



Решением Президиума ВАК журнал для практикующих врачей «Практическая медицина» включен в новую редакцию Перечня российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

За 2018 год импакт-фактор журнала «Практическая медицина» – 0, 445.

В рейтинге Science Index по тематике «Медицина и здравоохранение» – 37 место.

DOI: 10.32000/2072-1757-2020-1

## Учредитель:

Медицинский издательский дом  
ООО «Практика» 420012, РТ, г. Казань,  
ул. Щапова, 26, офис 219 «Д», а/я 142  
e-mail: dir@mfv.ru, www.mfv.ru

## Издатель:

Медицинский издательский дом «Практика»



Член Ассоциации научных редакторов и издателей — АНРИ



## Адрес редакции и издателя:

420012, РТ, г. Казань, ул. Щапова, 26,  
офис 219 «Д», а/я 142  
тел. (843) 267-60-96 (многоканальный)  
e-mail: dir@mfv.ru, www.parchive.ru

Любое использование материалов без разрешения редакции запрещено. За содержание рекламы редакция ответственности не несет. Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-37467 от 11.09.2009 г. выдано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.

ISSN 2072-1757 (print)

ISSN 2307-3217 (online)

Журнал распространяется среди широкого круга практикующих врачей на специализированных выставках, тематических мероприятиях, в профильных лечебно-профилактических учреждениях путем адресной доставки и подписки. Все рекламируемые в данном издании лекарственные препараты, изделия медицинского назначения и медицинское оборудование имеют соответствующие регистрационные удостоверения и сертификаты соответствия.

## ПОДПИСНЫЕ ИНДЕКСЫ:

В каталоге «Пресса России» Агентства  
«Книга-Сервис» 37140



Отпечатано в типографии: «Orange Key»,  
420015, РФ, г. Казань, ул. Галактионова, д. 14  
Подписано в печать: 27.03.2020  
Дата выхода: 01.04.2020  
Свободная цена

Тираж 3000 экз.

## Главный редактор:

**Мальцев Станислав Викторович** — Засл. деятель науки РФ и РТ, член-корр. АН РТ, д.м.н., профессор кафедры педиатрии имени акад. Г.Н. Сперанского Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (Москва, Россия)

## Ответственный секретарь:

**Мансурова Гюзель Шамильевна** — к.м.н, доцент кафедры неотложной медицинской помощи и симуляционной медицины Казанского федерального университета (Казань, Россия)

## Научный редактор номера:

**Ослопов Владимир Николаевич** - д.м.н., профессор (Казань, Россия)

## Редакционная коллегия:

**Р.А. Абдулхаков**, д.м.н., проф. (Казань, Россия)  
**А.А. Визель**, д.м.н., проф. (Казань, Россия)  
**Д.М. Красильников**, д.м.н., проф. (Казань, Россия)  
**Л.И. Мальцева**, д.м.н., проф. (Казань, Россия)  
**В.Д. Менделевич**, д.м.н., проф. (Казань, Россия)  
**В.Н. Ослопов**, д.м.н., проф. (Казань, Россия)  
**Н.А. Поздеева**, д.м.н., проф. (Чебоксары, Россия)  
**А.О. Поздняк**, д.м.н., проф. (Казань, Россия)  
**Ф.А. Хабиров**, д.м.н., проф. (Казань, Россия)

## Редакционный совет:

**А.Ю. Анисимов**, д.м.н., проф. (Казань, Россия)  
**И.Ф. Ахтямов**, д.м.н., проф. (Казань, Россия)  
**Л.А. Балыкова**, член-корр. РАН, д.м.н., проф. (Саранск, Россия)  
**Н.Ф. Берестень**, д.м.н., проф. (Москва, Россия)  
**Н.В. Болотова**, д.м.н., проф. (Саратов, Россия)  
**Н.А. Бохан**, акад. РАН, д.м.н., проф. (Томск, Россия)  
**А.С. Галявич**, акад. АН РТ, д.м.н., проф. (Казань, Россия)  
**Л.И. Герасимова**, д.м.н., проф. (Чебоксары, Россия)  
**П.В. Глыбочко**, акад. РАН, д.м.н., проф. (Москва, Россия)  
**Ю.В. Горбунов**, д.м.н., проф. (Ижевск, Россия)  
**С.А. Дворянский**, д.м.н., проф. (Киров, Россия)  
**В.М. Делягин**, д.м.н., проф. (Москва, Россия)  
**А.В. Жестков**, д.м.н., проф. (Самара, Россия)  
**В.Н. Красножен**, д.м.н., проф. (Казань, Россия)  
**Н.Н. Крюков**, д.м.н., проф. (Самара, Россия)  
**С.А. Карпищенко**, д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, Россия)  
**Г.П. Котельников**, акад. РАН, д.м.н., проф. (Самара, Россия)  
**В.И. Купаев**, д.м.н., проф. (Самара, Россия)  
**И.В. Мадьянов**, д.м.н., проф. (Чебоксары, Россия)  
**Э.Р. Мулдашев**, д.м.н., проф. (Уфа, Россия)  
**А.Д. Макацария**, член. корр. РАН, д.м.н., проф. (Москва, Россия)  
**И.С. Малков**, д.м.н., проф. (Казань, Россия)  
**М.К. Михайлов**, акад. АН РТ, д.м.н., проф. (Казань, Россия)  
**В.Ф. Прусаков**, д.м.н., проф. (Казань, Россия)  
**А.И. Сафина**, д.м.н., проф. (Казань, Россия)  
**Н.В. Скрипченко**, д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, Россия)  
**В.М. Тимербулатов**, член-корр. РАН, д.м.н., проф. (Уфа, Россия)  
**В.Х. Фазылов**, д.м.н., проф. (Казань, Россия)  
**Р.Ш. Хасанов**, член-корр. РАН, д.м.н., проф. (Казань, Россия)  
**Р.С. Фассахов**, д.м.н., проф. (Казань, Россия)  
**А.П. Цибульский**, д.м.н., проф. (Казань, Россия)  
**Е.Г. Шарабрин**, д.м.н., проф. (Нижний Новгород, Россия)  
**Р.И. Аминов**, с.н.с. д.м.н. (Копенгаген, Дания)  
**Андерс Бредберг**, д.н., (Мальме, Швеция)  
**Кямал Мудафа оглы Гаджиев**, д.м.н., проф. (Баку, Азербайджан)  
**Афави Зайд**, д.н., проф. (Тель-Авив, Израиль)  
**Г.С. Кожакматова**, д.м.н., проф. (Бишкек, Кыргызская Республика)  
**Карлос Лифшиц**, д.м.н. (Буэнос-Айрес, Аргентина; Бэйлор, США)  
**В.Г. Майданик**, академик НАМН Украины, д.м.н., проф. (Киев, Украина)  
**Н.А. Мартусевич**, к.м.н., доцент (Минск, Беларусь)  
**С.Н. Наврузов**, д.м.н., проф. (Ташкент, Республика Узбекистан)  
**В.А. Насыров**, д.м.н., проф. (Бишкек, Кыргызская Республика)  
**Г.С. Рачкаускас**, д.м.н., проф. (Луганск, ЛНР)  
**Н.Е. Ревенко**, д.м.н., проф. (Кишинев, Республика Молдова)  
**И.И. Соломатин**, д.м.н., проф. (Рига, Латвия)



The decision of the Presidium of the HAC journal for practitioners «Practical medicine» is included in the new edition of the list of Russian refereed scientific journals, which should be published basic research results of dissertations for academic degrees of doctor and candidate of sciences

In 2018 the impact factor of «Prakticheskaya meditsina» («Practical Medicine») Journal was 0,445. The Journal ranks 37 in «Medicine and Healthcare» section of Science Index.

DOI: 10.32000/2072-1757-2020-1

### Founder:

LLC «Praktika»  
420012, RT, Kazan, Schapova St., 26,  
office 219 «D», p/o box 142  
e-mail: dir@mfv.ru, www.mfv.ru

### Publisher:

Medical publishing house «Praktika»



Member of Association of scientific editors and publishers — ASEP



### Editorial office:

420012, RT, Kazan, Schapova St., 26,  
office 219 «D», p/o box 142  
tel. (843) 267-60-96  
e-mail: dir@mfv.ru, www.pmarchive.ru

This magazine extends among the broad audience of practising doctors at specialized exhibitions, thematic actions, in profile treatment-and-prophylactic establishments by address delivery and a subscription.

All medical products advertised in the given edition, products of medical destination and the medical equipment have registration certificates and certificates of conformity.

ISSN 2072-1757 (print)  
ISSN 2307-3217 (online)

Any use of materials without the permission of edition is forbidden. Editorial office does not responsibility for the contents of advertising material. The certificate on registration of mass-media ПИ № ФС77-37467 11.09.2009 y. Issued by the Federal Service for Supervision in sphere of Communications, Information Technology and Mass Communications.

### SUBSCRIPTION INDEX:

37140 in the catalogue «Pressa Rossii»  
of Kniga-Service Agency

Printed in Orange Key typography  
14 Galaktionov Str., 420015 Kazan,  
Russian Federation  
Passed for printing: 27 March 2020  
Date of issue: 1 April 2020  
Free price

Number of copies: 3000

### Editor-in-chief:

**Stanislav V. Maltsev** — Honored Researcher of the Russian Federation and the Republic of Tatarstan, correspondent member of the Academy of Sciences of the Republic of Tatarstan, MD, Professor of the Department of Pediatrics Professor of the Department of Pediatrics named after Academician G. N. Speranskiy of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

### Editorial secretary:

**Gyuzel Sh. Mansurova** — Ph.D., Associate Professor of the Department of Emergency Medical Care and Simulation Medicine of Kazan Federal University (Kazan, Russia)

### Scientific editor of the issue:

**Vladimir N. Oslopov** - MD, Professor (Kazan, Russia)

### Editorial Board:

**R.A. Abdulkhakov**, MD, Professor (Kazan, Russia)  
**A.A. Vizel'**, MD, Professor (Kazan, Russia)  
**D.M. Krasilnikov**, MD, Professor (Kazan, Russia)  
**L.I. Maltseva**, MD, Professor (Kazan, Russia)  
**V.D. Mendelevich**, MD, Professor (Kazan, Russia)  
**V.N. Oslopov**, MD, Professor (Kazan, Russia)  
**N.A. Pozdeeva**, MD, Professor (Cheboksary, Russia)  
**A.O. Pozdnyak**, MD, Professor (Kazan, Russia)  
**F.A. Khabirov**, MD, Professor (Kazan, Russia)

### Editorial Council:

**A.Yu. Anisimov**, MD, Professor (Kazan, Russia)  
**I.F. Akhtyamov**, MD, Professor (Kazan, Russia)  
**L.A. Balykova**, correspondent member of Russian Academy of Sciences, MD, Professor (Saransk, Russia)  
**N.F. Beresten'**, MD, Professor (Moscow, Russia)  
**N.V. Bolotova**, MD, Professor (Saratov, Russia)  
**N.A. Bokhan**, Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor (Tomsk, Russia)  
**A.S. Galyavich**, academician of Tatarstan Academy of Sciences, MD, Professor (Kazan, Russia)  
**L.I. Gerasimova**, MD, Professor (Cheboksary, Russia)  
**P.V. Glybochko**, MD, Professor (Moscow, Russia)  
**Yu.V. Gorbunov**, MD, Professor (Izhevsk, Russia)  
**S.A. Dvoryanskiy**, MD, Professor (Kirov, Russia)  
**V.M. Delyagin**, MD, Professor (Moscow, Russia)  
**A.V. Zhestkov**, MD, Professor (Samara, Russia)  
**V.N. Krasnozhen**, MD, Professor (Kazan, Russia)  
**N.N. Kruykov**, MD, Professor (Samara, Russia)  
**S.A. Karpishchenko**, MD, Professor (Saint Petersburg)  
**G.P. Kotelnikov**, Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor (Samara, Russia)  
**V.I. Kupayev**, MD, Professor (Samara, Russia)  
**I.V. Madyanov**, MD, Professor (Cheboksary, Russia)  
**E.R. Muldashev**, MD, Professor (Ufa, Russia)  
**A.D. Makatsaria**, correspondent member of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor (Moscow, Russia)  
**I.S. Malkov**, MD, Professor (Kazan, Russia)  
**M.K. Mikhailov**, academician of Tatarstan Academy of Sciences, MD, Professor (Kazan, Russia)  
**V.F. Prusakov**, MD, Professor (Kazan, Russia)  
**A.I. Safina**, MD, Professor (Kazan, Russia)  
**N.V. Skripchenko**, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)  
**V.M. Timerbulatov**, correspondent member of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor (Ufa, Russia)  
**V.Kh. Fazylov**, MD, Professor (Kazan, Russia)  
**R.Sh. Khasanov**, corresponding member of the RAS, MD, Professor (Kazan, Russia)  
**R.S. Fassakhov**, MD, Professor (Kazan, Russia)  
**A.P. Tsibul'kin**, MD, Professor (Kazan, Russia)  
**E.G. Sharabrin**, MD, Professor (Nizhniy Novgorod, Russia)  
**R.I. Aminov**, Senior Researcher, Ph. D. (Copenhagen, Denmark)  
**Anders Bredberg**, doctor of medicine (Malmö, Sweden)  
**Kyamal Mudafa ogly Gadzhiyev**, MD, Professor (Baku, Azerbaijan)  
**Afawi Zaid**, Doctor of medicine, Professor (Tel-Aviv, Israel)  
**G.S. Kozhakmatova**, MD, Professor (Bishkek, Kyrgyz Republic)  
**Carlos Lifschitz**, Doctor of Medicine (Buenos Aires, Argentina; Baylor, USA)  
**V.G. Maydannik**, Academician of the National Academy of medical Sciences of Ukraine, MD, Professor (Kiev, Ukraine)  
**N.A. Martusevich**, Ph.D., Associate Professor (Minsk, Belarus)  
**S.N. Navruzov**, MD, Professor (Tashkent, Uzbekistan Republic)  
**V.A. Nasyrov**, MD, Professor (Bishkek, Kyrgyz Republic)  
**G.S. Rachkauskas**, MD, Professor (Lugansk, Lugansk People's Republic)  
**N.E. Revenko**, MD, Professor (Kishinev, Republic of Moldova)  
**Igor Solomatn**, MD, Professor (Riga, Latvia)



# «ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА»

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО  
ОБРАЗОВАНИЯ ВРАЧЕЙ



# «PRACTICAL MEDICINE»

SCIENTIFIC AND PRACTICAL REVIEWED MEDICAL  
JOURNAL FOR POST-GRADUATE EDUCATION  
OF DOCTORS

## Научно-практический журнал «Практическая медицина» для последипломного образования врачей

Принимает на рассмотрение неопубликованные ранее научные статьи и дискуссионные материалы научного характера кандидатов и докторов наук, преподавателей, аспирантов и студентов старших курсов (в соавторстве).

Наименование и содержание рубрик журнала соответствует отраслям науки и группам специальностей научных работников, определенных распоряжением Минобрнауки России от 28 декабря 2018 г. № 90-р на основании рекомендаций Высшей аттестационной комиссии при Минобрнауки России (далее – ВАК) с учетом заключений профильных экспертных советов ВАК.

Согласно данного распоряжения журнал "Практическая медицина", входящий в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук (далее – Перечень), по группам научных специальностей, считаются включенными в Перечень по следующим научным специальностям и соответствующим им отраслям науки:

- 14.01.01 — Акушерство и гинекология (медицинские науки),
- 14.01.02 — Эндокринология (медицинские науки),
- 14.01.04 — Внутренние болезни (медицинские науки),
- 14.01.05 — Кардиология (медицинские науки),
- 14.01.06 — Психиатрия (медицинские науки),
- 14.01.08 — Педиатрия (медицинские науки),
- 14.01.09 — Инфекционные болезни (медицинские науки),
- 14.01.11 — Нервные болезни (медицинские науки),
- 14.01.25 — Пульмонология (медицинские науки),
- 14.01.28 — Гастроэнтерология (медицинские науки)

Журнал осуществляет научное рецензирование (одностороннее или двустороннее анонимное («слепое»)) всех поступающих в редакцию материалов с целью экспертной оценки. Все рецензенты являются признанными специалистами по тематике рецензируемых материалов. Рецензии хранятся в издательстве и редакции в течение 5 лет.

Редакция журнала направляет авторам представленных материалов копии рецензий или мотивированный отказ.

## Scientific-practical Journal «Practical Medicine» for post-graduate education of doctors

The Journal accepts for review and publication the unpublished scientific articles and debatable scientific materials of Candidates and Doctors of Sciences, lecturers, post-graduate students and students of senior grades (in co-authorship).

The names and content of the Journal rubrics correspond to branches of science and groups of specialities of academic staff, defined by the Order of the Russian Ministry of Education and Science of 28 December 2018 No. 90-r based on recommendations of Higher Attestation Commission under the Russian Ministry of Education and Science (further – HAT) taking into account the conclusions of profile HAT expert councils.

According to the said Order, the "Prakticheskaya Meditsina" (Practical Medicine") Journal, is considered to be included into the List of reviewed academic editions, in which the main scientific results of PhD and doctoral dissertations must be published (further – the List) by groups of academic specialities, in the following academic specialities and corresponding branches of science:

- 14.01.01 — Obstetrics and Gynecology (medical sciences),
- 14.01.02 — Endocrinology (medical sciences),
- 14.01.04 — Internal diseases (medical sciences),
- 14.01.05 — Cardiology (medical sciences),
- 14.01.06 — Psychiatry (medical sciences),
- 14.01.08 — Pediatrics (medical sciences),
- 14.01.09 — Infectious diseases (medical sciences),
- 14.01.11 — Nervous diseases (medical sciences),
- 14.01.25 — Pulmonology (medical sciences),
- 14.01.28 — Gastroenterology (medical sciences)

The Journal carries out scientific reviewing (single blind or double blind) of all submitted materials for their expert evaluation. All reviewers are recognized specialists in the sphere of reviewed materials. Reviews are kept in the editorial office for five years.

The Editorial Board of the Journal sends copies of reviews or motivated rejection to the authors of the submitted materials.

## ОГЛАВЛЕНИЕ КАРДИОЛОГИЯ

### ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

<b>Н.А. ЦИБУЛЬКИН, Э.Б. ФРОЛОВА, А.И. АБДРАХМАНОВА, Г.В. ТУХВАТУЛЛИНА</b> Современные проблемы патогенеза и диагностики тромбоемболии легочной артерии .....	8
<b>И.А. ПОЛЯКОВ, И.Г. ТРУХАНОВА, Д.С. ЗИНАТУЛЛИНА</b> Экстренная помощь пациентам с фибрилляцией предсердий на догоспитальном этапе: современный взгляд на проблему .....	13
<b>Е.В. ХАЗОВА, М.И. МАЛКОВА, О.В. БУЛАШОВА, В.Н. ОСЛОПОВ</b> Трудности диагностики желудочковой парасистолии в клинической практике .....	18
<b>А.М. ЧАУЛИН, Ю.В. ГРИГОРЬЕВА, Д.В. ДУПЛЯКОВ</b> Коморбидность: хроническая обструктивная болезнь легких и сердечно-сосудистые заболевания .....	26
<b>В.Н. ОСЛОПОВ, И.И. МИЛЮТИНА, О.И. МИЛЮТИНА</b> Биологический водитель ритма: возможность и методы создания .....	32
<b>А.З. ШАРАФЕЕВ, В.В. ЖАВОРОНКОВ, С.В. ЗИНЧЕНКО, А.Ф. ХАЛИРАХМАНОВ</b> Кардиоонкология – новое направление в кардиологии .....	38
<b>Ф.А. ХАБИРОВ, Э.Ф. РАХМАТУЛЛИНА, О.С. КОЧЕРГИНА</b> Кардиалгия – взгляд невролога .....	43
<b>Н.В. РЫЛОВА, А.В. ЖОЛИНСКИЙ</b> Роль витамина D в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний .....	50
<b>Р.А. ФАЙЗУЛЛИНА, К.А. САФИНА</b> Значение кишечной микробиоты при заболеваниях сердечно-сосудистой системы .....	54
<b>А.Ф. ХАЛИРАХМАНОВ, Г.Д. ГАТИЯТУЛЛИНА, Р.Ф. ГАЙФУЛЛИНА, А.А. РИЗВАНОВ, Э.И. МУХАМЕТШИНА, Б.М. ШАРАФУТДИНОВ, С.В. ЗИНЧЕНКО</b> Повреждение миокарда у пациентов с COVID 19 .....	60

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

<b>В.М. ГАЗИЗЯНОВА, О.В. БУЛАШОВА, Е.В. ХАЗОВА, В.Н. ОСЛОПОВ</b> Прогнозирование течения хронической сердечной недостаточности в ассоциации с хронической обструктивной болезнью лёгких .....	65
<b>С.В. ЛЕТЯГИНА, В.М. БАЕВ, Т.Ю. АГАФОНОВА</b> Особенности влияния комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и диуретика на гемодинамику при физической нагрузке у мужчин с артериальной гипертензией и хроническими заболеваниями вен .....	70
<b>П.Е. ОПОЛОНСКАЯ, Н.И. МАКСИМОВ, М.Ю. СМЕТАНИН</b> Влияние синдрома обструктивного апноэ сна на течение острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST после чрескожного коронарного вмешательства .....	77
<b>С.В. ПЛАХОТНИКОВА, Г.В. САНТАЛОВА, Е.С. ГАСИЛИНА, С.Е. ШОРОХОВ, А.В. ГОРБУНОВА, С.И. ЗИМНУХОВА, С.Ю. ПОЛЯКОВА</b> Прогнозирование риска нарушений функционирования сердечно-сосудистой системы у детей с синдромом тонзиллита при острых респираторных заболеваниях .....	82



<b>С.В. ХАЛИУЛЛИНА, В.А. АНОХИН, Ю.С. СОЛУЯНОВА, К.Р. ХАЛИУЛЛИНА, Г.В. ГАЛИНА, Х.С. ХАЕРТЫНОВ, Т.А. АГЛЯМОВА</b> Инфекционный эндокардит у ВИЧ-инфицированных потребителей инъекционных наркотиков.....	88
<b>А.В. ДУБОВАЯ, Ю.В. НАУМЕНКО</b> Оценка эффективности колекальциферола при комплексном лечении эссенциальной артериальной гипертензии у детей.....	93

### В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Рекомендации ESC 2019 по диагностике и лечению хронических коронарных синдромов (стабильной ИБС): обзор изменений .....	98
<b>FREDERICK A. MASOUDI</b> <b>Сердечно-сосудистые последствия пандемии COVID-19 .....</b>	100
<b>Л.М. МИРОЛЮБОВ, И.Н. НУРМЕЕВ</b> Современные возможности оперативного лечения врожденных пороков сердца у детей и наблюдение после кардиохирургических вмешательств .....	101
<b>А.И. АБДРАХМАНОВА, Н.А. ЦИБУЛЬКИН, Л.А. ГАЛИМЗЯНОВА, Ю.В. ОСЛОПОВА</b> Безболевая ишемия миокарда: методы диагностики .....	106
<b>С.Н. ИВАНОВА, С.А. ГЛАДКОВ, М.Н. БРОВКОВ</b> Внутрисосудистая Б-крупноклеточная лимфома: разные клинические маски паранеопластического синдрома .....	110

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

<b>В.В. БЛИНОВА, Е.А. ПАНТЕЛЕЕВА, А.А. МИРОНОВА, Е.С. БАЛАБАЕВА</b> Тромбоэмболия легочной артерии как осложнение постоянной электрокардиостимуляции.....	116
<b>С.Д. МАЯНСКАЯ, А.А. ГИЛЬМАНОВ, Ф.Н. РИЗАТДИНОВА, М.М. МАНГУШЕВА, Ф.Р. ГУМЕРОВ, Д.М. АМИНОВА</b> Случай инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST у молодого пациента с фокально-сегментарным гломерулонефритом .....	120
<b>Н.В. РЫЛОВА, А.А. ШАКИРОВА, А.Р. ХУСАИНОВА, Ч.Д. ХАЛИУЛЛИНА, А.А. ВОЛКОВА, Р.М. САЙФУЛЛИНА, Л.Д. ЧЕМИНАВА</b> Мукополисахаридоз I типа — синдром Гурлера.....	126



## CONTENT

# CARDIOLOGY

### LITERATURE REVIEWS

<b>N.A. TSIBULKIN, E.B. FROLOVA, A.I. ABDRAKHMANOVA, G.V. TUKHVATULLINA</b> Current issues of pathogenesis and diagnostics of pulmonary embolism.....	8
<b>I.A. POLYAKOV, I.G. TRUKHANOVA, D.S. ZINATULLINA</b> Emergency care for patients with atrial fibrillation in ambulance: a modern view on the problem .....	13
<b>E.V. KHAZOVA, M.I. MALKOVA, O.V. BULASHOVA, V.N. OSLOPOV</b> Difficulties in diagnostics of ventricular parasystole in clinical practice .....	18
<b>A.M. CHAULIN, Yu.V. GRIGORYEVA, D.V. DUPLYAKOV</b> Comorbidity: chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular diseases.....	26
<b>V.N. OSLOPOV, I.I. MILYUTINA, O.I. MILYUTINA</b> Biological pacemaker: possibility and technique of development .....	32
<b>A.Z. SHARAFEEV, V.V. ZHAVORONKOV, S.V. ZINCHENKO, A.F. KHALIRAKHMANOV</b> Cardio-oncology — a new direction in cardiology .....	38
<b>F.A. KHABIROV, E.F. RAKHMATULLINA, O.S. KOCHERGINA</b> Vertebroneurological causes of cardialgia.....	43
<b>N.V. RYLOVA, A.V. ZHOLINSKIY</b> Role of vitamin D in prophylaxis of cardiovascular diseases.....	50
<b>R.A. FAYZULLINA, K.A. SAFINA</b> Value of intestinal microbiota in cardiovascular diseases.....	54
<b>A.F. KHALIRAKHMANOV, G.D. GATUYATULLINA, R.F. GAIFULLINA, A.A. RIZVANOV, E.I. MUKHAMETSHINA, B.M. SHARAFUTDINOV, S.V. ZINCHENKO</b> Myocardial injury in patients with COVID 19 .....	60

### ORIGINAL ARTICLES

<b>V.M. GAZIZYANOVA, O.V. BULASHOVA, E.V. KHAZOVA, V.N. OSLOPOV</b> Predicting the course of chronic cardiac failure combined with chronic obstructive pulmonary disease .....	65
<b>S.V. LETYAGINA, V.M. BAEV, T.Yu. AGAFONOVA</b> Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitor combined with diuretic on hemodynamics under physical load in men with arterial hypertension and chronic venous diseases .....	70
<b>P.E. OPOLONSKAYA, N.I. MAXIMOV, M.Yu. SMETANIN</b> Obstructive sleep apnea effect on the course of acute myocardial infarction with ST segment elevation after percutaneous coronary intervention.....	77
<b>S.V. PLAKHOTNIKOVA, G.V. SANTALOVA, E.S. GASILINA, S.E. SHOROKHOV, A.V. GORBUNOVA, S.I. ZIMNUKHOVA, S.Yu. POLYAKOVA</b> Predicting the risk of cardiovascular disorders in children with tonsillitis syndrome in acute respiratory diseases.....	82



**S.V. KHALIULLINA, V.A. ANOKHIN, Yu.S. SOLUYANOVA, K.R. KHALIULLINA, G.V. GALINA, Kh.S. KHAYERTYNOV, T.A. AGLYAMOVA**  
 Infective endocarditis in HIV-infected intravenous drug users ..... 88

**A.V. DUBOVAYA, Yu.V. NAUMENKO**  
 Evaluation of cholecalciferol effectiveness in the complex treatment of essential arterial hypertension in children ..... 93

### IN AID OF A PRACTICING PHYSICIAN

ESC 2019 recommendations for diagnosing and treatment of chronic coronary syndromes (stable ischemic heart disease): review of changes ..... 98

**FREDERICK A. MASOUDI**  
**The cardiovascular effects of the pandemic COVID-19** ..... 100

**L.M. MIROLYUBOV, I.N. NURMEEV**  
 Modern opportunities for operative treatment of congenital heart defects in children and observation after cardio-surgical interventions ..... 101

**A.I. ABDRAKHMANOVA, N.A. TSIBULKIN, L.A. GALIMZYANOVA, Yu.V. OSLOPOVA**  
 Painless cardiac ischemia: diagnostic methods ..... 106

**S.N. IVANOVA, S.A. GLADKOV, M.N. BROVKOV**  
 Intravascular large B-cell lymphoma: various clinical masks of paraneoplastic syndrome ..... 110

### CLINICAL CASE

**V.V. BLINOVA, E.A. PANTELEEVA, A.A. MIRONOVA, E.S. BALABAEVA**  
 Pulmonary embolism as a complication of permanent electrocardiostimulation ..... 116

**S.D. MAYANSKAYA, A.A. GILMANOV, F.N. RIZATDINOVA, M.M. MANGUSHEVA, F.R. GUMEROV, D.M. AMINOVA**  
 A case of myocardial infarction with ST segment elevation in a young patient with focal segmental glomerulonephritis ..... 120

**N.V. RYLOVA, A.A. SHAKIROVA, A.R. KHUSAINOVA, Ch.D. KHALIULLINA, A.A. VOLKOVA, R.M. SAYFULLINA, L.D. CHEMINAVA**  
 Mucopolysaccharidosis type I — Hurler syndrome ..... 126

## КАРДИОЛОГИЯ

### ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 616.131-005.6-07

**Н.А. ЦИБУЛЬКИН<sup>1</sup>, Э.Б. ФРОЛОВА<sup>2</sup>, А.И. АБДРАХМАНОВА<sup>3</sup>, Г.В. ТУХВАТУЛЛИНА<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>Казанская государственная медицинская академия — филиал РМАНПО МЗ РФ, г. Казань

<sup>2</sup>Городская клиническая больница №7, г. Казань

<sup>3</sup>Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань

<sup>4</sup>Клинический госпиталь МСЧ МВД России по РТ, г. Казань

## Современные проблемы патогенеза и диагностики тромбоэмболии легочной артерии

#### Контактная информация:

**Цибулькин Николай Анатольевич** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры кардиологии, РЭ и ССХ

Адрес: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 36, тел. (843) 261-74-11, e-mail: kldkgma@mail.ru

**Актуальность.** Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) является одним из наиболее частых неотложных сердечно-сосудистых состояний. Главной причиной развития ТЭЛА считается тромбоз глубоких вен нижних конечностей. Одновременное наличие признаков ТЭЛА и тромбоза вен обозначается как венозная тромбоэмболия.

**Цель работы** — характеристика современных научных данных о механизмах развития ТЭЛА, ее эпидемиологии и диагностике.

**Материал и методы.** Представлен анализ современных научных данных из доступных литературных источников, посвященных эпидемиологии, патогенезу и диагностике ТЭЛА.

**Результаты.** В последнее время заметна тенденция к снижению летальности от ТЭЛА, однако это связывают с повышением числа выявляемых субклинических случаев заболевания по данным высокотехнологичных диагностических методов. Примерно треть пациентов с венозной тромбоэмболией поступает с признаками эмболии легочной артерии, а две трети имеют симптомы венозного тромбоза. Все больше данных указывает на то, что венозный тромбоз является не единственной причиной ТЭЛА. Около двух третей пациентов с венозным тромбозом не имеют данных за перенесенную ТЭЛА, и примерно треть больных с ТЭЛА не имеют признаков или анамнеза венозного тромбоза. Альтернативными факторами развития ТЭЛА могут быть гормональные контрацептивы, химиотерапевтические препараты, антифосфолипидный синдром, врожденные тромбофилии, транзиторные гиперкоагуляционные состояния, серповидно-клеточная анемия, системные васкулиты.

**Заключение.** Тяжелые случаи ТЭЛА вероятно связаны с венозным тромбозом, тогда как малосимптомные или субклинические варианты, возможно, могут иметь и другие механизмы развития.

**Ключевые слова:** тромбоэмболия легочной артерии, патофизиология, диагностика.

(Для цитирования: Цибулькин Н.А., Фролова Э.Б., Абдрахманова А.И., Тухватуллина Г.В. Современные проблемы патогенеза и диагностики тромбоэмболии легочной артерии. Практическая медицина. 2020. Том 18, № 1, С. 8-12)

DOI: 10.32000/2072-1757-2020-1-8-12

**N.A. TSIBULKIN<sup>1</sup>, E.B. FROLOVA<sup>2</sup>, A.I. ABDRAKHMANOVA<sup>3</sup>, G.V. TUKHVATULLINA<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>Kazan State Medical Academy — Branch Campus of RMACPE MH Russia, Kazan

<sup>2</sup>Municipal Clinical Hospital №7, Kazan

<sup>3</sup>Kazan (Volga region) Federal University, Kazan

<sup>4</sup>Clinical Hospital of Medical Unit of the Ministry of Internal Affairs of Russia in the Republic of Tatarstan, Kazan

## Current issues of pathogenesis and diagnostics of pulmonary embolism

#### Contact:

**Tsibulkin N.A.** — PhD (medicine), Associate Professor of the Department of Cardiology, Roentgenendovascular and Cardiovascular Surgery

Address: 36 Butlerov Str., Kazan, Russian Federation, 420012, tel. (843) 261-74-11, e-mail: kldkgma@mail.ru



**Relevance.** *Pulmonary embolism (PE) is a frequent urgent cardiovascular conditions. The main cause of PE is thrombosis of deep veins of lower limbs. Simultaneous presence of PE and venous thrombosis is known as venous thromboembolism.*

**Objective** — *to characterize the modern scientific data on PE development mechanisms, epidemiology and diagnostics.*

**Material and methods.** *Analysis of modern scientific data from available literary sources devoted to epidemiology, pathogenesis and diagnostics of PE.*

**Results.** *There is trend to reduction of PE fatality, but this is attributed to increase in subclinical cases detected by high-tech diagnostic methods. About one third of patients with venous thromboembolism come with signs of PE, while two thirds have symptoms of venous thrombosis. Data indicate that venous thrombosis is not the only cause of PE. About two thirds of patients with venous thrombosis have no data for PE, and about one third of patients with PE have no signs of venous thrombosis. Alternative factors for PE development may be hormonal contraceptives, chemotherapeutic drugs, antiphospholipid syndrome, congenital thrombophilia, transient hypercoagulate states, sickle cell anemia, and systemic vasculitis.*

**Conclusion.** *Severe cases of PE are likely associated with venous thrombosis, whereas low-symptom or subclinical variants may have other mechanisms.*

**Key words:** *pulmonary embolism, pathophysiology, diagnostics.*

**(For citation:** Tsibulkin N.A., Frolova E.B., Abdrakhmanova A.I., Tukhvatullina G.V. Current issues of pathogenesis and diagnostics of pulmonary embolism. Practical medicine. 2020. Vol. 18, №1, P. 8-12)

### Вопросы эпидемиологии

Одним из наиболее частых неотложных сердечно-сосудистых состояний, занимающих по частоте третье место после инфаркта миокарда и мозгового инсульта, является тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА). Основной причиной развития ТЭЛА считается наличие тромбоза глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей. Клиническая ситуация, при которой наличие ТГВ приводит к развитию ТЭЛА, обозначается как венозная тромбоэмболия (ВТЭ). Несмотря на преобладающее значение ТГВ нижних конечностей в этиологии ТЭЛА, эмбологенный тромбоз может быть в венах таза, верхних конечностей или другой локализации.

В индустриальных странах ТЭЛА встречается в 1-2 случаях на 1000 человек населения. Примерно тот же показатель заболеваемости характерен для ТГВ [1]. Летальность при ТЭЛА во многом зависит от диаметра эмболизированной ветви легочной артерии, тяжести клинических симптомов и объема доступной медицинской помощи. В среднем, число летальных случаев, связанных с ТЭЛА, составляет в пределах 0,5% от общей летальности в популяции [2]. Данные о доле летальных случаев среди пациентов с диагнозом ТЭЛА противоречивы. Внутрибольничная летальность при средней госпитализации 9 дней составляет от 8 до 12%, тогда как общая летальность, связанная с ТЭЛА, оценивается в диапазоне 2-3% [3, 4].

Характер летальных случаев при ТЭЛА распределяется следующим образом. В одной трети случаев имеет место внезапная смерть, так что лечебные мероприятия либо не бывают выполнены, либо не успевают произвести терапевтический эффект. Более чем в половине случаев ранней летальности диагноз ТЭЛА ставится *postmortem*, и лишь в 7% диагнозы успевали установить при жизни пациента [5]. Это может быть связано как с быстрым ухудшением состояния больного, так и с длительным ожиданием результатов диагностических методов.

Эпидемиологические наблюдения указывают на тенденцию к снижению летальности от острой ТЭЛА. Вместе с тем, общая частота случаев данного заболевания с каждым годом увеличивается, так что фактическое число умерших пациентов скорее всего сколько-нибудь значительно сокращаться не будет [6, 7].

Более того, с учетом факторов риска, к которым относятся сердечно-сосудистые заболевания, метаболический синдром, протезирование суставов нижних конечностей и онкологические заболевания, число случаев ТЭЛА не может иметь обоснованных причин для снижения. Вероятнее всего, главной причиной повышения формальных цифр заболеваемости ТЭЛА является не столько увеличение числа ее эпизодов, сколько повышение их выявляемости при использовании более современного диагностического оборудования, в частности, РКТ ангиографии [8].

### Вопросы патогенеза

Несмотря на объединение нозологических форм ТЭЛА и ТГВ под одним диагнозом «венозной тромбоэмболии», госпитализация и учет этих пациентов проводится в зависимости от направительного клинического диагноза и доминирующих симптомов. Таким образом, на практике пациенты с ВТЭ подразделяются на две неравные группы. Примерно одна треть пациентов представлена клиникой ТЭЛА с сопутствующим ТГВ, который выявляется в процессе стационарного обследования. Еще две трети пациентов с ВТЭ представлены клинической картиной ТГВ, но в анамнезе или по данным инструментальных исследований у них выявляются признаки перенесенной ТЭЛА [9].

