	9	3

*Примечание:*

*В построенной модели 3D структуры БТГ мы пренебрегли присутствием лизиновых остатков в исключенном из рассмотрения её С-концевом домене.*

Для неё наиболее подходящими оказываются лизиновые остатки, расположенные в зонах абсолютно доступных растворителю и гидрофильному реагенту со стоксовским радиусом 12 Å. Такие лизиновые остатки не вовлечены в ближние внутримолекулярные кулоновские или Ван-дер-Ваальсовы взаимодействия. Это лизины первого уровня доступа, их шесть (по позициям): 129, 176, 271, 292, 446, 447 (табл. 1).

Защищены взаимодействиями с другими аминокислотными остатками и доступны реагентам со стоксовским радиусом 6 Å следующие четыре лизина (по позициям): 82, 244, 376, 392. К ним могут быть добавлены ещё два лизиновых остатка, способных при повороте белковой цепи взаимодействовать с глутаминовой (Glu-184 и Glu-194) или аспарагиновой (Asp-157 и Asp-166) аминокислотами. Хотя и более затруднено, эти лизины могут вступать в химическое взаимодействие, это Lys-187 и Lys-190. Таким образом, дополнительно отбираются к шести лизинам первого уровня доступа ещё шесть потен-

циально пригодных для химического взаимодействия лизиновых остатка (по позициям): 82, 187, 190, 244, 376, 392. Это лизины второго уровня доступа (табл. 1).

Пространственное расположение всех этих двенадцати лизинов первого и второго уровня доступа таково, что их модификация ХС [14] не может оказать сколь-нибудь заметного влияния (может быть, за исключением Lys-82, находящегося у порога зоны активного центра) на ферментативную активность, но может повлиять на время полу-жизни фермента в организме. Модификация Lys-82 может затруднить диссоциацию продукта реакции гидролиза гиалуронана, что приведет к снижению скорости гидролиза протяженных молекул субстрата, но не коротких модельных соединений.

Оставшиеся девять лизиновых остатков доступных растворителю составляют группу (по позициям): 77, 106, 109, 122, 198, 206, 255, 416, 430. Это лизины третьего уровня доступа (табл. 1). При повышении pH они могут реагировать с акти-

вированным ХС. Такое взаимодействие должно приводить к значительным структурным изменениям каталитического домена БТГ, но не обязательно вызывать деструкцию активного центра биокатализатора (рис. 3).

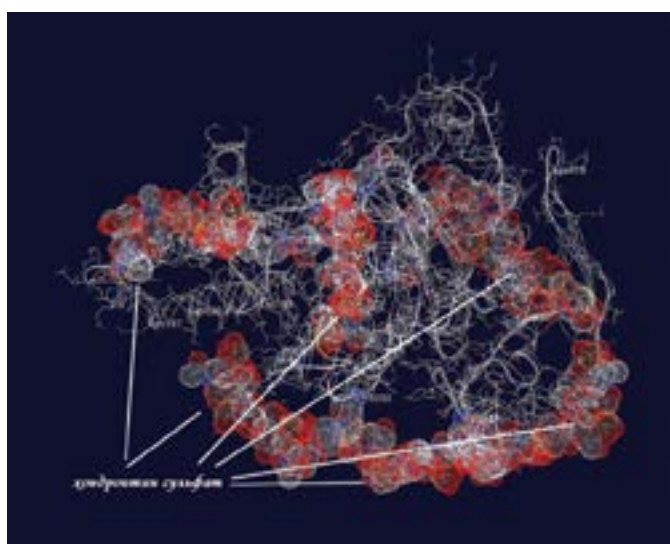
Маскированными внутри глобулы БТГ оказываются три лизиновых остатка (по позициям): 127, 162 и 209. Они расположены либо в области активного центра фермента (Lys-162...Glu-149), либо вблизи его (Lys-127...Asp-131), либо заметно заглублены (Lys-209...Asp-37). Химическое взаимодействие с Lys-162 неизбежно вызовет деструкцию активного центра БТГ. Его больших деформаций, видимо, можно ожидать и при вовлечение во взаимодействие Lys-127 и Lys-209. Маскированные лизиновые остатки (по позициям: 127, 162 и 209) представляются непригодными для продуктивного получения гиалуронидазных модифицированных форм.

Такие формы были экспериментально получены при высоких степенях модификации (80-98%) поверхностных лизиновых остатков в БТГ, определенных по титрованию аминокрупп ТНБС [13,14,25]. Отсутствие точных экспериментальных данных об участии конкретных лизиновых остатков в модификации фермента позволило нам вести построение 3D структуры БТГ-ХС на основании предположения о вовлеченности в ковалентное взаимодействие либо 12 лизинов первого и второго уровня доступа, либо всех поверхностных лизиновых остатков (21).

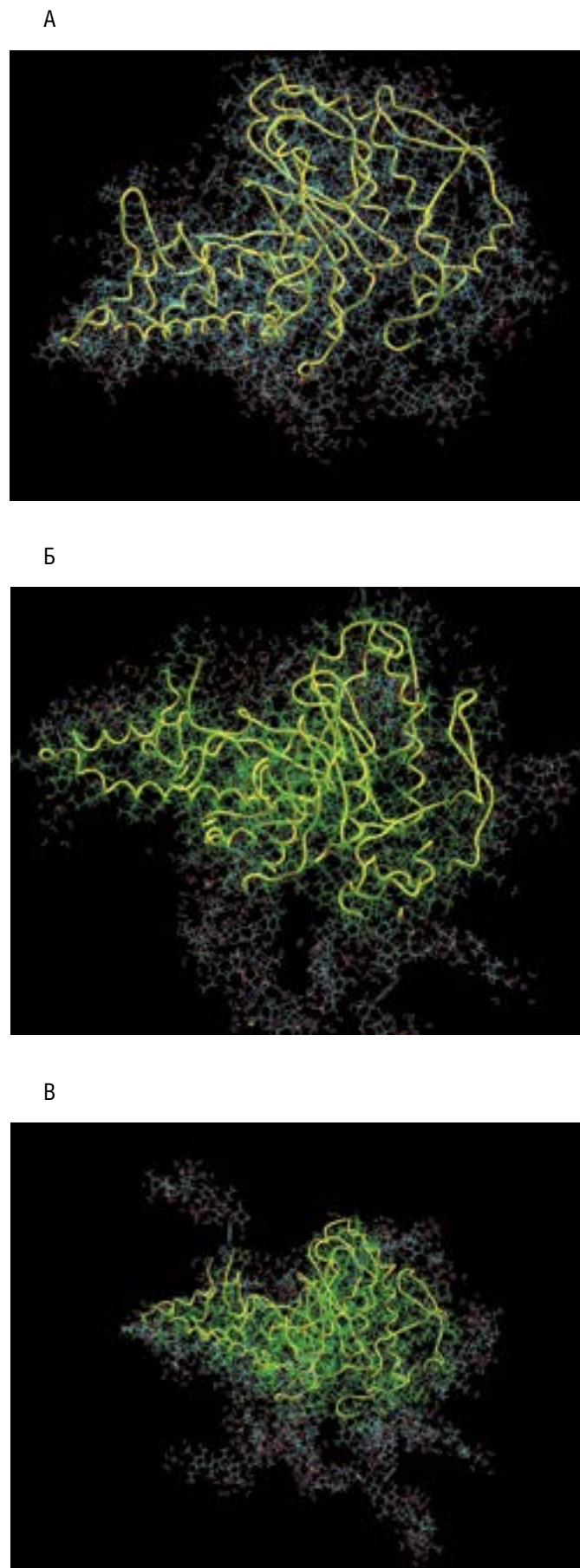
### Построение 3D структур БТГ-ХС

Необходимость вовлечения в модифицирующие взаимодействия значительной доли поверхностных аминокрупп БТГ обусловлена тем, что именно при высоких степенях модификации (70-80 %) было обнаружено резкое снижение ингибируемости фермента гепарином [30] и получение его стабилизированных форм [13,14,24,25]. Использование для модификации ХС (с молекулярной массой 30-50 кДа) обуславливает возрастание молекулярной массы ферментного производного до значений свыше 180 кДа [24]. Контролирование условий связывания [14,24] позволяет предполагать присоединение максимально четырех-шести цепей ХС к молекуле БТГ уже при взаимодействии с шестью лизиновыми остатками первого уровня доступа (рис. 4). Пространственное