Вместе с тем, становится все более очевидным, что ТГВ является не единственной причиной ТЭЛА. Около двух третей пациентов с проксимальной, наиболее эмбологенной, локализацией ТГВ нижних конечностей, не имеют данных, подтверждающих перенесенную ТЭЛА. Аналогично, около трети больных с клиникой ТЭЛА не имеют признаков ТГВ [10, 11]. Иначе говоря, треть случаев ТЭЛА не связана с венозным тромбозом. Тяжелые случаи ТЭЛА, вероятно, в большинстве случаев определяются наличием ТГВ, тогда как малосимптомные или субклинические случаи могут иметь также и другую этиологию.

Такая разнородность подтверждается и тем, что данные по летальности и частоте рецидивов при ТЭЛА и ТГВ различны. При ТЭЛА выше как летальность, так и частота рецидивов. Иначе говоря, ТГВ может быть единичным эпизодом, поддающимся лечению и не имеющим дальнейших последствий.



Напротив, более высокая частота рецидивов ТЭЛА указывает на то, что успешное лечение одного эпизода легочной тромбоэмболии зачастую не удаляет ее этиологический фактор, причину ее возникновения, которая часто проявляет себя в дальнейшем в виде повторных эпизодов ТЭЛА. В случаях сочетания ТЭЛА с ТГВ, риск рецидива ТЭЛА может быть устранен инвазивными методами, то в случаях ТЭЛА без ТГВ, а это каждый третий пациент, этиологический фактор остается неизвестен и целенаправленное воздействие на него оказывается невозможным.

Факторы риска развития ВТЭ хорошо известны [12]. Наиболее значимыми из них являются травматические состояния нижних конечностей, крупные абдоминальные операции или повреждения спинного мозга. Они повышают вероятность развития ТГВ более чем десятикратно. В них можно выделить два этиологических фактора: длительная иммобилизация (выраженный венозный стаз) или кратковременный массивный выброс тканевого тромбопластина при повреждениях мягких тканей, т.е. состоянии гиперкоагуляции.

Промежуточный риск создают такие факторы как долговременная катетеризация центральных вен, гормональные препараты, онкологические заболевания, транзиторные нарушения свертывающей системы в виде гиперкоагуляции, послеродовой период, инсульты с нарушением двигательных функций. Ведущими патогенетическими механизмами здесь могут выступать: гиподинамия (умеренный венозный стаз), постоянное поступление в кровь тканевого тромбопластина, наличие эндогенных активаторов гемостаза.

Менее чем двукратный, но клинически значимый, риск представляют такие факторы как небольшие абдоминальные операции, беременность, варикозная болезнь. Имеют значение факторы конституции и образа жизни: избыточный вес, преклонный возраст (частота ТЭЛА с возрастом нарастает почти линейно), а также сидячее положение в транспорте дольше 8 часов и постельный режим дольше трех дней. Обратим внимание, что перечисленные состояния заявляются как факторы риска не собственно ТЭЛА, а именно ВТЭ, т.е. в сочетании с ТГВ. Иначе говоря, речь идет о причинах формирования тромбов в венах, а не о механизмах тромбоза легочной артерии.

Вместе с тем, существуют потенциальные факторы развития ТЭЛА, не связанные с венозным застоем, который по своему эффекту аналогичен ТГВ. К таковым относятся: прием гормональных контрацептивов, лечение химиотерапевтическими препаратами, антифосфолипидный синдром, врожденные тромбофилии и транзиторные гиперкоагуляционные состояния, серповидно-клеточная анемия, системные васкулиты и, возможно, волчаночный синдром [13-15].

Среди васкулитов наибольшая частота вовлечения легочных сосудов характерна для болезни Бехчета, артериита Такаясу и гигантоклеточного артериита. Этиология этих заболеваний неизвестна, но все они имеют иммуно-воспалительное происхождение и системный характер. Менее частыми поражения в бассейне легочной артерии бывают при грануломатозе Вегенера (грануломатоз с полиангиитом), при синдроме Чарга-Стросса (эозинофильный грануломатоз с полиангиитом) и микроскопическом полиангиите [16]. Эти заболевания ассоциированы с анти-нейтрофильными цитоплаз-

матическими антителами. Наличие циркулирующих иммунных комплексов допускает их провоцирующий эффект на тромбообразование *in situ*, в том числе и в мелких ветвях легочной артерии. Аналогичный механизм вероятен и при антифосфолипидном синдроме.

Помимо аутоиммунных механизмов, для перечисленных состояний характерна воспалительная активация эндотелия, которая, наряду с реализацией экссудативной фазы воспаления, может вызывать активацию и локальную агрегацию тромбоцитов с формированием тромбоза. Можно предположить, что малосимптомность таких эпизодов ТЭЛА связана с тем, что тромбоцитарные тромбы с ограниченным содержанием фибрина создают окклюзии именно в мелких, субсегментарных ветвях легочной артерии [17]. В то же время, не исключено, что они, создав первоначальную клиническую картину, исчезают в процессе спонтанного тромболизиса или смещаются в более дистальные отделы артериального русла, где их клиническое значение будет еще меньше, а инструментальная диагностика затруднена.

Механизм влияния гормональных препаратов и химиотерапии на риск развития ТЭЛА не вполне ясен. Возможно, что в случае химиотерапии он отчасти связан с наличием основного онкологического заболевания. Прием гормональных контрацептивов также связан скорее с развитием хронической легочной гипертензии (ЛГ) нежели острых эпизодов ТЭЛА, хотя ЛГ может быть следствием рецидивирующей субклинической ТЭЛА. Кроме того, гормональная терапия может приводить к сдвигам в активности свертывающей системы, вызывая состояния гиперкоагуляции.

### Вопросы диагностики

Клиника ТЭЛА при ТГВ описана достаточно хорошо. Типичным является острое начало заболевания в виде признаков острой дыхательной недостаточности в виде выраженной одышки и диффузного цианоза, а также признаков острой сердечно-сосудистой недостаточности, которая развивается вследствие снижения объема кровотока и проявляется в виде гипотонии до степени шока и критического снижения перфузии периферических органов. Тахикардия в сочетании с гипотонией дает высокие значения шокового индекса. Максимально тяжелым клиническим проявлением ТЭЛА является внезапная смерть, причинами которой может быть рефлекторная остановка сердца или остановка кровообращения вследствие механической окклюзии крупной ветви легочной артерии.

«Золотым стандартом» диагностики ТЭЛА считается РКТ ангиография, тогда как сцинтиграфия легких имеет значение для выявления массивных эмболий [18]. Диагностическим тестом, способным подтвердить активное тромбообразование, является определение сывороточной концентрации D-димера. Возможно, что повышение D-димера в случаях, клинически схожих с ТЭЛА, но не подтвержденных на РКТ ангиографии, является не ложноположительным, а отражает реальный процесс текущего или недавнего фибринолиза в дистальных отделах легочной артерии. Также, D-димер часто заявляется диагностическим признаком венозной тромбоэмболии в целом, а не конкретно ТЭЛА. Можно предположить, что при ВТЭ повышение D-димера может быть следствием скорее массивного ТГВ, нежели самой ТЭЛА, при которой тромбоз чаще всего



небольшой и локальный. Однако, наблюдения нашей группы показали, что у пациентов с ТЭЛА без клинических и инструментальных признаков ТГВ уровень D-димера при норме до 250 мкг/л был повышен более 800 мкг/л во всех случаях.

Большое практическое значение в настоящее время придается субклиническому и малосимптомному течению, при котором РКТ ангиография является основным диагностическим инструментом. Практически важным является вопрос о целесообразности использования дорогостоящих диагностических методов типа РКТ для выявления состояний, не являющихся по сути жизнеугрожающими [19]. Также высказывается опасение, что использование высокоточных технологий может привести к повышению числа случаев ТЭЛА, что вызовет искусственное занижение показателей летальности и тем самым снизит актуальность данной патологии в практическом здравоохранении [20]. Такие сомнения вряд ли обоснованы, т.к. современные диагностические методы, например высокочувствительные тесты на сердечные тропонины, широко внедряются в кардиологическую практику, хотя и ставят под вопрос само понятие клинического инфаркта миокарда [21].

В качестве сложности диагностики ТЭЛА указывается низкая специфичность клинических симптомов, таких как тахипноэ, тахикардия и болевые ощущения в грудной клетке. Однако, проблема не в низкой специфичности самих симптомов, а в их недостаточной выраженности во многих случаях: специфичность этих признаков является низкой в связи с их стертостью, что снижает их диагностическую ценность. Кроме того, спорной является попытка диагностики ТЭЛА по признакам ТГВ. В описаниях клиники ТЭЛА зачастую наблюдается смешение симптомов эмболии в бассейне легочной артерии и тромбоза в бассейне вен нижних конечностей. Хотя эти признаки и могут выявляться параллельно, они диагностируют разные состояния.

Выраженность и типичность клинических признаков ТЭЛА актуальна еще и потому, что с ними связаны показания к проведению более точной инструментальной диагностики. В данном случае имеет место определенное противоречие. Если клинические признаки типичны, то тем самым повышается пре-тестовая вероятность искомого диагноза. Если же результат подтверждающих исследований оказывается предсказуемым, то это ставит под вопрос необходимость их проведения. Однако, даже в группе пациентов с максимальной пре-тестовой вероятностью ТЭЛА, частота подтверждения диагноза на РКТ ангиографии составляла, в зависимости от используемых шкал, от 30 до 60% [22]. Таким образом, задачей высокотехнологичных методов ставится не исключение диагноза, а его подтверждение — но это достижимо только среди лиц с высокой пре-тестовой вероятностью. В противном случае, использование высокотехнологичных методов признается нерациональным — в группе с низкой пре-тестовой вероятностью диагноз ТЭЛА подтверждается лишь в 5% случаев [23].

Фактически, исключение диагноза ТЭЛА требуется проводить максимально без применения высокотехнологичного оборудования, т.е. на «пре-тестовом» этапе. Но в таком случае отказ от верификации предполагаемой ТЭЛА на РКТ ангиографии означает не только сокращение числа диагностических исследований, но и априорный отказ от диагноза ТЭЛА, а значит и от лечения данной

клинической ситуации как ТЭЛА, т.к. профильное лечение проводится после верификации ТЭЛА на РКТ ангиографии [24]. Что же делать с пятью процентами пациентов, которым при применении оптимизирующего алгоритма не будет проведена РКТ ангиография, но у которых есть ТЭЛА? Их особенность лишь в том, что диагностические признаки оказались недостаточно типичны, а клинические симптомы недостаточно тяжелы. Может быть, отсутствие диагноза и лечения не имеет для них существенного значения?

Проблема в том, что ТЭЛА имеет тенденцию к рецидивам, и одним из самых значимых факторов риска ТЭЛА является ее наличие в анамнезе. Факт перенесенной ТЭЛА является основанием для назначения профилактического лечения. Значение РКТ ангиографии для таких пациентов не в том, что они получат терапию в момент госпитализации. Тем более, что отсутствие тяжелого клинического состояния указывает на небольшой потенциальный эффект от такой терапии. Значение диагностики ТЭЛА у таких больных состоим в возможности существенного улучшения их долгосрочного прогноза путем назначением профилактической терапии. Если оптимизирующие алгоритмы не предполагают проведения подтверждающего исследования, то является ли целесообразным назначение профилактического лечения без подтверждения диагноза? Если да, то какие дополнительные признаки могут быть использованы для повышения вероятности обоснованного применения профилактической терапии у таких пациентов? Данные вопросы требуют решения.

### Заключение

Несмотря на общепризнанную связь ТЭЛА с ТГВ нижних или верхних конечностей и области таза, подчеркнутую самим термином «венозная тромбоземболия», ряд случаев ТЭЛА очевидно имеет альтернативное происхождение. Практическая значимость случаев ТЭЛА, не связанных с ТГВ, подтверждается тем, что более чем в 60% аутопсий обнаруживаются признаки небольших тромбозов в бассейне легочной артерии [25]. Кроме того, около 10% эпизодов ТЭЛА возникают вследствие изолированного тромбоза в правых камерах без признаков ТГВ [26].

Можно предположить, что клинически тяжелые, скоротечные случаи ТЭЛА с высокими цифрами летальности и диагностикой *postmortem* действительно связаны, главным образом, с манифестным ТГВ или визуализируемым тромбозом правых камер сердца. Напротив, субклинические и малосимптомные случаи, диагностируемые главным образом по данным компьютерной ангиографии и демонстрирующие минимальные показатели летальности, могут иметь альтернативное происхождение, не связанное с ТГВ.

### Цибулькин Н.А.

<https://orcid.org/0000-0002-1343-0478>

### Фролова Э.Б.

<https://orcid.org/0000-0002-4653-1734>

### Абдрахманова А.И.

<https://orcid.org/0000-0003-0769-3682>

### Тухватуллина Г.В.

<https://orcid.org/0000-0002-7949-0457>

### ЛИТЕРАТУРА

1. Wendelboe A., Raskob G. Global burden of thrombosis: epidemiologic aspects // *Circ. Res.* — 2016. — 118. — P. 1340-1347.



2. Office for National Statistics. Deaths registered in England and Wales: 2018. — London: Office for National Statistics, 2019. <https://www.ons.gov.uk> [03.03.2020].
3. Park B., Messina L., Dargon P., et al. Recent trends in clinical outcomes and resource utilization for pulmonary embolism in the United States: findings from the nationwide inpatient sample // *Chest*. — 2009 Oct. — 136 (4). — P. 983-990.
4. De Miguel-Díez J., Jiménez-García R., Jiménez D., et al. Trends in hospital admissions for pulmonary embolism in Spain from 2002 to 2011 // *Eur. Respir. J.* — 2014 Oct. — 44 (4). — P. 942-950.
5. Cohen A., Agnelli G., Anderson F., et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality // *Thromb Haemost.* — 2007. — 98. — P. 756-764.
6. Keller K., Hohohm L., Ebner M., et al. Trends in thrombolytic treatment and outcomes of acute pulmonary embolism in Germany // *Eur. Heart J.* — 2020. — 41. — P. 522-529.
7. Lehnert P., Lange T., Moller C., et al. Acute pulmonary embolism in a national Danish cohort: increasing incidence and decreasing mortality // *Thromb Haemost.* — 2018. — 118. — P. 539-546.
8. Schattner A. Computed Tomographic Pulmonary Angiography to Diagnose Acute Pulmonary Embolism: The Good, the Bad, and the Ugly: Comment on «The Prevalence of Clinically Relevant Incidental Findings on Chest Computed Tomographic Angiograms Ordered to Diagnose Pulmonary Embolism» // *Arch. Intern. Med.* — 2009. — 169 (21). — P. 1966-1968.
9. White R. The epidemiology of venous thromboembolism // *Circulation*. — 2003. — 107 (23 suppl 1). — P. 14-18.
10. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism // *Circulation*. — 2003. — 107 (23 suppl 1). — P. 122-130.
11. Moser K., Fedullo P., Litte John J., Crawford R. Frequent asymptomatic pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis // *JAMA*. — 1994. — 271 (3). — P. 223-225.
12. Anderson F. Jr, Spencer F. Risk factors for venous thromboembolism // *Circulation*. — 2003. — 107 (23 suppl 1). — P. 110.
13. Eckardt P., Raez L., Restrepo A., Temple J. Pulmonary Bone Marrow Embolism in Sickle Cell Disease // *South Med. J.* — 1999. — 92 (2). — P. 245-247.
14. Castro O. Systemic Fat Embolism and Pulmonary Hypertension in Sickle Cell Disease // *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* — 1996. — 10 (6). — P. 1289-1303.
15. Thickett D., Richter A., Nathani N., et al. Pulmonary manifestations of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-positive vasculitis // *Rheumatology (Oxford)*. — 2006. — 45. — P. 261-268.
16. Jennette J., Falk R., Bacon P., et al. 2012 revised international Chapel Hill consensus conference nomenclature of vasculitides // *Arthritis Rheum.* — 2013. — 65. — P. 1-11.
17. Carrier M., Righini M., Wells P.S., et al. Subsegmental pulmonary embolism diagnosed by computed tomography: incidence and clinical implications. A systematic review and meta-analysis of the management outcome studies // *J. Thromb Haemost.* — 2010. — 8. — P. 1716-1722.
18. Patel S., Kazerooni E., Cascade P. Pulmonary embolism: optimization of small pulmonary artery visualization at multi-detector row CT // *Radiology*. — 2003. — 227. — P. 455-460.
19. Newman D., Schriger D. Rethinking testing for pulmonary embolism: less is more // *Ann Emerg. Med.* — 2011. — 57 (6). — P. 622-627.
20. Wiener R., Schwartz L., Woloshin S. Time trends in pulmonary embolism in the United States: evidence of overdiagnosis // *Arch. Intern. Med.* — 2011. — 171. — P. 831-837.
21. Galli C., Lippi G. High-sensitivity cardiac troponin testing in routine practice: economic and organizational advantages // *Ann. Transl. Med.* — 2016. — 4 (13). — P. 257. doi:10.21037/atm.2016.07.04.
22. Ceriani E., Combesure C., Le Gal G., et al. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis // *J. Thromb. Haemost.* — 2010. — 8. — P. 957-970.
23. Righini M., Robert-Ebadi H., Le Gal G. Diagnosis of acute pulmonary embolism // *J. Thromb. Haemost.* — 2017. — 15. — P. 1251-1261.
24. Konstantinides S., Meyer G., Becattini C., et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS) // *European Heart Journal*. — 2020. — 41. — P. 543-603.
25. Kumar P., Clark M. *Clinical Medicine*, 6th ed. Elsevier Saunders, 2005. — 1508 p., 844.
26. Sengodan P., Grewal H., Gandhi S. Invasive hepatocellular carcinoma with recurrent pulmonary embolism: use of AngioVac cannula thrombectomy device for mechanical aspiration // *J. Invasive Cardiol.* — 2014. — 26 (7). — P. E100-E103.

## НОВОЕ В МЕДИЦИНЕ. ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ



### КАРДИОЛОГИ ДОКАЗАЛИ ОПАСНОСТЬ АКТИВНОГО ПОТРЕБЛЕНИЯ БЕЛКА

Высокобелковые диеты помогают снизить вес и нарастить мышечную массу, но они могут способствовать накоплению отложений в сосудах, предупреждают сотрудники Медицинской школы Вашингтонского университета. Как отмечает *Medical Express*, белковая диета связана с образованием нестабильных отложений, чаще всего вызывающих опасные блокады артерий. Исследователи изучали мышей, питавшихся рационом с высоким содержанием жиров, чтобы преднамеренно вызывать

атеросклероз (образование бляшек в артериях). Также рацион некоторых животных отличался высоким содержанием белка (15-46% от общей калорийности рациона). У мышей на диете с высоким содержанием жира и высоким содержанием белка развился более выраженный атеросклероз - примерно на 30% больше бляшек в артериях.

Специалисты связывают выявленный эффект с иммунными клетками - макрофагами. Обычно они очищают сосуды от отложений. Но если такие клетки погибают, ситуация лишь усугубляется. Как показал анализ, у животных на белковой диете отложения в артериях были настоящим кладбищем макрофагов. Их часто находили в самом центре бляшек, что делало отложения нестабильными.

Пищевой белок расщепляется на аминокислоты. И избыток аминокислот активирует белок в макрофагах, называемый mTOR. Он ориентирует клетку на рост, а не на выполнение функции очистки артерий. При этом запускается процесс, приводящий к смерти макрофагов. Некоторые аминокислоты, особенно лейцин и аргинин, активно "включают" mTOR.





УДК 616.12-008.313.2-08-039.74

**И.А. ПОЛЯКОВ, И.Г. ТРУХАНОВА, Д.С. ЗИНАТУЛЛИНА**

Самарский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Самара

## Экстренная помощь пациентам с фибрилляцией предсердий на догоспитальном этапе: современный взгляд на проблему

### Контактная информация:

**Поляков Игорь Алексеевич** — аспирант кафедры анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи ИПО

**Адрес:** 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, **тел.** +7-927-763-72-77, **e-mail:** igo71807805@yandex.ru

**Цель работы.** Анализ современной литературы об оказании экстренной помощи пациентам с фибрилляцией предсердий на догоспитальном этапе.

**Материал и методы.** Проведен анализ современных публикаций, посвященных оказанию экстренной помощи пациентам с фибрилляцией предсердий на догоспитальном этапе в электронных базах данных (PubMed, eLibrary и др.)

**Результаты.** Проведен анализ современной литературы по данной тематике, подробно изучены вопросы организации и оказания экстренной помощи на догоспитальном этапе. Фибрилляция предсердий является одним из самых распространенных нарушений ритма и составляет в среднем 70% от общего количества. Вызов бригады скорой медицинской помощи чаще всего является первым медицинским контактом у данных пациентов, и ее тактика оказывает значительное влияние на дальнейшее ведение пациента.

**Выводы.** Несмотря на большое количество накопленного опыта в области фибрилляции предсердий на госпитальном этапе, остается окончательно нерешенным вопрос о возможности его экстраполирования на оказание помощи в условиях скорой медицинской помощи. Современные рекомендации не дают исчерпывающего понимания экстренной помощи у пациентов с тяжелыми пароксизмами фибрилляции предсердий. Нет четких критериев, регламентирующих тактику на догоспитальном этапе: от первого контакта со службой до его передачи на следующий этап.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, скорая медицинская помощь, догоспитальный этап, экстренная помощь.

(Для цитирования: Поляков И.А., Труханова И.Г., Зинатуллина Д.С. Экстренная помощь пациентам с фибрилляцией предсердий на догоспитальном этапе: современный взгляд на проблему. Практическая медицина. 2020. Том 18, № 1, С. 13-17) DOI: 10.32000/2072-1757-2020-1-13-17

**I.A. POLYAKOV, I.G. TRUKHANOVA, D.S. ZINATULLINA**

Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Samara

## Emergency care for patients with atrial fibrillation in ambulance: a modern view on the problem

### Contact:

**Polyakov I.A.** — post-graduate student of the Department of Anesthesiology, Resuscitation and Emergency Medical Aid

**Address:** 89 Chapaevskaya Str., Samara, Russian Federation, 443099, **tel.** +7-927-763-72-77, **e-mail:** igo71807805@yandex.ru

**Objective.** To analyze current literature on emergency care of patients with atrial fibrillation (AF) in ambulance.

**Material and methods.** The analysis of current publications was carried out concerning the emergency care of patients with atrial fibrillation in ambulance (PubMed, eLibrary, etc.)

**Results.** The current thematic sources were analyzed, the problems of organization and emergency care in ambulance were studied in detail. AF is known to be one of the most common cardiac arrhythmias constituting about 70% of their total amount. Emergency call is often the first medical contact for these patients, and ambulance tactic significantly impacts their further management.

**Conclusions.** Despite a large accumulated experience about AF at hospital stage, the way of further using this information for emergency help in ambulance is still uncertain. Current guidelines do not provide full understanding of the emergency care of patients with severe paroxysms of AF. There are no criteria of regulating tactics at the pre-hospital stage: from a patient's first contact with medical service to transferring them to the next stage.

**Key words:** atrial fibrillation, ambulance, pre-hospital stage, emergency care.

(For citation: Polyakov I.A., Trukhanova I.G., Zinatullina D.S. Emergency care for patients with atrial fibrillation in ambulance: a modern view on the problem. Practical medicine. 2020. Vol. 18, №1, P. 13-17)



ФП — несогласованное возбуждение отдельных волокон предсердий с частотой 350–600 в минуту, которое сопровождается выпадением механической систолы предсердий и приводит к неправильному и, как правило, частому ритму желудочков [1, 2, 3, 4].

Фибрилляция предсердий (ФП) является распространенным заболеванием сердечно-сосудистой системы. В 2010 году во всем мире было выявлено 33,5 млн пациентов, из них 20,9 млн мужчин и 12,6 млн женщин. Эти значения на тот момент соответствовали 4,5% всего населения Земли, тенденций к их снижению не намечается, а по данным некоторых прогностических исследований должно возрасти в ближайшие десятилетия [5,6,7]. Заболеваемость фибрилляцией предсердий в Европе составляет 0,21-0,41 случаев на 1000 человек в год [7]. В Российской Федерации распространенность фибрилляции предсердий за 2010-2017 годы увеличилась на 44% [8]. Согласно данным литературы, в городах России, где проводились эпидемиологические исследования, фибрилляция предсердий составляет более 70% всех нарушений ритма [9, 10, 11, 12]. По данным Самарской СМП, количество вызовов к пациентам с фибрилляцией предсердий за период 2013-2019 увеличилось на 22%.

Наибольшее количество пациентов с ФП начинают контакты с системой здравоохранения с вызова скорой медицинской помощи [2]. Установление диагноза ФП до того, как разовьется первое осложнение, является общепризнанным приоритетом. Кроме того, несвоевременное восстановление ритма или частоты сердечных сокращений ведет к ремоделированию миокарда и развитию тахикардической кардиомиопатии, а электрическая нестабильность миокарда увеличивает риск внезапной сердечной смерти [13, 14, 15]. Именно поэтому ранняя диагностика и неотложная помощь у пациентов с фибрилляцией предсердий на догоспитальном этапе является крайне важной задачей. Более 70 % пациентов с фибрилляцией предсердий в течение года обращаются в СМП неоднократно [9]. От 10 до 40% пациентов с ФП госпитализируется в экстренном порядке, что составляют 1/3 среди всех госпитализаций по поводу нарушений ритма сердца. Основные причины госпитализаций — острый коронарный синдром (ОКС), декомпенсация сердечной недостаточности, тромбоэмболические осложнения и неотложное лечение аритмии [3, 9]. Есть также группа пациентов с ФП, которая никогда не госпитализируется в стационар и получает медицинскую помощь только на догоспитальном этапе, включая поликлиническую службу и скорую медицинскую помощь [16].

#### Тактика на догоспитальном этапе

Первый медицинский работник, который контактирует с пациентом в экстренной или неотложной ситуации — это диспетчер по приему вызовов оперативного отдела станции скорой медицинской помощи. Перед ним стоит задача, не теряя лишнего времени, при помощи специальных алгоритмов максимально точно определить повод к вызову и его срочность. Необходимо выяснить жалобы, время их возникновения и длительность, прямые и косвенные признаки тяжести состояния (низкое артериальное давление, нарушения сознания, холодный пот, сопутствующая патология и т. д.). Все эти действия позволят диспетчеру направления выбрать бригаду необходимого профиля. Недостаточное внимание к этим вопросам (отсутствие

адаптированных вопросников, недостаточная подготовка диспетчеров) ведет к потере времени и непрофильному использованию специализированных бригад [16].

На догоспитальном этапе диагноз выставляется на основании жалоб, анамнеза, данных физикального осмотра и электрокардиографии. Рекомендуется изучить имеющуюся у пациента медицинскую документацию (амбулаторную карту, выписные эпикризы от предыдущих стационарных лечений, ранее снятые электрокардиограммы). Для повышения точности диагностики в сложных случаях следует использовать возможности «третьего мнения», например, передача бригадой электрокардиограммы старшему врачу оперативного отдела при наличии аппаратуры для дистанционной передачи ЭКГ [18]. Неотложная помощь включает в себя лечебные мероприятия, направленные на улучшение прогноза (антикоагулянтная терапия, коррекция сердечно-сосудистой патологии), и мероприятия, направленные на облегчение симптомов (контроль частоты и ритма) [2]. И то и другое необходимо начинать с догоспитального этапа.

После установления предварительного диагноза «фибрилляция предсердий» и ее формы необходимо выбрать одну из двух стратегий: контроль ритма (rhythm control) или контроль ЧСС (rate control). Выбор стратегии на догоспитальном этапе зависит от множества факторов, таких как форма фибрилляции предсердий, длительность пароксизма при соответствующей форме, наличие критериев тяжести пароксизма (нестабильная гемодинамика, признаки ишемии миокарда, острая сердечная недостаточность и др.). Также необходимо учитывать соотношение безопасности и пользы восстановления ритма на догоспитальном этапе [4].

Показания для восстановления синусового ритма на догоспитальном этапе [4,19].

1. Пароксизм фибрилляции предсердий менее 48 часов.

2. Пароксизм фибрилляции предсердий более 48 часов в совокупности с одним из следующих состояний:

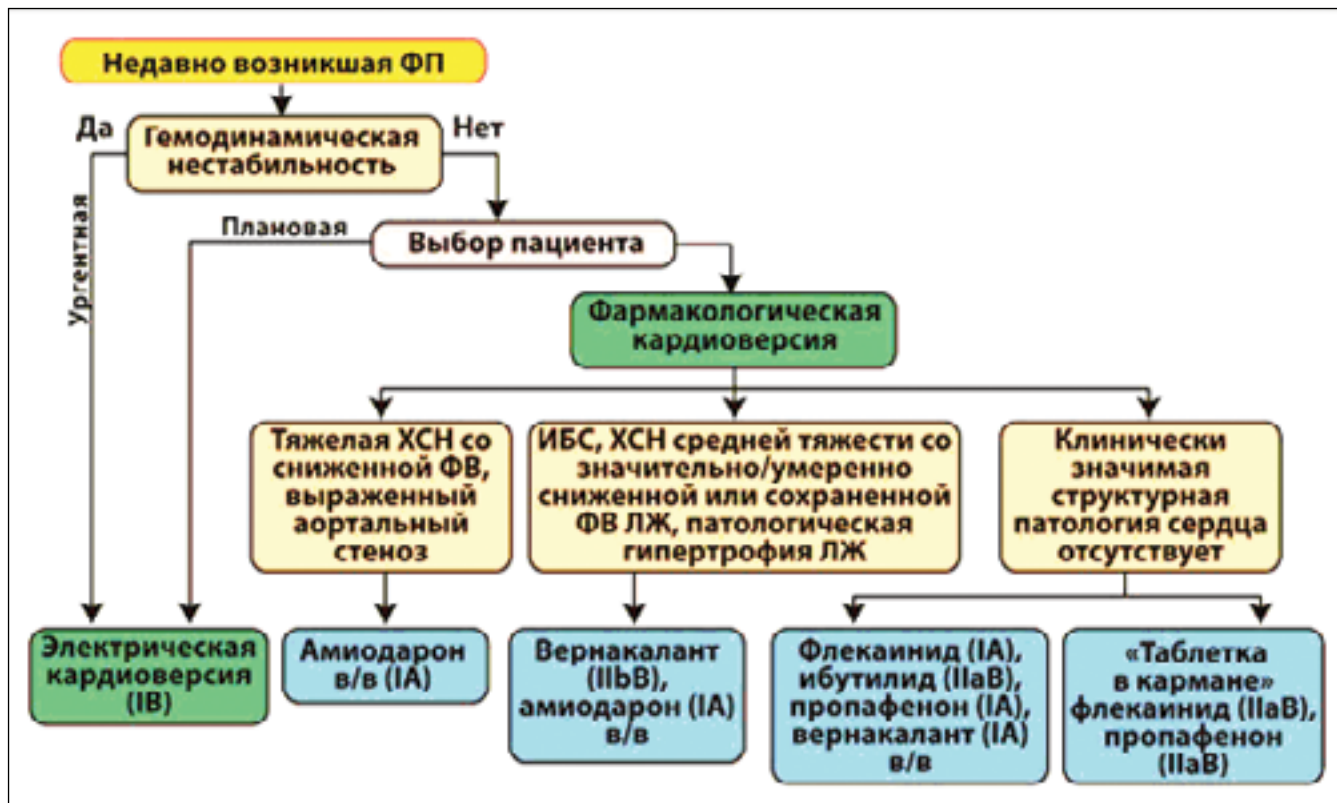
- ЧСС более 250 в минуту;
- острая сердечная недостаточность;
- артериальная гипотензия на фоне тахикардии;
- признаками ишемии миокарда (боли в сердце ишемического характера, признаки ишемии на ЭКГ).

Также существуют и противопоказания к восстановлению ритма на догоспитальном этапе: повышение на тиреотоксикоз, интоксикации, острые инфекционные заболевания, часто рецидивирующие пароксизмы, тяжелая соматическая патология и другие состояния, которые требуют более детального обследования пациента и стабилизации его состояния (дезинтоксикация, лечение основного заболевания, коррекция гормонального статуса и т. д.). Такое же отношение и к впервые возникшей фибрилляции предсердий. По данным последних исследований, выжидательная стратегия («wait-and-see») у пациентов с впервые возникшей фибрилляцией предсердий также оправдана [20, 21]. На догоспитальном этапе, где имеются ограниченные возможности обследования, у таких пациентов контроль ритма не рекомендуется.

Показания для госпитализации [4,19]:

1. впервые возникшая ФП;
2. пароксизмальная ФП при безуспешности кардиоверсии;





**Рисунок 1. Тактика контроля ритма при недавно начавшемся пароксизме фибрилляции предсердий [1]**

**Figure 1. Tactics of rhythm control in recently started paroxysm of atrial fibrillation [1]**

3. купированная пароксизмальная фибрилляция предсердий, сопровождающаяся расстройствами гемодинамики, ишемией миокарда, острой сердечной недостаточностью;

4. осложнения антиаритмической терапии;

5. при постоянной форме госпитализация показана при высокой тахикардии (> 150 в минуту), нарастании сердечной недостаточности.

Однако при оценке показаний к госпитализации необходимо учитывать, что все больные, которым проводится медикаментозная кардиоверсия, нуждаются в непрерывном медицинском наблюдении и мониторинговании.

ЭКГ во время введения препарата и после его завершения (обычно в течение половины периода полувыведения), чтобы обеспечить своевременное выявление проаритмического действия (например, желудочковые тахикардии), остановку синусового узла или атриовентрикулярную блокаду [2]. Из этого следует, что госпитализировать можно практически всех пациентов, обратившихся в скорую медицинскую помощь. Таким образом, четких критериев госпитализации также нет.

Существующие подходы фармакологической кардиоверсии на догоспитальном этапе в настоящий момент имеют отличия от рекомендованных в Европе, так как многие препараты (вернакалант, флекаинид, ибутилид) не зарегистрированы в Российской Федерации (рис. 1) [1]. На сегодняшний день бригады скорой медицинской помощи оснащены лекарственными препаратами в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 22 января 2016 г. №36н «Об утверждении требований к комплектации лекарственными препаратами и медицинскими из-

делиями укладок и наборов для оказания скорой медицинской помощи» (в ред. приказа Минздрава РФ от 19.03.2019 №130н). В частности, в Самарской ССМП имеются следующие препараты, которые могут быть применены в лечении фибрилляции предсердий: прокаинамид, пропafenон, пропранолол, метопролол, эсмолол, амиодарон, верапамил. Также есть препараты, которые не являются антиаритмиками, но широко применяются в лечении фибрилляции предсердий: дигоксин, сульфат магния, аспаркам. Перечисленные препараты не фигурируют в современных клинических рекомендациях при лечении пароксизмов ФП на догоспитальном этапе, однако практика показывает, что они продолжают активно применяться [1, 2, 4, 22]. Возможность широкого выбора антиаритмического средства на догоспитальном этапе позволит уменьшить количество осложнений при проведении медикаментозной кардиоверсии, достигнуть максимального купирующего эффекта и тем самым уменьшить число госпитализаций в группе больных с пароксизмальной ФП [23]. Применение антиаритмических препаратов на догоспитальном этапе требует повышенной осторожности. Ограниченные возможности обследования пациента на скорой помощи иногда приводят к непредсказуемым эффектам лекарственных препаратов. Не всегда есть возможность выявить сопутствующие заболевания (о которых пациент может не знать, а медицинская документация отсутствовать), оценить наличие или отсутствие тромбов в полостях сердца, а также иногда и выяснить длительность пароксизма.

В настоящий момент в антиаритмической терапии на догоспитальном этапе принято использование пропafenона. Это антиаритмический препарат



с высокой доказательной базой у пациентов с пароксизмами фибрилляции предсердий (ИА) [1, 2]. Пропафенон представляется альтернативой прокаидамида, применение которого сейчас стремятся ограничить ввиду большого количества побочных эффектов [23]. Применение амиодарона также следуют ограничить только для тех пациентов, которым противопоказаны антиаритмики IC класса [1, 2]. Это обуславливается его низкой купирующей способностью в условиях догоспитального этапа, что приводит к необходимости большого числа госпитализаций [25]. По данным многочисленных исследований, пропафенон восстанавливает синусовый ритм в 40-91% случаев, поэтому его можно считать высокоэффективным препаратом [1, 2, 23, 26]. В 2016-2017 годах было проведено открытое, рандомизированное, многоцентровое и проспективное исследование ПРОМЕТЕЙ-ИНСК, в котором проводилось сравнение внутривенных форм введения пропафенона и амиодарона, которое также показало высокий профиль безопасности и эффективности пропафенона. По данным исследования выявлены следующие побочные эффекты пропафенона: артериальная гипотензия у 4,1%, брадикардия у 6,3%, модификация ФП в трепетание предсердий 4,8%, появление субъективных жалоб — 3,7%, удлинение интервала QT не наблюдалось [26]. Стоит отметить, все исследования проводились у пациентов без выраженной органической патологии сердца, что не всегда можно выявить на догоспитальном этапе. Тем не менее, нельзя исключить, что в связи с широкой трактовкой данного понятия, пациенты могут недополучать антиаритмики I класса [27]. Согласно официальной инструкции препарата, применение пропафенона допускается у пациентов с гипотонией вызванной тахикардией. Несмотря на большое количество исследований, о применении пропафенона у пациентов на догоспитальном этапе с тяжелыми пароксизмами фибрилляции предсердий, сопровождающихся гипотонией, ишемией миокарда, острой сердечной недостаточностью, литературных данных недостаточно.

Применение электрической кардиоверсии является эффективной мерой у пациентов с нестабильной гемодинамикой, что делает ее методом выбора у пациентов с аритмогенным шоком [1]. Также ЭКВ может быть проведена пациентам, тяжесть состояния которых обусловлена пароксизмом фибрилляции предсердий (острая сердечная недостаточность, включая отек легких, ишемия миокарда, крайне высокая ЧСС). У данной группы пациентов может применяться как фармакологическая, так и электрическая кардиоверсия. Сравнения данных подходов в условиях догоспитального этапа не проводилось: следует ли применять ЭКВ максимально рано на скорой медицинской помощи или отсрочить ее проведение до стационара.

На сегодняшний день, можно сказать, что практически вся тактика экстренной помощи определяется стабильностью или нестабильностью гемодинамики, а также наличием или отсутствием структурной патологии миокарда. Однако данный подход не удовлетворяет потребностей ни врача, ни пациента, так как состояние последнего не определяется исключительно указанными факторами. Следует отметить отсутствие четкого понимания, какие именно состояния и нозологии относятся к структурной патологии миокарда, или как это следует трактовать в условиях скорой медицинской помощи.

**Труханова И.Г.**

<https://orcid.org/0000-0002-2191-1087>

**Зинатуллина Д.С.**

<https://orcid.org/0000-0002-4048-4674>

**Поляков И.А.**

<https://orcid.org/0000-0002-6844-3372>

#### ЛИТЕРАТУРА

- 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. European Society of Cardiology (ESC). European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC // EurHeartJ. — 2016. — Vol. 37, № 38. — P. 2893-2962. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>
- Клинические Рекомендации по диагностике и лечению фибрилляции предсердий. Всероссийское научное общество специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и электрокардиостимуляции (ВНОА) в сотрудничестве с Российским Кардиологическим обществом (РКО) и Ассоциацией сердечно-сосудистых хирургов, 2017.
- Клинические Рекомендации по диагностике и лечению фибрилляции предсердий. Всероссийское Научное Общество специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и электрокардиостимуляции (ВНОА) в сотрудничестве с Российским Кардиологическим обществом (РКО) и Ассоциацией сердечно-сосудистых хирургов, 2012.
- Скорая медицинская помощь. Клинические рекомендации / под ред. С.Ф. Багненко. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. — 896 с.
- Chugh S.S., Havmoeller R., Narayanan K., Singh D., Rienstra M., Benjamin E.J. et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study // Circulation. — 2014, Vol. 25, № 129(8). — P. 837-847. doi: 0.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119.
- Zoni-Berisso M., Lercari F., Carazza T., Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective // ClinEpidemiol. — 2014;6:213-20. doi: 10.2147/CLEP.S47385. eCollection, 2014
- Murphy A., Banerjee A., Breithardt G., Camm A.J., Commerford P., Freedman B., et al. The World Heart Federation Roadmap for Nonvalvular Atrial Fibrillation // GlobHeart. — 2017. — № 12(4). — P. 273-284. doi:10.1016/j.gheart.2017.01.015
- Колбин А.С., Мосикян А.А., Татарский Б.А. Социально-экономическое бремя фибрилляции предсердий в России: динамика за 7 лет (2010-2017 годы) // Вестник аритмологии. — 2018. — №92. — С. 42-48. DOI: 10.25760/VA-2018-92-42-48.
- Плавунцов Н.Ф., Гапонова Н.И., Кадышев В.А., Абдрахманов В.Р., Акимов А.Е., Кулик А.И. Клинико-статистический анализ пациентов с фибрилляцией предсердий // Архив внутренней медицины. — 2018. — № 8(5). P. 389-393. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-5-389-393
- Лукьянова И.Ю., Кузнецов А.В., Комарницкий В.М. Медикаментозная кардиоверсия у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий на догоспитальном этапе // ConsiliumMedicum. — 2017. — № 19 (12). — С. 38-41. DOI: 10.26442/2075-1753\_19\_12\_38-41
- Польшакова И.Л., Поветкин С.В. Сравнительная многоаспектная характеристика пациентов с фибрилляцией предсердий, наблюдающихся в медицинских организациях города Курска и районов области // Научные ведомости БелГУ. — Медицина. Фармация, 2019. — № 1.
- Муромкина А.В., Назарова О.А., Качкина О.А., Черевко Е.Ю. Анализ оказания медицинской помощи больным фибрилляцией предсердий в г. Иванове // Вестник ИвГМА. — 2016. — №2.
- Guichard J.B., Xiong F., Qi X.Y., L'Heureux N., Hiram R., Xiao J., Naud P., Tardif J.C., Costa A.D., Nattel S. Role of atrial arrhythmia and ventricular response in atrial fibrillation induced atrial remodeling // Cardiovasc Res. — 2020.
- Kirchhof P., Lip G.Y., Van Gelder I.C. et al. Comprehensive risk reduction in patients with atrial fibrillation: Emerging diagnostic and therapeutic options. Executive summary of the report from the 3rd AFNET/EHRA consensus conference // Europace. — 2012. — № 14. — P. 8-27.
- Фатенков О.В., Рубаненко О.А., Яшин С.С., Аvezова Д.Б. Современные аспекты понятия, этиологии, патогенеза и профилактики внезапной сердечной смерти // Наука и инновации в медицине. — 2017. — № 2(6). — P. 20-25.
- Miyasaka Y., Barnes M., Gersh B.J., et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence // Circulation. — 2006. — № 114(2). — P. 119-125. Doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595140
- Хаджибаев А.М., Махаммадинов А.Г., Набиев А.А. Оптимизация оперативных действий диспетчеров скорой медицинской помощи // Вестник экстренной медицины. — 2015. — №3.
- Davidenko J.M., Snyder L.S. Causes of errors in the electrocardiographic diagnosis of atrial fibrillation by physicians // J Electrocardiol. — 2007. — № 40(5). — P. 450-456.



19. Миллер О.Н., Белялов Ф.И. Фибрилляция предсердий. Тактика ведения пациентов на догоспитальном, стационарном и амбулаторном этапах // Российский кардиологический журнал. — 2009. — № 4. — С. 94-111.

20. Dudink E., Essers B., Holvoet W., Weijs B., Luermans J., Ramanna H., Liem A., van Opstal J., Dekker L., van Dijk V., Lenderink T., Kamp O., Kulker L., Rienstra M., Kietseleer B., Alings M., Widdershoven J., Meeder J., Prins M., van Gelder I., Crijns H. Acute cardioversion vs a wait-and-see approach for recent-onset symptomatic atrial fibrillation in the emergency department: Rationale and design of the randomized ACWAS trial // Am Heart J. — 2017. — № 183. — P. 49-53. doi: 10.1016/j.ahj.2016.09.009. Epub 2016 Oct 2.

21. Capucci A., Compagnucci P. Is delayed cardioversion the better approach in recent-onset atrial fibrillation? // No. Intern Emerg Med. — 2020. — № 15(1). — P. 5-7. doi: 10.1007/s11739-019-02224-y. Epub 2019 Nov 13.

22. Drugs for atrial fibrillation. Med Lett Drugs Ther. — 2019. — № 61(1580). — P. 137-144. <https://secure.medicalletter.org/sites/default/files/freedocs/w1580a.pdf> (6.12.2019).

23. Лукьянова И.Ю., Кузнецов А.В., Соколов Ю.В. Медикаментозная кардиоверсия пропранололом у больных с пароксизмальной

формой фибрилляции предсердий на догоспитальном этапе // Скорая медицинская помощь. — 2017. — № 2.

24. Euwema M.S., Swanson T.J. Deadly Single Dose Agents. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. — 2020.

25. Труханова И.Г., Зинатуллина Д.С., Поляков И.А., Садреева С.Х. Оценка эффективности антиаритмической терапии амиодароном пароксизмов фибрилляции предсердий на догоспитальном этапе у разных возрастных групп пациентов // Скорая медицинская помощь. — 2019. — № 20(1). — P. 30-34.

26. Тарасов А.В., Косых С.А., Бушуева Е.В. и др. Сравнение эффективности инъекционных форм антиаритмических препаратов пропранолола и амиодарона при проведении фармакологической кардиоверсии пароксизмальной фибрилляции предсердий // ConsiliumMedicum. — 2019. — № 21 (1). — P. 81-86. DOI: 10.26442/20751753.2019.1.19028

27. Миллер О.Н., Сыров А.В., Дошцин В.Л. и др. Клинические рекомендации и мнение экспертов по применению антиаритмических препаратов в реальной практике // ConsiliumMedicum. — 2019. — № 21 (5). — P. 43-50. DOI: 10.26442/20751753.2019.5.190328

## НОВОЕ В МЕДИЦИНЕ. ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ



### ДИЕТЫ С ВЫСОКИМ СОДЕРЖАНИЕМ БЕЛКА ЭФФЕКТИВНЫ ДЛЯ ПОХУДЕНИЯ, НО ОПАСНЫ ДЛЯ СЕРДЦА

Диеты с высоким содержанием белка могут способствовать закупорке артерий, увеличивая тем самым риск сердечного приступа. Это показало исследование ученых с Медицинского факультета Вашингтонского университета в Сент-Луисе (США). Хотя диеты с высоким содержанием белка могут помочь людям сбросить вес и нарастить мышечную массу, у них есть и обратная сторона – увеличенный риск сердечного приступа. Ученые из США констатируют, что белковый рацион стимулирует выработку нестабильных бляшек, накопление которых в

артериях увеличивает риск сердечного приступа.

«Питание с высоким содержанием белка имеет явное преимущество в деле похудения, что повысило популярность белковых диет в последние годы. Однако некоторые исследования на животных и на людях указали на связь высокого потребления диетического белка с сердечно-сосудистыми проблемами. Мы решили посмотреть, существует ли действительно причинно-следственная связь между высоким уровнем белка в рационе и худшим сердечно-сосудистым здоровьем», – рассказал ведущий автор исследования Бабак Разани.

Исследователи изучали мышей, которых держали на питании с высоким содержанием жиров. Некоторые из мышей получали корм с высоким содержанием жиров, который также содержал много белка. Другие – корм с высоким содержанием жиров и умеренной концентрацией белков.

В результате у мышей, которые придерживались рациона с высоким содержанием жира и высоким содержанием белка, развился тяжелый атеросклероз, при котором содержание бляшек в артериях увеличилось на 30 процентов по сравнению с мышами из группы с высоким содержанием жира и нормальным белком. При этом у мышей, чьи артерии были поражены, не возникало лишних жировых отложений.

Исследователи определили, что у мышей, которые ели много белка, в артериях стало больше налета, содержащего смесь жира, холестерина, отложений кальция и мертвых клеток, в котором погибали макрофаги – иммунные клетки, работающие как чистильщики сосудов и артерий.

«Это исследование не первое, демонстрирующее отчетливое увеличение количества бляшек в артериях на фоне рациона с высоким содержанием белка. Но оно дает более глубокое понимание о влиянии белка на состояние артерий», – заметил доктор Разани.

Источник: <https://www.medikforum.ru>

УДК 616.124-008.318-07

**Е.В. ХАЗОВА<sup>1</sup>, М.И. МАЛКОВА<sup>1,2</sup>, О.В. БУЛАШОВА<sup>1</sup>, В.Н. ОСЛОПОВ<sup>1</sup>**<sup>1</sup>Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Казань<sup>2</sup>Городская клиническая больница №7 УЗ, г. Казань

## Трудности диагностики желудочковой парасистолии в клинической практике

**Контактная информация:****Хазова Елена Владимировна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней имени профессора С.С. Зимницкого**Адрес:** 420012, г. Казань, ул. Бултерова, д. 49, **тел.** +7-905-313-97-10, **e-mail:** hazova\_elena@mail.ru

*В статье освещаются распространенность и факторы развития парасистолии. Описаны классические признаки парасистолии, а также возможные типы конкурентного ритмообразования. Примеры ЭКГ-признаков парасистолии приведены из результатов холтеровского мониторирования (собственные данные). Представлены неоднозначные мнения о прогностической ценности выявления парасистолии у пациентов с органическими поражениями сердца и без таковых. Данные о влиянии парасистолии на прогноз и провоцирование фибрилляции желудочков у пациентов с инфарктом миокарда в настоящее время остаются неустановленными. Представлено собственное наблюдение за пациенткой Ш. с нарушением ритма — желудочковой парасистолией. На серии записей суточного мониторирования ЭКГ (2016-2019 гг.) показана динамика изменений нарушения ритма: нарастание желудочковой эктопической активности, переход пароксизмальной формы фибрилляции предсердий в постоянную форму.*

**Ключевые слова:** парасистолия, нарушение ритма сердца, холтеровское мониторирование ЭКГ.**(Для цитирования:** Хазова Е.В., Малкова М.И., Булашова О.В., Ослопов В.Н. Трудности диагностики желудочковой парасистолии в клинической практике. Практическая медицина. 2020. Том 18, № 1, С. 18-25)

DOI: 10.32000/2072-1757-2020-1-18-25

**E.V. KHAZOVA<sup>1</sup>, M.I. MALKOVA<sup>1,2</sup>, O.V. BULASHOVA<sup>1</sup>, V.N. OSLOPOV<sup>1</sup>**<sup>1</sup>Kazan State Medical University, Kazan<sup>2</sup>Municipal Clinical Hospital №7, Kazan

## Difficulties in diagnostics of ventricular parasystole in clinical practice

**Contact:****Khazova E.V.** — PhD (medicine), Associate Professor of the Department of Propedeutics of Internal Diseases named after Prof. S.S. Zimnitskiy**Address:** 49 Butlerov Str., Kazan, Russian Federation, 420012, **tel.** +7-905-313-97-10, **e-mail:** hazova\_elena@mail.ru

*The article describes incidence and factors of parasystole. Classical signs of parasystole are described, as well as possible types of competitive pacemaking. Examples of ECG signs of parasystole are given as a result of Holter monitoring (authors' data). Ambiguous opinions are presented about the prognostic value of revealing parasystole in patients with and without organic heart lesions. The data on the parasystole influence on the prognosis and provoking of ventricular fibrillation in myocardial infarction patients are still uncertain. Authors' observation of a patient with rhythm disorder — ventricular parasystole — is presented. A series of daily ECG monitoring (2016-2019) shows the dynamics of rhythm violations: increase of ventricular ectopic activity, transition of paroxysmal atrium fibrillations into constant form.*

**Key words:** parasystole, heart pace disorder, Holter monitoring of ECG.**(For citation:** Khazova E.V., Malkova M.I., Bulashova O.V., Osloпов V.N. Difficulties in diagnostics of ventricular parasystole in clinical practice. Practical medicine. 2020. Vol. 18, №1, P. 18-25)





Термином «парасистолия» обозначают конкурентное ритмообразование, которое возникает в дополнительном или эктопическом источнике ритма (парасистолическом), защищенном от разрядки более частыми импульсами основного центра (однонаправленной «блокадой входа») — в большинстве случаев синоатриального (СА) узла. Парасистолический источник ритма чаще расположен в желудочках, крайне редко — в атриовентрикулярном (АВ)-соединении [1-3]. Основатели учения о парасистолии — R. Kaufman и C. Rothberger [4]. В то же время описано, что «защитная блокада» эктопического центра может быть неполной или отсутствовать, т.е. синоатриальный узел может подвергаться разрядке при ретроградном проведении импульсов из парацентра [5, 6].

Согласно данным E. Chung (1971), распространенность парасистолии составляет 1-1,5 случая на 1000 электрокардиограмм. По нашим данным, встречаемость желудочковой парасистолии при холтеровском мониторировании ЭКГ составляет 4%. По наблюдениям П.В. Забела (1979), соотношение между парасистолией и экстрасистолией составляет 1:21. В коллективных работах Н.Р. Палеева (1981) и Л.И. Ковалевой (1986) отмечалась регистрация парасистолических аритмий у 5,4% пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы [7]. В монографии Ф.И. Беялова (2011) имеется указание на то, что парасистолия встречается значительно реже, чем экстрасистолия, составляя 10-20% всех эктопических комплексов [8]. R. Kaufman и C. Rothberger (1922) предположили существование желудочковой парасистолии с фиксированным интервалом сцепления, а R. Langendorf и A. Pick (1976) подтвердили существование желудочковой парасистолии с фиксированным интервалом сцепления, доказав, что активность парацентра может быть причиной развития желудочковой бигеминии [5]. В середине 80-х годов было показано, что желудочковая парасистолия и желудочковая экстрасистолия встречаются примерно с равной частотой [7].

Мнение о диагностировании парасистолии только у пациентов с органическим патологией миокарда дискутируется. D. Muerburgh и V. Levis (1971) описали 37 случаев идиопатической парасистолии при обследовании 5746 лиц без органического заболевания сердца (0,67). У спортсменов, имевших признаки нейроциркуляторной дистонии, Э.В. Земцовский (1979) и Л.И. Васильева (1986) также отмечали появление парасистолии. К причинам возникновения парасистолии также относят дигиталисную интоксикацию (особенно при предсердной парасистолии), гипокалиемию, анемию и дефицит железа, задержку натрия и воды, гипергликемию, нарушения функции почек и печени, ишемические изменения миокарда. Следовательно, необходим персонализированный подход к выявлению и ведению пациента с парасистолией.

Клинические проявления парасистолии зависят от ее частоты и продолжительности. Редкая одиночная желудочковая парасистолия у пациентов без кардиальной патологии протекает преимущественно малосимптомно или проявляется «перебоями» в работе сердца. [9, 10]. Парасистолия может быть устойчивой и сохраняться у пациента в течение длительного периода. Другим вариантом клинического течения парасистолии может быть временное или окончательное прекращение активности парасистолического эктопического очага. Имеются

указания о регистрации парасистолии на фоне фибрилляции предсердий, о сочетании желудочковой парасистолии с желудочковыми экстрасистолами, блокадой ножек пучка Гиса. Крайне редко желудочковая парасистолия может трансформироваться в желудочковую тахикардию.

Отмечается общность факторов, приводящих к возникновению парасистолии и экстрасистолии. В 55% случаев причину возникновения парасистол современными методами обследования установить не удается [8]. Наблюдение З.И. Янушкевича и соавт. (1984) 33-х пациентов с парасистолией выявило у 6 (18%) нейроциркуляторную дистонию, что, по мнению авторов, обусловлено нейрогуморальным воздействием на миокард, способствуя формированию парасистолического очага и его влиянию на функцию. Не исключается вагусный или симпатический генез парасистол, что подтверждается результатами нагрузочных и фармакологических (с атропином, пропранололом) проб. Физическая нагрузка, приводящая к активации симпатической нервной системы, способствует усилению не только синусовой, но и автоматической активности идиовентрикулярных центров [11]. Т.В. Трешкур (2004) описывает клинический случай проведения атропинового теста мужчине 37 лет без кардиальной патологии с выраженной синусовой брадикардией — 36 в 1 мин. и желудочковой бигеминией. Наблюдалось изменение ритма на ускоренный из АВ-соединения (60 в минуту), который сменился парасистолическим (с частотой 65 в минуту). Комплексы ускоренного идиовентрикулярного ритма были идентичны желудочковым комплексам (бигеминии), наблюдаемым до введения атропина. Таким образом, введение атропина способствовало повышению активности водителей ритма (I, II и III порядка) и была показана зависимость парасистолического очага от воздействия вегетативной нервной системы [12]. Проба Вальсальвы в момент активации парасимпатической нервной системы, спровоцировала изменение ритма на ускоренный идиовентрикулярный у двух из 20 пациентов с желудочковой парасистолией. При глубоком вдохе наблюдалось исчезновение ускоренного идиовентрикулярного ритма из парацентра у трех пациентов с гипертонической болезнью, двух — с идиопатическими желудочковыми аритмиями и у одного пациента с инфарктом миокарда [12].

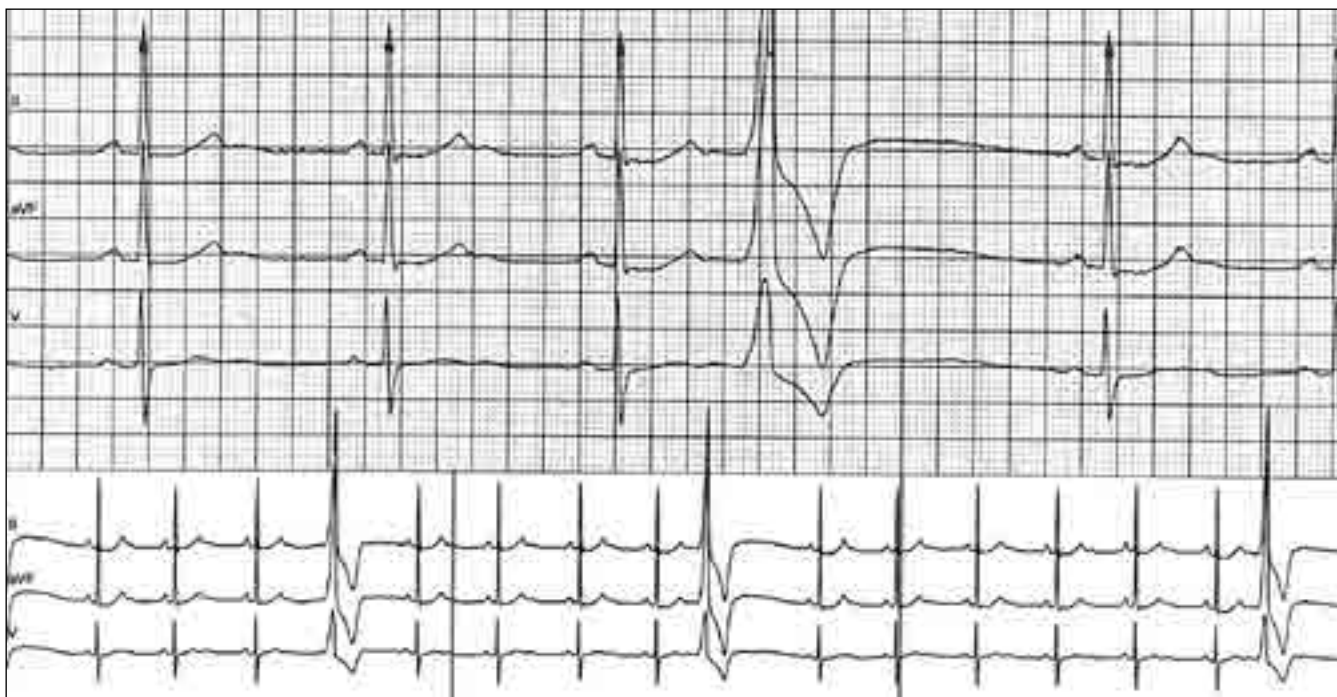
При регистрации стандартной ЭКГ распознается только классическая форма желудочковой парасистолии. При этом морфология желудочковых комплексов из парасистолического очага аналогична желудочковой экстрасистолии. Описаны 3 классических диагностических признака, позволяющих дифференцировать желудочковую парасистолию и желудочковую экстрасистолию (Беялов Ф.И., 2011):

1) неустойчивый предэктопический интервал: интервалы между эктопическими и предшествующими нормальными комплексами превышают 0,06" (> 0,1-0,2", Беялов Ф.И., 2011), т.е. обнаруживается так называемый варьирующий (меняющийся) «интервал сцепления» («интервал сцепления» взят в кавычки в связи с тем, что фактически никакого «сцепления» при парасистолии нет) (рис. 1);

2) правило общего делителя: существует кратность межэктопических промежутков (т.е. имеется общий делитель [кратчайший интервал между двумя парасистолами], которые равны циклу сле-

**Рисунок 1. Фрагмент холтеровского мониторинга ЭКГ. Желудочковая парасистолия. Неустойчивый предэктопический интервал**

**Figure 1. Fragment of Holter monitoring of ECG. Ventricular parasystoly. Unstable pre-ectopic interval**



дования электрических импульсов из парацентра, например, 2:1, 3:1) (рис. 2).

3) сливные комплексы: обнаруживаются так называемые сливные ЭКГ-комплексы, вследствие частичного возбуждения миокарда основным водителем ритма (синусовым), а также импульсом из парасистолического очага (рис. 3).

Электрокардиографическая картина определяется соотношением частот основного (синусового) ритма и ритма из парацентра. Так, в статье Т.В. Трешкур (2015) представлены 4 типа соотношения частоты синусового и эктопического ритмов [13]. Тип 1 описан как ускоренный идиовентрикулярный ритм без блокады выхода из эктопического центра с защитной блокадой входа обоих водителей ритма: СУ и желудочкового. Тип 2 — ускоренный идиовентрикулярный ритм без блокады выхода и без блокады входа в парацентр (рис. 4). Тип 3 характеризуется ускоренным идиовентрикулярным ритмом без блокады выхода и неполной блокадой входа в парацентр. Тип 4 — ускоренный идиовентрикулярный ритм с блокадой выхода «exit block» из эктопического центра. В случае примерно одинаковой частоты основного и эктопического ритмов визуализируется смена ритмов, при переходе которых образуются сливные комплексы (комбинированные сокращения сердца).

Чередование ритмов обусловлено вариабельностью синусового ритма, в связи большей его подверженностью вегетативному влиянию, в сравнении с нижерасположенными водителями ритма. При незначительном замедлении синусового ритма наблюдается появление идиовентрикулярного (более ригидного) ритма. При ускорении синусового ритма, он вновь становится доминирующим, при этом комплексы ускоренного идиовентрикулярного ритма не регистрировались, что обусловлено попаданием импульсов в рефрактерный период миокарда. В случае ретроградной вентрикулоатриальной бло-

кады существование двух ритмов сопровождается явлением АВ-диссоциации (рис. 5) [13].

Прогностическое значение нарушения ритма по типу желудочковой парасистолии (ЖП) у пациентов с органическими заболеваниями сердца остается дискуссионным. N. Kotler и соавт. (1973), наблюдая за 160 пациентами, перенесшими инфаркт миокарда, выявили у 16,8% пациентов желудочковые парасистолы, ни у одного из этих пациентов не было зафиксировано внезапной смерти, тогда как у пациентов с ЖЭ (n=123) внезапная смерть наступила у 14 пациентов. Ф.И. Белялов (2011) в монографии отмечает: «К сожалению, до настоящего времени нет достаточно надежных исследований влияния парасистолии на прогноз, как при нормальном сердце, так и при структурном поражении миокарда, а также исследований целесообразности лечения этой аритмии».

В то же время проспективное трехлетнее исследование, проведенное Т.В. Трешкур (1988) у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, имеющих желудочковую парасистолию, выявило, что у 17 пациентов из 38 умерших причиной внезапной смерти была фибрилляция желудочков (ФЖ), которой предшествовала желудочковая парасистолия. В.Л. Дошцин высказывает мнение о том, что желудочковые парасистолы не имеют прямой трансформации в желудочковую тахикардию и фибрилляцию желудочков, в то же время отмечает, что они могут стимулировать формирование желудочковых экстрасистол с возможным последующим развитием жизнеопасных желудочковых аритмий. Описана взаимосвязь ускоренной желудочковой парасистолии с рецидивами фибрилляции желудочков. Так, парасистолическая пароксизмальная тахикардия (180-200 в минуту) сопровождается клиническими проявлениями [14]. В.А. Люсов и Е.В. Колпаков (2009) считают, что парасистолия — это признак серьезных изменений миокарда, и она

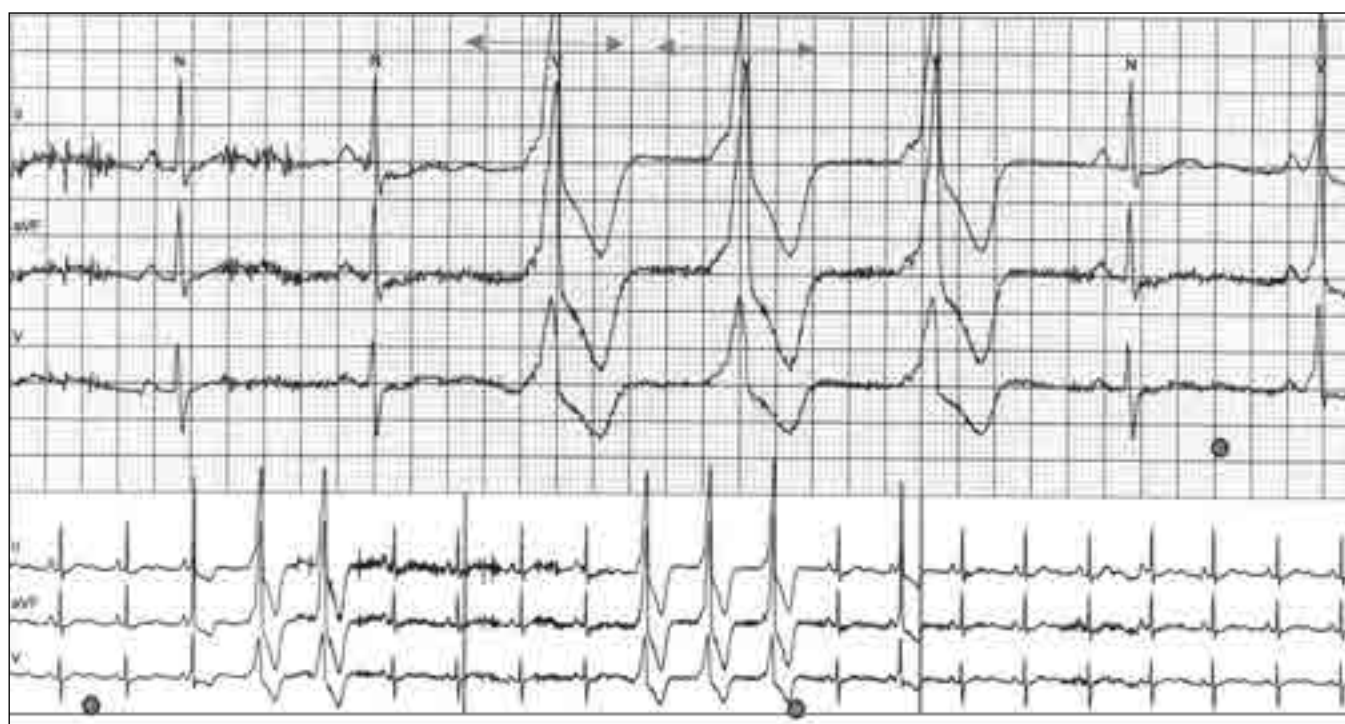




**Рисунок 2. Фрагмент холтеровского мониторирования ЭКГ. На фоне синусового ритма регистрируются политопные мономорфные желудочковые эктопические комплексы, в том числе в виде сливных комплексов (обозначены точкой). На записи визуализируется общий делитель, равный циклу следования электрических импульсов из парасистолического очага, 4:1, 3:1, 2:1)**  
**Figure 2. Fragment of Holter monitoring of ECG. Against the background of sinus rhythm, there are polytopic monoform ventricular ectopic complexes, including in the form of fusion complex (marked with dots). The common divisor is visualized, equal to the cycle of electric impulses from a parasystolic focus (4:1, 3:1, 2:1)**

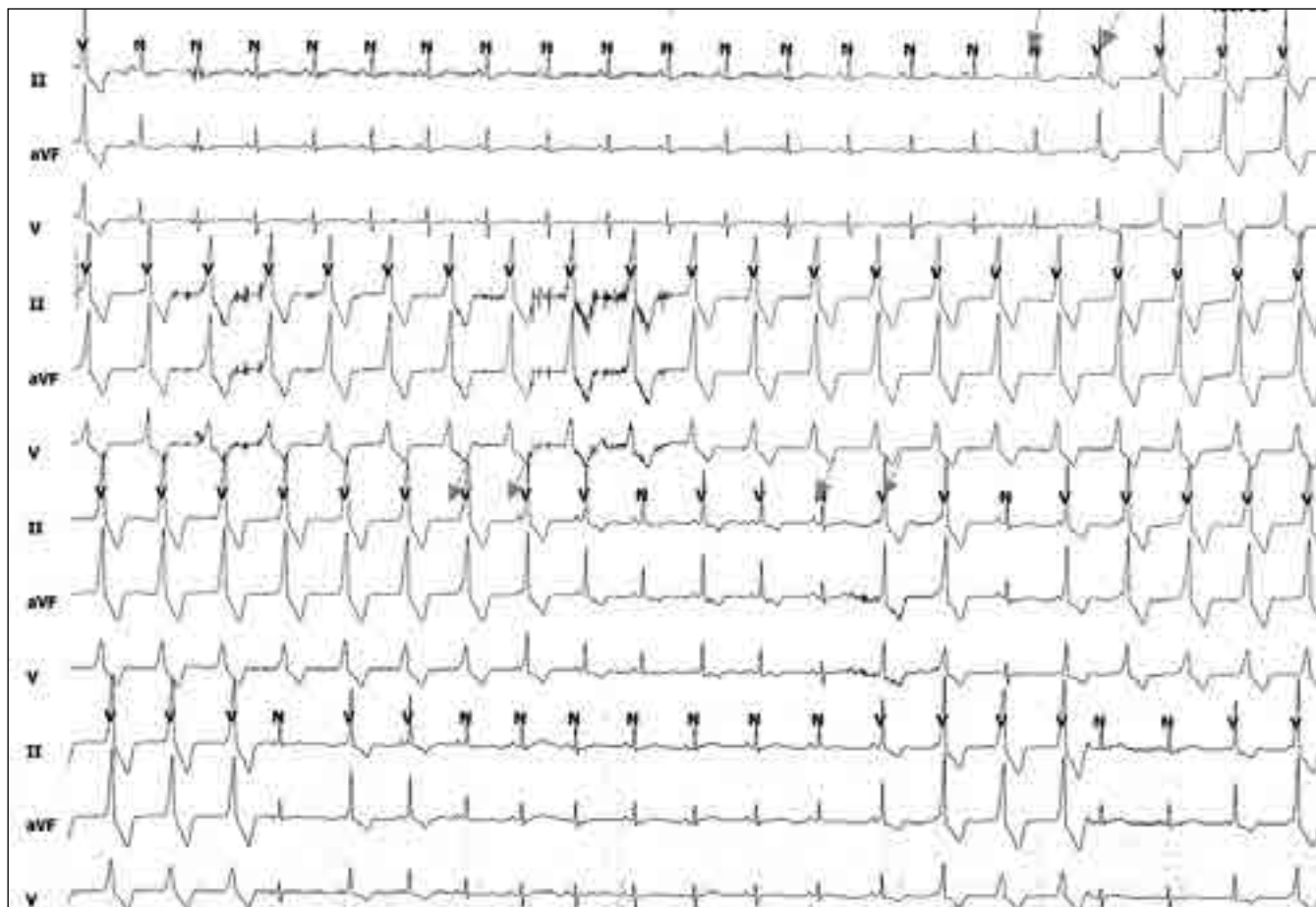


**Рисунок 3. Фрагмент холтеровского мониторирования ЭКГ. Пример желудочковой парасистолии. Стрелками показан общий делитель между комплексами парацентра. Точкой указаны сливные желудочковые комплексы**  
**Figure 3. Fragment of Holter monitoring of ECG. Example of ventricular parasystole. Arrows show the common divisor between paracenter complexes. Dots show fusion ventricular complexes**



**Рисунок 4. Фрагмент холтеровского мониторирования ЭКГ. Пример чередования синусового ритма и ускоренного идиовентрикулярного ритма, с образованием сливных комплексов или комбинированных сокращений сердца при переходе с одного на другой (указаны стрелкой) без блокады выхода из эктопического центра и отсутствием защитной блокады входа в парасинусовый центр**

**Figure 4. Fragment of Holter monitoring of ECG. Example of alternation between a sinus rhythm and an accelerated idioventricular rhythm, with formation of fusion complexes or combined cardiac beats when transiting from one to another (marked with arrows) without blockade of exit from ectopic center and the lack of protection blockade of the entrance to parasympathetic center**



опасна риском развития пароксизмальных тахикардий с механизмом R на T при смене источника ритма.

Коррекция желудочковой парасистолии, как и желудочковой экстрасистолии редко проводится в качестве самостоятельной клинической задачи. М.И. Кечкери, Е.Л. Лебедева (2003) установили, что лечение триметазидином 18 пациентов уменьшало количество желудочковых парасистол в среднем на 43%. Присоединение пациентам с ишемической болезнью сердца с нарушениями сердечного ритма к стандартной антиангинальной терапии триметазидина (20 мг 3 р/сут) в течение одного месяца способствовало уменьшению количества желудочковых экстрасистол (парных и частых одиночных), желудочковых парасистол [15].

Представляем клиническое наблюдение пациентки Ш., 1946 г.р. Пациентка Ш. с 19.07.2016 по 01.08.2016 находилась на стационарном лечении в неврологическом отделении ГАУЗ ГKB №7 с диагнозом: «Ишемический инсульт, кардиоэмболический тип, в бассейне правой СМА в форме центрального пареза n. facialis слева, регрессировавших афатических нарушений левосторонней гемигипестезии. ИБС. Нарушение ритма — пароксизмальная форма

фибрилляции предсердий. Гипертоническая болезнь 3 ст., риск 4. ГЛЖ. ХСН 1,ФКЗ. Дислипидемия NIHSS 2Б. Ривермид 146. Рэнкин 2Б.».

На момент поступления пациентка Ш. жаловалась на головную боль, нарушение речи, перекос лица, онемение в левой руке и левой половине лица, головокружение. Из анамнеза известно, что заболела в 10-11 часов утра, когда на фоне повышения АД до 200/100 мм рт. ст. перекосило лицо, нарушилась речь. Принимала антигипертензивные препараты без особого эффекта. Пациентка левша.

*Заключение ХМ ЭКГ от 27.07.2016.*

Длительность мониторирования ЭКГ 23 ч. 30 мин. С 13:10 до 0:06 регистрировался синусовый ритм со средней частотой сердечных сокращений 84 уд. в мин., с 0:06 до 12:38 (конец исследования) устойчивый пароксизм фибрилляции предсердий с максимальной частотой сокращения желудочков 176 уд. в минуту (средняя частота сокращения желудочков 89 уд. в минуту), зарегистрировано 510 одиночных, 11 парполитопных предсердных ЭС. Желудочковая эктопическая активность представлена политопными мономорфными одиночными комплексами (всего 350) и 2 куплетами — IVA класс по В. Lown (рис. 6). Во II, III, aVF отведениях зарегистрирован один



**Рисунок 5. Эктопический ритм с неполной защитной блокадой входа в парацентр на фоне синусового ритма. Частота сокращения предсердий 90 ударов в минуту (ускоренный синусовый ритм — показан стрелками), частота сокращения желудочков 124 уд. в минуту (желудочковая тахикардия)**

**Figure 5. Ectopic rhythm with incomplete protective blockade of the entrance to paracenter against the background of sinus rhythm. Frequency of atrium beat is 90 beats per minute (accelerated sinus rhythm — shown with arrows), frequency of ventricles beat is 124 beats per minute (ventricular tachycardia)**



эпизод горизонтальной депрессии сегмента ST до -1,0-1,2 мм с 2-х фазным зубцом Т при средней ЧСС 140 уд. в мин. (с 6:33 до 6:38 по дневнику физической нагрузка — ходьба по коридору).