**Рис. 4. 3D структура БТГ-ХС (белковая цепь показана белым цветом) с ковалентным присоединением к ферменту шести ХС цепей с молекулярной массой 30 кДа (окрашенные в красный, серый и голубой цвет сферы)**



**Рис. 5. 3D структуры БТГ-ХС (белковая цепь окрашена желтым цветом) с ковалентным присоединением к ферменту ХС (показан цветной стержневой формой) по шести /А/, девяти /Б/ и двенадцати /В/ лизиновым остаткам**

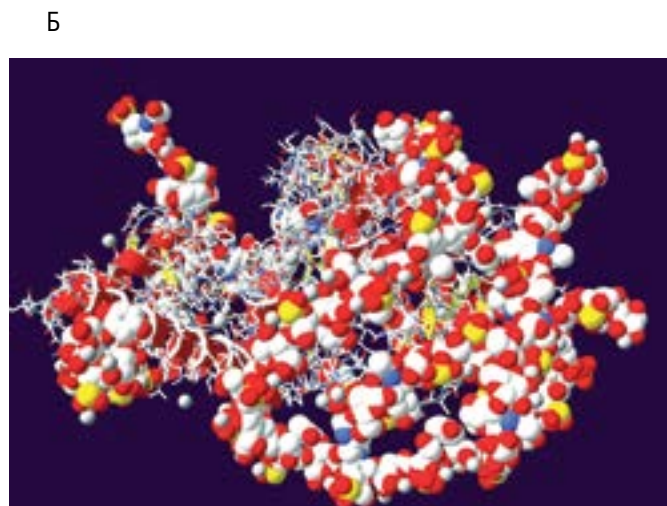
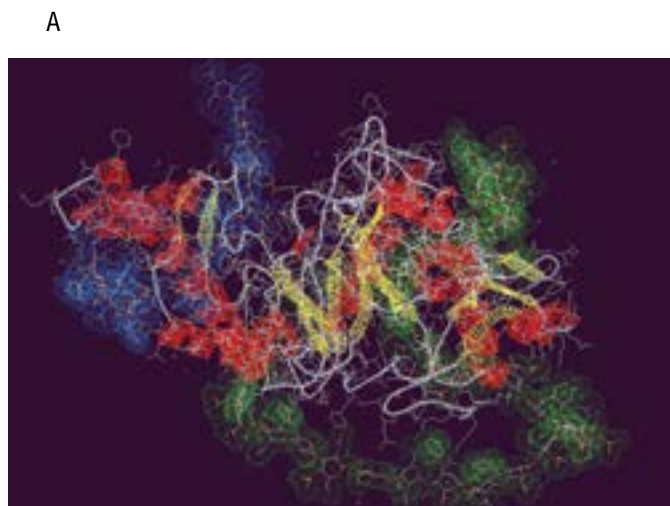




положение цепей ХС соответствует одной из 60000 наиболее населенных компактных форм образующегося производного. Представление о вариации положения ХС можно получить из видов 3D структур БТГ-ХС, полученных с разной степенью модификации: шести лизинов первого уровня доступа (рис. 5, А), с вовлечением во взаимодействие помимо них ещё трех лизиновых остатков (по позициям) 244, 376 и 392 (рис. 5, Б), а также всех двенадцати лизинов первого и второго уровня доступа (рис. 5, В). Заметим, что без противоионов (как показано на рис. 5) отрицательный заряд ХС, локализующийся по периферии глобулы модифицированной БТГ (рис. 5, Б, В), вызывает, из-за электростатических взаимодействий, обращенность фрагментов ХС цепей в окружающую фермент среду. Как упоминалось выше, модификация лизинов первого и второго уровня доступа не должна вызывать заметной деформации каталитического домена БТГ, что соответствует экспериментальным данным [24].

Титрование ТНБС поверхностных аминогрупп БТГ подтвердило, что для получения стабилизированных форм биокатализатора следует добиваться либо практически полного (90-98%) блокирования его аминогрупп [13,30], либо весьма глубокой (82-88%) их модификации [14,24]. Конформационные изменения БТГ при высоких степенях модификации фермента [25] затрудняют различие между заблокированными химическим взаимодействием аминогруппами и их стерическим маскированием. Способствует этому и использование ХС высокой молекулярной массы 120-140 кДа [14]. Построение 3D структуры БТГ-ХС, используя высокомолекулярную форму ХС, обнаружило, что блокирование всех поверхностных лизиновых остатков необходимо достигается присоединением уже двух олигомерных (суммарно 320-480 сахаридных колец) фрагментов ХС (рис. 6, А). Случайная топология построения полного ХС полимера (один из 18! факториал) позволяет получить 3D структуру БТГ-ХС, когда фермент окружен почти полностью ХС оболочкой (рис. 6, Б). Исключением предстают два участка глобулы БТГ, лишённые поверхностных лизиновых остатков. Один из таких участков – область активного центра БТГ. Такие результаты согласуются с заметной остаточной эндогликозидазной активностью (68-78 %) БТГ после её глубокой модификации ХС разной молекулярной массы [14,24].

**Рис. 6. 3D структура БТГ-ХС (белковая цепь в ленточной форме красного, желтого и серого цвета) с ковалентно присоединенными двумя цепями ХС (окрашенными отдельно в синий и зеленый цвета), необходимыми для продуктивной глубокой модификации БТГ /А/ и 3D структура БТГ-ХС, когда фермент модифицирован по всем поверхностным лизиновым остаткам и почти полностью окружен ХС оболочкой (показана модельной гликозаминогликановой цепью в шаровой форме) /Б/**



## Заключение

Разница эффектов ферментов дикого и рекомбинантного типов определяется порой различиями в их посттрансляционной модификации. Для гликозидаз, на примере полученной 3D структуры БТГ, показана возможность оценки молекулярного размера ферментного субстрата и уточнения механизма действия биокатализатора. Более того, обнаружение у БТГ трансгликозилазной (наряду с эндогликозидазной) активности обоснованно ставит задачу выяснения механизма её осуществления.

Моделирование *in silico* электростатического или ковалентного взаимодействия поверхностных функциональных групп белка с исследуемыми реагентами открывает путь построения 3D структур электростатических ферментных комплексов с такими контрагентами или модифицированными ими форм биокатализаторов. Впервые была получена 3D структура БТГ модифицированной ХС с варьированием степени модификации лизиновых остатков фермента и размеров его гликозаминогликановой оболочки. Теоретически подтверждено, что по мере увеличения деформирующего действия модификатора на фермент (с ростом степени модификации) происходит постепенное снижение его активности. Модификация менее доступных функциональных групп биокатализатора (при глубоких степенях модификации) обуславливает решающие изменения его активности и стабильности. Для БТГ весьма отчетливо выявляется стратификация её лизиновых остатков как регуляторных центров присоединения модификатора. Многоточечное ковалентное связывание ХС цепей с БТГ укрепляет её структуру (за счет «сшивания» полимером) и может экранировать белковую глобулу от внешних неблагоприятных воздействий. При блокировании всех поверхностных лизиновых остатков БТГ ясно проявляется эффективный размер полимера-модификатора достаточный для стабилизации биокатализатора. Оказалось, что для получения значимо активной формы БТГ-ХС необходимо увеличение её молекулярной массы до ориентировочного рубежа 180 кДа. Подходящими для этого (как подтверждают экспериментальные результаты) оказываются ХС разной молекулярной массы (30-50 и 120-140 кДа). Следует отметить, что

топография лизиновых остатков БТГ при этом обуславливает сохранение доступа к активному центру модифицированного фермента.