Пациентка Ш., повторно госпитализирована в кардиологическое отделение №1 ГАУЗ ГКБ №7 10.08.2016 года с жалобами на давящие боли за грудиной, с иррадиацией в левую руку, которые возникают при незначительной физической нагрузке. Боли беспокоят в течение 3-х дней. Установлен диагноз: «Нестабильная стенокардия с исходом в стенокардию напряжения 2 ФК. Нарушение ритма по типу пароксизмальной формы фибрилляции предсердий временами парной суправентрикулярной экстрасистолии; полиморфной одиночной, временами парной желудочковой экстрасистолии. Диастолическая дисфункция обоих желудочков. Атеросклероз аорты, уплотнение клапанных структур. Дилатация левого предсердия. Трикуспидальная недостаточность средней степени. Митральная регургитация. Митральная недостаточность 1 степени. Гипертрофия левого желудочка. Умеренная легочная гипертензия. Атеросклероз брахиоцефальных артерий со стенозами слева КБ, ВСА до 30%. Гипертоническая болезнь 3 стадии, риск ССО 4. НК1, 1 ФК. Дислипидемия 2В по ВОЗ» (сформулировано по выписному эпикризу из истории болезни).

Объективно при поступлении общее состояние средней тяжести. Кожные покровы физиологичной окраски, отеков нет. Дыхание везикулярное, ритмичное, проводится по всем полям, хрипов нет, ЧДД — 16 в минуту. Сердце — тоны приглушены, акцент II тона на аорте, систолический шум на верхушке, ЧСС — 74 в минуту, АД — 140/90 мм рт. ст.

Обзорная рентгенография органов грудной клетки от 10.07.2016 — легочной рисунок усилен в прикорневых и медиабазальных отделах обоих легких. Корни легких малоструктурные, умеренно расширены. Границы сердца расширены.

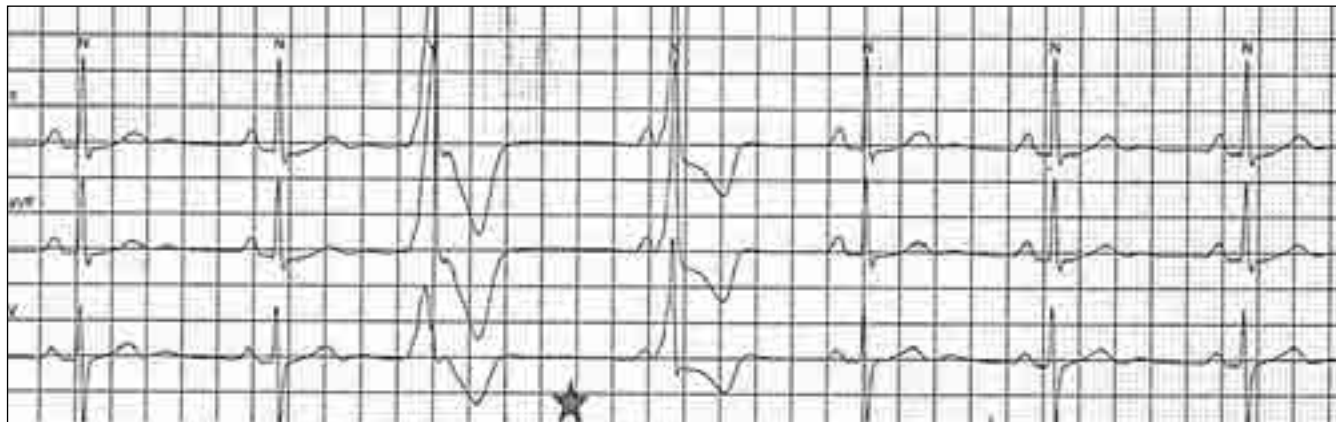
Анализ крови: Hb — 144 г/л, эритроциты —  $4,72 \cdot 10^{12}$ /л, лейкоциты —  $5,3 \cdot 10^9$ /л, лейкоформула: нейтрофилы — 66,4%, лимфоциты — 19,2%, моноциты — 11,8%, эозинофилы — 2,1%, базофилы — 0,5%. Тромбоциты —  $162 \cdot 10^9$ /л.

Анализ мочи: относительная плотность — 1,020, реакция — слабо-кислая, белок — отрицательный, лейкоциты — 0 — 1 в поле зрения.

Биохимический анализ крови от 11.08.2016: глюкоза — 6,34 ммоль/л, холестерин — 4,94 ммоль/л, ЛПВП — 1,75 ммоль/л, ЛПНП — 2,94 ммоль/л, триглицериды — 1,81 ммоль/л, АЛТ — 13,4 Ед/л, АСТ — 29,3 Ед/л, креатинин — 110,5 мкмоль/л, мочевины — 7,0 ммоль/л, билирубин общий — 15,3 ммоль/л.

**Рисунок 6. Фрагмент холтеровского мониторирования ЭКГ. Зарегистрирован куплет желудочковых эктопических комплексов, один из них сливной (обозначен звездочкой)**

**Figure 6. Fragment of Holter monitoring of ECG. A couple of ventricular ectopic complexes is registered, one of them a fusion one (marked with a star)**







ТТГ — 5,61 мкМЕ/л, Т4 свободный — 14,33 нг/дл, тропонин — отрицательный.

По данным эхокардиоскопии от 11.08.2016: аорта — 3,0 см, аортальный клапан — 1,8 см, размер левого предсердия — 4,4 см (увеличено), левый желудочек: конечный диастолический размер — 4,3 см, конечный систолический размер — 3,0 см, фракция выброса левого желудочка по Тейхольцу — 58%, толщина межжелудочковой перегородки — 1,1 см, базальный отдел — 1,3 см, толщина задней стенки левого желудочка — 1,0 см, размер правого желудочка — 2,9 см, утолщение межжелудочковой перегородки. Дилатация левого предсердия. Трикуспидальная недостаточность средней степени, уплотнение аорты, створок аортального клапана. Умеренная митральная регургитация. Признаки умеренной легочной гипертензии. Нарушения локальной сократимости не выявлены.

При ультразвуковом исследовании щитовидной железы от 12.08.2016: контуры ровные, границы четкие, структура однородная, изоэхогенная. В режиме ЦДК — кровоток 2 балла. Правая доля — 41x13x15 мм, левая доля — 42x14x17 мм, объем — 5,3 см<sup>3</sup>. Перешеек — 2,0 мм. Очаговых изменений нет.

Фиброгастродуоденоскопия от 12.08.2016. Эрозивный гастродуоденит. Язвенная болезнь 12 п.к. в стадии рубца. Рубцовая деформация луковицы 0-1 ст.

Заключение ХМ ЭКГ от 15.08.2016: Основной ритм синусовый со средней частотой сердечных сокращений 54 уд. в мин. (максимальная — 83 уд. в мин. в 16 ч. 21 мин., минимальная — 43 уд. в мин. в 6 ч. 22 мин.). Патологических пауз ритма не зарегистрировано. Наджелудочковая эктопическая активность представлена частыми политопными одиночными ЭС (1132 комплексов, в том числе 413 с абберацией QRS), 120 куплетами и 14 пробежками НЖТ из 3-11 комплексов с максимальной частотой сокращения желудочков 144 уд. в мин. Зарегистрировано 3 устойчивых пароксизма мерцания/трепетания предсердий максимальной продолжительностью 1,5 минуты. Желудочковая эктопическая активность представлена редкими полиморфными политопными одиночными (34 комплекса) и 3 желудочковыми куплетами — IVA класс по B. Lown.

Заключение ХМ ЭКГ от 27.09.2016 (амбулаторно): длительность мониторинга ЭКГ — 22 ч. 51 мин. Основной ритм — синусовый со средней частотой сокращения желудочков 59 уд. в мин. (максимальная — 90 уд. в мин. в 9:29:42, QT=316 мс; минимальная — 40 уд. в мин. в 3:50:43, PQ=197 мс, QT=489 мс). Патологических пауз ритма не зарегистрировано. Наджелудочковая эктопическая активность представлена политопными одиночными (443 комплекса) и 58 парными предсердными комплексами. Зарегистрировано 6 пароксизмов фибрилляции предсердий (в том числе 3 устойчивых 21:53-22:53; 4:39-5:41; 5:53-5:54) с максимальной частотой сокращения желудочков 127 уд. в мин. Зарегистрирована высокая желудочковая эктопическая активность (в среднем 80 ЭС/час) в виде 1060 одиночных (временами в виде сливных желудочковых комплексов), 725 парноморфных, политопных экстрасистол, и 72 эпизодов идиовентрикулярного ритма (ритм из парацентра) максимально из 22 комплексов QRS с максимальной частотой сокращения желудочков 59 ударов в минуту (в 11 часов 58 минут). ЭКГ-признаки желудочковой парасистолии.

Заключение ХМ ЭКГ от 13.08.2019: длительность мониторинга ЭКГ — 22 ч. 25 мин. Основной ритм — фибрилляция предсердий со средней частотой сокращения желудочков 91 уд. в мин. (максимальная частота — 173 уд. в мин. в 07:10:26, QT=254 мс; минимальная частота — 50 уд. в мин. в 03:27:43, QT=358 мс). Зарегистрировано 136 политопных, мономорфных одиночных желудочковых эктопических комплексов. Достоверной динамики сегмента ST и зубца T не зарегистрировано.

По серии заключений ХМ ЭКГ с июля по сентябрь 2016 г. наблюдается умеренная тенденция к снижению функциональной активности синусового узла (от умеренной синусовой тахикардии со средней частотой сердечных сокращений 89 уд/мин. к умеренной синусовой брадикардии 54-58 уд/мин.). Нарастание желудочковой эктопической активности в виде политопных мономорфных ЖЭС, которые первоначально были расценены как ЖЭС, появление сливных желудочковых комплексов, а также ускоренных неустойчивых идиовентрикулярных ритмов, позволило сделать заключение о наличии активного желудочкового парацентра. За анализируемые 3 года у пациентки пароксизмальная форма ФП перешла в постоянную форму.

Таким образом, широкое использование холтеровского мониторинга ЭКГ в современной кардиологической практике позволяет фиксировать парасистолии значительно чаще. Влияние парасистолии на прогноз, как при нормальном сердце, так и при структурном поражении миокарда мало изучено. Вероятно, для окончательного решения вопроса о прогностическом значении желудочковой парасистолии у пациентов с органическими поражениями сердца требуется дальнейшее накопление клинических данных.

**Хазова Е.В.**

<https://orcid.org/0000-0001-8050-2892>

**Малкова М.И.**

<https://orcid.org/0000-0002-1368-2915>

**Булашова О.В.**

<http://orcid.org/0000-0002-7228-5848>

**Ослопов В.Н.**

<https://orcid.org/0000-0003-2901-0694>

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Epstein A.E., Bigler J.T., Wyse D.S. et al. Events in the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST): mortality in the entire population enrolled // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1991. — №18. — P. 14-19.
2. Gallavardin L. Extrasystolic ventricular a paroysmes tachycardiques prolonges // *Arch. Mal Coeur Vaiss.* — 1922. — №15. — P. 298-306.
3. Apshtein A.E., Ideker R.E. Ventricular Fibrillation in «Cardiac Electrophysiology. From Cell to Bedside», ed. By Zipes D.P. and Jalife J., W.B. Saunders Company. — 2000. — P. 677-684.
4. Kaufmann R., Rothberger C.J. Beitrage zur Entstehungsweise extrasystolischer cherrhythmien // *Z. Gesamte Exp. Med.* — 1919. — №9. — P. 104-22.
5. Kinoshita S., Mitsuoka T. Effekt of standing on ventricular parasystole: shortening of the parasystolic cycle length // *Heart.* — 1997. — №77. — P. 133-137.
6. Kinoshita S., Oyama Y., Kawasaki H. Effects of exercise and standing on atrial parasystole: prolongation and shortening cycle length // *J. Electrocardiol.* — 1999. — №32 (4). — P. 365-9.
7. Ковалева Л.И., Палеев Н.Р., Виноградова Т.С., Никифорова Т.Б. Дифференциальная диагностика парасистолии сцепленного типа и экстрасистолии // *Кардиология.* — 1984. — №1. — С. 51-56.
8. Белялов Ф.И. Аритмии сердца: монография; изд. 5, перераб. и доп. — Иркутск: РИО ИМАПО, 2011. — 333 с.
9. Zipes D.P., Camm A.J., Borggrefe M. et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias



and the prevention of sudden cardiac death // *Circulation*. — 2006. — Vol. 114. — P. e385-e484.

10. Priori S.G., Blomström-Lundqvist C., Mazzanti A. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.* — 2015. — №36 (41). — P. 2793-867.

11. Кушаковский М. С., Трешкур Т. В. Об ускоренных парасистолических ритмах и парасистолических тахикардиях // *Вестник аритмологии* — 1994. — №2. — P. 46-52.

12. Трешкур Т.В. Электрокардиографические особенности автоматических идиовентрикулярных ритмов // *Вестник аритмологии*. — 2004. — №38. — С. 68-74.

13. Трешкур Т.В. Клинико-электрокардиографический анализ ускоренных идиовентрикулярных ритмов // *Российский кардиологический журнал*. — 2015. — Т. 20, №12. — С. 37-44.

14. Дощицин В.Л. Лечение аритмий сердца. — М., 1993. — 320 с.

15. Кечкер М.И., Лебедева Е.Л. Антиаритмический эффект триметазидина у больных ишемической болезнью сердца с экстрасистолией и парасистолией // *Вестник аритмологии*. — 2003. — №31. — С. 26-31.

## НОВОЕ В МЕДИЦИНЕ. ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ



### «ТИХИЙ» СЕРДЕЧНЫЙ ПРИСТУП: НА КАКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ НУЖНО ОБРАТИТЬ ВНИМАНИЕ?

Существуют варианты сердечного приступа, которые происходят практически полностью без симптомов, либо с очень неспецифичными изменениями в работе организма, которые также часто остаются без внимания. Как узнать такие «тихие» инфаркты?

Сильные боли и стеснение в груди являются типичными признаками инфаркта. Но, как смогли установить исландские исследователи, количество необнаруженных сердечных приступов превышает число обнаруженных, — все потому, что

«тихие» сердечные приступы едва ли дают какие-либо предупреждающие сигналы, объясняют ученые.

Как сообщает портал Focus.de, специалистами были обследованы более 900 пожилых исландцев, ставших участниками долгосрочного исследования, начавшегося в 2004 году. Результаты их анализа оказались таковы: в то время как только у 10% пациентов в возрасте от 67 до 93 лет был диагностирован сердечный приступ, «тихий» инфаркт был зафиксирован у 17%.

Кардиолог Томас Войгтландер из правления Немецкого фонда сердца объясняет: «Тихий» сердечный приступ едва ли дает какие-либо предупреждающие сигналы и предсказать его невозможно. Сигналы о нем обычно очень легки, а такие симптомы как головокружение, слабость, недомогание и усталость настолько неспецифичны, что больные часто не обращают на них внимания».

По словам кардиолога, существуют пять факторов, повышающих риск инфаркта, — это курение, высокое кровяное давление, диабет, высокий уровень холестерина и генетическая предрасположенность.

«Любой человек, у которого имеется один или несколько из этих пунктов, должен пройти тщательное обследование и принять меры для минимизирования риска сердечного приступа», — дал совет Томас Войгтландер.

Исследование исландских ученых показывает, что «тихие» сердечные приступы опасны прежде всего своими последствиями. Спустя четыре года после такого неопознанного инфаркта резко увеличивается риск смерти. В дальнейшем риск смерти для людей, которые переносят «тихий инфаркт», увеличивается на 60% по сравнению со здоровыми.

Источник: <https://www.medikforum.ru>

УДК 616.24-036.23:616.12-06-036.12

А.М. ЧАУЛИН<sup>1,2</sup>, Ю.В. ГРИГОРЬЕВА<sup>1</sup>, Д.В. ДУПЛЯКОВ<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Самарский государственный медицинский университет, г. Самара

<sup>2</sup>Самарский областной клинический кардиологический диспансер, г. Самара

## Коморбидность: хроническая обструктивная болезнь легких и сердечно-сосудистые заболевания

### Контактная информация

Чаулин Алексей Михайлович — аспирант кафедры гистологии и эмбриологии

Адрес: 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел. +7-927-770-25-87, e-mail: alekseymikhailovich22976@gmail.com

*В настоящее время коморбидность хронической обструктивной болезни легких и сердечно-сосудистых заболеваний является серьезной медико-социальной проблемой. Наблюдается стремительный рост заболеваемости и смертности при данных заболеваниях.*

**Объект исследования** — современные публикации, посвященные проблеме коморбидности хронической обструктивной болезни легких и сердечно-сосудистым заболеваниям: общие факторы риска, патофизиологические механизмы, клинико-диагностические аспекты.

**Цель работы** — представить аналитический обзор, содержащий всесторонний анализ данных о взаимосвязи хронической обструктивной болезни легких и сердечно-сосудистых заболеваниях.

**Метод исследования** — критический анализ данных литературы и суммирование современных результатов оригинальных исследований.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) имеют значительное количество общих факторов риска (курение, воспаление, пожилой возраст, окислительный стресс и др.) и патогенетических механизмов, между которыми отмечены сложные взаимодействия.

**Заключение.** Коморбидность ХОБЛ и ССЗ является важной проблемой современного здравоохранения, что обусловлено стремительным ростом, отсутствием оптимальных диагностических и лечебных стратегий. Данные заболевания имеют многочисленные общие факторы риска и патофизиологические механизмы. Установление факторов риска и понимание патогенетических механизмов могут способствовать поиску новых терапевтических мишеней и улучшению лечебно-профилактических и диагностических стратегий.

**Ключевые слова:** коморбидность, хроническая обструктивная болезнь легких, ХОБЛ, сердечно-сосудистые заболевания, ССЗ.

(Для цитирования: Чаулин А.М., Григорьева Ю.В., Дупляков Д.В. Коморбидность: хроническая обструктивная болезнь легких и сердечно-сосудистые заболевания. Практическая медицина. 2020. Том 18, № 1, С. 26-31)

DOI: 10.32000/2072-1757-2020-1-26-31

A.M. CHAULIN<sup>1,2</sup>, Yu.V. GRIGORYEVA<sup>1</sup>, D.V. DUPLYAKOV<sup>1,2</sup>

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

<sup>2</sup>Samara Regional Cardiology Dispensary, Samara

## Comorbidity: chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular diseases

### Contact:

Chaulin A.M. — postgraduate student of the Department of Hystology and Embryology

Address: 89 Chapayevskaya Str., Samara, Russian Federation, 443099, tel. +7-927-770-25-87, e-mail: alekseymikhailovich22976@gmail.com

*Currently, comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular diseases is a serious medical and social problem. There is a rapid increase in morbidity and mortality in these diseases.*

**The research object** is modern publications devoted to the problem of comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular diseases: common risk factors, pathophysiological mechanisms, and clinical diagnostic aspects.





*The aim of the work is to provide an analytical review containing a comprehensive analysis of data on the relationship of chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular diseases.*

*The research method is a critical analysis of literature data and the summation of modern results of original research.*

*Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and cardiovascular diseases (CVD) have a significant number of common risk factors (smoking, inflammation, old age, oxidative stress, etc.) and pathogenetic mechanisms, between which complex interactions are noted.*

*Conclusion. The comorbidity of COPD and CVD is an important public health problem due to their rapid growth and the lack of optimal diagnostic and treatment strategies. These diseases have numerous common risk factors and pathophysiological mechanisms. Identification of risk factors and understanding of pathogenetic mechanisms may contribute to the search for new therapeutic targets and the improvement of treatment-and-prophylactic and diagnostic strategies.*

**Key words:** comorbidity, chronic obstructive pulmonary disease, COPD, cardiovascular diseases, CVD.

**(For citation:** Chaulin A.M., Grigoryeva Yu.V., Duplyakov D.V. Comorbidity: chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular diseases. Practical medicine. 2020. Vol. 18, №1, P. 26-31)

## Введение

Большинство пациентов одновременно страдает несколькими заболеваниями, между которыми отмечаются сложные и многокомпонентные патогенетические взаимодействия, которые нередко сопровождаются утяжелением состояния больных. Еще древнегреческий целитель Гиппократ, принимая во внимание наличие у одного и того же пациента нескольких заболеваний, отмечал, что «лечить нужно больного, а не болезнь». Данный принцип в своей практике активно использовали многие известные врачи, среди которых особенно можно выделить отечественных врачей-исследователей М.Я. Мудрова, Г.А. Захарьина, Н.И. Пирогова, С.П. Боткина и др. Введение термина «коморбидность» в клиническую практику осуществил американский врач А. Feinstein (1970), положив тем самым начало новому научно-исследовательскому направлению. В качестве синонима коморбидности также широкое распространение получил термин мультиморбидность. К настоящему времени практически все сферы медицины сталкиваются с проблемой коморбидности (мультиморбидности) [1-3]. В данном обзоре мы остановимся на сочетании (коморбидности) заболеваний, вовлекающих две жизненно важные системы органов — хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) — области совместных интересов пульмонологов и кардиологов.

Распространенность и рост заболеваемости ХОБЛ весьма значительны. Так, по данным недавнего отчета D. Adeloуe с соавт. в мире насчитывается 384 миллиона случаев ХОБЛ и, кроме того, наблюдается весьма неутешительная тенденция к росту этой патологии — за 20-летний промежуток зарегистрировано увеличение заболеваемости на 68,9%. Глобальная распространенность ХОБЛ по результатам мета-анализа составила 11,7% [95% доверительный интервал (ДИ) 8,4-15,0%]. Встречаемость и прирост заболеваемости ХОБЛ в отдельных регионах и странах значительно различаются: так, наиболее высокая распространенность и прирост заболеваемости отмечается в Северной и Южной Америке, Африке и регионе Восточного Средиземноморья, тогда как в странах Европы и Юго-Восточной Азии эти показатели [4, 5].

ХОБЛ и многие ССЗ [сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца (ИБС), аритмии, инсульт], имеющие примерно одинаковые факторы риска и высокую распространенность, очень часто встречаются у одного и того же пациента. Во мно-

гих исследованиях представлены доказательства того, что у пациентов с ХОБЛ распространенность ССЗ выше, по сравнению с общей популяцией. Так, в крупном мета-анализе показано, что у пациентов с ХОБЛ в два раза чаще диагностировались ССЗ, по сравнению с пациентами без ХОБЛ [отношение шансов (ОШ) = 2,46; 95% доверительный интервал (ДИ) 2,02-3,00] [6, 7]. Одними из самых часто наблюдаемых ССЗ у пациентов с ХОБЛ являются ИБС, сердечная недостаточность, аритмии, инсульт и заболевания периферических артерий (ЗПА). Распространенность ИБС у людей с ХОБЛ варьирует примерно от 20 до 60% в зависимости от обследованной популяции [6-9]. По данным исследования Н.Ю. Григорьевой, острые сердечно-сосудистые катастрофы, в частности инфаркт миокарда, возникают значительно чаще у пациентов, страдающих одновременно ИБС и ХОБЛ, по сравнению с пациентами, у которых только ИБС (без ХОБЛ) [10]. Распространенность сердечной недостаточности у пациентов с ХОБЛ колеблется в диапазоне 10-30%. Аритмии и инсульты встречаются у 10-20% пациентов с ХОБЛ [9, 11, 12], а ЗПА зафиксированы у 9% лиц с ХОБЛ [13]. Кроме того, между данными заболеваниями существует и обратная связь, так как у пациентов с различными ССЗ часто встречается ХОБЛ. Так, у пациентов с сердечной недостаточностью ХОБЛ диагностируется в 13-39% случаев, при ИБС — примерно в трети случаев, а при аритмиях ХОБЛ встречается у 10-20% пациентов [8].

В настоящее время коморбидность ССЗ и ХОБЛ считается серьезной медико-социальной проблемой, поскольку является высоко распространенным состоянием, которое значительно утяжеляет состояние пациента, гораздо чаще приводя к ограничению работоспособности (инвалидизации) и летальному исходу. Высокую распространенность коморбидности ХОБЛ и ССЗ, в первую очередь можно объяснить, существованием общих факторов риска и патофизиологических механизмов, лежащих в основе данных заболеваний. Другой важной причиной, считается несвоевременная диагностика коморбидного заболевания. Кроме того, отсутствует единое мнение относительно ведения и лечения пациентов с ХОБЛ/ССЗ, поскольку препараты, являющиеся эффективными при ХОБЛ, в частности агонисты  $\beta$ -адренорецепторов длительного действия и антагонисты мускариновых рецепторов длительного действия, оказывают неблагоприятные эффекты на сердечно-сосудистую систему. Тогда как, препараты эффективные при ССЗ, в частности

**Рисунок 1. Факторы риска и патогенетические механизмы, связывающие ХОБЛ и ССЗ**  
**Figure 1. Risk factors and pathogenic mechanisms common for COPD and CVD**



β-адреноблокаторы, обладают неблагоприятным воздействием на бронхиальное дерево при ХОБЛ [8, 14].

#### **Факторы риска и патогенетические механизмы, объединяющие ХОБЛ и ССЗ**

Проведенные многочисленные исследования эпидемиологического, клинического и экспериментального характера выявили существование ряда общих факторов риска для ССЗ и ХОБЛ: курение, воспаление, малоподвижный образ жизни, пожилой возраст, загрязнение воздуха. Помимо общих факторов риска, связывающих ССЗ и ХОБЛ, между данными состояниями обнаружены сложные многокомпонентные патофизиологические взаимодействия, которые, пожалуй, на сегодняшний день являются малоизученными и противоречивыми (рис. 1).

**Курение и воспаление.** Среди факторов риска, объединяющих ХОБЛ и ССЗ, курение и воспалительные процессы часто сочетаются и занимают лидирующие позиции. Курение провоцирует развитие воспалительных реакций во всем организме человека, тем самым способствуя хроническому системному воспалению, которое принимает участие в формировании и разрыве и росте атеросклеротических бляшек, что приводит к ишемической болезни сердца [8, 15]. Кроме того, вдыхание сигаретного дыма (и других пылевых вредных веществ — кадмий, кремний и др.) нарушению нормальных механизмов защиты и восстановления легких, сужению и ремоделированию небольших дыхательных путей и деструкцию паренхимы легких с развитием эмфиземы. Существуют убедительные доказательства наличия устойчивого системного воспалительного ответа при ХОБЛ, который усиливается при утяжелении или обострении. Это подтверждается значительным ростом сывороточных биомаркеров воспаления (С-реактивного белка, фибриногена,

интерлейкинов и др.) [16-18]. Кроме того, по данным S.F. Man с коллегами, циркулирующие уровни С-реактивного белка ассоциированы с ускоренным снижением объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1), а также были связаны с повышенной смертностью среди пациентов с ХОБЛ [ОШ=4,03 (95% ДИ 1,23-13,21)] [19]. Наиболее существенное повышение плазменных воспалительных биомаркеров отмечено во время и/или сразу после обострения ХОБЛ, при этом риск развития острых сердечно-сосудистых событий (острые коронарные синдромы и инсульты) в эти периоды является высоким [20]. В дополнение к этому было показано, что ХОБЛ ассоциируется с увеличением раннего маркера атеросклероза — толщины слоя интимы медиа (ТИМ), которая в свою очередь, ассоциируется с более высокой сердечно-сосудистой смертностью [21]. Таким образом, по данным представленных выше исследований, системный воспалительный ответ, ассоциированный с ХОБЛ является важным патогенетическим механизмом в основе коморбидности ХОБЛ и ССЗ. Однако существуют и другие данные, согласно которым роль системного воспаления в формировании коморбидности ХОБЛ/ССЗ не является столь важной [22, 23].

**Малоподвижный образ жизни.** Сидячий или малоподвижный образ жизни является одним из факторов риска ССЗ и ХОБЛ, способствуя нарушению метаболизма (ожирению, сахарному диабету), психоэмоциональным расстройствам, и др. Так, в ряде исследований отмечено улучшение состояния пациента с ХОБЛ/ССЗ при регулярной физической активности. По данным систематического обзора литературы D. Seidel et al., менее физически активные пациенты с ХОБЛ гораздо чаще нуждались в госпитализации, по сравнению с более активными пациентами [24]. По данным клинического исследования H. VanRemoortel с соавт. отсутствие фи-

зической активности у пациентов с ХОБЛ является независимым фактором риска развития двух и более сопутствующих заболеваний [25]. Тем не менее, следует понимать, что польза от физической нагрузки при ХОБЛ и ССЗ зависит от умеренности физических нагрузок. Так, излишние нагрузки при ХОБЛ ведут к легочной гиперинфляции и одышке, которая вынуждает пациента и в последующем может уменьшать его желание выполнять упражнения [26]. Таким образом, каждый пациент нуждается в индивидуальном подходе, в зависимости от степени тяжести коморбидности ХОБЛ/ССЗ и своих функциональных возможностей.

**Пожилой возраст.** При старении организма человека происходят многочисленные изменения органов и систем, проявляющиеся на разных уровнях организации, что значительно способствует коморбидности. Среди данных изменений, важную роль в этиопатогенезе ХОБЛ и ССЗ, по данным нескольких исследований, играют: укорочение длины теломер лейкоцитов, клеточное старение эндотелиальных клеток и снижение у них способности пролиферации [27]. У пациентов с ХОБЛ было зарегистрировано возрастное укорочение теломер, старение и снижение пролиферации эндотелиальных клеток [28-30]. Данные возрастные изменения также были вовлечены в патогенез атеросклероза. A Venetos с соавт. сообщают, что длина теломер в лейкоцитах, как у мужчин, так и у женщин, обратно коррелирует с возрастом. Укорочение длины теломер, в свою очередь, ассоциировано с повышенной жесткостью артериальной стенки, которая служит предиктором острых ишемических событий и смерти [31]. При старении коморбидность ССЗ и ХОБЛ значительно возрастает, в частности С. Violan с соавт. отметили, что у молодых пациентов она составляет 12,9%, а у пожилых может достигать до 95,1% [32], что является значимым для более возрастных категорий пациентов.

С возрастом повышается деградация белка эластина в коже, легких и стенке артерий эластического и мышечно-эластического типов, что также было отмечено при ХОБЛ. У пациентов с эмфизематозной формой ХОБЛ деградация эластина была более выражена. Экспрессия ферментов, ответственных за протеолитическую деградацию эластина (матричных металлопротеиназ-2 и -9) были также увеличены у пациентов с ХОБЛ. У всех возрастных пациентов, и в особенности, бывших курильщиков, деградация эластина тесно связана с тяжестью эмфиземы, ОФВ1 и жесткостью стенки артерий. Таким образом, системную деградацию эластина, опосредованную повышенный протеолитической активностью матричных металлопротеиназ, можно считать еще одним дополнительным патогенетическим механизмом у пациентов с ХОБЛ и ССЗ [10, 27, 29, 32].

С возрастом также усиливается окислительный стресс, поскольку нарушается баланс прооксидантных и антиоксидантных механизмов.

**Окислительный стресс.** По данным ряда работ, окислительный стресс активно участвует в развитии как ХОБЛ, так и ССЗ (ишемической болезни сердца, инсульта и др.). Окислительный стресс усиливает воспалительные реакции, вызывает эндотелиальную дисфункцию, повышая риск развития атеросклероза или приводит к прогрессированию уже существующего атеросклероза, увеличивая риск возникновения инфаркта и инсульта [21, 33]. Недавние исследования выявили, что окислительный стресс также вызывает нарушение функциониро-

вания белков сиртуинов (SIRT1, SIRT3 и SIRT6) и белков семейства FOXO (англ. forkhead box protein), которые способны замедлять преждевременное старение легких, сосудистых эндотелиоцитов и гладкомышечных клеток, что обеспечивает защиту от атеросклероза. Эти белки и молекулярные механизмы их функционирования являются перспективными терапевтическими мишенями для предотвращения развития/прогрессирования ХОБЛ и ССЗ [34], в связи с чем требует дальнейшего изучения.

**Загрязнение атмосферного воздуха.** Загрязнение воздуха является глобальной проблемой и вносит существенный вклад в утяжеление болезней. За последние 25 лет отмечается увеличение загрязнения воздуха, особенно в странах с низким и средним уровнем дохода. Мелкие пылевые частицы (диаметр менее 2,5 мкм) оказывают вредное воздействие как на легкие, так и на сердце, могут усугубить существовавшие ранее заболевания и повысить смертность от ССЗ и ХОБЛ [35].

**Гипертрофия правых отделов сердца («хроническое легочное сердце») и дисфункция правого желудочка.** При прогрессировании ХОБЛ часто развивается легочная гипертензия, что приводит к перегрузке правого желудочка с дальнейшей его гипертрофией и декомпенсацией (дисфункцией), вследствие постепенно нарастающей дистрофии и гибели кардиомиоцитов и замещения их рубцовой тканью. Дисфункцию правого желудочка при ХОБЛ можно установить при помощи методов функциональной диагностики (электрокардиография и эхокардиография) и лабораторной диагностики (определения в сыворотке крови кардиоспецифических тропонинов — маркеров альтерации миокарда и натрийуретических пептидов — маркеров растяжения миокарда. По данным систематического обзора N. Chaudary et al., включившего 9 оригинальных исследований, обнаруживается тесная прямая связь между уровнем кардиальных тропонинов и смертностью у пациентов с обострением ХОБЛ [36]. Механизмы повышения сердечных тропонинов при ХОБЛ являются множественными и, вероятно, далеко не всегда связаны с ишемией миокарда [37, 38]. Возможность обнаружения повышенных уровней кардиоспецифических тропонинов зависит не только от степени тяжести и наличия обострений/осложнений, но и от чувствительности методов определения тропонинов. Современные высокочувствительные иммуноанализы (high sensitive, hs-Tn) способны определять крайне малые концентрации тропонинов (менее 1 нг/л) в сыворотке крови, выявляя тем самым даже самые незначительные повреждения миокарда. При этом повышенные кардиальные тропонины при многих заболеваниях, довольно часто не связанных с инфарктом миокарда, можно использовать в качестве прогностических маркеров [39, 40]. Диагностическая ценность высокочувствительных иммуноанализов при ХОБЛ с целью выявления начинающихся ССЗ является весьма интересным направлением и требует дальнейшего изучения.

**Клиническое значение: особенности диагностики ХОБЛ/ССЗ и проблема кардиологической безопасности препаратов для лечения ХОБЛ**

Учитывая вышесказанное, становится очевидным, что ССЗ значительно распространены у пациентов с ХОБЛ, что имеет важное клиническое значение. Так, наличие ХОБЛ значительно повышает





риск развития ССЗ, в частности, ИБС и инфаркта миокарда, сердечной недостаточности и аритмий, а также ЗПА. Патологические механизмы, лежащие в основе взаимосвязи ССЗ и ХОБЛ, являются сложными и многогранными, и требуют дальнейшего изучения и уточнения. Расширение знаний о понимании патогенетических путей, связывающих ХОБЛ и ССЗ, является важной целью, поскольку это приведет к открытию новых терапевтических целей и пересмотру старых, что имеет первостепенное значение для ведения коморбидных пациентов.

Однако, несмотря на всеобщее признание связи ХОБЛ с ССЗ, существует проблема недостаточной выявляемости (диагностики) и, соответственно, лечения ССЗ при ХОБЛ и ХОБЛ при ССЗ. Это обусловлено тем, что в современных руководствах отсутствуют рекомендации по диагностике коморбидных ХОБЛ и ССЗ, над чем, продолжается работа. Ряд исследователей предлагают использовать комплекс методов по оценке дыхательной и сердечно-сосудистой систем (спирометрия, электрокардиография, эхокардиография, определение лабораторных биомаркеров дисфункции миокарда — натрийуретических пептидов кардиоспецифических тропонинов) при наличии у пациентов респираторных и сердечных симптомов [36, 41, 42]. Из числа, ССЗ сердечная недостаточность остается одним из самых недооцененных сопутствующих заболеваний, уступая только депрессии и бесплодию. Кроме того, пациенты с ХОБЛ имеют повышенную смертность после инфаркта миокарда по сравнению с пациентами без ХОБЛ [10, 42]. В исследовании K.J. Rothnie с соавт. было показано, что повышенная смертность у пациентов с ХОБЛ из-за инфаркта миокарда связана с задержкой в постановке диагноза и проведении реперфузионной терапии, уменьшении использования ангиографии и препаратов для вторичной профилактики, в особенности β-адреноблокаторов [42]. Несмотря на то, что β-адреноблокаторы значительно снижают смертность заболеваемость и смертность у многих пациентов с сочетанием ХОБЛ и ИБС/инфарктом миокарда в анамнезе, они по-прежнему не назначаются из-за боязни вызвать бронхоспазм у пациентов с ХОБЛ [14, 43]. По мнению ряда исследователей, применять β-адреноблокаторы при сочетании ХОБЛ/ССЗ следует с осторожностью и учитывать важное обстоятельство: терапию нужно начинать в период ремиссии заболевания, при этом использовать минимальные дозы с постепенным увеличением [14, 43].

Проблема кардиологической безопасности препаратов для лечения ХОБЛ весьма актуальна. Используемые для лечения ХОБЛ бронходилататоры (антагонисты мускариновых рецепторов длительного действия и агонисты β-адренорецепторов длительного действия) долгое время считались основным фармакологическим средством лечения ХОБЛ, несмотря на ряд данных, свидетельствующих о том, что их применение может увеличить риск возникновения ССЗ или ухудшить уже существующее сопутствующее ССЗ. По данным исследования A. Gershon с соавт., у пациентов, принимающих β2-агонисты длительного действия, отмечено повышение сердечно-сосудистого риска [ОШ=1,31 (1,12-1,52)]. У пациентов, принимающих антагонисты мускариновых рецепторов длительного действия, сердечно-сосудистый риск также был повышен [ОШ=1,14 (1,01-1,28)]. Данные пациенты подвержены повышенному риску возникновения аритмий и сердеч-

ной недостаточности [44]. Главная проблема, возникающая при терапии β-агонистами, обусловлена увеличением активации симпатической нервной системы, что зачастую приводит к аритмиям. Ингалиционные глюкокортикостероиды (ИГКС) обычно применяют в комбинации вместе с β2-агонистами у пациентов с более высоким риском обострений. Существует данные, согласно которым ИГКС снижают смертность от ССЗ при ХОБЛ, однако они также могут усиливать фибрилляцию предсердий, желудочковые аритмии и сердечную недостаточность [45].

### Заключение

Таким образом, коморбидность (сосуществование) хронической обструктивной болезни легких и сердечно-сосудистых заболеваний является актуальной проблемой современного здравоохранения. Это обусловлено высокой распространенностью и продолжающимся стремительным ростом ССЗ и ХОБЛ. Данные заболевания имеют почти одни и те же факторы риска и сложные многокомпонентные патогенетические механизмы. Кроме того, отсутствует единое мнение относительно диагностики и лечения коморбидных пациентов. Дальнейшее изучение патогенетических механизмов будет способствовать поиску новых терапевтических мишеней и разработки препаратов для оптимизации ведения таких пациентов.

### Чаулин А.М.

<https://orcid.org/0000-0002-2712-0227>

### Григорьева Ю.В.

<https://orcid.org/0000-0002-7228-1003>

### Дупляков Д.В.

<https://orcid.org/0000-0002-6453-2976>

### ЛИТЕРАТУРА

1. Тарловская Е.И. Коморбидность и полиморбидность — современная трактовка и насущные задачи, стоящие перед терапевтическим сообществом // Кардиология. — 2018. — Т. 58 (S9). — С. 29-38. DOI: 10.18087/cardio.2562.
2. Верткин А.Л., Румянцев М.А., Скотников А.С. Коморбидность // Клиническая медицина. — 2012. — Т. 90, №10. — С. 4-11. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18756166>
3. Наумова Л.А., Осипова О.Н. Коморбидность: механизмы патогенеза, клиническое значение // Современные проблемы науки и образование. — 2016. — №5. — С. 105. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=27181728>
4. Adeloje D., Chua S., Lee C., et al. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis // J. Glob Health. — 2015. — Vol. 5 (2). — 020415. DOI: 10.7189/jogh.05-020415
5. GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 // Lancet Respir Med. — 2017. — Vol. 5 (9). — P. 691-706. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30293-X
6. Chen W., Thomas J., Sadatsafavi M., FitzGerald J.M. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis // Lancet Respir Med. — 2015. — Vol. 3 (8). — P. 631-639. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00241-6
7. Cazzola M., Rogliani P., Matera M.G. Cardiovascular disease in patients with COPD // Lancet Respir. Med. — 2015. — Vol. 3 (8). — P. 593-595. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00279-9
8. Roversi S., Fabbri L.M., Sin D.D., et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cardiac Diseases. An Urgent Need for Integrated Care // Am. J. Respir. Crit Care Med. — 2016. — Vol. 194 (11). — P. 1319-1336. DOI: 10.1164/rccm.201604-0690SO.
9. Mullerova H., Agusti A., Erqou S., Mapel D.W. Cardiovascular comorbidity in COPD: systematic literature review // Chest. — 2013. — Vol. 144 (4). — P. 1163-1178. DOI: 10.1378/chest.12-2847.
10. Григорьева Н.Ю., Майорова М.В., Королева М.Е., Самолук М.О. Особенности формирования и развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных хронической обструктивной болезнью легких // Терапевтический архив. — 2019. — Т. 91, №1. — С. 16-47. DOI: 10.26442/00403660.2019.01.000027.

11. Lahousse L., Tiemeier H., Ikram M.A., Brusselle G.G. Chronic obstructive pulmonary disease and cerebrovascular disease: A comprehensive review // *Respir. Med.* — 2015. — Vol. 109 (11). — P. 1371-1380. doi: 10.1016/j.rmed.2015.07.014.
12. Morgan A.D., Sharma C., Rothnie K.J., et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and the Risk of Stroke // *Ann. Am. Thorac. Soc.* — 2017. — Vol. 14 (5). — P. 754-765. doi: 10.1513/AnnalsATS.201611-932SR.
13. Brusselle G., Bracke K., De Pauw M. Peripheral Artery Disease in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2017. — Vol. 195 (2). — P. 148-150. doi: 10.1164/rccm.201608-1712ED.
14. Беленков Ю.Н., Цветкова О.А., Привалова Е.В., и др. Коморбидность хронической обструктивной болезни легких и сердечно-сосудистых заболеваний: место терапии современными  $\beta$ -адреноблокаторами // *Кардиология.* — 2019. — Т. 59 (6). — С. 48-55. DOI: 10.18087/cardio.2019.6.n458
15. Libby P., Ridker P.M., Maseri A. Inflammation and atherosclerosis // *Circulation.* — 2002. — Vol. 105 (9). — P. 1135-1143. DOI: 10.1161/hc0902.104353
16. Gan W.Q., Man S.F., Senthilselvan A., Sin D.D. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis // *Thorax.* — 2004. — Vol. 59 (7). — P. 574-580. DOI: 10.1136/thx.2003.019588
17. de Torres J.P., Cordoba-Lanus E., Lopez-Aguilar C., et al. C-reactive protein levels and clinically important predictive outcomes in stable COPD patients // *Eur. Respir. J.* — 2006. — Vol. 27 (5). — P. 902-907. DOI: 10.1183/09031936.06.00109605
18. Hurst J.R., Donaldson G.C., Perera W.R., et al. Use of plasma biomarkers at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2006. — Vol. 174 (8). — P. 867-874. DOI: 10.1164/rccm.200604-5060C
19. Man S.F., Connett J.E., Anthonisen N.R., et al. C-reactive protein and mortality in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease // *Thorax.* — 2006. — Vol. 61 (10). — P. 849-853. DOI: 10.1136/thx.2006.059808.
20. Marchetti N., Ciccolella D.E., Jacobs M.R., et al. Hospitalized acute exacerbation of COPD impairs flow and nitroglycerin-mediated peripheral vascular dilation // *COPD.* — 2011. — Vol. 8 (2). — P. 60-65. doi: 10.3109/15412555.2011.558541.
21. MacLay J.D., MacNee W. Cardiovascular disease in COPD: mechanisms // *Chest.* — 2013. — Vol. 143 (3). — P. 798-807. doi: 10.1378/chest.12-0938.
22. Criner G.J., Connett J.E., Aaron S.D., et al. Simvastatin for the prevention of exacerbations in moderate-to-severe COPD // *N. Engl. J. Med.* — 2014. — Vol. 370 (23). — P. 2201-2210. doi: 10.1056/NEJMoa1403086.
23. John M.E., Cockcroft J.R., McKeever T.M., et al. Cardiovascular and inflammatory effects of simvastatin therapy in patients with COPD: a randomized controlled trial // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* — 2015. — Vol. 10. — P. 211-221. doi: 10.2147/COPD.S76061
24. Seidel D., Cheung A., Suh E.S., et al. Physical inactivity and risk of hospitalisation for chronic obstructive pulmonary disease // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* — 2012. — Vol. 16 (8). — P. 1015-1019. doi: 10.5588/ijtld.12.0050.
25. Van Remoortel H., Hornikx M., Langer D., et al. Risk factors and comorbidities in the preclinical stages of chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2014. — Vol. 189 (1). — P. 30-38. doi: 10.1164/rccm.201307-1240OC.
26. Katajisto M., Kupiainen H., Rantanen P., et al. Physical inactivity in COPD and increased patient perception of dyspnea // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* — 2012. — Vol. 7. — P. 743-755. doi: 10.2147/COPD.S35497.
27. Barnes P.J. Senescence in COPD and Its Comorbidities // *Annu Rev. Physiol.* — 2017. — Vol. 79. — P. 517-539. doi: 10.1146/annurev-physiol-022516-034314.
28. Savale L., Chaouat A., Bastuji-Garin S., et al. Shortened telomeres in circulating leukocytes of patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2009. — Vol. 179 (7). — P. 566-571. doi: 10.1164/rccm.200809-1398OC.
29. Tsuji T., Aoshiba K., Nagai A. Alveolar cell senescence in patients with pulmonary emphysema // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2006. — Vol. 174 (8). — P. 886-893. DOI: 10.1164/rccm.200509-1374OC
30. Tuder R.M., Yoshida T., Fijalkowka I., et al. Role of lung maintenance program in the heterogeneity of lung destruction in emphysema // *Proc. Am. Thorac. Soc.* — 2006. — Vol. 3 (8). — P. 673-679. DOI: 10.1513/pats.200605-124SF
31. Benetos A., Okuda K., Lajemi M., et al. Telomere length as an indicator of biological aging: the gender effect and relation with pulse pressure and pulse wave velocity // *Hypertension.* — 2001. — Vol. 37 (2 Pt 2). — P. 381-385. DOI: 10.1161/01.hyp.37.2.381
32. Violan C., Foguet-Boreu Q., Flores-Mateo G., et al. Prevalence, determinants and patterns of multimorbidity in primary care: a systematic review of observational studies // *PLoS One.* — 2014. — Vol. 9 (7). — e102149. DOI: 10.1371/journal.pone.0102149.
33. Austin V., Crack P.J., Bozinovski S., et al. COPD and stroke: are systemic inflammation and oxidative stress the missing links? // *Clin. Sci (Lond).* — 2016. — Vol. 130 (13). — P. 1039-1050. DOI: 10.1042/CS20160043.
34. Kida Y., Goligorsky M.S. Sirtuins, Cell Senescence, and Vascular Aging // *Can J. Cardiol.* — 2016. — Vol. 32 (5). — P. 634-641. DOI: 10.1016/j.cjca.2015.11.022.
35. Cohen A.J., Brauer M., Burnett R., et al. Estimates and 25-year trends of the global burden of disease attributable to ambient air pollution: an analysis of data from the Global Burden of Diseases Study 2015 // *Lancet.* — 2017. — Vol. 389 (10082). — P. 1907-1918. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30505-6.
36. Chaudary N., Geraci S.A. Prognostic value of cardiac-specific troponins in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a systematic review // *J. Miss State Med. Assoc.* — 2014. — Vol. 55 (2). — P. 40-44. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25771612>
37. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Повышение кардиальных тропонинов, не ассоциированное с острым коронарным синдромом. Часть 1. // *Кардиология: новости, мнения, обучение.* — 2019. — Т. 7 (2). — С. 13-23. doi: 10.24411/2309-1908-2019-12002.
38. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Повышение кардиальных тропонинов, не ассоциированное с острым коронарным синдромом. Часть 2. // *Кардиология: новости, мнения, обучение.* — 2019. — Т. 7 (2). — С. 24-35. doi: 10.24411/2309-1908-2019-12003.
39. Чаулин А.М., Карслян Л.С., Григорьева Е.В., и др. Клинико-диагностическая ценность кардиомамаркеров в биологических жидкостях человека // *Кардиология.* — 2019. — Т. 59 (11). — С. 66-75. DOI: 10.18087/cardio.2019.11.n414.
40. Чаулин А.М., Карслян Л.С., Григорьева Е.В., и др. Особенности метаболизма сердечных тропонинов (обзор литературы) // *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* — 2019. — Т. 8 (4). — С. 103-115. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-4-103-115
41. Верткин А.Л., Тополянский А.В., Кнорринг Г.Ю., Шамуилова М.М. Ведение пациента с одышкой на амбулаторном приеме // *Consilium Medicum.* — 2019. — Т. 21 (1). — С. 98-104. DOI: 10.26442/20751753.2019.1.190279
42. Rothnie K.J., Smeeth L., Herrett E., et al. Closing the mortality gap after a myocardial infarction in people with and without chronic obstructive pulmonary disease // *Heart.* — 2015. — Vol. 101 (14). — P. 1103-1110. doi: 10.1136/heartjnl-2014-307251.
43. Lipworth B., Wedzicha J., Devereux G., et al. Beta-blockers in COPD: time for reappraisal // *Eur. Respir. J.* — 2016. — Vol. 48 (3). — P. 880-888. doi: 10.1183/13993003.01847-2015
44. Gershon A., Croxford R., Calzavara A., et al. Cardiovascular safety of inhaled long-acting bronchodilators in individuals with chronic obstructive pulmonary disease // *JAMA Intern. Med.* — 2013. — Vol. 173 (13). — P. 1175-1185. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.1016.
45. Dong Y.H., Lin H.H., Shau W.Y., et al. Comparative safety of inhaled medications in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and mixed treatment comparison meta-analysis of randomised controlled trials // *Thorax.* — 2013. — Vol. 68 (1). — P. 48-56. doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-201926.

УДК 616.12-008.318-08

**В.Н. ОСЛОПОВ, И.И. МИЛЮТИНА, О.И. МИЛЮТИНА**

Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Казань

## Биологический водитель ритма: возможность и методы создания

**Контактная информация:****Милютин Ирина Игоревна** — студент 5 курса медико-биологического факультета**Адрес:** 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49, **тел.** +7-927-430-23-09, **e-mail:** milyutina.irka@yandex.ru

*Поскольку существующие на данный момент электрокардиостимуляторы обладают рядом недостатков, как, например, невозможность адекватно модулировать частоту сердечных сокращений согласно физиологическим и эмоциональным потребностям, различными исследовательскими группами начался поиск альтернативы. Так, появилась концепция биологического водителя ритма.*

**Цель работы** — обзор существующих способов и методик для создания биопейсмейкера.

**Материал и методы.** Проведен поиск, изучение и анализ публикаций по данной проблеме.

**Результаты.** Для создания биологического водителя ритма, биоконструкции, которая должна индуцировать спонтанный ритм из места имплантации в миокарде, полностью соответствующий потребностям пациента, существует три основные методики. Первая из них заключается в трансфекции клеток миокарда аденовирусным вектором с геном HCN, кодирующим каналы для пейсмейкерного тока или тока автоматизма. Следующей возможной стратегией является использование эмбриональных стволовых клеток, дифференцированных под действием специальных факторов в пейсмейкерно-подобные клетки. Также могут быть использованы и мезенхимальные стволовые клетки в качестве невирусной платформы для доставки гена HCN.

**Заключение.** Проведенные исследования наглядно демонстрируют потенциальную возможность создания биологического водителя ритма, а также его способность отвечать на сигналы вегетативной нервной системы. Однако клиническое применение подобных конструкций затруднено, так как не решен ряд вопросов функционирования и безопасности биологических пейсмейкеров.

**Ключевые слова:** биологический водитель ритма, генная терапия, клеточная терапия.

(Для цитирования: Ослопов В.Н., Милютин И.И., Милютин О.И. Биологический водитель ритма: возможность и методы создания. Практическая медицина. 2020. Том 18, № 1, С. 32-37)

DOI: 10.32000/2072-1757-2020-1-32-37

**V.N. OSLOPOV, I.I. MILYUTINA, O.I. MILYUTINA**

Kazan State Medical University, Kazan

## Biological pacemaker: possibility and technique of development

**Contact:****Milyutina I.I.** — 5<sup>th</sup> year student of Medical-Biological Faculty**Address:** 49 Butlerov Str., Kazan, Russian Federation, 420012, **tel.** +7-927-430-23-09, **e-mail:** milyutina.irka@yandex.ru

*The existing pacemakers have a number of drawbacks, like impossibility to modulate the heart rate according to physiological and emotional needs. Hence, several research groups started to search for an alternative. Thus, a concept of a biological pacemaker appeared.*

**Objective** — to review the existing means and technique to create a biological pacemaker.

**Material and methods.** Search, study and analysis of publications on the topic.

**Results.** There are three methodologies to develop a biological pacemaker, a bioconstruction which should induce spontaneous rhythm, fully corresponding to the patient's needs, from the site of its implantation in the myocardium. The first is to transfect myocardium cells with adenovirus vector with HCN gene, coding the canals for a pacemaker current or automatism current. Another possible strategy is to use embryonic stem cells, differentiated into pacemaker-like cells by special factors. Also, mesenchymal stem cells may be used as a non-viral platform to transport HCN gene.





**Conclusion.** *Research demonstrates the possibility of developing a biological pacemaker and its ability to respond to the signals of vegetative nervous system. However, clinical application of such constructions is complicated, as a number of issues of functioning and safety of biological pacemakers is still unsolved.*

**Key words:** *biological pacemaker, gene therapy, cell therapy.*

(For citation: Oslopov V.N., Milyutina I.I., Milyutina O.I. Biological pacemaker: possibility and technique of development. 2020. Vol. 18, №1, P. 32-37)

Сердечно-сосудистые заболевания являются одной из наиболее частых причин смерти пациентов. Пациенты с блокадами проведения импульсов подвергаются большому риску и изобретение электрических кардиостимуляторов (ЭКС) сыграло огромную роль в лечении и спасении жизни таких больных. Сейчас создаются все более совершенные версии электрокардиостимуляторов, но они также обладают рядом недостатков. Асинхронные кардиостимуляторы задают постоянный ритм и потому не способны полностью соответствовать физическим потребностям и эмоциональному состоянию пациентов. Возникают вопросы, связанные и с массой ЭКС, а также размером самих электродов, поскольку они не всегда оптимально соответствуют физическому росту и развитию пациента. Кроме того, есть вероятность смещения уже имплантированного электрода в сердце, что препятствует оптимальной активации возбуждения и сокращению миокарда. Биоуправляемые ЭКС, считывающие информацию о наличии собственного ритма и включающиеся только по требованию, обладают сложными электронными схемами, что может привести к угнетению работы искусственного водителя ритма внешним электромагнитным полем, а собственный ритм сердца больного при этом или не активируется, или активируется не сразу. Также искусственные водители ритма должны проходить регулярные тестирования, а через каждые 5-10 лет требуется замена источника питания [1].

Таким образом, необходим поиск нового метода лечения нарушений ритма для повышения качества жизни пациентов. С этой целью проводятся исследования по созданию биологических пейсмекеров или таких биологических конструкций, которые, будучи расположенными в миокарде, могут служить заменой проводов и источников питания искусственного водителя ритма.

#### **Биологический водитель ритма: что это такое?**

Идея искусственного биологического водителя ритма заключается в создании органической конструкции, вырабатывающей спонтанный ритм из места имплантации. В основе создания биологических пейсмекеров (БП) лежит модель синоатриального узла [2]. Предполагается, что идеальный биологический водитель ритма должен создавать стабильный физиологический ритм сердечных сокращений для поддержания жизни пациента. Основным преимуществом биологических пейсмекеров (БП) должна стать модуляция задаваемого ритма согласно физическим и эмоциональным нагрузкам. Идеальный БП не требует замены, не нуждается в электродах и батареях, не несет риска развития воспаления или инфекции, неоплазии. Идеальный искусственный биологический водитель ритма должен эффективно конкурировать с электрическими

кардиостимуляторами и иметь ограниченный или быть полностью лишенным аритмогенного потенциала [3].

Принципиальные направления создания БП — это увеличение частоты сокращений пейсмекера или индукция активности в новом очаге [2]. Разнообразие существующих методов конструирования связано с тем, что инициация импульсной активности в нативном пейсмекере зависит от баланса ионных каналов и транспортеров [4].

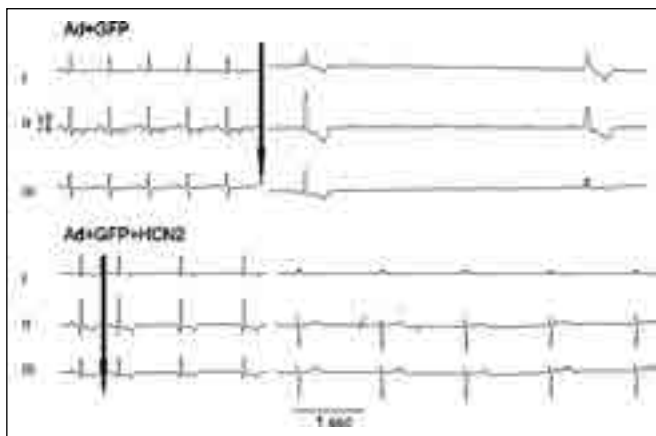
Эти методы можно объединить в три основные группы: трансфекция кардиомицитов генами, имплантация пейсмекероподобных клеток или введение в миокард генетически модифицированных клеток. Первый метод представляет собой прямую доставку генов для создания или усиления уже имеющейся в клетках пейсмекерной активности. Во втором методе в миокард имплантируют спонтанно сокращающиеся клетки, полученные при дифференцировке стволовых клеток, для формирования нового очага автоматизма. Третий способ включает комбинирование генных и клеточных технологий, когда клетки, трансфицированные генами *ex vivo*, после имплантации способны инициировать потенциал действия в соседних клетках [5].

Предполагается, что искусственный биологический водитель ритма включает три основных компонента: инициатор или триггер — это клетки, обладающие пейсмекерной активностью благодаря внесению или включению в них определенных генов; субстрат — это клетки, на которые должен передаваться сигнал; а также возможность соединения между клетками-триггерами для объединения их в единую структуру [6].

#### **Генная терапия. Применение методов генной инженерии для создания биологического пейсмекера**

Одни из первых исследований по созданию биологического водителя ритма шли в области генной терапии. Для того чтобы кардиомиоциты приобрели пейсмекерную активность, они должны быть сначала модифицированы с помощью генной инженерии. Для превращения проводящих клеток в доминантные водители ритма манипулируют величиной входящих и выходящих ионных токов. Для этого либо увеличивают экспрессию специфических пейсмекерных генов, либо уменьшают ее.

В первых исследованиях по созданию БП пытались воздействовать на  $\beta_2$ -адренорецепторы, поскольку влияние адреналина и норадреналина на частоту сердечных сокращений за счет усиления входящего тока хорошо известно. В своих экспериментах J.M. Edelberg и соавт. Вводили плазмиду, в которой содержался ген, кодирующий  $\beta_2$ -адренорецептор, в предсердия свиней. Через сорок восемь часов появились предсердные ритмы, частота которых в ответ на  $\beta$ -адренергическую



**Рисунок 1. ЭКГ собак, которым вводили аденовирусные конструкции с геном зеленого флуоресцирующего белка (верхняя запись) и генами зеленого флуоресцирующего белка и HCN2 (нижняя запись). Верхняя запись (контроль): синусовый ритм, прерываемый вагусной стимуляцией (стрелка), сопровождается очень медленным идиовентрикулярным ритмом. Нижняя запись: вагусная стимуляция (стрелка) сопровождается замедлением скорости синуса, затем прекращением синусового ритма и идиовентрикулярным ритмом быстрее, чем это происходит в контроле [13]**

**Figure 1. Electrocardiogram of dogs with introduced adenovirus constructions with a gene of green fluorescing protein and HCN2 (bottom recording). Upper recording (control): sinus rhythm, interrupted by vagal stimulation (arrow), is accompanied by a very slow idioventricular rhythm. Bottom recording: vagal stimulation (arrow) is accompanied by a slowing sinus, then termination of sinus rhythm and idioventricular rhythm faster than in control [13]**

стимуляцию значительно превышала контроль [7]. Ритм предсердий в течение 24 ч. становился выше исходного уровня, однако не было ясно, приведет ли продолжение исследований к устойчивой работе водителя ритма. Также осталось неизвестным, произошла ли в данном случае коррекция нарушенной функции существующего пейсмейкера или появилась новая пейсмейкерная активность [8].

Дальнейшие исследования были направлены на уменьшение выходящего, гиперполяризующего тока ИК. В своих экспериментах J. Miake и соавт. (2002 г.) использовали доминантную негативную конструкцию, включающую в себя мутантный ген Kir2.1 [9], кодирующий одну из субъединиц калиевого канала, для уменьшения входящего ректифицирующего (выпрямляющего) калиевого тока, который сдвигает потенциал покоя в более позитивную сторону, увеличивая тем самым ЧСС. Эта конструкция и зеленый флуоресцентный белок (GFP) были упакованы в аденовирусный вектор и введены в полость левого желудочка морской свинки. Спустя 3-4 дня калиевый ток ИК подавлялся на 80%, на электрокардиограмме регистрировался спонтанный ритм, у изолированных кардиомиоцитов пролонгировалась стадия деполяризации. Однако снижение калиевого тока также приводило к удлинению стадии реполяризации. Одним из наиболее существенных недостатков данного метода было то, что само подавление тока ИК могло привести к развитию аритмии. Кроме того, последствия применения этой

конструкции невозможно предсказать, так как не было точно определено, какой из входящих токов обеспечивал пейсмекерную активность [9, 10].

Затем поиски были сосредоточены на повышении интенсивности пейсмекерного тока If. Пейсмекерный ток, или ток автоматизма, — это уникальный ионный ток, который в норме генерируется только в клетках синоатриального узла. В его формировании участвуют ионы натрия и калия, ток If действует только в диастолу и не увеличивает длительность потенциала действия [3]. Белки семейства HCN образуют ионные каналы If, и встречаются в виде четырех изоформ. Три из них (HCN1, HCN2 и HCN4) находятся в клетках миокарда, HCN3 — в головном мозге [10]. Эти ионные каналы открываются во время гиперполяризации мембраны и пропускают внутрь ток ионов натрия, что играет ключевую роль в развитии функции водителя ритма, а процесс открытия-закрытия ионного канала регулируется циклическим аденозинмонофосфатом, что обеспечивает модуляцию ритма вегетативной нервной системой. Для встраивания в вирусный вектор используется ген HCN2, так как свойства этой изоформы наиболее близки к нативному току [11].

M.R. Rosen и соавт. провели ряд исследований, сосредоточенных на повышении интенсивности пейсмекерного тока If [3, 12]. Аденовирусный вектор, содержащий встроенный ген HCN2 ввели в клеточную культуру миоцитов крысы, в результате чего увеличивался ток автоматизма If. Количество бьющихся клеток в культуре также возросло. Воздействию на них изопротеренолом (синтетическим аналогом катехоламинов) приводило к увеличению частоты биений клеток, а воздействие ацетилхолином — к снижению частоты. Таким образом, модифицированные клетки потенциально были способны отвечать на физиологические команды.

J. Qi и соавт. в своих экспериментах на собаках использовали аденовирусную конструкцию, содержащую ген HCN2 мыши и флуоресцентную метку (GFP — зеленый флуоресцирующий белок). Полученную конструкцию ввели в левый желудочек собаки, где она активно экспрессировалась, а спустя 3-4 дня в кардиомиоцитах регистрировался пейсмекерный ток [13]. У всех собак, получивших инъекцию с геном HCN2, в отличие от животных группы контроля (введен только GFP), в левом желудочке был выявлен спонтанный ритм при искусственно созданной СА блокаде. В ходе эксперимента было определено, что сконструированный пейсмекер (HCN2+GFP) чувствителен к воздействию катехоламинов или вагусной стимуляции и частота сердечных сокращений может соответственно увеличиваться или уменьшаться [13].

A.N. Plotnikov и соавт. также проводили исследования по созданию аденовирусной конструкции, несущей ген HCN2, в качестве модельных животных использовались собаки. Данная конструкция была введена в левую ножку пучка Гиса, после чего ген HCN2 начал активно экспрессироваться в миокарде желудочков [14]. После инъекции аденовирусного вектора у собак создавалась искусственная атрио-вентрикулярная блокада при стимуляции блуждающего нерва или радиочастотной абляции АВ узла. Спустя 4-7 дней в месте инъекции наблюдался устойчивый ритм с частотой 50–55 уд/мин. в покое, частота которого увеличивалась до 90 уд/мин. под воздействием катехоламинов [14].

Однако, стратегия, осуществляемая в перечисленных опытах, имеет и ряд недостатков. Суще-



ственным препятствием к дальнейшему исследованию описанных конструкций стала значительная пауза в 5-30 с. между прекращением синусового и появлением идиовентрикулярного ритма [3, 14]. Недостатком указанных методов также стала кратковременная экспрессия встраиваемого гена, связанная с природой использованного вектора. Аденовирус, на основе которого создана конструкция, может встраивать свою ДНК в линейной форме в геном инфицированной клетки, но большая часть копий вирусного генома содержится в виде кольцевых молекул — эписом. Это приводит к активизации иммунной системы организма, и модифицированные клетки возвращаются в исходное состояние. Кроме того, у некоторых людей может быть высокий уровень антител к аденовирусу, что должно затруднить доставку гена HCN2 с его помощью в кардиомиоциты. Другие вирусные векторы, как РНК-содержащие ретровирусы, имеют определенное преимущество перед аденовирусными — обладают более эффективной передачей, интегрируются в геном, длительно экспрессируются в клетке. Однако в их геноме находятся онкогенные последовательности, а потому они имеют патогенный потенциал [12].

Другим способом создания биологического пейсмекера было использование транскрипционного фактора TBX18, который отвечает за превращение (дифференциацию) клеток сердечной мышцы в клетки — водители ритма сердца. После того как в ходе проведения лабораторных испытаний *in vitro*, а также исследований на морских свинках в кардиомиоциты вводился ген TBX18, происходило формирование пейсмекерских клеток — «индуцированных пейсмекеров» или iSAN-клеток. Они обладали всеми характеристиками, которые присущи естественным пейсмекерам [15].

В 2014 г. E. Marban и соавт. испытали биологический водитель ритма на свиньях, у которых перед началом экспериментов был нарушен природный ритм сердечных сокращений. Для подстраховки от внезапной смерти животным поставили электронные кардиостимуляторы, а после ввели в сердечную мышцу аденовирусный вектор с геном транскрипционного фактора TBX18 [16]. Спустя всего два дня у свиней, получивших инъекцию гена TBX18, скорость сердцебиения по сравнению с контрольной группой животных, удвоилась, а спустя пять дней необходимость в электронном водителе ритма, по оценкам ученых, сохранялась у них лишь на один процент, тогда как контрольные свиньи нуждались в устройстве на 40 процентов. Репрограммированные водители ритма следовали естественному суточному циклу подъема и падения скорости сердечных сокращений, а также обеспечивали учащение сердцебиения при физических нагрузках [16].

#### **Клеточная терапия. Биологический пейсмекер на основе стволовых клеток**

Поскольку использование вирусных векторов связано с определенным риском, исследователи вели поиск других способов конструирования биопейсмекеров, поиск новых стратегий. Так было предложено использование эмбриональных стволовых клеток, способных под действием определенных факторов дифференцироваться в пейсмекерноподобные клетки [17]. Другим же вариантом стало использование мезенхимальных стволовых клеток как невирусную платформу для доставки генов HCN в миокард [18, 19]. Доставка этих клеток в миокард может быть осуществлена несколькими

путями: хирургически или с помощью подкожного введения. Преимущество этого метода в том, что клетки способны мигрировать в область повреждения независимо от состояния перфузии или способности клеток к «хоумингу». В качестве альтернативы некоторые типы клеток могут быть доставлены внутривенно [12].

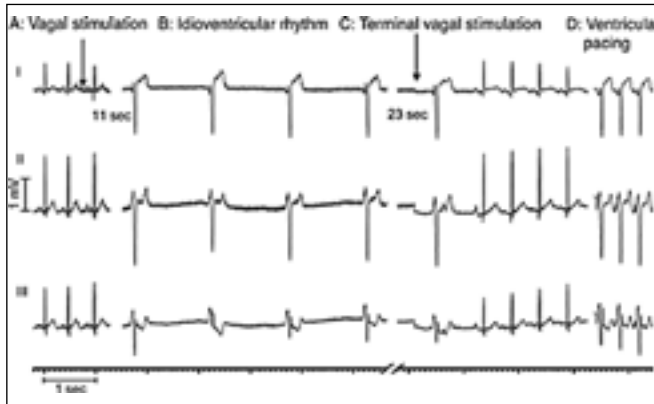
L. Gepstein и соавт. в своих исследованиях как основу для создания биологического водителя ритма использовали эмбриональные стволовые клетки [20], которые трансплантировали в миокард желудочков свиней с искусственной атриовентрикулярной блокадой. Спустя несколько месяцев после трансплантации эти клетки образовывали функциональные соединения с кардиомиоцитами свиньи, что обеспечивало передачу электрического импульса и генерацию сердечного сокращения [17]. Однако применение данной стратегии для создания БП имеет несколько препятствий. Первое из них — это сохраняющаяся возможность трансплантированных эмбриональных стволовых клеток окончательно дифференцироваться в кардиомиоциты и при этом терять свои электрокардиостимуляторные характеристики. Вторым является необходимость иммуносупрессионной терапии в связи с иммуногенностью окончательно дифференцированных клеток. Предложенной стратегией противодействия этому является разработка и объединение нескольких клеточных линий с типированием тканей, выполненным для определения совместимости для отдельных пациентов. И, наконец, третьим препятствием стал их онкогенный потенциал [20].

Н.Ш. Загидуллин, Ш.З. Загидуллин в своих исследованиях электропорировали мышечные эмбриональные стволовые клетки плазмидой, содержащей ген предсердного натрийуритического гормона, играющего важную роль в развитии предсердий [4]. В культуре были обнаружены веретенообразные клетки, обладающие пейсмекерной активностью, отличающихся по своей морфологии от тре- и многоугольных клеток, не подходящих для использования в качестве БП. Также в ходе эксперимента было показано, что культивирование нагруженных плазмидой эмбриональные стволовых клеток с эндотелином-1 приводила к сдвигу в пользу увеличения концентрации веретенообразных клеток с пейсмекероподобными электрофизиологическими характеристиками в целях их дальнейшего применения как биопейсмекеров [4].

S. Protze с соавт. (2016 г.) вырастили в лаборатории из эмбриональных стволовых клеток пейсмекерные клетки путем подач сигнальных молекул без использования векторов. При пересадке полученных клеток-пейсмекеров в сердце мыши была продемонстрирована их возможность функционировать в качестве биологических кардиостимуляторов [21].

Мультипотентные мезенхимальные стволовые клетки хотя и имеют все необходимые ионные каналы, не способны подобно эмбриональным стволовым клеткам генерировать электрические импульсы [22]. M.R. Rosen и соавт. (2004 г.) рассматривали мезенхимальные стволовые клетки взрослого человека в качестве основного экспериментального материала из-за стабильности клеточных линий и их низкой антигенности. В клетки был введен ген HCN2 с помощью электропорации, благодаря чему клетки обрели способность выполнять пейсмекерную функцию. Трансплантированные в миокард МСК образуют межклеточные соединения друг с





**Рисунок 2.** ЭКГ собаки спустя 5 дней после имплантации мезенхимальных стволовых клеток человека, содержащих гены GFP и HCN2, в эпикард ее левого желудочка. Слева направо: (а) синусовый ритм до и после начала стимуляции блуждающего нерва; (б) идиовентрикулярный ритм во время проведения стимуляции блуждающего нерва; (в) возобновление синусового ритма по окончании стимуляции блуждающего нерва и (г) желудочковая ритмика от места введения стволовых клеток [23]

**Figure 2.** Electrocardiogram of a dog 5 days after implantation of human mesenchymal stem cells with GFP and HCN2 genes, into epicardium of its left ventricle. Left to right: (a) sinus rhythm before and after beginning the stimulation of vagus nerve stimulation; (b) idioventricular rhythm during stimulation of vagus nerve; (c) resumption of sinus rhythm after stimulation of vagus nerve, and (d) ventricular rhythm from the place of stem cells introduction [23]

другом и с кардиомиоцитами (с помощью коннективов Sx43 и Sx40), что позволяет распространяться электрическому импульсу и приводит к формированию нового очага автоматизма [22]. МСК способны к гиперполяризации, за счет повышенной экспрессии в них гена HCN2, в отличие от соседних миоцитов, находящихся в состоянии реполяризации. При гиперполяризации на МСК генерируется входящий ионный ток, что, благодаря образовавшимся межклеточным контактам приводит к деполяризации и генерации потенциала действия в миоцитах. Таким образом, образование биологического водителя ритма обеспечивается функциональным объединением клеток [3, 13, 14].

I. Potarova и соавт. (2008 г.) трансфецировали ген HCN2 в мезенхимальные стволовые клетки человека, которые затем культивировались совместно с кардиомиоцитами желудочка новорожденных крыс. В культуре, содержащей модифицированные МСК, электрические импульсы генерировались с частотой около 161 уд/мин., в то время как в культуре контроля, содержащей нетрансфецированные мезенхимальные стволовые клетки, только 93 уд/мин. На следующем этапе собакам вводилась культура с трансфецированными мезенхимальными стволовыми клетками субэпикардиально в стенку левого желудочка [23].

При искусственной синусовой блокаде у животных, которым в миокард была введена контрольная культура, частота сердечных сокращений составляла 45 уд/мин. В группе собак, которым была трансплантирована культура трансфецированных мезенхимальными стволовыми клетками, в сред-

нем наблюдалась ЧСС 61 уд/мин. При проведении иммуногистохимического исследования было выявлено, что мезенхимальные стволовые клетки человека сформировали межклеточные соединения с кардиомиоцитами левого желудочка [23, 24].

### **Применение аутологических соматических клеток для создания биологического водителя ритма**

Н.С. Cho и соавт. предложили метод конверсии кардиомиоцитов желудочков в пейсмейкерные клетки при слиянии с соматическими клетками. В эксперименте использовали сингенные фибробласты, генетически модифицированные таким образом, чтобы экспрессировать пейсмейкерный ген HCN1 (HCN1-фибробласты), и изолированные кардиомиоциты желудочков морской свинки. Полученные клетки кардиомиоцит-HCN1-фибробласт *in vitro* спонтанно генерировали электрические импульсы. *In vivo* в желудочке на стороне инъекции регистрировался новый очаг электрической активности, при этом частота генерируемых импульсов увеличивалась при  $\beta$ -адренергической стимуляции. Безусловным достоинством этого метода является то, что он не связан с необходимостью применения вирусных векторов и стволовых клеток [18].

Еще одной возможной стратегией является тандемный пейсинг. Это предложение выдвинули М. Rosen и соавт., и суть его заключается в совместном применении биологического и электронного водителей ритма у одного пациента. Предполагалось, что биологический пейсмейкер, способный отвечать на стимуляцию со стороны нервной системы, будет выступать основным источником генерации импульсов, а ЭКС — служить для подстраховки БП и работать в более экономичном режиме. В своем эксперименте ученые вводили аденовирусный вектор с геном HCN2 в проводящую систему сердца собаки, электрод электрокардиостимулятора был установлен в правом желудочке. При искусственно созданной АВ блокаде более 70% времени импульсы генерировались в биологическом пейсмейкере, который также имел способность отвечать на сигналы вегетативной нервной системы [25].