Построение 3D структур БТГ и БТГ-ХС перспективно для проведения сравнительного изучения in silico их взаимодействия с разными агентами (сахаридами, продуктами деградации гликокаликса, гликозаминогликановым микроокружением и т.п.) и поведения в разных условиях (по величине ионной силы среды, её ионного состава, температуре и пр.). В результате могут быть обнаружены лимитирующие преимущества ферментных структур для их обоснованной последующей экс-

периментальной проверки in vitro и in vivo. Таким образом, методы вычислительной химии становятся все более полезными и необходимыми для планирования и проведения трудоемких и дорогостоящих экспериментальных исследований.

Настоящая работа была поддержана частично грантом РФФИ 12-04-00015 и Министерством здравоохранения России.

## Список литературы

- Maksimenko A.V., Turashev A.D. No-reflow phenomenon and endothelial glycocalyx of microcirculation. *Biochem Res Int.* 2012; V. 2012: 859231. doi: 10.1155/2012/859231.
- Reitsma S., Slaaf D.W., Vink H., van Zandvoort M.A.M.J., oude Egbrink M.G.A. The endothelial glycocalyx: compositions, functions, and visualization. *Pflüger's Arch – Eur J Physiol* 2007; 454: 345-359. doi: 10.1007/s00424-007-0212-8.
- Rubio-Gayosso I., Platts S.H., Duling B.R. Reactive oxygen species mediate modification of glycocalyx during ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 290: H2247-H2256. doi: 10.1152/ajpheart.00796.2005.
- Stern R., Jedrzejak M.J. Hyaluronidases: their genomics, structure, and mechanisms of action. *Chem Rev* 2006; 106: 818-839. doi: 10.1021/cr050247k.
- Vink H., Duling B.R. Capillary endothelial surface layer selectively reduces plasma solute distribution volume. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 278: H285-H289.
- Platts S.H., Duling B.R. Adenosine A3 receptor activation modulates the capillary endothelial glycocalyx. *Circ Res* 2004; 94: 77-82.
- Stern R. Hyaluronidases in cancer biology. *Sem Cancer Biol* 2008; 18: 275-280. doi: 10.1016/j.semcancer.2008.03.017.
- Toole B.P., Wight T.N., Tammi M.I. Hyaluronan-cell interactions in cancer and vascular disease. *J Biol Chem* 2002; 277: 4593-4596. doi:10.1074/jbcR100039200.
- Stern R., Jedrzejak M.J. Carbohydrate polymers at the center of life's origins: the importance of molecular processivity. *Chem Rev* 2008; 108: 5061-5085. doi: 10.1021/cr078240l.
- Erickson M., Stern R. Chain gangs: new aspects of hyaluronan metabolism. *Biochem Res Int.* 2012; V. 2012: 893947. doi: 10.1155/2012/893947.
- Markovich-Housley Z., Miglierini G., Soldatova L., Rizkallah P.J., Muller U., Schirmer T. Crystal structure of hyaluronidase, a major allergen of bee venom. *Structure* 2000;8: 1025-1035.
- Chao K.L., Muthukumar L., Herzberg O. Structure of human hyaluronidase-1, a hyaluronan hydrolyzing enzyme involved in tumor growth and angiogenesis. *Biochemistry* 2007; 46: 6911-6920. doi: 10.1021/bi700382g.
- Максименко А.В., Щечилина Ю.В., Тищенко Е.Г. Модифицированная декстраном гиалуронидаза резистентна к ингибированию гепарином. *Биохимия* 2001; 66: 563-572.
- Максименко А.В., Щечилина Ю.В., Тищенко Е.Г. Гликозаминогликановое микроокружение гиалуронидазы в регуляции её эндогликозидазной активности. *Биохимия* 2003; 68: 1055-1062.
- Schwede T., Kopp J., Guex N., Peitsch M.C. Swiss-model: an automated protein homology-modeling server. *Nucl Acids Res* 2003; 31: 3381-3385.
- Arnold K., Bordoli L., Kopp J., Schwede T. The swiss-model workspace: a web-based environment for protein structure homology modeling. *Bioinformatics* 2006; 22: 195-201.
- Schindyalov I.N., Bourne P.E. Protein structure alignment by incremental combinatorial extension (CE) of the optimal path. *Protein Eng* 1998;11: 739-747.
- Laskowski R.A., MacArthur M.W., Moss D.S., Thornton J.M. Procheck: a program to check the stereochemical quality of protein structures. *J Appl Cryst* 1993; 26: 283-291.
- Morris A.L., MacArthur M.W., Hutchinson E.G., Thornton J.M. Stereochemical quality of protein structure coordinates. *Proteins* 1992; 12: 345-364.
- Vriend G. WHAT IF: a molecular modeling and drug design program. *J. Mol. Graph.*, 1990; 8: 52-56.
- Melo F., Devos D., Depiereux E., Feytmans E. Anolea: a www server to access protein structures. *Proc Int Conf Intell Syst Mol Biol.* 1997;5:187-90.
- Melo F., Feytmans E. Assessing protein structures with a non-local atomic interaction energy. *J Mol Biol* 1998;277: 1141-1152.
- Melo F., Feytmans E. Novel knowledge-based mean force potential at atomic level. *J Mol Biol* 1997; 267: 207-222.
- Maksimenko A., Turashev A., Fedorovich A., Rogoza A., Tischenko E. Hyaluronidase proof for endothelial glycocalyx as partaker of microcirculation disturbances. *J Life Sci* 2013; 7(2): 171-188.
- Турасhev А.Д., Тищенко Е.Г., Максименко А.В. Гликирование нативной и модифицированной хондроитинсульфатом гиалуронидазы моносахаридами. *Мол медицина* 2009; № 3: 51-56.
- Belem-Goncalves S., Tsan P., Lancelin J.-M., Alves T.L.M., Salim V.M., Besson F. Interfacial behavior of bovine testis hyaluronidase. *Biochem J* 2006; 398: 569-576.
- Botzki A., Rigden D.J., Braun S., Nukui M., Salmen S., Hoehstetter J., Bernhardt G., Dove S., Jedrzejak M.J., Buschauer A. L-ascorbic acid G-hexadecanoate, a potent hyaluronidase inhibitor. X-ray structure and molecular modeling of enzyme-inhibitor complexes. *J Biol Chem* 2004; 279: 45990-45997.
- Zhang L., Bharadwaj A.G., Casper A., Barkley J., Barycki J.J., Simpson M.A. Hyaluronidase activity of human Hyal1 requires active site acidic and tyrosine residues. *J Biol Chem* 2009; 284: 9433-9442.
- Hofinger E.S.A., Bernhardt G., Buschauer A. Kinetics of hyal-1 and PH-20 hyaluronidases: comparison of minimal substrates and analysis of the transglycosylation reaction. *Glycobiology* 2007; 17: 963-971.
- Maksimenko A.V., Petrova M.L., Tischenko E.G., Schechilina Y.V. Chemical modification of hyaluronidase regulates its inhibition by heparin. *Eur J Pharm Biopharm* 2001; 51: 33-38.