### **Заключение**

На сегодняшний день было продемонстрировано множество стратегий, потенциально пригодных для создания биологического водителя ритма. Однако до клинического применения биологического пейсмейкера еще далеко. Это станет возможно только после решения следующих задач: разработка четкой и эффективной стратегии создания и функционирования безопасного биологического пейсмейкера, решение вопроса иммуносупрессии, связанного с вводом чужеродных биологических конструкций, способных вызывать иммунные реакции у пациента. Исходя из этих задач, требуется поиск оптимального материала для создания БП, поиск путей доставки без использования вирусных векторов. Также необходимо определить наиболее подходящие участки в сердце для имплантации модифицированных пейсмейкерных клеток. Кроме того, необходимо убедиться, что создаваемый биологический пейсмейкер способен эффективно конкурировать с электрокардиостимуляторами и является в конечном итоге более выгодным для пациента.

Несмотря на то, что имеющиеся модели биологического водителя ритма и не лишены недостатков, они наглядно демонстрируют, что использование





биологических конструкций в качестве пейсмейкера, даже если БП будет работать не полностью самостоятельно, а как дополнение к ЭКС, не является недостижимой целью.

**Ослопов В.Н.**

<https://orcid.org/0000-0003-2901-0694>

**Милютин И.И.**

<https://orcid.org/0000-0001-8261-8741>

**Милютин О.И.**

<https://orcid.org/0000-0002-6828-3831>

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бокерия Л.А., Еремеева М.В., Чудиновских Ю.А. Роль генных и клеточных технологий в создании биологического пейсмейкера // *Анналы аритмологии*. — 2010. — Т. 7, №1. — С. 20-25.
2. Cohen I., Brink P., Robinson B., Rosen M. The why, what, how and when of biological pacemaker // *Nature clinical practice*. — 2005. — №8. — P. 374-375.
3. Rosen M.R., Brink P.R., Cohen I.S., Robinson R.B. Genes, stem cells and biological pacemakers // *Cardiovascular Research*. — 2004. — №64 (1). — P. 12-23.
4. Загидуллин Н.Ш., Загидуллин Ш.З. Возможности конструкции биологических водителей ритма сердца при поражении синусового узла (обзор литературы с собственными исследованиями) // *Медицинский вестник Башкортостана*. — 2008. — Т. 3, №1. — С. 51-56.
5. Barbutti A., Baruscotti M., DiFrancesco D. The pacemaker current: from basic to the clinics. // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* — 2007. — №18. — P. 342-347.
6. Hofshi A., Itzhaki I., Gepstein A., et al. A combined gene and cell therapy approach for restoration of conduction // *Heart Rhythm Society*. — 2011. — №8 (1). — P. 121-30.
7. Edelberg J.M., Huang D.T., Josephson M.E., Rosenberg R.D. Molecular enhancement of porcine cardiac chronotropy // *Heart*. — 2001. — №86. — P. 559-562.
8. Розен М.Р., пер. Розенштраух Л.В. Создание биологического водителя ритма сердца // *Природа*. — 2005. — №7.
9. Miake J., Marban E., Nuss H.B. Biological pacemaker created by gene transfer // *Nature*. — 2002. — №419. — P. 132-133.
10. Silva J., Rudy Y. Mechanism of pacemaking in Ik1-downregulated myocytes // *Circulation Research*. — 2003. — №92. — P. 261-263.
11. Kaupp U.B., Seifert R. Molecular diversity of pacemaker ion channels // *Annu. Rev. Physiol.* — 2001. — №63. — P. 235-257.
12. Rosen M.R., Brink P.R., Cohen I.S. et al. Cardiac pacing. From biological to electronic or to biological? // *Circulation: arrhythmia and electrophysiology*. — 2008. — №1. — P. 54.
13. Qu J., Plotnikov A.N., Danilo P. et al. Expression and function of a biological pacemaker in canine heart // *Circulation*. — 2003. — №107. — P. 1106-1109.
14. Plotnikov A.N., Sosunov E.A., Qu J. et al. A biological pacemaker implanted in the canine left bundle branch provides ventricular escape rhythms having physiologically acceptable rates // *Circulation*. — 2004. — №109. — P. 506-512.
15. Kapoor N., Liang W., Marbán E., Cho H.C. Direct conversion of quiescent cardiomyocytes to pacemaker cells by expression of Tbx18 // *Nature Biotechnology*. — 2013. — №31 (1). — P. 54-62.
16. Marbán E., Hu Y.F., Dawkins J.F., Cho H.C., and Cingolani E. Biological pacemaker created by minimally invasive somatic reprogramming in pigs with complete heart block // *Science Translational Medicine*. — 2014.
17. Kehat I., Khimovich L., Caspi O. et al. Electromechanical integration of cardiomyocytes derived from human embryonic stem cells // *Nat. Biotechnol.* — 2004. — №22. — P. 1282-1289.
18. Cho H.C., Kashiwakura Y., Marbán E. et al. Creation of a biological pacemaker by cell fusion // *Circ. Res.* — 2007. — №100. — P. 1112-1115.
19. Plotnikov A.N., Shlapakova I., Szabolcs M.J. et al. Xenografted adult human mesenchymal stem cells provide a platform for sustained biological pacemaker function in canine heart // *Circulation*. — 2007. — №116. — P. 706-713.
20. Gepstein L. et al. Experimental molecular and stem cell therapies in cardiac electrophysiology // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* — 2008. — №1123. — P. 224-231.
21. Protze S.I., Liu J., Nussinovitch U., et al. Sinoatrial node cardiomyocytes derived from human pluripotent cells function as a biological pacemaker // *Nature Biotechnology*. — 2016.
22. Valiunas V., Doronin S., Valiuniene L., et al. Human mesenchymal stem cells make cardiac connexins and form functional gap junctions // *Journal Physiology*. — 2004. — №555. — P. 617-626.
23. Potapova I., Plotnikov A., Lu Z. et al. Human mesenchymal stem cell as a gene delivery system to create cardiac pacemakers // *Circ. Res.* — 2004. — №94. — P. 952-959.
24. Potapova I.A., Doronin S.V., Kelly D.J., et al. Enhanced recovery of mechanical function in the canine heart by seeding an extracellular matrix patch with mesenchymal stem cells committed to a cardiac lineage // *American Journal Physiology Heart Circulation Physiology*. — 2008. — №295. — P. 2257-2263.
25. Bucchi A., Plotnikov A.N., Shlapakova I. et al. Wild-type and mutant HCN channels in a tandem biological-electronic cardiac pacemaker // *Circulation*. — 2006. — №114. — P. 992-999.

**WWW.PMARCHIVE.RU**  
**САЙТ ЖУРНАЛА «ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА»**

УДК 612.17:616.832-006.6

**А.З. ШАРАФЕЕВ<sup>1,2</sup>, В.В. ЖАВОРОНКОВ<sup>3</sup>, С.В. ЗИНЧЕНКО<sup>4</sup>, А.Ф. ХАЛИРАХМАНОВ<sup>4</sup>**<sup>1</sup>Чеченский государственный университет, г. Грозный<sup>2</sup>Республиканская клиническая больница им. Ш.Ш. Эпендиева, г. Грозный<sup>3</sup>Министерство здравоохранения Республики Татарстан, г. Казань<sup>4</sup>Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань

## Кардиоонкология — новое направление в кардиологии

**Контактная информация:****Шарафеев Айдар Зайтунович** — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной хирургии, руководитель службы кардиологии, рентгенэндоваскулярной и сердечно-сосудистой хирургии**Адрес:** 364030, г. Грозный, ул. А. Шерипова, д. 32, **тел.** +7-900-329-13-47, **e-mail:** aidarch@mail.ru

*Кардиоонкология — относительно новое направление в кардиологии и онкологии, ориентированное на профилактику, диагностику, лечение и диспансерное наблюдение за течением сердечно-сосудистых заболеваний у онкологических пациентов. Целью данной работы явилось обобщение информации по кардиоонкологии с описанием сочетаний наиболее частых заболеваний. В статье приведены частые сопутствующие кардиологические заболевания при проведении химиотерапии и лучевой терапии у пациентов с онкологическими заболеваниями. При проведении лечения пациентов с злокачественными новообразованиями часты осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы. Также объясняется роль и функция врача-кардиоонколога, его роль при коррекции кардиальных рисков у онкологических пациентов. Лечение и курация пациентов данной группы требует углубленных знаний, как в кардиологии, так и в онкологии.*

**Ключевые слова:** рак, кардиоонкология, химиотерапия, лучевая терапия, токсичность.

**(Для цитирования:** Шарафеев А.З., Жаворонков В.В., Зинченко С.В., Халирахманов А.Ф. Кардиоонкология — новое направление в кардиологии. Практическая медицина. 2020. Том 18, № 1, С. 38-42)

DOI: 10.32000/2072-1757-2020-1-38-42

**A.Z. SHARAFEEV<sup>1,2</sup>, V.V. ZHAVORONKOV<sup>3</sup>, S.V. ZINCHENKO<sup>4</sup>, A.F. KHALIRAKHMANOV<sup>4</sup>**<sup>1</sup>Chechen State University, Grozny<sup>2</sup>Republican Clinical Hospital, Grozny<sup>3</sup>Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan<sup>4</sup>Kazan (Volga region) Federal University, Kazan

## Cardio-oncology — a new direction in cardiology

**Contact:****Sharafeev A.Z.** — MD, Professor of the Department of Hospital Surgery, Head of Cardiology, Endovascular and Cardiovascular Surgery Unit**Address:** 32 A. Sheripov Str., Grozny, 364030, **tel.** +7-900-329-13-47, **e-mail:** aidarch@mail.ru

*Cardio-oncology is a relatively new direction in cardiology and oncology, focused on the prevention, diagnosis, treatment and dispensary monitoring of cardiovascular diseases in cancer patients. The objective of this study is to compile information on cardio-oncology and describe the most common combinations of diseases. The article presents frequent concomitant cardiological diseases during chemotherapy and radiation therapy in patients with cancer. During the treatment of patients with malignant neoplasms complications of the cardiovascular system are frequent. The role and function of a cardio-oncologist in the correction of cardiac risks in cancer patients is also explained in the study. The treatment and supervision of patients of this group requires in-depth knowledge, both in cardiology and oncology.*

**Key words:** cancer, cardio-oncology, chemotherapy, radiation therapy, toxicity.

**(For citation:** Sharafeev A.Z., Zhavoronkov V.V., Zinchenko S.V., Khalirakhmanov A.F. Cardio-oncology — a new direction in cardiology. Practical medicine. 2020. Vol. 18, №1, P. 38-42)



### Введение

Первый пример кардиотоксичности при лечении рака был описан в отношении антрациклинов более пяти десятилетий назад. Концепция, согласно которой химиотерапия и лучевая терапия могут вызывать потенциально смертельные сердечно-сосудистые побочные эффекты, развивалась постепенно, и кардиологам было поручено вести пациентов с этими осложнениями. Токсическое действие на сердечно-сосудистую систему при терапии рака развивается быстро, что требует особых навыков ведения пациентов: так зародилось новое направление — кардиоонкология. В последние годы во всем мире отмечается увеличение количества кардиоонкологических отделений.

Основные причины развития данного направления [1]:

- увеличение продолжительности жизни населения, что отражается на увеличении заболеваемости сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и злокачественными новообразованиями (ЗНО);

- увеличение выживаемости населения от онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний с увеличением распространенности случаев заболеваемости двумя болезнями одновременно;

- основной причиной смерти пациентов с ЗНО, кроме основного заболевания, являются сердечно-сосудистые заболевания;

- пациенты, излеченные от онкологии, не должны умирать от сердечно-сосудистых осложнений;

- Пациенты с диагнозом ЗНО часто имеют факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и/или ранее имеющиеся заболевания сердечно-сосудистой системы, часто скрытые, которые усугубляются ввиду токсического эффекта химиотерапии. Адекватный и постоянный контроль факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний значительно повышает выживаемость.

- Токсическое действие химиотерапии и лучевой терапии может развиться через много лет после лечения. Чтобы избежать отдаленных побочных эффектов и для адекватного лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы необходимы четкие протоколы ведения таких пациентов.

- Единый подход к лечению пациентов с диагнозом ЗНО онкологами и кардиологами обеспечивает лучшие результаты лечения и минимизирует осложнения.

Исходя из вышесказанного, существует высокая вероятность того, что любой врач может столкнуться с пациентом, имеющим симультанные злокачественные и сердечно-сосудистые заболевания. Каждый врач должен знать:

- 1) большинство химиотерапевтических препаратов и лучевая терапия кардиотоксичны;

- 2) наличие факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний усиливают их кардиотоксичность;

- 3) необходимо помнить о профилактических и лечебных мерах во время проведения кардиотоксической терапии.

Онколог и кардиолог должны принять единый терапевтический подход для больного онкологией [2]:

- выявление изменений сердечно-сосудистой системы при использовании потенциально кардиотоксичных препаратов с особым вниманием к субклиническим признакам и симптомам;

- планирование оптимальных схем лечения для минимизации кардиотоксичности без снижения эффективности лечения ЗНО;

- предотвращение побочных сердечно-сосудистых эффектов с помощью тщательного обследования до начала кардиотоксичной терапии, обращая внимание на сопутствующие заболевания пациента, которые следует контролировать.

### Кардиотоксическое действие химио- и таргетных препаратов

Токсичность при химиотерапии связана с механизмом действия лекарств, дозами, способом введения и основными факторами риска, такими как сердечно-сосудистые заболевания, генетическая предрасположенность, возраст и др. Токсическое действие может проявиться сразу или через много лет после лечения. Сопутствующая химиотерапия и лучевая терапия могут взаимно потенцировать токсическое действие.

Необратимая цитотоксичность или взаимодействие с функциональными аспектами сердечных клеток, прежде всего нецитотоксическими, может привести к дисфункции желудочков. Различные комбинации химиотерапевтических препаратов могут привести к аритмии, артериальной гипертензии, венозной и артериальной тромбоэмболии, ишемии и инфаркту миокарда [3, 4].

Клинические признаки и симптомы, электрокардиографические изменения, инструментальная визуализация сердца (в основном фракция выброса левого желудочка [ФВЛЖ] и оценка сократимости), повышение уровня тропонина и натрийуретического пептида могут проявиться во время химио- и лучевой терапии.

Существует несколько стратегий предотвращения и лечения токсичности различных химиотерапевтических препаратов. Все они основаны на точном отборе пациентов, краткосрочном и долгосрочном мониторинге, а также на методах лечения, которые могут предотвратить и отсрочить кардиальную дисфункцию.

Возможные сердечно-сосудистые осложнения химиотерапии и/или лучевой терапии [1]:

- ишемическая болезнь сердца (ИБС);
- дисфункция миокарда и сердечная недостаточность (СН);
- клапанная патология;
- аритмии — синдром приобретенного укороченного QT, мерцательная аритмия и атриовентрикулярные (AV) блокады;
- артериальная гипертензия;
- тромбоэмболическая болезнь;
- заболевания периферических сосудов и инсульт;
- легочная гипертензия;
- перикардит.

Многие эти состояния могут развиваться вместе и вызывать эффект суммирования. Каждая отдельная побочная реакция должна быть оценена и полностью проанализирована, чтобы избежать прогрессирования всей картины и сохранить оптимальный результат для каждого взятого пациента [4].

### Ишемическая болезнь сердца (ИБС)

Предварительная диагностика ИБС с целью корректного выбора схемы лечения пациента с ЗНО требует тщательной клинической оценки, основанной на возрасте, поле, анамнезе и диагностических тестах на ишемию. Аналоги пиримидина могут иметь высокий риск и требуют тщательного контроля с помощью постоянных электрокардиограмм



(ЭКГ) в течение всей продолжительности наблюдения. В случае выявления ишемии необходимо временно приостановить химиотерапию, если нет альтернативных методов лечения.

Лучевая терапия также может быть причиной развития ИБС. Внезапная смерть или прогрессирующая стенокардия могут быть манифестацией заболевания. Пациентам с прогрессирующей ИБС рекомендуется проходить длительное наблюдение с помощью тестов на индукцию ишемии даже через несколько лет после окончания терапии ЗНО [4, 9].

#### **Дисфункция миокарда и сердечная недостаточность**

Дисфункция миокарда может быть вызвана некрозом клеток (токсичность типа I), из-за токсического действия химиотерапевтического препарата, что приводит к постоянному повреждению сердца или дисфункции клеток, главным образом биологическими препаратами (токсичность типа II).

Факторами риска для кардиотоксичности при антрациклиновой терапии являются: 1) кумулятивная доза, 2) женский пол, 3) возраст > 65 лет или < 18 лет, 4) почечная недостаточность, 5) уже существующие сердечные заболевания, 6) артериальная гипертензия, 7) генетические факторы, 8) сопутствующая или предшествующая лучевая терапия с вовлечением сердца и/или сопутствующая или химиотерапевтическая терапия с введением алкилирующих агентов и особенно иммунотерапия и таргетная терапия [5, 6].

Раннее выявление желудочковой дисфункции должно проводиться путем оценки ФВЛЖ до и периодически во время химиотерапии. Можно использовать двухмерную (2D) и трехмерную (3D) эхокардиографию и оценку сокращения миокарда, а также другие методы визуализации и биомаркеры. Рекомендуется использовать один и тот же метод с хорошим качеством, возможно, одним и тем же оператором, в течение всего периода наблюдения, чтобы избежать изменчивости результатов между тестами [7].

Если перед курсом ФВЛЖ в пределах нормы, то повторная оценка должна проводиться каждые четыре цикла химиотерапии. ФВЛЖ менее 50% и снижение ФВЛЖ более чем на 10%, но не ниже нижних пределов, является проявлением токсичности и требует повторной краткосрочной оценки во время и вскоре после химиотерапии. Снижение ФВЛЖ менее 10% ниже нижнего предела нормы указывает на необходимость начала терапии ACE-Is(илиARB)+бета-адреноблокатором для предотвращения дальнейшей дисфункции ЛЖ. Те же препараты рекомендуются при бессимптомной дисфункции ЛЖ или при симптоматической сердечной недостаточности [8].

#### **Клапанная патология**

Наиболее частой причиной развития ишемической болезни сердца у больных раком является лучевая терапия (до 10% пролеченных пациентов) с фиброзом и кальцификацией корня аорты, створок аортального клапана, кольцамитрального клапана, а также основания и средней части створок митрального клапана. 2D и 3D эхокардиография являются методами выбора для определения дальнейшей тактики лечения таких пациентов.

Многие осложнения лучевой терапии (фиброз средостения, нарушение заживления ран и, связанная с этим ИБС, миокардиты и перикардиты) мо-

гут осложнить проведение открытых хирургических вмешательств, в случае необходимости их проведения. В таких случаях транскатетерная имплантация клапана может быть методом выбора для лечения аортального стеноза, в то время как проведение АКШ с использованием внутригрудной артерии может быть технически невозможным.

#### **Аритмии**

Проведение ЭКГ в 12 стандартных отведениях с определением интервала QT требуется у всех пациентов перед химиотерапией и лучевой терапией в качестве базовой диагностики.

Повторные ЭКГ следует проводить в основном у пациентов с анамнезом укорочения интервала QT, органическим заболеванием сердца и другими факторами, влияющими на QT. QT > 500 мсек. является порогом для прекращения лечения. Кроме того, увеличение QT > 60 мсек. или появление аритмий требует прерывания терапии. Рекомендуется избегать состояний (гипокалиемия, крайняя брадикардия и другие пролонгирующие QT препараты), потенциально вызывающих атипичную форму ЖТ torsades de pointes.

Важной проблемой является возникновение мерцательной аритмии, (главным образом после терапии ибрутинибом) тяжело поддающейся коррекции. Кроме того, существуют сопутствующие проблемы профилактики тромбозов при применении новых пероральных антикоагулянтов (ПОАК).

Некоторые химиотерапевтические препараты и лучевая терапия оказывают токсическое действие на проводящую систему сердца с возникновением брадиаритмий, требующих временного или постоянного прерывания или изменения терапии и/или имплантации кардиостимулятора [10].

#### **Артериальная гипертензия**

Тщательный мониторинг артериального давления перед началом химиотерапии является обязательным. Периодический контроль артериального давления (АД) должен проводиться у каждого пациента, перенесшего химиотерапию. Лечение гипертензии должно осуществляться в соответствии с текущими рекомендациями. Чтобы избежать сердечно-сосудистых осложнений обязательно раннее и агрессивное антигипертензивное лечение. Предпочтительными агентами являются иАПФ и блокаторы дигидропиридин-кальциевых каналов, в то время как применение блокаторов недигидропиридиновых каналов следует избегать из-за возможных неблагоприятных лекарственных взаимодействий. Если АД не корректируется, терапию следует усилить. В случае неудачи — ингибиторы VEGF следует уменьшить или прекратить. После стабилизации АД использование VEGF может быть возобновлено [11].

#### **Тромбоэмболическая болезнь**

Факторами риска развития венозной тромбоэмболии, связанной с ЗНО являются: 1) первичный рак (поджелудочная железа, мозг, желудок, почка, легкое, лимфома, миелома), 2) гистологический тип опухоли (особенно, аденокарцинома), 3) наличие метастатических очагов и 4) поздняя стадия ЗНО.

Факторами, связанными с пациентом, являются: 1) пожилой возраст, 2) женский пол, 3) африканская раса, 4) сопутствующие заболевания — инфекция, хроническое заболевание почек, легочные заболевания, тромботические заболевания, ожире-





ние, 5) венозная тромбоэмболия или наследственная тромбофилия и 6) состояние гиподинамии.

Факторами, связанными с лечением, являются: 1) объемное хирургическое вмешательство, 2) длительный постельный режим, 3) химиотерапия с применением антиангиогенных препаратов, 4) гормональная терапия, 5) переливание крови в анамнезе, 6) установленные центральные венозные катетеры.

Тромбопрофилактика проводится у всех пациентов, госпитализированных по поводу рака, хотя недавние метаанализы не смогли выявить способы повышения эффективности или снижения риска данной терапии. Низкомолекулярный гепарин (НМГ) может вызывать тромбоцитопению, которая не исчезает при применении антагониста витамина К. В последнее время применение ПОАК кажется безопасным и эффективным для профилактики тромбоэмболии у онкологических пациентов.

### **Периферические сосудистые заболевания и инсульт**

Даже в отсутствие факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний тяжелое заболевание периферических артерий может наблюдаться у 30% пациентов, получающих лечение многими химиотерапевтическими препаратами (нилотиниб, понатиниб и ингибиторы тирозинкиназы BCR-ABL, используемые при хроническом миелоидном лейкозе). Поражение периферических артерий может наступить в первые месяцы терапии или через несколько лет. Кроме того, применение химиотерапии может спровоцировать возникновение синдрома Рейно и ОНМК по ишемическому типу. Риск инсульта по меньшей мере удваивается после лучевой терапии рака средостения, шейки матки или головного мозга. Также после лучевой терапии выявляются внутричерепные аневризмы. Аналогичные изменения могут возникать также и в аорте [12].

### **Перикардит**

Некоторые химиотерапевтические препараты (преимущественно антрациклины) могут привести к острому перикардиту, однако, это не характерно после лучевой терапии и обычно связано с перикардиальными или средостенными опухолями. Острый перикардит с типичной болью в грудной клетке, лихорадкой, изменениями ST-T и большими выпотами, даже приводящими к тампонаде, может развиваться через 2-145 месяцев после лучевой терапии грудной клетки, с абсолютной совокупной частотой 2-5%. Эхокардиография является основным методом диагностики. Лечение выпотного перикардита состоит из назначения нестероидных противовоспалительных препаратов и колхицина. Перикардиоцентез может потребоваться при значительных объемах жидкости [13].

### **Экссудативный перикардит**

У пациентов с ЗНО плевральный выпот обычно происходит из-за основного заболевания, сердечной недостаточности, инфекций или других причин. Некоторые лекарства от рака (например, дазатиниб и иматиниб) могут вызывать задержку жидкости или обратимый плевральный выпот через дополнительные неизвестные механизмы [4, 13].

### **Вегетативная дисфункция**

Повреждение проводящей системы сердца может наблюдаться после лучевой терапии на область

грудной клетки и проявляется симпатовагальным дисбалансом и синусовой тахикардией, вариабельностью сердечного ритма и снижением порога возбудимости. Более высокий болевой порог или незначительная ишемия могут развиваться у пациентов после специфического лечения, находящихся в стадии ремиссии.

### **Легочная гипертензия**

Прекапиллярная легочная гипертензия является редким осложнением некоторых противоопухолевых препаратов. Это состояние часто обратимо после прекращения приема препарата или замены другим препаратом. В последнее время циклофосфамид и другие алкилирующие агенты рассматриваются как причина развития тяжелой легочной вено-окклюзионной гипертензии, плохо поддающейся фармакологической терапии.

Стандартная эхокардиографическая оценка, включая поиск признаков перегрузки правого желудочка, должна проводиться у каждого пациента на программной химиотерапии, которая может вызвать легочную гипертензию (дазатиниб). Пациенты с исходным повышенным давлением в легочной артерии нуждаются в кардиологической оценке их этиологии, особенно в случае дисфункции ЛЖ или хронической тромбоэмболической легочной гипертензии, поскольку это может повлиять на стратегию лечения онкологического заболевания [14].

Одним из решений в повышении эффективности лечения такой тяжелой группы пациентов является создание специализированных кардиоонкологических бригад, построенных по принципу мультидисциплинарности.

Целями кардиоонкологической бригады являются оптимизация профилактических стратегий и диагностика ранних или поздних осложнений, а также оценка риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, нуждающихся в лечении ЗНО [8, 15].

### **Задачи кардиоонкологической бригады:**

#### **1) До лечения злокачественного новообразования**

- Профилактика сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, которые планируются для проведения противоопухолевой терапии, с оценкой профиля сердечно-сосудистого риска и физического обследования с целью выявления сердечно-сосудистых заболеваний, артериальной гипертензии и нарушения функции сердца [1]. Такая диагностика может помочь в выборе подходящей терапии и является обязательным при раке с хорошим прогнозом, когда излеченные пациенты имеют благоприятный прогноз длительности и качества жизни. Соответственно, следует определить оптимальную частоту мониторинга и оценить взаимодействие противоопухолевых препаратов с ранее назначенными кардиологическими препаратами, а также особенности применения таких препаратов, как антиагреганты и антикоагулянты [1, 16].

- Междисциплинарное взаимодействие онколога и кардиолога для обеспечения наиболее эффективного лечения ЗНО с минимальным воздействием на сердечно-сосудистую систему.

#### **2) Во время лечения злокачественного новообразования**

- Является раннее выявление и лечение с тщательным мониторингом симптомов/признаков сердечно-сосудистых осложнений для дифферен-

цировки симптомов, связанных с ЗНО, от других кардиальных симптомов. Дилеммой является баланс между продолжением и прекращением противораковой терапии, и является ли рак или сердечно-сосудистая болезнь основной угрозой для пациентов [1].

### 3) После курса лечения злокачественного новообразования

• Контроль поздних сердечно-сосудистых событий у пациентов после курса химиотерапии и лучевой терапии. Однако это наиболее трудно реализуемая функция на практике, поскольку пагубные последствия, оказываемые как системной химиотерапией, так и лучевой терапией, могут проявиться годы и десятилетия спустя.

#### Выводы

Кардиоонкология — это относительно новое и перспективное направление на стыке кардиологии и онкологии. Ее актуальность обусловлена большим количеством коморбидных пациентов, сочетающих онкологические и сердечно-сосудистые заболевания. Существующая система оказания онкологической помощи в РФ позволяет организовать мониторинг сердечно-сосудистых осложнений лечения основного заболевания даже на отдаленных сроках, посредством систематического диспансерного наблюдения в первичных онкологических кабинетах, работающих во всех крупных муниципальных образованиях региона Российской Федерации. Организация кардиоонкологической службы позволяет решать сложные клинические случаи. Учитывая кардиотоксичность многих противоопухолевых препаратов, раннее выявление сердечно-сосудистых факторов риска позволяет выбрать оптимальный и наиболее безопасный режим лечения. Консультация кардиолога необходима перед началом и длительно после получения противоопухолевой терапии.

#### Шарафеев А.З.

<https://orcid.org/0000-0002-3483-7103>

#### Жаворонков В.В.

<https://orcid.org/0000-0002-8168-8825>

#### Зинченко С.В.

<https://orcid.org/0000-0002-9306-3507>

#### Халирахманов А.Ф.

<https://orcid.org/0000-0001-7758-3935>

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Zamorano J.L., Lancellotti P., Rodriguez M.D., Aboyans V., Asteggiano R., Galderisi M., Habib G., Lenihan D.J., Lip G.Y.H., Lyon A.R., Lopez Fernandez T., Mohty D., Piepoli M.F., Tamargo J., Torbicki A., Suter T.M. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC

Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur Heart J.* — 2016; 37:2768-801.

2. Cardonick E., Dougherty R., Grana G., Gilmandy D., Ghaffar S., Usmani A. Breast cancer during pregnancy: maternal and fetal outcomes // *Cancer J.* — 2010;16:76-82.

3. Lancellotti P., Suter T.M., López-Fernández T., Galderisi M., Lyon A.R., Vander Meer P., Cohen Solal A., Zamorano J.L., Jerusalem G., Moonen M., Aboyans V., Bax J.J., Asteggiano R. Cardio-Oncology Services: rationale, organization, and implementation: A report from the ESC Cardio-Oncology council // *Eur Heart J.* — 2018. [Epubaheadofprint].

4. Халирахманов А.Ф., Газиев Э.А., Зинченко С.В., Бариев Н.И., Шарафеев А.З., Рябчиков И.В. Современные аспекты влияния химиотерапевтического лечения и лучевой терапии на сердечно-сосудистую систему у пациентов онкологического профиля // *Поволжский онкологический вестник.* — 2018. — Т.8, №5. — С. 51 – 56.

5. Markus S., Anker S., von Haehling, Ulf Landmesser, Andrew J.S. Coast et al. Cancer and heart failure – more than meets the eye: common risk factors and comorbidities // *European Journal of Heart Failure.* — 2018. — Vol.20, №10 – P. 1382-1384.

6. Christopher M. Bianco, Sadeer G. Al-Kindi, Guilherme H. Oliveira. Advanced heart failure therapies for cancer therapeutics-related cardiac dysfunction // *Heart Failure Clinics.* — 2017. — Vol. 13(2), — P. 327-336.

7. Banke A., Videbaek M. Schou Lars, Muller J. Incidence of cancer in patients with chronic heart failure: long-term follow-up study // *European Journal of Heart Failure.* — 2016. — Vol. 18, №3 – P. 260-266.

8. Borrás J.M., Albrecht T., Audisio R., Briens E., Casali P., Esperou H., Grube B., Hamoir M., Henning G., Kelly J., Knox S., Nabal M., Pierotti M., Lombardo C., van Harten W., Poston G., Prades J., Sant M., Travado L., Valentini V., van de Velde C., van den Bogaert S., van den Bulcke M., van Hoof E., van den Neucker I., Wilson R. Policy statement on multidisciplinary cancer care // *Eur J Cancer.* — 2014; 50:475-80.

9. Parent S., Pituskin E., Paterson D.I. The cardio-oncology program: a multi disciplinary approach to the care of cancer patients with cardiovascular disease // *Can J Cardiol.* — 2016; 32:847-51.

10. Nancarrow S.A., Booth A., Ariss S., Smith T., Enderby P., Roots A. Ten principles of good interdisciplinary teamwork // *Hum Resour Health.* — 2013; 11:19.

11. Plana J.C., Galderisi M., Barac A., Ewer M.S., Ky B., Scherrer Crosbie M., Ganame J., Sebag I.A., Agler D.A., Badano L.P., Banchs J., Cardinale D., Carver J., Cerqueira M., DeCara J.M., Edvardsen T., Flamm S.D., Force T., Griffin B.P., Jerusalem G., Liu J.E., Magalhães A., Marwick T., Sanchez L.Y., Sicari R., Villarraga H.R., Lancellotti P. Expert consensus for multimodality imaging valuation of adult patients during and after cancer therapy: are part from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* — 2014; 15:1063-93.

12. Abbas Mahabadi A., Rischpler Ch. Cardiovascular imaging in cardio-oncology // *Jornal of Thoracic Disease.* — 2018. — Vol. 10. — P. 4351-4366.

13. Guha A., Amit Kumar Dey, Armanious M., Dodd K. et al. Health care utilization and mortality associated with heart failure-related admissions among cancer patients // *ESC Heart Failure.* — 2019. — Vol. 6(4). — P. 733-746.

14. Brancaccio M., Piozzi F., Hirsch E., Ghigo A. Mechanism underlying the cross-talk between heart and cancer // *The Physiological Society.* — 2019.

15. Rudolf A. Boer, Wouter C. Meijers, Peter Meer and Dirk J. Veldhuisen. Cancer and heart disease: associations and relations // *European Journal of Heart Failure.* — 2019.

16. Adlam D., Peake M.D. Cancer and heart disease: new bedfellows in the cardiovascular landscape // *European Heart Journal-Quality of Care and Clinical Outcomes.* — 2017. — Vol. 3 (3). — P. 168-170.



УДК 616.8

**Ф.А. ХАБИРОВ<sup>1,2</sup>, Э.Ф. РАХМАТУЛЛИНА<sup>1</sup>, О.С. КОЧЕРГИНА<sup>1</sup>**<sup>1</sup>Казанская государственная медицинская академия — филиал РМАНПО МЗ РФ, г. Казань<sup>2</sup>Республиканский клинический неврологический центр МЗ РТ, г. Казань

## Кардиалгия — взгляд невролога

**Контактная информация:****Хабиров Фарит Ахатович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии, главный врач**Адрес:** 420021, г. Казань, ул. Ватутина, д.13, **тел.** (843) 278-23-17, **e-mail:** rkdcdz@rkbvl.ru

*В статье обобщены данные обзора литературы и собственных наблюдений по проблеме диагностики причин возникновения жалоб на боли в области сердца и передней грудной стенки, первоначально трактуемые как результат сердечно-сосудистых заболеваний, либо психовегетативных расстройств. Описаны основные клинические синдромы миофасциальной патологии, в большинстве случаев имеющие вертеброгенную этиологию: пекталгический синдром, синдром большой и малой грудных мышц, синдром передней лестничной мышцы, фасеточный синдром и ряд других. Представлены анатомо-физиологические особенности строения костно-мышечной системы в области шеи и грудной клетки, предрасполагающая к развитию миофасциальных либо туннельных синдромов. Описаны зоны расположения миофасциальных триггерных точек, ирритация которых вызывает характерный для кардиалгии или торакалгии паттерн боли. Указаны основные диагностические критерии для выявления внекардиального источника боли. Кратко представлены основные терапевтические подходы к лечению данного вида патологии.*

**Ключевые слова:** миофасциальный синдром, кардиалгия, торакалгия, вертеброгенная патология.

**(Для цитирования:** Хабиров Ф.А., Рахматуллина Э.Ф., Кочергина О.С. Кардиалгия – взгляд невролога. Практическая медицина. 2020. Том 18, № 1, С. 43-49)

DOI: 10.32000/2072-1757-2020-1-43-49

**F.A. KHABIROV<sup>1,2</sup>, E.F. RAKHMATULLINA<sup>1</sup>, O.S. KOCHERGINA<sup>1</sup>**<sup>1</sup>Kazan State Medical Academy – Branch Campus of RMACPE MH Russia, Kazan<sup>2</sup>Republican Clinical Neurology Center of the MH of RT, Kazan

## Vertebroneurological causes of cardialgia

**Contact:****Khabirov F.A.** — MD, Professor, Head of the Department of Neurology, Chief Physician of Republican Clinical Neurology Center**Address:** 13 Vatutin Str., 420021, Kazan, Russian Federation, **tel.:** (843) 278-23-17, **e-mail:** rkdcdz@rkbvl.ru

*The article summarizes the data of literature review and authors' observations on the issue of diagnosing the reasons for pain in the heart zone and front chest wall, initially interpreted as the result of cardiovascular or psychovegetative disorders. The most frequent clinical miofascial and vertebral syndromes are described, which have mainly vertebrogenic etiology: pectalgia syndrome, major and minor pectoral muscles syndrome, anterior scalene muscle syndrome, facet syndrome, and some others. The anatomic-physiological features of the musculoskeletal structure in the neck and chest zone are presented, which promote myofascial or tunnel syndromes. The zones of myofascial trigger points are described, irritation of which causes the pain pattern characteristic for cardialgia and toracalgia. The key diagnostic criteria for identifying an extracardial source of pain are presented. The main therapeutic approaches to curing this pathology are briefly listed.*

**Key words:** miofascial syndrome, cardialgia, toracalgia, vertebral pathology.

**(For citation:** Khabirov F.A., Rakhmatullina E.F., Kochergina O.S. Vertebroneurological causes of cardialgia. Practical medicine. 2020. Vol. 18, №1, P. 43-49)

Боль в области сердца любого характера и интенсивности, как правило, сопровождается чувством тревоги и страха и мотивирует пациента обратиться к врачу, перед которым стоит сложная задача определения причины появления кардиалгии и выбора тактика терапии. Кардиалгический синдром характеризуется как боль в левой половине грудной клетки давящего, сжимающего характера, с иррадиацией в левую руку, лопатку, нижнюю че-

люсть и считается одним из основных проявлений вегетативной дисфункции, патологии сердца. Причиной боли в левой половине грудной клетки могут быть заболевания внекардиального происхождения и тогда используется термин торакалгия. Однако в жалобах пациентов и в этом случае звучит «боль в сердце» [1, 2, 3, 4, 5, 6]. Безусловно, первоочередной задачей врача является диагностика кардиалгии сердечно-сосудистого происхождения. Именно

поэтому в большинстве случаев пациенты госпитализируются по «скорой помощи» в профильный стационар.

При диагностике кардиалгии сердечного происхождения можно выделить особенности («красные флаги»), отличающие ее от ощущений, вызванных другой патологией:

- боль локализуется за грудиной;
- боль возникает после физических нагрузок;
- боль сопровождается нарушением ритма сердца, бледностью, одышкой, повышенным потоотделением;
- боль иррадирует в левую часть грудной клетки, руку;
- боль не имеет затяжного характера;
- боль купируется нитроглицерином.

В исследовании, проведенном Karlson B.W. [7] с соавторами в 1991 году, было показано, что из 7000 пациентов, обратившихся по поводу болей в сердце после первичного осмотра и проведения электрокардиографии у 41% диагноз сердечной патологии был снят. Причиной болевых ощущений была мышечная патология либо психосоматические расстройства. Ряд авторов отмечает, что у 37-43% больных, предъявлявших жалобы на боли в сердце, при обследовании не было выявлено поражения коронарных артерий, и предъявляемая жалоба была симптомом панических расстройств [8]. Статистические данные другого исследования показывают, что психогенный фактор был причиной жалоб на боли в сердце у 80% больных, обратившихся по этому поводу за амбулаторной помощью [9].

В целом, можно выделить 4 группы заболеваний, при которых жалоба на боль в области сердца была одной из основных: сердечно-сосудистая патология, психовегетативные расстройства, заболевания органов грудной клетки и средостения, вертеброгенная и миофасциальная патология.

Хорошо известно, что вертеброневрологическая патология широко распространена и по данным разных авторов составляет от 40 до 75% обращений за медицинской помощью к врачу неврологу. Болевые синдромы в области плечевого пояса и грудной клетки имеют различную клиническую картину, в которой одним из основных симптомов являются болевые ощущения в области сердца и левой половине грудной клетки [10, 11, 12, 13]. С точки зрения невролога, существует недостаточная информированность врачей первичного звена о данной патологии. Знание клинических проявлений болевых, миофасциальных синдромов в области плечевого пояса и грудной клетки позволит избежать гипердиагностики сердечно-сосудистых заболеваний, а также послужит основанием для выбора адекватной тактики лечения.

В неврологической практике симптом кардиалгии наиболее часто встречается при следующих болевых миофасциальных синдромах.

#### **Лопаточно-реберный синдром**

В характеристике лопаточно-реберного синдрома (ЛРС) [10, 11] ведущее место занимают жалобы на ноющие и мозжащие боли в сочетании с ощущением чувства тяжести в области надплечья, лопатки с иррадиацией в плечевой сустав, несколько реже — на боковую поверхность грудной клетки. Болевые проявления усиливаются при статодинамических нагрузках на мышцы плечевого пояса. Постепенно боль усиливается и распространяется на переднюю поверхность грудной клетки до среднеключичной

линии, принимая характер кардиалгии. Надо отметить, что эти боли носят вегетативный характер, являются склеротомными, то есть не соответствуют зоне иннервации периферических нервов и корешков. У пациентов, имеющих постуральные нарушения за счет изменения конфигурации грудного отдела в сочетании с факторами, способствующими перегрузке мышц, фиксирующих лопатку, синдром ЛРС формируется чаще. Диагноз устанавливается с учетом характера жалоб и выявления миофасциальных триггерных точек (МФТТ) в мышце, поднимающей лопатку. При ЛРС триггерные зоны выявляются с помощью теста: кисть больной стороны пациент укладывает на противоположное надплечье, а врач надавливает на МФТТ в области верхнемедиального угла лопатки. При этом возникают либо усиливаются отраженные боли в области лопатки и плеча. Движения лопаткой сопровождается «хрустом» в области верхнего угла. Проба с новокаиновой инфильтрацией мышц, поднимающей лопатку, также является диагностическим критерием ЛРС.

#### **Пекталгический синдром**

При пекталгическом синдроме боли практически постоянные, тупые, ноющие, различной интенсивности локализируются в 79% случаев в левой половине грудной клетки, в 12% — в правой половине, а в 8% случаев — двусторонней локализации. Резкие движения, прежде всего, повороты туловища, головы, отведение рук, кашель усиливают боль. Определенная часть больных отмечает, что в положении лежа на левом боку боли в области сердца появляются и усиливаются, нарушается сон, появляется тревога. Как правило, данные жалобы пациентами, а нередко и врачами, расцениваются как кардиалгии сердечного происхождения. Однако прием нитроглицерина не приносит облегчения. В случае длительного применения антиангинальных препаратов в попытке уменьшить болевые ощущения постепенно развивается психастенический синдром. При пекталгическом синдроме в мышцах передней грудной стенки пальпируются миофасциальные триггерные зоны различных размеров. При этом определяется топическое совпадение болезненных МФТТ с зонами субъективного ощущения боли пациентом.

Наиболее частой причиной развития пекталгического синдрома являются дегенеративно-дистрофические изменения в шейных и грудных позвоночно-двигательных сегментах (ПДС). Именно этот синдром в литературе известен как кардиалгический синдром при остеохондрозе позвоночника. Е.С. Заславский [14], Ф.А. Хабиров [12] рассматривают генез этого синдрома как многофакторный. Определенную роль играет наличие взаимосвязи шейных ПДС и сердца через симпатический отдел шейной локализации со спинным мозгом. Это делает возможным появление патологической проприоцептивной импульсации из пораженного ПДС в соответствующую зону склеротома, миоатома, дерматома и афферентной импульсации из сердца через диафрагмальный нерв и структуры спинного мозга в периартикулярную область шейного отдела позвоночника и мышцы плечевого пояса, проекций в зоны Захарьина-Геда.

Патологические импульсы могут привести к развитию верхнеквадрантного вегетативно-ирритативного синдрома, проявляющего себя в форме трофических вегетативно-сосудистых нарушений и таким образом оказывать патологические воздей-





ствии на сердце. В генезе пектальгического синдрома определенную роль может играть ирритация синувентрального нерва Люшка с последующей миофиксацией определенных мышц верхнеквадратной зоны с их биомеханической перегрузкой, ведущей в конечном итоге к дисфункции с формированием триггерных зон и появлению болевых ощущений. Пектальгический синдром с этой точки зрения имеет определенные отличия от синдрома передней грудной стенки. Он характеризуется болевыми ощущениями, которые сохраняются либо возникают через 3-5 недель после перенесенного инфаркта миокарда. Боль локализуется парастернально, не иррадирует, не купируется нитроглицерином. МФТТ при пальпации обнаруживаются в большой грудной мышце слева. Подобные боли у пациента с ИБС являются факторами риска развития повторного инфаркта миокарда, поэтому необходимо осуществлять ЭКГ-контроль и проводить лабораторные анализы. В зарубежной литературе синдром передней грудной стенки называется синдромом Принцметала-Массуми.

Итак, для объективизации и проведения дифференциальной диагностики пектальгического синдрома вертеброгенного происхождения и болей вследствие ишемической болезни сердца необходимы:

- тщательный анамнез заболевания;
- определение симптомов вертебрального синдрома;
- пальпация мышц передней грудной стенки с целью выявления миофасциальных триггерных зон;
- ЭКГ, по показаниям с нагрузочными пробами;
- проведение проб с нитроглицерином.

### Реберно-грудинный синдром

Реберно-грудинный синдром («синдром передней грудной стенки», «костохондрит», «реберно-грудинная хондродия») является одной из наиболее частых причин болей в грудной клетке [10, 12, 13]. При пальпации обнаруживаются множественные зоны болезненности: в левой парастеральной области, в проекции грудных мышц и грудины. При поражении верхних реберных хрящей боль иррадирует в область сердца, обычно усиливается при движениях грудной клетки. Боль может быть стреляющей и длиться несколько секунд или же тупой, ноющей, продолжающейся несколько часов или дней. Часто отмечается связанное с болью ощущение напряженности, обусловленное спазмом мышц. Пальпация области реберно-хрящевых сочленений помогает выявить источник боли, если он расположен в этих отделах. С целью дифференциальной диагностики с коронарной болью применяются блокады межреберных нервов с введением местных анестетиков по задней подмышечной линии, приносящие пациентам выраженное облегчение.

Ксифоидалгия — редкий синдром, характеризующийся болями на передней поверхности грудной клетки и в эпигастрии (впервые описан М.М. Лиховицким в 1940 г.). Болезненность при надавливании на мечевидный отросток грудины (ксифодия или ксифоидалгия) может сопровождаться болями по передней поверхности грудной клетки и в эпигастрии. Интенсивность боли может варьировать от слабой до высокой и требует исключения коронарной патологии или острых заболеваний органов брюшной полости. Боль может возникать или усиливаться при наклоне вперед и поворотах туловища, а в особенности после приема пищи, при-

водящего к увеличению давления за мечевидным отростком. При глубокой пальпации мечевидного отростка боль может иррадиировать за грудину, а также в надплечье и спину. При ксифоидалгии не выявлено каких-либо специфических рентгенологических изменений. Считается, что причиной может быть увеличение загрудинных лимфатических узлов различной этиологии. Регресс симптомов происходит спонтанно.

### Синдром Титце

Синдром Титце (впервые описан Tietze в 1921 г.) характеризуется наличием неспецифического доброкачественного обратимого болезненного отека в области второго (в 60% случаев) или третьего реберных хрящей. В основе патогенеза лежит асептическое воспаление одного или нескольких верхних реберных хрящей в области их сочленения с грудинами. Чаще (80% случаев) имеет одностороннюю локализацию и ограничивается поражением одного реберного хряща. Клинически выявляется локальная болезненность над местом поражения, возможна иррадиация по всей передней поверхности грудной стенки, а также в надплечье и шею. Покраснение, повышение температуры и другие изменения кожи над областью поражения отсутствуют. Длительность заболевания от 2-3 недель до нескольких месяцев. В резидуальном периоде в течение нескольких лет может сохраняться локальный отек при отсутствии болезненности. Обычно заболевание развивается в молодом или детском возрасте. Пик заболеваемости приходится на возраст от 20 до 40 лет и не имеет гендерных различий. Факторы, запускающие патологический процесс, могут быть самыми разнообразными, но наиболее типичными являются стереотипная физическая нагрузка, травмы или оперативные вмешательства, патология дыхательных путей, сопровождающаяся мучительным кашлем, дефекты метаболизма в соединительной ткани [15].

### Патология грудино-ключичных суставов

Болевые ощущения в грудной клетке, которые пациент может расценивать как боль в сердце, возникают и при поражении грудино-ключичных суставов. При различных заболеваниях, таких как ревматоидный артрит, деформирующий остеоартроз, псориатический артрит и ряд инфекционных артритов. Боль носит в основном локальный характер, но в ряде случаев может иррадиировать на переднюю грудную стенку; усилению боли способствует поднятие плеч и пальпация зоны грудино-ключичного сустава, может быть отек этого сустава и крепитация [11, 12, 14, 16].

При гиперостозе грудино-ключичного сустава выявляется двусторонний болезненный отек ключиц, I ребра и грудины. Течение болезни хроническое. Вероятной причиной развития данной патологии может быть псориатический артрит, но этиология данной патологии остается неизвестной. Боль, локализуясь в области передней грудной стенки, может напоминать кардиалгию. Для проведения диагностического поиска достаточно проведения рентгенографии, которая выявит гиперостоз, утолщение и увеличение костной плотности грудины и ключиц, симптомы оссификации хрящевой части I ребра с формированием синостоза грудино-ключичного сочленения. Окклюзия подключичной вены, развитие синдрома верхней апертуры может развиваться в структуре данного синдрома за счет

увеличения костей и распространения воспаления. В анализах крови определяется ускорение СОЭ, гиперглобулинемия. Характер течения синдрома гиперостоза грудино-ключичного сустава рецидивирующий.

### **Синдром "скользящего" ребра**

Пациенты с синдромом «скользящего ребра» жалуются на боль острого либо стреляющего характера, локализирующуюся в области верхней части брюшной стенки. Усиление боли происходит при гиперэкстензии грудной клетки и подъеме рук вверх. В период обострения больной вынужден принять анталгическую позу (наклон туловища вперед и в больную сторону). Интенсивность боли заставляет проводить дифференциальный диагноз между острой патологией органов брюшной полости, абдоминальной формой инфаркта миокарда и атипичной стенокардией. Впервые этот синдром был описан в 1922 г. Davies-Colley. В настоящее время он более известен как «передний реберный синдром», синдром «щелкающего» ребра, синдром «конца ребра», что связано с увеличением подвижности реберного хряща X либо XI, IX ребер. Этиологическим фактором является травма, которая приводит к рецидивирующему подвывиху реберного хряща при ротации туловища. Это обусловлено тем, что данная зона является анатомически более слабой областью грудной клетки. Происхождение болевого синдрома объясняется тем, что после повреждения хрящевого сочленения происходит смещение вверх свободной части ребра. При этом усиливается боль, и появляется ощущение «щелчка». Существует специфический диагностический тест: врач согнутым пальцем подтягивает край ребра кпереди. При этом появляется типичная боль и «щелчок». Поражение, как правило, одностороннее. Диагностическим критерием является регресс болевых ощущений после инфильтрации тканей между хрящом и ребром анестетиком [10, 14].

### **Фасеточный синдром (фасеталгия)**

Результаты исследований больных с хронической болью в спине, проводившихся с применением диагностических блокад, показали, что в 42-48% случаев причиной боли является поражение фасеточных суставов на грудном уровне [11, 17]. Жалоба на боль в области сердца — нередкая составляющая клинической картины фасеточного синдрома. Клиническая картина фасеточного синдрома характеризуется интенсивной болью, которая является отраженной, имеет склеротомный характер распространения и латерализации. Боль может иррадиировать в руку до уровня локтевого сгиба. Типична утренняя скованность, которая продолжается не более часа, уменьшается после движения, но к вечеру снова усиливается. Ряд больных в ранние утренние часы отмечают усиление боли в области лопатки, появление одышки. Эти пациенты вынуждены вставать, ходить, постепенно симптомы регрессируют. Как правило, такой пароксизм расценивается как приступ стенокардии.

Фасеточные или дугоотростчатые, или межпозвонковые суставы образованы соединением верхнего и нижнего суставных отростков позвонков. Они имеют типичное для суставов строение: суставные отростки, покрытые гиалиновым хрящом, синовиальная оболочка, синовиальная жидкость, капсула укреплена волокнами многораздельной мышцы. В грудном отделе ориентация суставной полости

приближается к фронтальной. Фасеточные суставы являются симметричными и в целом представляют собой комбинированное сочленение. Поэтому дисфункция в одном неизбежно приводит к изменению функционирования в другом. Фасеточные суставы имеют сложную и обширную ноцицептивную и проприоцептивную иннервацию. При этом каждый сустав иннервируется из 2-3 сегментов спинного мозга, что обеспечивает «перекрытие» зон распространения боли при поражении суставов соседних позвонков [18].

Описания болевого синдрома, связанного с поражением фасеточных суставов, появились еще в 30-х гг. прошлого века [19], а сам термин «фасеточный синдром», под которым понимается боль, исходящая из структур фасеточных суставов (капсулы, связки, перикапсулярные ткани, субхондральные пластины), был введен V. Mooney и J. Robertson в 1976 г. [20].

В практике вертеброневролога и мануального терапевта болевой синдром, связанный с поражением дугоотростчатых суставов позвоночника, чаще бывает связан с дегенеративно-дистрофическим процессом либо функциональной патологией позвоночно-двигательного сегмента. Частота дегенеративных изменений фасеточных суставов в популяции варьирует от 40 до 85% и увеличивается с возрастом [20]. Под фасеточным синдромом понимают болевые проявления спондилоартроза, при которых нет компрессии корешка спинномозгового нерва или других нервно-сосудистых образований элементами патологически измененного позвоночно-двигательного сегмента.

В норме основная осевая нагрузка на позвоночник приходится на межпозвонковые диски. При развитии в них дегенеративно-дистрофических процессов снижается их высота и амортизационная способность, что приводит к увеличению нагрузки на дугоотростчатые суставы. При этом патологический процесс может носить асимметричный характер, что вызывает неравномерность нагрузки на суставы. Аналогичная перегрузка суставов происходит и при функциональных изменениях опорно-двигательного аппарата, в частности, при сколиозе. Компрессионные, ротаторные перегрузки с хронической микротравматизацией сустава приводят вначале к воспалительным изменениям — синовииту, а затем к дегенерации суставного хряща, деформации капсулы, подвывиху в суставе. Развитие быстрого отека синовиального выроста межпозвонкового сустава обусловлено обильной васкуляризацией синовию. Поток ноцицептивной импульсации обеспечивает мощное рецепторное поле воспаленного и ущемленного синовиального выроста. Фасеточный синдром сопряжен с активацией нейронных реакций спинного мозга, которые участвуют в возникновении боли с выраженным вегетативным компонентом [22]. В последующем развивается перипартикулярный фиброз, формируются остеофиты, что приводит к изменению формы и размеров верхних и нижних фасеток. Импульсация из пораженного позвоночно-двигательного сегмента, в частности, из задней продольной связки, ведет к рефлекторному напряжению многораздельных мышц. Формируется сколиоз, особенно в случае асимметричного поражения, ограничиваются движения в соответствующем позвоночно-двигательном сегменте.

Болевые ощущения, возникающие при фасеточном синдроме, связаны с явлениями синовита, прямым механическим раздражением ноцицепторов



суставной капсулы на фоне явлений нестабильности позвоночно-двигательного сегмента и мышечно-тонических нарушений. По сути, они являются ноцицептивной болью, и это необходимо учитывать при подборе лекарственной терапии.

### **Кардиалгии миофасциального происхождения**

Миофасциальные синдромы с болевыми проявлениями в области передней грудной стенки могут развиваться как на фоне дегенеративно-дистрофических изменений позвоночника, так и вследствие биомеханических нарушений опорно-двигательного аппарата и перегрузок мышц. Наиболее достоверными критериями для постановки диагноза миофасциальных триггерных точек являются выявление уплотненных пучков мышечных волокон, очаговой болезненности при прикосновении, отраженной боли и воспроизведение симптоматической боли, ощущаемой пациентом [12, 23]. Миофасциальные триггерные зоны или триггерные точки, являются локальными участками нейродистрофически измененных мышц и соединительнотканых образований, обладающие гиперчувствительностью. Раздражение этих зон, например путем давления на них вызывает (усиливает) местную боль, которая может носить резкий, колющий характер, распространяться в «глубину». Для МФТТ характерно появление отраженной боли в зоне проявления спонтанной боли идентичного характера в сочетании с мышечными спазмами при условии раздражения триггерной точки. Паттерн отраженной боли связан с местом происхождения и может неоднократно воспроизводиться. При этом локализация отраженной боли редко совпадает с проекцией периферического нерва или сегмента дерматомы. Диагностическим критерием активной триггерной зоны служит выраженный анальгезирующий эффект после инфильтрации новокаином, причем длительность обезболивания превышает длительность действия анестетика.

Боль по передней поверхности грудной клетки может быть обусловлена миофасциальным синдромом большой грудной, малой грудной, передней зубчатой, лестничными мышцами, грудинной частью грудино-ключично-сосцевидной мышцы, грудинной мышцы, межреберных мышц, глубоких околопозвоночных мышц-вращателей [24].

### **Миофасциальный болевой синдром большой грудной мышцы**

Жалобы на интенсивную боль в прекардиальной области предъявляют больные с миофасциальными триггерными зонами, расположенными в левой большой грудной мышце. Причем боль может иррадиировать по внутренней поверхности, отражаясь в медиальный надмышцелок плечевой кости. Отраженная боль распространяется на V и IV пальцы [25]. Триггеры, которые определяются в средней части большой грудной мышцы в точках прикрепления к грудине, дают отраженную боль только на своей стороне [26]. А МФТТ, расположенные в латеральном отделе, могут вызывать болезненность молочной железы с гиперчувствительностью соска, сопровождающуюся кардиалгией [27]. У пациентов с сердечной аритмией выявляется миофасциальная ТТ между V и VI ребрами только справа [28]. При этом этот участок ассоциируется только с сердечным ритмом, но не вызывает болевых паттернов. Факторами риска для формирования МФТТ являются нарушение осанки, так как это сопровождается

укорочением грудных мышц, поза в положении сидя согнувшись вперед либо в положении стоя с «круглой спиной». Способствует усилению боли эмоциональное напряжение, переохлаждение, травма.

### **Миофасциальный болевой синдром малой грудной мышцы**

Интенсивная боль в передней части дельтовидной мышцы с иррадиацией в надключичную область и руку может быть результатом МФТТ в малой грудной мышце и носить отраженный характер. Характер боли идентичен таковой при ишемии миокарда [12, 29]. Факторами, способствующими развитию данного синдрома, являются те же, что и для большой грудной мышцы. Важно отметить, что такой момент, как ношение тяжелого рюкзака сопровождается компрессией мышцы, что приводит к ее укорочению и формированию МФТТ. Длительное течение синдрома малой грудной мышцы может осложниться компрессией нервно-сосудистого пучка. Для этого синдрома характерной локализацией болевых ощущений является зона на уровне III-V ребер по среднеключичной линии. Если процесс располагается в левой половине грудной клетки, то больные жалуются на боль в области сердца. Боль может распространяться в плечевой сустав и по руке вплоть до кисти по ульнарному краю. Болевые ощущения усиливаются либо проявляются при различной физической нагрузке, в которой задействованы и движения в руке. Боль, как правило, может носить интермиттирующий характер.

Патогенез развития данного синдрома обусловлен анатомическим соотношением костно-мышечных структур и сосудов: позади малой грудной мышцы нервно-сосудистый пучок под клювовидным отростком лопатки может придавливаться к головке плечевой кости, формируется в определенной степени туннельный синдром. Подключичная артерия компремируется в зоне подмышечной впадины между мышцей и клювовидным отростком. В этой области сдавленной может оказаться и проходящая здесь вена. Провоцирующим фактором развития синдрома является отведение руки во время операции, иммобилизации вследствие перелома плечевой кости, длительное положение с запрокинутой за голову руки. Поэтому данный синдром носит название гиперабдукционного. В результате в малой грудной мышце развивается спазм, появляются дистрофические изменения в зоне прикрепления к грудной стенке и миофасциальные триггерные зоны.

При осмотре пальпаторно выявляются миофасциальные триггерные зоны в малой грудной мышце, прежде всего в точках ее прикрепления. Проба на сокращение мышцы является диагностическим критерием. Тест выполняется следующим образом: рука согнута в локтевом суставе и отведена назад. Из этого положения пациент двигает руку вперед, пытаясь преодолеть противодействующие усилия врача. В этот момент боль проявляется и усиливается; по характеру и зоне распространения совпадая с жалобами больного. Диагноз подтверждается также уменьшением/исчезновением боли после инфильтрации новокаином соответствующих МФТТ.

### **Миофасциальный болевой синдром грудинной мышцы**

По передней поверхности грудины расположена грудинная мышца, МФТТ могут сформироваться в любой ее части и давать интенсивную боль, распро-

страняющуюся на грудинную, загрудинную части, верхнюю половину грудной клетки вплоть до плеча, имитируя кардиальную патологию [30]. В свою очередь, отраженная боль из этих триггерных зон может провоцироваться преходящей ишемией миокарда. В последующем они могут существовать самостоятельно. Вторым по значимости фактором является травма грудинно-реберной области.

#### **Миофасциальный болевой синдром межреберных мышц**

Для миофасциального синдрома межреберных мышц характерна локальная боль [15]. В ряде случаев она может распространяться по передней части грудной стенки. Причем чем более дорзально расположена МФТТ, тем более выражена у нее тенденция отражать боль по передней поверхности, имитируя кардиалгию. Активации МФТТ межреберных мышц могут быть обусловлены позой, осанкой, физической активностью. Они могут активироваться в результате травмы или операции на органах грудной клетки. Значимыми активирующими факторами являются хронический кашель, парадоксальное дыхание и наличие МФТТ в грудных мышцах.

#### **Миофасциальный болевой синдром передней зубчатой мышцы**

При расположении МФТТ в передней зубчатой мышце отраженная боль выявляется по передне-наружной поверхности грудной клетки и медиальной нижней угла лопатки. Боль иррадирует по медиальной поверхности руки, вплоть до ладонной поверхности кисти, до IV пальца. Наиболее частая провокация боли происходит во время быстрого бега, кашля, толкания или подъема тяжести, резкого вращения туловища. Также возможно формирование МФТТ у больных с эмфиземой легких за счет чрезмерного расширения грудной клетки. В основе активации лежит растяжение данной мышцы [31].

#### **Миофасциальный болевой синдром подвздошно-реберной мышцы**

Отраженная боль из миофасциальных МФТТ, расположенных в грудной части подвздошно-реберной мышцы (на уровне средней части грудного отдела позвоночника) распространяется вверх в сторону плеча и наружу в стенку грудной клетки. Если поражена левая сторона, то эту боль можно спутать с проявлениями стенокардии или плевритом на любой стороне. Они могут отражать боль вверх, вокруг лопатки и в область живота, имитируя висцеральную боль. Активируются обычно внезапной перегрузкой или вследствие сокращения мышцы в течение длительного времени, в том числе при биомеханических нарушениях [11].

#### **Миофасциальный болевой синдром грудинной части грудино-ключично-сосцевидной мышцы**

Миофасциальные ТТ, расположенные в месте прикрепления мышцы к грудине, могут отражать боль вниз, в область верхней грудины. Активация происходит вследствие острой или хронической перегрузки мышцы, особенно постуральной [30].

#### **Миофасциальный болевой синдром лестничных мышц**

Устойчивая, тупая, ноющая боль спереди грудной клетки, над грудными мышцами с распространением вниз до соска дают МФТТ в нижней части

средней или задней лестничных мышц. Активации МФТТ происходят при нарушениях осанки, физической нагрузке, длительном кашле, хлыстовой травме шеи и др.

Синдром передней лестничной мышцы: пациенты предъявляют жалобы на диффузные боли и различные парестезии в руке (или руках), усиливающиеся ночью во время сна. Как правило, боль начинается в области плеча и иррадирует в предплечье и кисть по ульнарному краю. Иногда больные ощущают боль в затылочной области при повороте головы. Подозрение на стенокардию возникает при иррадиации боли в грудную клетку. В клинической картине выявляется тоническое напряжение передней лестничной мышцы, постепенно появляется гипотрофия гипотенара. Важным клиническим симптомом является ощущение онемения в руке и сосудистые расстройства, которые заключаются в похолодании, цианозе и отечности руки. Специфическим тестом является проба Адисона: при повороте головы в больную сторону и глубоком дыхании при гиперэкстензии шейного отдела исчезает или ослабевает пульс на лучевой артерии за счет сдавления лестничными мышцами. При осмотре выявляются МФТТ в лестничных мышцах. Диагностическим и лечебным эффектом обладает инфильтрация МФТТ лестничных мышц анестетиком — исчезает болевой синдром и парестезии в руке. У части больных в подключичной ямке на стороне поражения выявляется припухлость, что объясняется компрессией лимфатических сосудов тонически напряженной лестничной мышцей. Синдром передней лестничной мышцы развивается вследствие рефлекторного ее напряжения при вертеброгенной патологии шейного отдела, сопровождающейся раздражением корешков. Анатомической предпосылкой для развития синдрома является тот факт, что между I ребром и мышцей располагается нижний отдел плечевого сплетения и подключенная артерия, которые сдавливаются тонически напряженной передней лестничной мышцей [11].

#### **Основные принципы лечения**

Установление вертеброгенной либо миофасциальной причины кардиалгического синдрома позволяет использовать определенную тактику лечения с учетом патогенеза. Вышеописанные болевые синдромы носят ноцицептивный характер. Это обязывает врача назначать нестероидные противовоспалительные препараты, выбор которых должен проводиться индивидуально, с учетом сопутствующей соматической патологии. Для лечения миофасциального болевого синдрома оптимальным является назначение миорелаксантов как перорально, так и методом локальной инъекционной терапии. Использование анестетиков в купировании болевого синдрома играет роль как лечебной, так и диагностической процедуры. Применение немедикаментозных методов (мануальная терапия, физиотерапия, рефлексотерапия и др.) оправдано и позволяет сократить длительность приема медикаментов, способствуя более быстрому регрессу болевого синдрома. Важным моментом профилактики обострений является лечебная физкультура и формирование правильного двигательного стереотипа [11, 32, 33].

**Хабилов Ф.А.**

<https://orcid.org/0000-0002-2572-6970>





## ЛИТЕРАТУРА

1. Аллилуев И.Г., Маколкин В.И., Аббакумов С.А. Боли в области сердца. — М.: Медицина. — 1985.
2. Хабиров Ф.А. Руководство по клинической неврологии позвоночника. — Казань: Медицина, 2006. — 520 с.
3. Торопина Г.Г. Кардиалгии в структуре психовегетативного синдрома (клинико-психофизиологическое исследование): автореф. ... дис. канд. мед. наук, М., 1992.
4. Anzai A.K., Merkin T.E. Adolescent chest pain // *Am Fam Physician* 1996 Apr; 53(5):1682-90.
5. Baldi F, Ferrarini F. Non-cardiac chest pain: a real clinical problem // *Eur J Gastroenterol Hepatol.* — 1995; 7 (12):1136-40.
6. Ho K. Noncardiac chest pain and abdominal pain // *Ann Emerg Med.* — 1996; 27(4):457-60.
7. Ярошевский А.А., Морозова О.Г. Скелетно-мышечные боли в области грудной клетки как междисциплинарная проблема // *Новости медицины и фармации*, 2012. — № 405. — С. 34-40.
8. Karlson B.W., Herlitz J., Pettersson P., Ekvall H.E., Hjalmarson A. Patients admitted to the emergency room with symptoms indicative of acute myocardial infarction // *J Intern Med.* — 1991; 230 (3):251-8.
9. Beitman B.D., Mukerji V., Lamberti J.W., Schmid L., DeRosear L., Kushner M., Flaker G., Basha I. Panic disorder in patients with chest pain and angiographically normal coronary arteries // *Am J Cardiol.* — 1989; 63 (18): 1399-403.
10. Katon W.J. Chest pain, cardiac disease, and panic disorder // *J Clin Psychiatry.* — 1990 May; 51 Suppl: 27-30.
11. Попелянский Я.Ю. Ортопедическая неврология. Вертеброневрология // *Рук-во для врачей.* — Казань, 1997, Т. 1. — 554 с.
12. Хабиров Ф.А., Хабирова Ю.Ф. Клиническая вертеброневрология. — Казань: Медицина, 2018. — 596 с.
13. Хабиров Ф.А., Хабирова Ю.Ф. Боль в шее и спине: Руководство для врачей. — Казань: Медицина, 2014. — 504 с.
14. Веселовский В.П. Практическая вертеброневрология. — Рига, 1991. — 221 с.
15. Заславский Е.С. Болевые мышечные синдромы в области плечевого пояса, руки и грудной клетки. — Новокузнецк, 1982. — 71 с.
16. Шестерня П.А., Васильева А.О., Шкиль Л.М. и др. Синдром Титце — междисциплинарный клинический случай // *Сибирское медицинское обозрение.* — 2017, № 2. — С. 112.
17. Подчуфарова Е.В. Скелетно-мышечные боли в грудной клетке // *Consilium medicum.* — 2006, Т. 8, № 8.
18. Brummett C.M., Cohen S.P. Facet joint pain in Benzon: Raj's Practical Management of pain, 4th ed. Mosby, 2008.
19. Giles L.G.F. Innervation of spinal structures // *Clinical anatomy and management of low back pain / Ed. Giles L.G.F. Oxford: Butterworth-Heinemann, 1997. — P. 219-231.*
20. Lange M. Die Wirbelgelenke. Stuttgart, 1936. — 341 p.
21. Mooney V., Robertson J. The facet syndrome // *Clin.Orthop. Relat. Res.* — 1976, Vol. 115. — P.149-156.
22. Weishaupt D., Zanetti M., Hodler J. et al. MR imaging of the lumbar spine: prevalence of intervertebral disk extrusion and sequestration, nerve root compression, end plate abnormalities, and os-teoarthritis of the facet joints in asymptomatic volunteers // *Radiol.* — 1988, Vol. 209. — P. 661-666.
23. Гонгальский В.В. Механизм острой фазы болевого фасеточного синдрома на примере грудного отдела позвоночника. Украинский неврологический журнал. — 2014. — № 2.— С. 87-92.
24. Gerwin R.D., Shannon S., Hong C.Z., et al. Interrater reliability in myofascial trigger point examination. *Pain* 69:65-73, 1997.
25. Трэвелл и Симонс. Миофасциальные боли и дисфункции: Руководство по триггерным точкам. // Симонс Д.Г., Трэвелл Ж.Г., Симонс Л.С.: Пер. с англ.-2-е изд., переработанное и дополненное. — М.: Медицина, 2005. — 1192 с.
26. Travell J., Rinzler S.H. The myofascial genesis of pain // *Postgrad Med* 11. — 1952. — P. 425-434.
27. Travell J., Bigelow N.H. Role of somatic trigger areas in the patterns of hysteria // *Psychosom Med* 9. — 1947. — P. 353-363.
28. Travell J. Referred pain from skeletal muscle: the pectoralis major syndrome of breast pain and soreness, and the sternomastoid syndrome of headache and dizziness // *NY State J Med* 55. — 1955. — P. 331-339.
29. Travell J. *Office Hours: Day and Night.* The World Publishing Company. — New York, 1968. — P. 261-264.
30. Mendlowitz M. Strain of the pectoralis minor, an important cause of precordial pain in soldiers // *Am Heart J* 30. — 1945. — P. 123-125.
31. Travell J. Pain mechanisms in connective tissue. In: *Connective Tissues, Transactions of the Second Conference / Edited by Ragan C. Josiach Macy, Jr. Foundation.* — 1952. — New York. — P. 86-125.
32. Travell J., Rinzler S.H. The myofascial genesis of pain. *Postgrad Med* 11. — P. 425-434. — 1952.
33. Zohn D.A. *Musculoskeletal Pain: Diagnosis and Physical Treatment.* Ed.2. Little, Brown&Company. — Boston, 1988. — P. 212.
34. Подчуфарова Е.В., Яхно Н.Н. Боли в спине и конечностях. В кн.: *Болезни нервной системы: Рук-во для врачей / Под ред. Н.Н. Яхно. М., 2005. — Т. 2. — С. 306-331.*
35. Барулин А.Е., Калинин Б.М., Пучков А.Е. и др. Кинезотейпирование в лечении болевых синдромов // *Волгоградский научно-медицинский журнал.* — 2015. — № 4. — С. 29-31.

**ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС ЖУРНАЛА  
«ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА»  
В КАТАЛОГЕ «ПРЕССА РОССИИ»  
АГЕНСТВА «КНИГА-СЕРВИС» 37140**

УДК 616.12-084:577.161.2

**Н.В. РЫЛОВА<sup>1</sup>, А.В. ЖОЛИНСКИЙ<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Казань

<sup>2</sup>Федеральный научно-клинический центр спортивной медицины и реабилитации ФМБА России, г. Москва

## Роль витамина D в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний

### Контактная информация:

**Рылова Наталья Викторовна** — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии с курсом поликлинической педиатрии

**Адрес:** 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49, **тел.** +7-917-397-33-93, **e-mail:** rilovanv@mail.ru

*В настоящее время накапливается все больше свидетельств того, что более высокие (оптимальные) концентрации 25 (ОН) D в крови связаны с низким уровнем заболеваемости и смертности. Для некоторых заболеваний коррекция дефицита витамина D снижает риск возникновения и, возможно, летальности. Для многих чувствительных к витамину D заболеваний фактором риска являются концентрации 25 (ОН) D в крови ниже 20 нг/мл. Минимизировать риск возможно, принимая профилактические дозы витамина D. Мониторинг показателей 25 (ОН) D необходим для корректировки витамина D и достижения оптимальной концентрации 25 (ОН) D.*

**Ключевые слова:** дефицит витамина D, 25 (ОН) D в крови, профилактика гиповитаминоза D.

**(Для цитирования:** Рылова Н.В., Жолинский А.В. Роль витамина D в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Практическая медицина. 2020. Том 18, №1, С. 50-53)  
DOI: 10.32000/2072-1757-2020-1-50-53

**N.V. RYLOVA<sup>1</sup>, A.V. ZHOLINSKIY<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Kazan State Medical University, Kazan

<sup>2</sup>Federal Scientific-Clinical Centre of Sports Medicine and Rehabilitation, Moscow

## Role of vitamin D in prophylaxis of cardiovascular diseases

### Contact:

**Rylova N.V.** — MD, Professor of the Department of Hospital Pediatrics with a course of Polyclinical Pediatrics

**Address:** 49 Butlerov Str., Kazan, Russian Federation, 420012, **tel.** +7-917-397-33-93, **e-mail:** rilovanv@mail.ru

*There are many evidences that high (optimal) concentrations of 25 (OH) D in blood are associated with lower incidence of diseases and death rates. For some diseases, correction of vitamin D deficit reduces the risk of morbidity and, probably, lethality. For many diseases sensitive to vitamin D, a risk factor is 25 (OH) D concentrations in blood lower than 20 nanogram/ml. The risk can be minimized by taking prophylactic doses of vitamin D. Monitoring of 25 (OH) D concentration is necessary to correct the vitamin D level and achieve optimal concentration of 25 (OH) D.*

**Key words:** vitamin D deficit, 25 (OH) D in blood, prophylaxis of vitamin D hypovitaminosis.

**(For citation:** Rylova N.V., Zholinskiy A.V. Role of vitamin D in prophylaxis of cardiovascular diseases. Practical medicine. 2020. Vol. 18, №1, P. 50-53)

Последние два десятилетия в научных исследованиях обсуждаются преимущества более высоких концентраций 25-гидроксивитамина D [25 (ОН) D] в крови для реализации его внекостных эффектов [1-7]. Установлено значительное снижение риска острых инфекций дыхательных путей, многих видов рака, сахарного диабета 2 типа, преждевременной смерти и неблагоприятных исходов беременности и родов [8-12]. Вместе с этим, установ-

лены низкие концентрации 25 (ОН) D в крови по различным причинам у нескольких категорий населения, включая людей с темной кожей, живущих в более высоких широтах, пожилых людей и тех, кто не употребляет достаточного количества яиц, рыбы, мяса или обогащенное витамином D молоко.