## Радиочастотная денервация легочной артерии у пациентки с идиопатической легочной гипертензией

N.M. Danilov<sup>1</sup>, S.L. Chen<sup>2</sup>, O.V. Sagaydak<sup>1</sup>, T.V. Martynyuk<sup>1</sup>,  
Yu.G. Matchin<sup>1</sup>, I.E. Chazova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Russian  
Cardiology Research and Production Complex, Ministry of Health  
of Russia  
<sup>2</sup>Nanjing Medical University

### Pulmonary artery denervation in patient with idiopathic pulmonary hypertension

#### Аннотация

Идиопатическая легочная гипертензия – редкое и тяжелое заболевание, в основе патогенеза которого лежит поражение прекапиллярного отдела легочного сосудистого русла и развитие устойчивой легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) ведущее к формированию правожелудочковой недостаточности и преждевременной гибели больных. Традиционно лечение таких больных основано на монотерапии ЛАГ-специфическими препаратами или их комбинациями. Пациентам, у которых неэффективна медикаментозная терапия, до недавнего времени был доступен только один вариант кардинального лечения – трансплантация комплекса сердце-легкие. Сегодня профессор Sh. Chen и коллеги из кардиологического центра Медицинского Университета г. Нанкин (КНР) показали миру новый метод коррекции легочной артериальной гипертензии – радиочастотную денервацию легочных артерий. Обнадеживающие результаты проведенных исследований позволили выполнить первую подобную операцию в России и Европе в стенах ФГБУ «РКНПК» Минздрава России у пациентки с идиопатической легочной гипертензией.

**Ключевые слова:** идиопатическая легочная гипертензия, легочная артериальная гипертензия, радиочастотная денервация легочных артерий.

#### Abstract

Idiopathic pulmonary arterial hypertension is a rare and severe disease with bad prognosis. Traditionally medical care for such patients includes therapy with one or more target drugs. Until recently the only solution for patients with no effect from optimal doses of target therapy was transplantation of heart and lungs. Today prof. Sh. Chen et al. from Nanjing Medical University (China) has demonstrated a new opportunity for such patients – pulmonary artery denervation. After publishing successful results by Sh. Chen the first in Russia and in Europe pulmonary artery denervation was performed in Moscow Cardiology Research Complex.

**Key words:** idiopathic pulmonary hypertension, pulmonary arterial hypertension, pulmonary artery denervation.

### Сведения об авторах

<b>Шаолиан Чен</b>	профессор, руководитель отдела инвазивных методов лечения кардиологического центра Медицинского Университета г. Нанкин (КНР)
<b>Сагайдак Олеся Владимировна</b>	аспирант отдела гипертензии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России, olesyasagaydak@gmail.com.
<b>Мартынюк Тамила Витальевна</b>	д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела гипертензии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России
<b>Матчин Юрий Георгиевич</b>	д.м.н., ведущий научный сотрудник, руководитель лаборатории рентгеноэндоваскулярных методов диагностики и лечения в амбулаторных условиях научно-диспансерного отдела Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России



<b>Чазова Ирина Евгеньевна</b>	д.м.н., профессор, член-корр. РАМН, руководитель отдела гипертонии, заместитель генерального директора по научной работе – директор Института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России
--------------------------------	---

**Ответственный за связь с редакцией:**  
**Данилов Николай Михайлович** к.м.н., старший научный сотрудник отдела гипертонии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России; 121552 г. Москва, ул.3-я Черепковская, д.15а; тел. +7 (495) 414-68-36; e-mail: ndanilov1@gmail.com

Идиопатическая легочная гипертензия – редкое, тяжелое заболевание, обусловленное поражением сосудов малого круга кровообращения, выраженным повышением легочного сосудистого сопротивления, давления в легочных артериях и развитием прогрессирующей сердечной недостаточности ведущей к летальному исходу. Диагноз идиопатической легочной гипертензии ставится после исключения других возможных причин развития легочной артериальной гипертензии и легочной гипертензии в целом. Верификация диагноза проводится на основании определения гемодинамических показателей при катетеризации правых отделов сердца, наиболее диагностически и прогностически значимыми из которых являются давление в легочной артерии и правом предсердии, легочное сосудистое сопротивление и сердечный индекс [1]. Основу лечения пациентов с легочной артериальной гипертензией составляет специфическая терапия вазодилататорами, включающая 5 групп препаратов - блокаторы кальциевых каналов, оксид азота, препараты простаглицлина, ингибиторы фосфодиэстеразы-5 и антагонисты эндотелиновых рецепторов [2]. К сожалению, в целом ряде случаев, медикаментозная терапия мало эффективна или сопровождается развитием побочных реакций, в результате чего состояние пациентов прогрессивно ухудшается. Единственным выходом для таких больных становится трансплантация комплекса сердце-легкие, однако, далеко не каждый пациент доживает до подобной операции.

В сентябре 2013 г. были опубликованы данные, анонсирующие новый метод лечения пациентов с легочной артери-

альной гипертензией – радиочастотную денервацию легочных артерий. Аналогично уже известному методу денервации почечных артерий, применяющемуся при рефрактерной артериальной гипертензии, методика денервации легочных артерий заключается в радиочастотной абляции симпатических нервных волокон, обуславливающих устойчивую вазоконстрикцию легочных артериол. После успешной доклинической фазы [3] эффективность радиочастотной денервации легочных артерий была впервые оценена у людей в исследовании PADN-1, проведенном Sh. Chen и коллегами [4]. Всего в исследование PADN-1 принимал участие 21 пациент с ЛАГ, из них 8 вошли в группу контроля, а 13-ти больным была выполнена денервация легочных артерий [4]. Результаты исследования представлены в Таблице 1: оценка эффективности проводилась непосредственно после процедуры, через 24 часа и через 3 месяца после процедуры. Было продемонстрировано достоверное снижение среднего давления в легочной артериях, легочного сосудистого сопротивления, а также повышение сердечного выброса и увеличение пройденной дистанции в тесте 6-минутной ходьбы.

В апреле 2014 г. в Институте клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России впервые в России и в Европе была выполнена радиочастотная денервация легочной артерии под руководством профессора Shao-Liang Chen. Пациентка 45 лет длительно наблюдается в Институте клинической кардиологии. Диагноз верифицирован в 2010 г.: Идиопатическая легочная гипертензия. Легочное сердце: относительная недостаточность трикуспидального

**Таблица 1. Результаты исследования PADN-1 [4]**

Параметр	Исходно	После радиочастотной денервации легочной артерии		
		Сразу	Через 24 ч	Через 3 мес
срДЛА, мм рт. ст. группа денервации группа контроля	55 ± 5 55 ± 5	39 ± 7 -	36 ± 5 -	36 ± 5* 50 ± 5
ЛСС, дин*с/см <sup>5</sup> группа денервации группа контроля	1,883 ± 281 1,877 ± 275	1,150 ± 208 -	876 ± 154 -	763 ± 162* 1,847 ± 239
Дистанция 6МХТ, м группа денервации группа контроля	324 ± 21 358 ± 30	- -	- -	491 ± 38* 364 ± 38

\* -  $p < 0.001$

срДЛА – среднее давление в легочной артерии,  
ЛСС – легочное сосудистое сопротивление,  
6МХТ – тест 6-минутной ходьбы

клапана III ст., НК 2 А ст, II-IIIФК (ВОЗ). С этого же времени пациентка находится на трехкомпонентной терапии - силденафил, илопрост и дилтиазем, а также на терапии антикоагулянтами. С 2012 г., несмотря на проводимую терапию в максимально переносимых дозах (силденафил 30 мг/сут, илопрост 40 мкг/сут и дилтиазем 270 мг/сут), у пациентки стала прогрессировать одышка, снизилась толерантность к физической нагрузке.

Учитывая отсутствие эффекта от терапии, пациентке была рекомендована радиочастотная денервация легочной артерии. В качестве премедикации перед вмешательством внутримышечно введен диазепам 10 мг и хлоропирамина гидрохлорид 20 мг. Феморальным доступом была выполнена катетеризация правых отделов сердца с определением гемодинамических и расчетных показателей. Исходно среднее давление в легочной артерии составило 43 мм рт. ст., систолическое давление в правом желудочке - 115 мм рт. ст., сердечный выброс - 2,1 л/мин. После завершения диагностического этапа в стволе легочной артерии был позиционирован мультиэлектродный катетер, по своей структуре напоминающий катетер для абляции устья легочных вен. В дистальной части катетер имеет вид незамкнутого кольца, на котором расположено 10 электродов (Рисунок 1).

**Рис. 1. Мультиэлектродный катетер в стволе легочной артерии**



Для подбора оптимального диаметра дистального кольца перед вмешательством оценивался диаметр ствола легочной артерии при помощи МРТ и КТ-ангиографии. Повторно диаметр легочного ствола уточняли непосредственно перед денервацией при помощи ангиопульмонографии. По данным ангиографии диаметр ствола легочной артерии составил 34 мм, в связи с чем использовался катетер с диаметром дистального кольца 35 мм. После установки катетера в стволе легочной артерии при помощи генератора радиочастотных волн поочередно на электроды подавалась радиочастотная энергия мощностью 10 Вт в течение 2 минут. Во время абляции постоянно контролировались параметры температуры и импеданса

для оценки эффективности и безопасности процедуры: температура достижения эффекта составила в среднем 50-60°C, а импеданс снижался не менее, чем на 20 Ом от исходного уровня. Во время вмешательства пациентка чувствовала себя удовлетворительно, перенесла процедуру хорошо. Интенсивность болевого синдрома в грудной клетке, сопровождавшего каждую абляцию, была умеренной и не потребовала введения наркотических анальгетиков. Осложнений в постоперационном периоде не наблюдалось.

При повторном измерении гемодинамических параметров через 24 часа после процедуры отмечалось снижение систолического давления в правом желудочке до 91 мм рт. ст. и увеличение сердечного выброса до 2,3 л/мин при отсутствии изменения давления в легочной артерии. Пациентке также был выполнен тест 6-минутной ходьбы до и после вмешательства - отмечалось увеличение толерантности к физической нагрузке в виде уменьшения одышки с 3-х до 2-х баллов по шкале Борга. Клинически зарегистрировано исчезновение кашля в покое и при нагрузке, уменьшение выраженности одышки при нагрузке, исчезновение акроцианоза. Пациентка отмечает существенное улучшение общего состояния.

Таким образом, впервые в России и в Европе выполнена радиочастотная денервация легочных артерий у пациентки с идиопатической легочной гипертензией. Вмешательство прошло без осложнений. Непосредственно после процедуры клинически отмечается положительная динамика. Изменение гемодинамических параметров ожидается в отдаленном периоде. Для определения показаний к проведению денервации легочной артерии необходимы дальнейшие исследования.

## Список литературы

1. Рекомендации европейского общества кардиологов и европейского респираторного общества по диагностике и лечению легочной гипертензии 2009 г. *Medicine Review*. 2009. 4 (09). С. 32-33.
2. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. Легочная артериальная гипертензия: на пути от рациональной диагностики к выбору эффективной лекарственной терапии. *Системные гипертензии*. 2013. №2. С. 57-69.
3. Chen SL, Zhang YJ, Xie DJ, et al. Percutaneous pulmonary artery denervation completely abolishes experimental pulmonary arterial hypertension in vivo. *EuroIntervention*. 2013. Jun 22;9(2). P. 269-76.
4. Chen S.L., Zhang F.F., Xu J., Xie D.J. et al. Pulmonary Artery Denervation to Treat Pulmonary Arterial Hypertension: The Single-Center, Prospective, First-in-Man PADN-1 Study (First-in-Man Pulmonary Artery Denervation for Treatment of Pulmonary Artery Hypertension). *J Am CollCardiol*. 2013. Sep 17;62.(12). P. 1092-100.

# II Российский конгресс по легочной гипертензии



Прием тезисов до 1 ноября 2014 г.

[www.gipertonik.ru](http://www.gipertonik.ru)

11-12 декабря 2014 г.,  
г. Москва



# Юбилейные даты

## К 85-ЛЕТИЮ ЕВГЕНИЯ ИВАНОВИЧА ЧАЗОВА



Евгений Иванович Чазов, д.м.н., профессор, академик Российской академии наук прошел большой путь от врача-кардиолога до широко известного в России и за рубежом крупного ученого, организатора и общественного деятеля, внесшего большой вклад в развитие мировой науки в области кардиологии, создание кардиологической службы в России, разработку и реализацию государственных программ, направленных на снижение высокой смертности населения от сердечно-сосудистых заболеваний.

Евгений Иванович родился 10 июня 1929 г. в г. Горьком. В 1953 г. с отличием окончил Киевский медицинский институт, продолжил обучение на кафедре госпитальной терапии 1-го Московского медицинского института и в 1956 г. защитил кандидатскую диссертацию. С 1959 г. работал в Институте терапии в качестве научного сотрудника под руководством академика АМН СССР А.Л. Мясникова. Его основным научным направлением стала проблема лечения больных с инфарктом миокарда. В 34 года Евгений Иванович блестяще защитил докторскую диссертацию и стал заместителем директора по науке Института терапии АМН СССР.

В 1965 г. Евгению Ивановичу присвоено звание профессора, а после ухода из жизни А.Л. Мясникова, он назначен директором Института терапии АМН СССР. В 1967 возглавил 4-ое Главное управление при Министерстве здравоохранения СССР, продолжая руководить отделением острого инфаркта миокарда в Институте кардиологии им. А.Л. Мясникова (премию Института терапии).

В 1967 г. Е.И. Чазов избран членом-корреспондентом, в 1971 г. — действительным членом Академии медицинских наук СССР, в 1976 г. — действительным членом Академии наук СССР.

Под руководством Евгения Ивановича в 1975 г. на основе института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова соз-

дан Всероссийский кардиологический научный центр (ВКНЦ), в состав которого вошел созданный Институт экспериментальной кардиологии, а в 1982 году — Институт профилактической кардиологии. В 1987—1990 гг. Евгений Иванович Чазов — министр здравоохранения СССР. С 1990 г. Евгений Иванович генеральный директор ВКНЦ, реорганизованный в 1996 г. в Российский кардиологический научно-производственный комплекс.

Е.И. Чазов — ученый с мировым именем. Основные научные проблемы, изучению которых он посвящает все свое время — тромбоз, атеросклероз, инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца. Ведущий принцип его научной деятельности — изучение фундаментальных механизмов развития этих патологических состояний и на их основе создание новых методов диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

Одним из ведущих направлений исследований Евгения Ивановича является создание инновационных методов диагностики и лечения больных с инфарктом миокарда, включая высокотехнологичные. Большой вклад был сделан им в создание тромболитического метода лечения инфаркта миокарда. Он по праву считается пионером в этой области — в 60-х годах впервые в мире осуществил успешный тромболитический при инфаркте миокарда, определив путь развития современной мировой кардиологии в этой области. Под его руководством созданы и внедрены в работу практического здравоохранения ряд тромболитических и антитромботических препаратов (Пуrolаза, Монасфрам) для лечения инфаркта миокарда. Работа по созданию и продвижению новых лекарственных средств к использованию их в практической работе врачей не ограничивается этими препаратами. Под непосредственным его руководством проводятся доклинические и клинические исследования еще 9-ти сердечно-сосудистых оригинальных препаратов, созданных в стенах РКНПК (Ниферидил/Рефралон — для лечения фибрилляции предсердий; Инграмон — замедляет процесс воспаления в атеросклеротических бляшках; Оксаком — регулирует сосудистый тонус и сократительную функцию сердца; Юпикор — стимулятор неоваскуляризации ишемизированного миокарда и скелетных мышц; Аелин — улучшает сократимость поврежденной миокардиальной ткани и др.).

Е.И. Чазов возглавляет научную платформу Минздрава России «Кардиология и ангиология», в которой определил основные долгосрочные направления научных исследований в области кардиологии до 2025 г. Цель платформы — разработка инновационных методов ранней диагностики и персонализированного подхода к лечению на основании изучения клеточно-молекулярных, генетических, нейрогуморальных, иммунных и гемодинамических механизмов развития сердечно-сосудистых заболеваний с последующим их внедрением в практическое здравоохранение.

Непосредственно под руководством Евгения Ивановича

проводятся фундаментальные исследования клеточно-молекулярных, генетических и иммунных механизмов развития атеросклероза – патологии, которая остается остро актуальной проблемой в 21 веке, все больше поражая и молодых лиц, являясь основой развития ишемического болезни сердца, инфаркта миокарда. Впервые в мире получены новые данные о клеточных и иммунных нарушениях в механизмах развития коронарного атеросклероза; выявлены особенности функционирования сигнальных молекул, участвующих в миграции моноцитов и эндотелия, что имеет принципиальное значение для разработки специфических антагонистов, блокирующих воспаление в атеросклеротической бляшке. Полученные данные могут быть основой для разработки принципиально новых подходов к лечению больных ишемической болезнью сердца и инфарктом миокарда – создание препаратов, влияющих на клеточную подвижность.

После аномальной жары в 2010 году в нашей стране, повлекшей за собой повышение смертности населения, особенно уязвимой части – больных, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, Евгений Иванович возглавил исследования по изучению влияния природных катаклизмов на регуляторные системы организма человека. Впервые в мире с участием Института медико-биологических проблем РАН проведен уникальный эксперимент, в ходе которого были выявлены значительные негативные изменения в функционировании сердечно-сосудистой и эндокринных систем, гемостаза, активизации окислительного стресса на воздействие гипертермии и аномально высокого атмосферного давления даже у практически здоровых добровольцев.

Признанием вклада Евгения Ивановича Чазова в мировую науку стало его избрание в Академии ряда европейских и других стран, он является почетным членом Американской ассоциации сердца, Шведского научного медицинского общества и других зарубежных научных сообществ. В 2013 г. за заслуги в области кардиологии Е.И. Чазов награжден Золотой медалью Европейского общества кардиологов.

Е.И. Чазов – крупный организатор здравоохранения. Созданная им в советское время кардиологическая служба, включающая ведущие кардиологические научно-исследовательские институты в Алма-Ате, Баку, Ереване, Кишиневе, Киеве, Ленинграде, Минске, Саратове, Ташкенте, Тбилиси, Томске, Фрунзе (Бишкек); кардиологические диспансеры и отделения в областных центрах и крупных городах страны; специализированные бригады скорой помощи, кардиологические кабинеты в поликлиниках и реабилитационные отделения в санаториях для долечивания больных, перенесших инфаркт миокарда, – позволила снизить смертность при инфаркте миокарда до мировых показателей.

В настоящее время Е.И. Чазов, являясь членом коллегии Минздрава России и его главным внештатным специалистом-кардиологом, во взаимно-действии с кардиологами субъектов РФ проводит огромную работу по разработке и реализации мер по снижению высокой смертности населения от сердечно-сосудистых заболеваний, резко возросшей в после-перестроечный период в нашей стране. По его инициативе и непосредственном участии была разработана и реализована федеральная целевая программа по профилактике и лечению артериальной гипертонии в России, подготовлены методические материалы и выполнялся приоритетный национальный проект «Здоровье» в части оказания медицинской помощи больным с острым коронарным синдромом в сосудистых

центрах, созданных во многих регионах страны. Под его руководством разработаны порядки, стандарты, рекомендации по оказанию специализированной медицинской помощи и диспансерному наблюдению больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Под руководством Е.И. Чазова созданы и внедрены в работу лечебных организаций регистры артериальной гипертонии, острого коронарного синдрома, позволившие оценивать медицинскую помощь больным и проводить меры по ее улучшению.

Все эти мероприятия позволили преодолеть критическую ситуацию, связанную с высокой смертностью населения от болезней системы кровообращения, сложившуюся в 2000-ые годы в нашей стране, снизив ее уровень более, чем на 20 %, в том числе на 28,4 % лиц трудоспособного возраста, тем самым сохранив жизнь более, чем 300 тыс. людей.

Евгений Иванович, продолжая традиции русской терапевтической школы, создал большую школу кардиологов. Его ученики – врачи-кардиологи, профессора и академики работают во многих городах России и странах СНГ. Его учениками защищены 59 кандидатских и 34 докторских диссертации.

Проводя научные исследования, занимаясь вопросами улучшения организации медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями, Евгений Иванович ни на один день не прекращает лечебной работы, борясь за здоровье и жизнь пациентов.

Е.И. Чазов широко известен в мире и своей общественной деятельностью. Созданное им и американским профессором Б. Лауном международное движение «Врачи мира за предотвращение ядерной войны» было удостоено Нобелевской премии мира.

Е.И. Чазов – Герой Социалистического Труда, лауреат Ленинской, Государственной премии СССР (трижды), Государственной премии РФ; награжден орденом Ленина (четырежды), орденом «За заслуги перед отечеством» I и II степени и Большой золотой медалью им. М.В. Ломоносова РАН, бронзовой медалью ВОЗ за выдающиеся заслуги в области общественной медицины, а также орденами и медалями Бельгии, Сербии и Черногории, Франции, Чехословакии, Кубы и Монголии.

В 2012 г. под его руководством создан благотворительный фонд «Здоровье ветеранов», занимающийся организацией оказания медицинской помощи ветеранам, внёсших весомый вклад в развитие промышленного и оборонного потенциала нашей Родины.

В 2013 г. Евгений Иванович избран президентом Общества врачей России, занимающего активную позицию в проведении программы модернизации отечественного здравоохранения.

Е.И. Чазов – главный редактор журналов «Терапевтический архив», «Кардиологический вестник» и «Евразийский кардиологический журнал», член редколлегии многих других научных медицинских изданий.

Коллектив редколлегии журнала «Кардиологический вестник» от всей души поздравляет своего главного редактора Евгения Ивановича Чазова со знаменательной датой — 85-летием со дня рождения и желает ему крепкого здоровья и дальнейших успехов во всей его многогранной деятельности на благо нашей страны.

Редакционная коллегия журнала  
«Кардиологический вестник»

# КАЛЕНДАРЬ МЕРОПРИЯТИЙ

НАЗВАНИЕ МЕРОПРИЯТИЯ	ДАТА	МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ	ССЫЛКА НА ИСТОЧНИК
----------------------	------	------------------	--------------------

## ИЮНЬ

ЮБИЛЕЙНАЯ ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ (54 ЕЖЕГОДНАЯ СЕССИЯ РКНПК) «ДОСТИЖЕНИЯ СОВРЕМЕННОЙ КАРДИОЛОГИИ»	09.06.2014 – 10.06.2014	Москва, Россия	<a href="http://cardioweb.ru/">http://cardioweb.ru/</a>
JOINT MEETING ESH-ISH HYPERTENSION	13.06.2014 – 16.06.2014	Athens, Greece	<a href="http://www.hypertension2014.org/scientific-info/online-programme/">http://www.hypertension2014.org/scientific-info/online-programme/</a>

## ИЮЛЬ

FCVB SATELLITE SYMPOSIUM ON «CIRCULATING BIOMARKERS IN ATHEROSCLEROSIS»	03.07.2014 – 03.07.2014	Barcelona, Spain	<a href="http://www.escardio.org/communities/Working-Groups/atherosclerosis-vascular-biology/Meetings/Pages/symposium-circulating-biomarkers-fcvb.aspx">http://www.escardio.org/communities/Working-Groups/atherosclerosis-vascular-biology/Meetings/Pages/symposium-circulating-biomarkers-fcvb.aspx</a>
ICCA STROKE 2014 - REVASCULARISATION IN ACUTE STROKE	11.07.2014-12.07.2014	Buffalo, USA	<a href="http://www.iccaonline.org/">http://www.iccaonline.org/</a>
CARDIAC NUCLEAR & CT IMAGING IN CLINICAL PRACTICE	03.07.2014-05.07.2014	Sophia Antipolis, France	<a href="http://www.escardio.org/education/live-events/courses/nuclear-cardiology/Pages/Programme.aspx">http://www.escardio.org/education/live-events/courses/nuclear-cardiology/Pages/Programme.aspx</a>
19TH WORLD CONGRESS ON HEART DISEASE	25.07.2014-28.07.2014	Boston, MA, USA	<a href="http://www.cardiologyonline.com/">http://www.cardiologyonline.com/</a>

## АВГУСТ

ACC/SCAI PREMIER INTERVENTIONAL CARDIOLOGY OVERVIEW AND BOARD PREPARATORY COURSE AND MOC STUDY SESSION	21.08.2014-24.08.2014	The Ritz-Carlton, Amelia Island	<a href="http://www.scardio.ru/events/accscai_premier_interventional_cardiology_overview_and_board_preparatory_course_and_moc_study_session/">http://www.scardio.ru/events/accscai_premier_interventional_cardiology_overview_and_board_preparatory_course_and_moc_study_session/</a>
ESC CONGRESS 2014	30.08.2014-03.09.2014	Barcelona, Spain	<a href="http://www.escardio.org/congresses/esc-2014/Pages/welcome.aspx">http://www.escardio.org/congresses/esc-2014/Pages/welcome.aspx</a>



# КАЛЕНДАРЬ МЕРОПРИЯТИЙ

НАЗВАНИЕ МЕРОПРИЯТИЯ	ДАТА	МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ	ССЫЛКА НА ИСТОЧНИК
----------------------	------	------------------	--------------------

## СЕНТЯБРЬ

EACVI TRANSTHORACIC ECHOCARDIOGRAPHY CERTIFICATION EXAM	03.09.2014 – 03.09.2014	Barcelona, Spain	<a href="http://www.escardio.org/communities/EACVI/accreditation/echocardiography/TTE/Pages/welcome.aspx?hit=wca">http://www.escardio.org/communities/EACVI/accreditation/echocardiography/TTE/Pages/welcome.aspx?hit=wca</a>
III NATIONAL CONGRESS OF CARDIAC SURGERY	07.09.2014 – 08.09.2014	Astana	<a href="http://www.escardio.org/_controltemplates/EscWebSite/Paste%20your%20URL%20here">http://www.escardio.org/_controltemplates/EscWebSite/Paste%20your%20URL%20here</a>
ARRHYTHMIAS IN THE REAL WORD	04.09.2014-06.09.2014	HeartHouse, Washington, DC	<a href="http://www.scardio.ru/events/arrhythmias_in_the_real_word/">http://www.scardio.ru/events/arrhythmias_in_the_real_word/</a>
2014 ESH HYPERTENSION SUMMER SCHOOL	20.09.2014-26.09.2014	Varna, Bulgaria	<a href="http://www.eshonline.org/Meetings/SummerSchool.aspx">http://www.eshonline.org/Meetings/SummerSchool.aspx</a>
РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ 2014	23.09.2014-26.09.2014	Казань, р.Татарстан	<a href="http://www.scardio.ru/events/rossiyskiy_nacionalnyy_kongress_kardiologov_2014/">http://www.scardio.ru/events/rossiyskiy_nacionalnyy_kongress_kardiologov_2014/</a>
PCR LONDON VALVES 2014	28.09.2014-30.09.2014	London, United Kingdom	<a href="http://www.escardio.org/communities/EAPCI/congress-meetings/Pages/pcr-london-valves.aspx?hit=wca">http://www.escardio.org/communities/EAPCI/congress-meetings/Pages/pcr-london-valves.aspx?hit=wca</a>

## ОКТАБРЬ

ШКОЛА-СЕМИНАР «АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ И ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ»	24.10.2014	Сочи, Россия	<a href="http://www.gipertonik.ru/kongress-24-oct-2014">http://www.gipertonik.ru/kongress-24-oct-2014</a>
HEART RHYTHM CONGRESS (HRC)	05.10.2014-10.10.2014	Birmingham, United Kingdom	<a href="http://www.heartrhythmcongress.com/">http://www.heartrhythmcongress.com/</a>
ACUTE CARDIOVASCULAR CARE 2014	18.10.2014-20.10.2014	Geneva, Switzerland	<a href="http://www.escardio.org/congresses/acute-cardiovascular-care-2014/Pages/welcome.aspx?hit=wca">http://www.escardio.org/congresses/acute-cardiovascular-care-2014/Pages/welcome.aspx?hit=wca</a>
WORLD STROKE CONGRESS 2014	22.10.2014-25.10.2014	Istanbul, Turkey	<a href="http://www2.kenes.com/stroke2014/pages/home.aspx">http://www2.kenes.com/stroke2014/pages/home.aspx</a>

## НОЯБРЬ

IX НАЦИОНАЛЬНЫЙ СЪЕЗД ТЕРАПЕВТОВ	12.11.2014-14.11.2014	Москва, Россия	<a href="http://www.nc-i.ru/">http://www.nc-i.ru/</a>
VII ВСЕРОССИЙСКИЙ ФОРУМ «ВОПРОСЫ НЕОТЛОЖНОЙ КАРДИОЛОГИИ 2014»	26.11.2014-27.11.2014	Москва, Россия	<a href="http://cardioweb.ru/">http://cardioweb.ru/</a>
AMERICAN HEART ASSOCIATION SCIENTIFIC SESSIONS (AHA 2014)	15.11.2014-19.11.2014	Chicago, US	<a href="http://www.my.americanheart.org">www.my.americanheart.org</a>

## ДЕКАБРЬ

II ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС ПО ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ	11.12.2014-12.12.2014	Москва	<a href="http://www.gipertonik.ru/kongress-11-dec-12-dec-2014">http://www.gipertonik.ru/kongress-11-dec-12-dec-2014</a>
2ND WORLD CONGRESS OF CLINICAL LIPIDOLOGY	05.12.2014-07.12.2014	Vienna, Austria	<a href="http://www.clinical-lipidology.com/">http://www.clinical-lipidology.com/</a>

# ИНСТРУКЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ ЖУРНАЛА «Кардиологический Вестник»

(составлена с учетом «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», разработанных международным комитетом редакторов медицинских журналов)

Журнал «Кардиологический вестник» публикует статьи по всем проблемам заболеваний сердечно-сосудистой системы, а также по смежным проблемам с другими медицинскими специальностями.

В журнале публикуются передовые и оригинальные статьи, краткие сообщения, заметки из практики, лекции, обзоры. Все представляемые материалы рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией.

## Общие правила

Рукопись статьи должна быть представлена в электронном виде и на бумажном носителе, напечатанной в редакторе Microsoft Word шрифтом Times New Roman, цвет - чёрный, размер шрифта -14 через 1,5 интервала на одной стороне писчей бумаги размером А4 (210x297 мм) с полями 2 см со всех сторон текста.

Рукопись статьи должна включать: 1) титульный лист; 2) резюме; 3) ключевые слова и колонтитул; 4) введение; 5) материал и методы; 6) результаты; 7) обсуждение; 8) библиографию. Страницы должны быть пронумерованы.

Вся рукопись представляется в одном документе с соответствующим распределением в тексте таблиц, иллюстраций, рисунков и подписей к ним. Рекомендуется использовать только общепринятые сокращения и избегать англоязычных аббревиатур.

К рукописи необходимо приложить официальное направление учреждения, в котором проведена работа. На первой странице статьи должна быть виза и подпись научного руководителя, заверенная круглой печатью учреждения. На последней странице статьи должны быть подписи всех авторов.

## Титульный лист

(все на русском и английском языках)  
должен содержать:

1) название статьи, которое должно быть информативным и достаточно кратким;

2) фамилии, имена и отчества полностью (на английском только фамилия и инициалы), место работы, ученое звание, степень, должность, E-mail и телефоны всех авторов (также указывается автор, ответственный за контакты с редакцией и его полный почтовый адрес);

3) полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа;

4) колонтитул (сокращенный заголовок) для помещения сверху страниц в журнале.

## Резюме

(на русском и английском языках)  
должно быть структурированным:

а) цель исследования; б) материал и методы; в) результаты; г) заключение. Объем резюме должен быть не более 200—250 слов. На этой же странице помещаются «ключевые слова» на русском и английском языках (от 3 до 10 слов).

## Текст

Объем оригинальной статьи не должен превышать 8-10 машинописных страниц, кратких сообщений и заметок из практики — 3-4 страниц. Объем лекций и обзоров не должен превышать 12-15 страниц, перед текстом должна быть аннотация.

### Оригинальные статьи должны иметь следующую структуру.

**Введение.** В нем формулируется цель и необходимость проведения исследования, кратко освещается состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации.

**Материал и методы.** Приводятся количественные и качественные характеристики больных (обследованных), а также упоминаются все методы исследований, применявшиеся в работе, включая методы статистической обработки данных. При упоминании аппаратуры и новых лекарств в скобках необходимо указывать производителя и страну, где он находится.

**Результаты.** Их следует представлять в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В тексте не следует повторять все данные из таблиц и рисунков, надо упоминать только наиболее важные из них. В рисунках не следует дублировать данные, приведенные в таблицах. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ).

**Обсуждение.** Надо выделять новые и важные аспекты результатов своего исследования и по возможности сопоставлять их с данными других исследователей. Не следует повторять сведения, уже приводившиеся в разделе «Введение», и подробные данные из раздела «Результаты». В обсуждение можно включить обоснованные рекомендации и краткое заключение.

**Таблицы.** Каждая таблица должна иметь название и порядковый номер (расположение над таблицей), соответствующий упоминанию ее в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок. Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, надо размещать в сносках. Указывайте

статистические методы, использованные для представления вариабельности данных и достоверности различий.

**Подписи к иллюстрациям.** Печатаются непосредственно под рисунком. Подпись к каждому рисунку состоит из его названия и «легенды» (объяснения частей рисунка, символов, стрелок и других его деталей). В подписях к микрофотографиям надо указывать степень увеличения.

**Иллюстрации** (рисунки, диаграммы, фотографии) не должны быть перегружены текстовыми надписями. Помимо расположения иллюстраций в тексте все рисунки должны быть в электронном виде отдельными файлами (jpeg, tiff, pdf).

**Библиография** (список литературы). Каждый источник печатается с новой строки под порядковым номером. В списке все работы перечисляются в порядке цитирования (ссылок на них в тексте), а не по алфавиту фамилий первых авторов. При упоминании отдельных фамилий авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции). В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках. В список литературы не рекомендуется включать диссертационные работы, так как ознакомление с ними затруднительно.

#### **Порядок составления списка следующий:**

а) автор(ы) книги или статьи; б) название книги или статьи; в) выходные данные. При авторском коллективе до 4 человек включительно упоминаются все авторы (с инициалами после фамилий), при больших авторских коллективах упоминаются три первых автора и добавляется «и соавт.» (в иностранной литературе «et al.»). В некоторых случаях в качестве авторов книг выступают их редакторы или составители. После фамилии последнего из них в скобках следует ставить «ред.» (в иностранных ссылках «ed.»).

В библиографическом описании книги (после ее названия) приводятся город (где она издана), после двоеточия название издательства, после запятой – год издания. Если ссылка дается на главу из книги, сначала упоминаются авторы, затем название главы, через две косых линии – название книги, через одну косую – ответственные редакторы и далее выходные данные.

В библиографическом описании статьи из журнала приводятся сокращенное название журнала, через точку – год издания, затем том и номер отечественного журнала (между ними запятая), после точки номер первой и последней (через дефис) страницы.

#### **Примеры оформления пристатейной литературы:**

##### **Книги и монографии**

1. Волошин А.И., Субботин Ю.К. Болезнь и здоровье: две стороны приспособления. М.: Медицина, 1998.
2. Ringsven M.K., Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. Ed. Albany. N. Y.: Delmar Publishers, 1996. 234 с.

##### **Глава в книге или монографии**

1. Ноздрачев А.Д. Функциональная морфология сердечно-сосудистой системы. Болезни органов кровообращения / Ред. Е.И. Чазов. М.: Медицина, 1997. С. 8-89.
2. Phillips S.Y., Whisnant Y.P. Hypertension and stroke. Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management.

Eds. Y.H. Laragh, B.M. Brenner. 2nd ed. N. Y.: Raven Press, 1996. P. 465-478.

#### **Статья в журнале**

1. Мензоров М.В., Шутов А.М., Макеева Е.Р. и др. Сложности диагностики острого повреждения почек у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Терапевтический архив. 2014. № 4. С. 25-30.
2. Yu C.M., Anderson J.E., Shum I.O.L. et al. Diastolic dysfunction and natriuretic peptides in systolic heart failure. Eur. Heart. J. 1996. Vol. 17. P. 1694-1702.
3. Davis L., Angus R.M., Calverley M.A. Oral corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Lancet. 1999. Vol. 354, N 15. P. 456-460.

---

**Редколлегия оставляет за собой право сокращать и редактировать рукописи.**

**Рукописи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.**

**Направление в редакцию статей, ранее опубликованных или направленных в другой журнал, не допускается.**

---

**Статьи следует присылать по адресу:  
121552 г. Москва, 3-я Черепковская 15а,  
ФГБУ «РКНПК» Минздрава России  
vestnik@cardioweb.ru**





# **XI ЕЖЕГОДНЫЙ ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС ПО АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ**

**18-20 марта 2015 года  
г. Кемерово**

**Прием тезисов до 15 января 2015 г.  
[www.gipertonik.ru](http://www.gipertonik.ru)**



# ПРЕДИЗИН®

триметазидин



*Восстанавливая  
самое дорогое!*



ГЕДЕОН РИХТЕР

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия): г. Москва 119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8  
Тел.: (495) 987-15-55, Факс: (495) 987-15-56 e-mail: [centr@g-richter.ru](mailto:centr@g-richter.ru) [www.g-richter.ru](http://www.g-richter.ru)





# МЕТАЛИЗЕ® СПАСАЕТ БОЛЬШЕ ЖИЗНЕЙ<sup>1,2</sup>

- ✓ В любом месте
- ✓ В любых условиях
- ✓ В любое время



## МЕТАЛИЗЕ® (тенектеплаза) – ТРОМБОЛИТИК №1 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА В США И ЕВРОПЕ<sup>3</sup>

- ✓ Позволяет начать лечение инфаркта миокарда  
**НА ОДИН ЧАС РАНЬШЕ<sup>4</sup>**
- ✓ **БОЛЕЕ 25% ПРЕВАННЫХ ИНФАРКТОВ**  
при применении в течение первого часа<sup>5</sup>

1. Wallentin L, Goldstein P, Armstrong PW, et al. Circulation 2003; 108: 135-42.  
(Воллентин, Гольдштейн, Армстронг и соавт., жур. «Кровообращение», 2003; 108: 135-42)  
2. Danchin N et al. Circulation 2004; 110: 1909-1915.  
(Данчин и соавт., жур. «Кровообращение», 2004; 110: 1909-15)  
3. Acute Coronary Syndrome, Cardium Study, 2010 Decision Resources, Inc.  
(Острый коронарный синдром. Кардиологическое исследование, 2010, компания «Ресурсы решения»)  
4. Morrison et al. Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction: a meta-analysis. JAMA 2000; 283: 2686-92.  
(Моррисон и соавт. «Смертность и догоспитальный тромболитический ОИМ. Мета-анализ. Журнал Американской медицинской ассоциации, 2000; 283: 2686-92)  
5. Verheugt et al. Eur Heart J 2006; 27: 901-904.  
(Верхегт и соавт., Европейский журнал сердца, 2006; 27:901-904)  
Все материалы опубликованы на английском языке.  
Перед назначением ознакомьтесь с подробной инструкцией по применению препарата.