Мониторинг концентраций 25 (ОН) D в крови является важным инструментом в формировании понимания важности витамина D для поддержания



**Таблица 1. Показатели смертности ряда стран (по данным Всемирной организации здравоохранения, 2015) [16]**

**Table 1. Death rates in some countries, by WHO data (2015) [16]**

Показатели	Финляндия	Франция	Венгрия	Индия	Саудовская Аравия	Польша	ОАЭ	Великобритания	США
Все причины	389,6	345,0	666,6	923,4	707,6	548,7	582,5	401,0	487,7
Инфекции респираторного тракта	1,9	8,1	7,9	64,2	44,3	20,5	22,2	20,8	11,4
Рак	99,7	126,4	177,5	75,3	59,5	156,3	55,1	123,3	113,4
Диабет 2 типа	4,1	6,9	13,5	32,4	28,1	11,1	40,5	4,3	15,0
Болезнь Альцгеймера	48,6	19,1	16,1	16,5	44,5	3,1	36,6	34,7	32,4
ССЗ	128,6	73,2	295,6	261,8	303,4	231,2	273,1	98,4	132,4
ИБС	71,8	32,1	188,5	161,2	172,1	155,1	174,0	50,6	79,3
Инсульт	28,1	17,2	57,7	72,8	83,9	41,5	72,5	23,5	22,3
ХОБЛ	9,4	10,3	32,3	89,8	13,5	20,4	20,3	24,2	30,8

здоровья, а также в стимулировании приема добавок витамина D для снижения заболеваемости. Концентрация 20 нг/мл в сыворотки крови является достаточной для снижения риска возникновения костных проблем и острых инфекций дыхательных путей. Однако, концентрации выше 30 нг/мл взаимосвязаны со сниженным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), рака, сахарного диабета 2 типа и неблагоприятных исходов беременности и родов.

Концентрация 25 (ОН) D в сыворотки снижается с возрастом [13]. Согласно мета-анализу (32 обсервационных исследования), показатели смертности населения почти линейно увеличились при снижении среднего уровня 25 (ОН) D в крови [14]. Основываясь на понимании взаимосвязи концентрации 25 (ОН) D в сыворотке крови с исходами для здоровья, в 2011 году был проведен анализ частоты различных заболеваний на фоне повышения концентрации 25 (ОН) D в сыворотке крови [15], что привело к снижению смертности от чувствительных к витамину D заболеваний примерно на 20%.

По данным Всемирной организации здравоохранения [16] (табл. 1), показатели смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) самые высокие, за ними следуют злокачественные новообразования, болезнь Альцгеймера и другие неврологические заболевания, хроническая обструктивная болезнь легких.

Наиболее важными факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний являются диета, гипертония, ожирение и курение. Как для сердечно-сосудистых заболеваний, так и для СД2,

фактические диетические приоритеты включают увеличение доли фруктов, некрахмалистых овощей, орехов, бобовых, рыбы, растительного масла, йогурта и цельнозерновых продуктов минимальной переработки и меньшее количество красного мяса, обработанного мяса и продуктов, богатых рафинированным зерном, крахмалом, добавленным сахаром, солью и трансжиром [17]. Роль курения связана с увеличением воспаления [18]. Открытое исследование, проведенное в Канаде, показало, что повышение концентрации 25 (ОН) D выше 40 нг/мл в достаточной степени снижало артериальное давление у лиц с гипертонической болезнью [9].

Наблюдательные исследования связывают концентрации 25 (ОН) D ниже 15-20 нг/мл с риском развития ССЗ [19] и инсульта [20]. В мета-анализе 16 проспективных исследований низкая концентрация 25 (ОН) D была связана с повышенным риском ишемического инсульта на 32% (относительный риск = 1,32 доверительный интервал 95% [21]. Тем не менее, клинические испытания не сообщили о снижении риска сердечно-сосудистых заболеваний при добавлении витамина D к лечению [22]. Возможная причина — мало людей с низкими концентрациями 25 (ОН) D участвуют в рандомизированных контролируемых исследованиях при оценке эффективности витамина D [23]. Профилактическая роль витамина D «накапливается» в течение многих лет, а сердечно-сосудистые заболевания могут развиваться при стрессе, в холодную погоду, когда повышается кровяное давление. В Соединенных Штатах смертность от всех причин зимой примерно на 25% выше, чем летом, причем ССЗ является основной причиной этой сезонности [24]. Средние

концентрации 25 (ОН) D в сыворотке США составляют 21 нг/мл в марте и 28 нг/мл в августе [25].

Тестирование концентраций 25 (ОН) D в крови может выявить пациентов, которым следует принимать добавки с витамином D для снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний. Однако, более простой подход — рекомендовать всем принимать по меньшей мере 1000-2000 МЕ/день витамина D3 в зимний период. Несколько клинических исследований показали высокую частоту дефицита витамина D среди пациентов с критическими заболеваниями и его тесную связь с летальностью [26-31]. Распространенность дефицита витамина D среди пациентов, поступающих в отделения интенсивной терапии (ОИТ), составляет от 40 до 70% [26]. Кроме того, дефицит витамина D связан с негативными последствиями для здоровья, в том числе с более высокой степенью тяжести заболевания, а также с повышенной частотой пневмонии и нарушений функций органов.

Согласно систематическому обзору 14 исследований с участием 9715 пациентов ОИТ, дефицит витамина D был связан с более высоким риском смерти и уязвимостью к опасным для жизни инфекциям. В обзоре сделан вывод о том, что дефицит витамина D может прогнозировать неблагоприятные последствия для здоровья среди этих критически больных пациентов [27].

Было проведено несколько клинических испытаний эффекта витамина D в ОИТ у людей с его дефицитом в крови [32]. В большинстве исследований использовалась стратегия добавления мегадозы витамина D в виде первой нагрузки для нормализации статуса витамина D среди пациентов. Одним из таких исследований было исследование, проведенное Amrein K. и его коллегами [33]. Изучение включало 475 пациентов ОИТ с дефицитом витамина D (<20 нг/мл) и оценку ответа на высокие дозы витамина D3 (однократная доза 540 000 МЕ с последующей поддерживающей дозой 90 000 МЕ в течение 5 месяцев), и при применении плацебо. Достаточность витамина D (> 30 нг/мл) была достигнута через 1 неделю у 52,2% пациентов основной группы. В другом исследовании 30 пациентам с тяжелыми септическими заболеваниями, поступившим в отделение интенсивной терапии, использовалась однократная доза витамина D3 — 40000 или 200000 МЕ. Результаты показали быструю нормализацию концентраций 25 (ОН) D в крови и увеличение концентраций кателицидина у пациентов, получавших мегадозы витамина D3 [34]. Аналогичное интервенционное исследование в Атланте, проведенное у 30 пациентах ОРИ, сообщило о более коротком пребывании в стационаре и зависимом от дозы увеличении концентрации 25 (ОН) D среди тех, кто получил 100 000 МЕ энтерального витамина D3 по сравнению с пациентами плацебо [35].

По-прежнему ведутся споры о том, какой уровень 25 (ОН) D в крови считается достаточным [36, 37]. При разработке профилактического направления использования витамина D показано, что 400, 600 и 800 МЕ препарата в день у новорожденных, в возрасте до одного года, детей и взрослых в возрасте до 70 лет у 97,5% из них удалось добиться уровня 25 (ОН) D в крови лишь до 20 нг/мл [38]. Национальные и международные ассоциации остеопороза, эндокринологов и гериатрического общества считают достаточным уровень 25 (ОН) D в крови равным не менее 30 нг/мл [36]. Они также считают, что уровень метаболита в крови до 100 нг/мл

является совершенно безопасным. Эндокринное общество рекомендует предпочтительный диапазон 40-60 нг/мл. Это тот диапазон, которого, вероятно, достигали наши предки, ежедневно подвергаясь воздействию солнечного света.

Организм обладает огромной способностью вырабатывать витамин D. Воздействие на организм человека, составляющее около 50% солнечного света, которое может вызвать легкий солнечный ожог через 24 часа, эквивалентно потреблению приблизительно 5000 МЕ витамина D в день. Для достижения и поддержания такого уровня взрослому человеку необходимо ежедневно принимать 4000-5000 МЕ витамина D [36]. Поэтому рекомендуется принимать для профилактики дефицита витамина D 400-1000 МЕ, 600-1000 МЕ и 1500-2000 МЕ ежедневно, соответственно, для детей в возрасте до одного года, от 1 до 18 лет и взрослым [36]. К подросткам следует относиться как к взрослым и назначать по меньшей мере 1500-2000 МЕ в день. Эндокринное общество согласно с тем, что 4000 МЕ в день являются разумным верхним пределом для детей, но для взрослых 10 000 МЕ ежедневно более целесообразно для лечения и профилактики рецидивирующего дефицита витамина D [36].

Недавно Всемирная организация здравоохранения признала, что разумный солнечный свет приносит пользу для здоровья, включая выработку витамина D. Однако трудно определить разумное воздействие солнца, поскольку время суток и года, широта, высота места проживания, степень пигментации кожи могут сильно влиять на то, сколько витамина D вырабатывается в коже под воздействием солнечного света [39].

Чтобы уменьшить сложность проведения скрининга на 25 (ОН) D в крови, возможно применение мер для обогащения продуктов питания витамином D, а также для стимулирования приема добавок витамина D для населения в целом. Финляндия ввела в 2003 году обогащение пищевых продуктов, что фактически устранило у населения дефицит витамина D. В результате этой добровольной меры производителей, а также тенденции к увеличению использования добавок с витамином D, средние концентрации 25 (ОН) D в сыворотке выросли с 19 нг/мл в 2000 году, до 26 нг/мл — в 2011 году. В другом недавнем документе была представлена «дорожная карта» по обогащению пищевых продуктов витамином D, что может позволить снизить частоты состояний, связанных с дефицитом витамина D в уязвимых группах населения в странах с низким и средним уровнем дохода. В настоящее время накапливается все больше свидетельств того, что более высокие (оптимальные) концентрации 25 (ОН) D связаны с низким уровнем заболеваемости и смертности.

**Рылова Н.В.**

<http://orcid.org/0000-0002-9248-6292>

**Жолинский А.В.**

<http://orcid.org/0000-0002-0267-9761>

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Pludowski P., Holick M.F., Grant W.B., et al. Vitamin D supplementation guidelines // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* — 2018. — 175. — P. 125-35. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2017.01.021>.
2. McDonnell S.L., Baggerly C., French C.B., et al. Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations  $\geq$ 40 ng/ml Are associated with  $>$ 65% lower cancer risk: pooled analysis of randomized trial and prospective cohort study // *PLoS ONE.* — 2016. — 11. — P. e0152441. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0152441>.



3. McDonnell S.L., Baggerly C.A., French C.B., et al. Breast cancer risk markedly lower with serum 25-hydroxyvitamin D concentrations  $\geq 60$  vs  $< 20$  ng/ml (150 vs 50 nmol/L): pooled analysis of two randomized trials and a prospective cohort // *PLoS ONE*. — 2018. — 13. — P. e0199265. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199265>.
4. Manson J.E., Cook N.R., Lee I.M., et al. Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease // *N. Engl. J. Med.* — 2019. — 380. — P. 33-44. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809944>.
5. Pittas A.G., Dawson-Hughes B., Sheehan P., et al. Vitamin D supplementation and prevention of type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* — 2019. — 381. — P. 520-30. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1900906>.
6. Рылова Н.В. Роль витамина D в регуляции иммунной системы / Н.В. Рылова, С.В. Мальцев, А.В. Жолнинский // *Практическая медицина*. — 2017. — №5 (106). — С. 10-14.
7. Мальцев С.В. Витамин D и иммунитет / С.В. Мальцев, Н.В. Рылова // *Практическая медицина*. — 2015. — №1 (86). — С. 114-120.
8. Martineau A.R., Jolliffe D.A., Hooper R.L., et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data // *BMJ*. — 2017. — 356. — P. i6583. <https://doi.org/10.1136/bmj.i6583>.
9. Mirhosseini N., Vatanparast H., Kimball S.M. The association between serum 25(OH)D status and blood pressure in participants of a community-based program taking vitamin D supplements // *Nutrients*. — 2017. — 9. — P. E1244. <https://doi.org/10.3390/nu9111244>.
10. McDonnell S.L., Baggerly K.A., Baggerly C.A., et al. Maternal 25(OH)D concentrations  $\geq 40$  ng/mL associated with 60% lower preterm birth risk among general obstetrical patients at an urban medical center // *PLoS ONE*. — 2017. — 12. — P. e0180483. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180483>.
11. Holick M.F. Vitamin D deficiency // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — 357. — P. 266-81. <https://doi.org/10.1056/NEJMra070553>.
12. Rockwell M., Kraak V., Hulver M., Epling J. Clinical management of low vitamin D: a scoping review of physicians' practices // *Nutrients*. — 2018. — 10. — P. E493. <https://doi.org/10.3390/nu10040493>.
13. Vasarhelyi B., Satori A., Olajos F., et al. Low vitamin D levels among patients at Semmelweis University: retrospective analysis during a one-year period // *Orv Hetil.* — 2011. — 152. — P. 1272-7. <https://doi.org/10.1556/OH.2011.29187>.
14. Garland C.F., Kim J.J., Mohr S.B., et al. Meta-analysis of all-cause mortality according to serum 25-hydroxy vitamin D // *Am. J. Public Health*. — 2014. — 104. — P. e43-50. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2014.302034>.
15. Grant W.B. An estimate of the global reduction in mortality rates through doubling vitamin D levels // *Eur. J. Clin. Nutr.* — 2011. — 65. — P. 1016-26. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2011.68>. e-pub ahead of print 2011/07/07.
16. WHO. World Health Statistics 2016: Annex B: Tables of health statistics by country, WHO region and globally. Report no: 978 92 4 156526 4. Geneva: World Health Organization; 2016.
17. Mozaffarian D. Dietary and policy priorities for cardiovascular disease, diabetes, and obesity: a comprehensive review // *Circulation*. — 2016. — 133. — P. 187-225. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018585>.
18. Bazzano L.A., He J., Muntner P., et al. Relationship between cigarette smoking and novel risk factors for cardiovascular disease in the United States // *Ann Intern. Med.* — 2003. — 138. — P. 891-7. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-138-11200306030-00010>.
19. Wang L., Song Y., Manson J.E., et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective studies // *Circ. Cardiovasc. Qual Outcomes*. — 2012. — 5. — P. 819-29. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.112.967604>.
20. Shi H., Chen H., Zhang Y., et al. 25 Hydroxy vitamin D level, vitamin D intake, and risk of stroke: a dose-response meta-analysis // *Clin. Nutr.* — 2019. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.08.029>.
21. Zhou R., Wang M., Huang H., et al. Lower Vitamin D Status Is Associated With An Increased Risk Of Ischemic Stroke: A Systematic Review And Meta-analysis // *Nutrients*. — 2018. — 10. — P. E277. <https://doi.org/10.3390/nu10030277>.
22. Barbarawi M., Kheiri B., Zayed Y., et al. Vitamin D supplementation and cardiovascular disease risks in more than 83000 individuals in 21 randomized clinical trials: a meta-analysis // *JAMA Cardiol.* — 2019. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.1870>.
23. Grant W.B., Boucher B.J., Bhattoa H.P., Lahore H. Why vitamin D clinical trials should be based on 25-hydroxy vitamin D concentrations // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* — 2018. — 177. — P. 266-9. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2017.08.009>.
24. Grant W.B., Bhattoa H.P., Boucher B.J. Seasonal variations of U.S. mortality rates: Roles of solar ultraviolet-B doses, vitamin D, gene expression, and infections // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* — 2017. — 173. — P. 5-12. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2017.01.003>.
25. Kroll M.H., Bi C., Garber C.C., et al. Temporal relationship between vitamin D status and parathyroid hormone in the United States // *PLoS ONE*. — 2015. — 10. — P. e0118108. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0118108>.
26. Amrein K., Papinutti A., Mathew E., et al. Vitamin D and critical illness: what endocrinology can learn from intensive care and vice versa // *Endocr. Connect.* — 2018. — 7. — P. R304-15. <https://doi.org/10.1530/EC-18-0184>.
27. de Haan K., Groeneweld A.B., de Geus H.R., et al. Vitamin D deficiency as a risk factor for infection, sepsis and mortality in the critically ill: systematic review and meta-analysis // *Crit. Care*. — 2014. — 18. — P. 660. <https://doi.org/10.1186/s13054-014-0660-4>.
28. Moromizato T., Litonjua A.A., Braun A.B., et al. Association of low serum 25-hydroxy vitamin D level and sepsis in the critically ill // *Crit Care Med.* — 2014. — 42. — P. 97-107. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31829eb7af>.
29. Quraishi S.A., Bittner E.A., Blum L., et al. Prospective study of vitamin D status at initiation of care in critically ill surgical patients and risk of 90-day mortality // *Crit Care Med.* — 2014. — 42. — P. 1365-71. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000210>.
30. Arnsion Y., Gringauz I., Itzhaky D., Amital H. Vitamin D deficiency is associated with poor outcomes and increased mortality in severely ill patients // *QJM*. — 2012. — 105. — P. 633-9. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcs014>.
31. Braun A.B., Gibbons F.K., Litonjua A.A., et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D at critical care initiation is associated with increased mortality // *Crit Care Med.* — 2012. — 40. — P. 63-72. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31822d74f3>.
32. Langlois P.L., Szwec C., D'Aragon F., et al. Vitamin D supplementation in the critically ill: a systematic review and meta-analysis // *Clin. Nutr.* — 2018. — 37. — P. 1238-46. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.05.006>.
33. Amrein K., Schnedl C., Holl A., et al. Effect of high-dose vitamin D3 on hospital length of stay in critically ill patients with vitamin D deficiency: the VITdALICU randomized clinical trial // *JAMA*. — 2014. — 312. — P. 1520-30. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.13204>.
34. Quraishi S.A., De Pascale G., Needleman J.S., et al. Effect of cholecalciferol supplementation on vitamin D status and cathelicidin levels in sepsis: a randomized, placebo-controlled Trial // *Crit Care Med.* — 2015. — 43. — P. 1928-37. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001148>.
35. Han J.E., Jones J.L., Tangpricha V., et al. High dose vitamin D administration in ventilated intensive care unit patients: a pilot double blind randomized controlled trial // *J. Clin. Transl. Endocrinol.* — 2016. — 4. — P. 59-65. <https://doi.org/10.1016/j.jcte.2016.04.004>.
36. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A., Gordon C.M., et al. Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2011. — 96 (7). — P. 1911-30.
37. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A., et al. Controversy in clinical Endocrinology: guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2012. — 97. — P. 1153-8.
38. IOM (Institute of Medicine) Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Committee to Review Dietary Reference intakes for Calcium and Vitamin D Washington DC: The National Academies Press Institute of Medicine 2011.
39. Karimi K., Lindgren T.H., Koch C.A., Brodell R.T. Obesity as a risk factor for malignant melanoma and non-melanoma skin cancer // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* — 2016. — 17 (3). — P. 389-403.

УДК 616.12:616.34-008.87

**Р.А. ФАЙЗУЛЛИНА, К.А. САФИНА**

Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Казань

## Значение кишечной микробиоты при заболеваниях сердечно-сосудистой системы

**Контактная информация:****Файзуллина Резеда Абдулахатовна** — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии**Адрес:** 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49, **тел.** +7-917-281-60-68, **e-mail:** r868@mail.ru

*Широкая распространенность заболеваний сердечно-сосудистой системы побуждает ученых к постоянному поиску решения данной проблемы. Прогресс в изучении кишечного микробиома позволил по-новому взглянуть на состояние организма человека и его заболевания. В данном обзоре описаны современные представления о воздействии состава кишечной микробиоты (КМ) на патогенез и течение заболеваний сердечно-сосудистой системы. Эти данные позволяют предположить, что микробиом кишечника функционирует как эндокринный орган, производя биологически активные метаболиты, которые могут прямо или косвенно влиять на физиологию хозяина. Обнаружено, что метаболит триметиламин, короткоцепочечные жирные кислоты и вторичные желчные кислоты, вероятно, играют роль в возникновении и прогрессировании атеросклероза, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности. Экспериментально доказано, что прием пробиотиков предотвращает подъемы артериального давления. Рассмотрение микробиоты кишечника как терапевтической мишени даст толчок к новым исследованиям и разработке потенциальных стратегий профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний.*

**Ключевые слова:** микробиота кишечника, сердечно-сосудистые заболевания, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз, сердечная недостаточность.

**(Для цитирования:** Файзуллина Р.А., Сафина К.А. Значение кишечной микробиоты при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Практическая медицина. 2020. Том 18, №1, С. 54-59)

DOI: 10.32000/2072-1757-2020-1-54-59

**R.A. FAYZULLINA, K.A. SAFINA**

Kazan State Medical University, Kazan

## Value of intestinal microbiota in cardiovascular diseases

**Contact:****Fayzullina R.A.** — MD, Professor, Head of the Department of Propedeutics of Children's Diseases and Polyclinical Pediatrics**Address:** 49 Butlerov Str., Kazan, Russian Federation, 420012, **tel.** +7-917-281-60-68, **e-mail:** r868@mail.ru

*The wide prevalence of cardiovascular diseases encourages scientists to constantly search for a solution of this problem. Progress in studying intestinal microbiota has allowed a new look at the state of a human body and its diseases. This review describes contemporary views on the intestinal microbiota composition effect on the pathogenesis and course of cardiovascular diseases. These data suggest that intestinal microbiome functions as an endocrine organ, producing biologically active metabolites that can directly or indirectly affect the host's physiology. It was found that trimethylamine metabolite, short-chain fatty acids and second bile acids probably play a role in the occurrence and progression of atherosclerosis, arterial hypertension, coronary heart disease and heart failure. It was experimentally proved that taking probiotics prevents blood pressure rises. Considering intestinal microbiota as a therapeutic target will give rise to new research and development of potential strategies for the prevention and treatment of cardiovascular diseases.*

**Key words:** intestinal microbiota, cardiovascular diseases, coronary heart disease, atherosclerosis, heart failure.

**(For citation:** Fayzullina R.A., Safina K.A. Value of intestinal microbiota in cardiovascular diseases. Practical medicine. 2020. Vol. 18, №1, P. 54-59)



## Введение

Заболевания сердечно-сосудистой системы являются одной из самых распространенных проблем. Только в XXI в. Российская Федерация потеряла 20 млн жителей от болезней системы кровообращения (БСК) [1]. Согласно информации, представленной в докладе о социально-экономическом положении РФ на сайте Росстата, в России в январе-ноябре 2019 г. 46,8% случаев от общего количества смертей связаны с болезнями системы кровообращения [2]. Причиной смертности от БСК в 53% является ишемическая болезнь сердца (ИБС), в основном ее хроническая форма. Пациенты, перенесшие сердечно-сосудистую катастрофу, подвергаются инвалидизации, чаще всего, в трудоспособном возрасте. Они нуждаются в повторных госпитализациях, проведении операций по реваскуляризации миокарда (аортокоронарное шунтирование, стентирование коронарных артерий).

По результатам центров исследования по управлению заболеваемости и профилактики (Centers for Disease Control and Prevention) такая высокая распространенность сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), охватывающая все страны и континенты, приводит к снижению частоты средней продолжительности жизни на 10 лет, а также к длительной нетрудоспособности взрослого населения и требует колоссальных экономических затрат [3].

Именно поэтому активно ведется поиск оптимальных методов диагностики, лечения и профилактики ССЗ, которые позволили бы взять эту группу заболеваний под контроль. Кроме того, изучаются вероятные факторы риска, прогностические параметры, коррекция которых будет способствовать снижению уровня заболеваемости и смертности от БСК.

В настоящее время изучается роль кишечной микробиоты (КМ) в возникновении ССЗ. В последние годы технологии позволяют изучать, как ее состав и разнообразие влияют на патогенез заболеваний [4-6]. В ряде исследований показано, что состав микробных популяций кишечника влияет на возникновение ряда заболеваний — ожирения, сахарного диабета, бронхиальной астмы и других аллергических заболеваний, нарушения поведения и нервного развития, в том числе и сердечно-сосудистых заболеваний [7-11].

**Цель обзора** — обобщить результаты исследований по изучению взаимодействия кишечной микробиоты с организмом человека в аспекте возникновения и течения заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Кишечная микробиота (далее — микробиота, микробиом) представляет собой множество различных видов микроорганизмов, населяющих кишечник человека. Это более 50 родов и более 500 видов бактерий, количество которых в ЖКТ человека превышает 10<sup>14</sup>, что на один порядок больше числа клеток человеческого организма [12].

Микробиота участвует в расщеплении пищи и лекарственных веществ, поступающих в организм, в результате чего происходит выработка и секреция в кровеносную систему низкомолекулярных вторичных метаболитов, которые могут оказывать влияние на органы и системы хозяина [13, 14]. Так, микробные метаболиты могут способствовать секреции цитокинов через иммунные клетки хозяина [15, 16].

Появляется все больше данных о влиянии кишечных метаболитов на патогенез сердечно-сосудистых заболеваний [17]. Например, достоверно

известно, что повышение уровня триметиламин-N-оксида (ТМАО), продукта окисления в печени бактериального метаболита триметиламина, коррелирует с ССЗ [18, 19]. Короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) и вторичные желчные кислоты, продуцируемые с помощью микробиоты, влияют на жировой и углеводный обмен человека через G-белок ассоциированные рецепторы 41,43, фарнезоидный X рецептор печени, Takeda-G-белок ассоциированный рецептор-5. В результате обмен триметиламин-N-оксида, КЦЖК и вторичных желчных кислот оказывают значительное влияние на организм человека [20]. Так, ТМАО увеличивает гиперреактивность тромбоцитов, повышает риск тромбозов и является предиктором развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Таким образом, метаболизм кишечных микробов оказывает потенциальное регулирующее влияние на здоровье хозяина, а также на возникновение ССЗ [21, 22]. В тоже время состав кишечной микробиоты может отличаться при разных заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Например, было обнаружено, что пациенты, страдающие от кальцификации клапанов сердца, и пациенты с ишемической болезнью сердца имеют разный характер дисбиоза кишечника [23]. Это может использоваться для диагностики, профилактики и лечения заболеваний ССС.

**Атеросклероз.** Согласно недавним исследованиям, триметиламин-N-оксида играет большую роль в патогенезе ССЗ, в частности, атеросклероза [24]. ТМАО образуется в результате окисления метаболита кишечных бактерий триметиламина в печени человека [25]. ТМА же синтезируется бактериями из холина, бетаина и L-карнитина, поступающих в кишечник с пищей. Исследования показали, что повышенный уровень ТМАО индуцирует активацию NF-κappaB пути и повышает экспрессию провоспалительных генов, включая воспалительные цитокины, молекулы адгезии и хемокины [26]. Было обнаружено, что повышенный уровень ТМАО является фактором риска больших неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (major adverse cardiovascular events) у пациентов с атеросклерозом. В будущем этот маркер мог бы использоваться для определения группы риска по ССЗ, диагностики заболеваний и терапии [27].

Экспериментально показано, что прием полярных липидов (ПЛ) коровьего молока снижает уровень холестерина атерогенных липопротеидов, модулирует микробиоту кишечника и замедляет темп развития атеросклероза [28]. Полярные липиды мембран молочных жировых клеток защищают от дислипидемии. В ходе исследования одна группа получала рацион с высоким содержанием жиров с добавлением холестерина, вторая — с добавлением холестерина с 1% содержанием ПЛ, а третью группу кормили с добавлением молока, содержащим 2% ПЛ. Через 14 недель мыши, которые получали молоко с 2% ПЛ, имели значительно более низкий уровень сывороточного холестерина, а также более низкие маркеры воспаления в сыворотке крови, печени, жировой ткани и аорте. Кроме того, у третьей группы было относительно больше обилие бактерий типа *Bacteroides*, *Actinobacteria* и *Bifidobacterium*, более низкое содержание *Firmicutes* в кале в сравнении с первой группой. Таким образом, содержание полярных липидов в молоке имеет важное значение при выборе продуктов для профилактики атеросклероза.



В ходе клинических исследований на людях было обнаружено, что при применении пробиотиков отмечались такие эффекты как снижение уровня липопротеидов низкой плотности и общего холестерина, а также повышение уровня липопротеидов высокой плотности, снижение систолического артериального давления, повышение антиоксидантной активности. Было отмечено, что *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Bifidobacterium* снижают уровень холестерина как *in vitro*, так и *in vivo* [29].

Помимо метаболитов, оказывающих влияние на патогенез ССЗ, существуют и другие пути взаимодействия. Например, липополисахарид (компонент клеточной стенки бактерий) провоцирует эндотоксемию и системное воспаление низкой интенсивности, что способствует развитию ожирения и прогрессированию атеросклероза и сердечной недостаточности. В эксперименте показано, что кормление через желудочный зонд живыми *B. vulgatus* и *B. dorei* ослабляло формирование атеросклеротического поражения у мышей, склонных к АС, заметно снижая эндотоксемию с последующим уменьшением продукции кишечных липополисахаридов, эффективно подавляя провоспалительные иммунные реакции [30].

**Аневризма.** Исследования, проведенные в Китае, продемонстрировали, что микробиом кишечника способен влиять на возникновение аневризмы брюшного отдела аорты (АБОА) [31]. В исследовании с помощью ангиотензина II индуцировалась АБОА. Через 28 дней отбирались образцы фекалий. В результате оказалось, что при АБОА количество бактерий *Akkermansia* и *Lachnospiraceae* A2 было снижено, а количество *Lachnospiraceae bacterium*, *COE1*, *Coryne bacterium stationis*, *Firmicutes Bacterium ASF500*, *Helicobacter bilis* и *Clostridium leptum* повышено в сравнении с контрольной группой. При этом была обнаружена корреляция между тяжестью АБОА и микробиомом кишечника. Бактерии рода *Akkermansia* и *Parvibacter* отрицательно коррелировали с диаметром аневризмы, в то время как у *Odoribacter*, *Helicobacter*, *Ruminococcus*, *Megamonas*, *Bacteroides*, *Alistipes* и *Alloprevotella*, напротив, была положительная взаимосвязь. Эти данные позволяют предположить, что *Akkermansia* и *Parvibacter* могут иметь важное значение в лечении АБОА.

Shikata F., Shimada K., Sato H. et al. (2019) установили, что прием смеси антибиотиков в течение трех недель до индукции аневризмы и трех недель после этого, истощает разнообразие кишечной микробиоты, а также значительно снижает частоту возникновения аневризм [32].

**Артериальная гипертензия.** Доказана взаимосвязь гипертензии и изменений состава микробиоты кишечника [33]. Установлено, что при гипертензионной болезни микробиом кишечника характеризуется менее разнообразной и богатой флорой с повышенным соотношением бактерий типа *Firmicutes* и *Bacteroidetes*, снижением количества ацетат- и бутиратпродуцирующих бактерий, увеличением численности бактерий, продуцирующих лактат [34]. Katsimichas T., Antonopoulos A.S., Katsimichas A. et al. (2019) показали, что кишечное воспаление, связанное с дисбактериозом, способствует поддержанию высокого артериального давления [35]. В эксперименте продемонстрировано, что прием пребиотиков, пробиотиков и КЦЖК ацетат снижают артериальную гипертензию [36]. В дальнейших исследованиях подтверждено, что

прием пробиотиков людьми действует гипотензивно [37]. Например, *Lactobacillus casei* способствуют снижению систолического и диастолического артериального давления у пациентов с гипертензией [38].

При изучении кардиоваскулярных эффектов пробиотиков *Bifidobacterium breve* и *Lactobacillus fermentum* при спонтанной артериальной гипертензии обнаружено, что регулярное лечение данными препаратами повышает количество бутират-производящих бактерий и предотвращает рост артериального давления [39]. В другой работе показано, что перорально принятые КЦЖК бутират или ацетат также предупреждали повышение артериального давления. При этом прием любого из этих препаратов восстанавливает баланс Th17 лимфоцитов и регуляторных Т-клеток (T-reg) в мезентериальных лимфатических узлах, нормализует эндотоксемию и предотвращает нарушение эндотелий-зависимого ослабления к ацетилхолину в результате снижения продукции активных форм кислорода, управляемых НАДФН-оксидазой. Эти защитные реакции могут быть опосредованы как снижением в сосудах отношения липополисахарида к toll-подобному рецептору-4, так и увеличением проникновения Т-reg в сосуды.

Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС), тесно связанный с артериальной гипертензией (примерно 75% пациентов, резистентных к лечению артериальной гипертензии имеют СОАС), характеризуется остановкой или резким ослаблением дыхания во сне. В настоящее время появляются доказательства того, что дисбиоз кишечника играет причинную роль в развитии гипертензии, вызванной СОАС [40]. Хроническая гипоксия во время сна вызывает периодическое снижение градиента парциального давления кислорода (PO<sub>2</sub>) в просвете кишечника, что способствует изменению относительного обилия аэробных бактерий наряду с появлением облигатных и факультативных анаэробов [41]. Имитация СОАС на животных, проводившаяся в нескольких исследованиях, позволила обнаружить увеличение соотношения *Firmicutes*/*Bacteroidetes*, уменьшение содержания КЦЖК, которые являются очень важными питательными веществами и источниками энергии для эпителия толстой кишки (особенно бутирата, пропионата и ацетата) [42]. Таким образом, было подтверждено, что СОАС приводит к изменениям в микробиоте, в свою очередь способствующим патофизиологическим механизмам сердечно-сосудистых заболеваний.

**Инфаркт миокарда (ИМ).** Работы, посвященные изучению роли кишечной микробиоты при инфаркте миокарда, пока в большей степени ограничены экспериментальными исследованиями на животных. Однако полученные результаты демонстрируют роль микробиоты в формировании воспаления в миокарде и его уменьшении при нормализации состава микробного пейзажа с помощью пробиотиков, фекальной трансплантации микробиоты. Микробное восстановление с помощью фекальной трансплантации значительно повышает выживаемость, что свидетельствует об участии кишечной микробиоты в ранней репарации миокарда [43].

Lam V. et al. (2012) были одними из первых, кто обратил внимание на потенциальное влияние микробов на ремоделирование желудочков после ИМ [44]. В этом исследовании показано как пероральное введение антибиотика ванкомицина, так и пробиотика, содержащего *Lactobacillus plantarum*



299v и *Bifidobacterium lactis* Bi-07 перед ишемически-реперфузионным повреждением значительно уменьшало размер инфаркта и улучшало функцию миокарда у крыс.

Доказано, что симбионтные бактерии могут уменьшить ишемию/реперфузионное повреждение и воспаление. Кроме того, они могут регулировать липидный обмен у пациентов с ИМ, кровяное давление, апоптоз, размер ИМ и общую выживаемость сердца [45].

Исследование, проведенное в 2017 г. в Китае, продемонстрировало, что изменения в микробной структуре кишечника, вызванные физическими упражнениями, коррелируют с сердечной функцией у мышей и с ИМ. Соответственно, стратегия, включающая модуляцию микробиоты с помощью физических упражнений, может быть привлекательным методом лечения ССЗ [46]. Для обнаружения этих данных мышей случайным образом разделили на 2 группы, одна из которых была «спортивной» — мыши бегали на беговой дорожке каждый день по 30 мин. в течение 4 недель. Мыши из второй группы вели «сидячий образ жизни» в своих клетках. После 4 недель тренировок собирали анализ фекалий и мышам проводили перевязку левой коронарной артерии для индуцирования ИМ. Через неделю после операции вновь отбирались пробы кала.

Как и ожидалось, упражнения средней интенсивности улучшали сердечные функции у мышей с ИМ. Результаты продемонстрировали более высокое разнообразие представителей микробиоты у спортивной группы мышей. В то же время, было обнаружено, что состав микробиома изменялся сильнее при ИМ, чем от физических упражнений. Таким образом, вполне вероятно, что физические тренировки могут эффективно предотвращать ССЗ, влияя на состав микробиоты кишечника.

**Ишемическая болезнь сердца.** Согласно исследованиям, при ишемической болезни сердца (ИБС) разнообразие и богатство микробиоты снижено [47]. Было обнаружено повышение числа *Escherichia*, *Shigella* и *Enterococcus*, на фоне снижения количества *Faecalibacterium*, *Subdoligranulum*, *Roseburia* и *Eubacterium rectale*. Анализ метаболических путей показал, что дисбиоз кишечной микробиоты влияет на патогенез ИБС [48]. При этом уровни кишечных метаболитов коррелируют с тяжестью заболевания [49]. Кроме того, уровни фекальных липополисахаридов у больных ИБС были достоверно выше и отрицательно коррелировали с обилием *B. Vulgatus* и *B. dorei*.

В одном из исследований было обнаружено, что потребление *Lactobacillus Plantarum* снижает уровень воспалительных маркеров у больных стабильной ИБС [50].

В ходе клинического исследования установлено, что при приеме синбиотиков взрослыми в течение 6 месяцев наблюдается снижение уровня липопротеина, являющегося фактором риска ИБС и других ССЗ, в сравнении с группой, получавшей плацебо [51].

**Сердечная недостаточность.** Микробиота кишечника у людей при сердечной недостаточности (СН) характеризуется снижением соотношения Firmicutes/Bacteroidetes и снижением бактериального разнообразия [52]. Повышенный уровень ТМАО отмечался у пациентов с неблагоприятным течением СН [53]. Помимо того, что нарушение баланса микробиоты кишечника способствует развитию сердечно-сосудистых заболеваний, обнаруже-

но, что и ССЗ, и дисбиозы могут взаимно усугублять друг друга. Снижение сердечного выброса, связанное с СН, приводит к отеку стенки и ишемии кишечника, нарушению барьерной функции кишечника [54]. Это, в свою очередь, будет изменять состав микробиоты, усугубляя сердечную недостаточность за счет активации системного воспаления [55-57].

Согласно последним экспериментальным исследованиям, развитие сердечной недостаточности (СН) после инфаркта миокарда у крыс не влияло на кишечную микробиоту, несмотря на отчетливые различия, зарегистрированные в кишечной микробиоте людей с СН [58]. Это согласуется с представлением о том, что дисбиоз, наблюдаемый у пациентов с СН, может предшествовать сердечно-сосудистой дисфункции и поэтому открывает потенциал для ранней диагностики и лечения.

### Заключение

Таким образом, кишечная микробиота, играющая жизненно важную роль в поддержании здоровья и восприимчивости к болезням, экспериментально и клинически демонстрирует свою роль в течение ряда жизненно важных заболеваний сердечно-сосудистой системы. Кишечная микробиота наделена огромным потенциалом для производства целого ряда функционально активных метаболитов. Известно, что она функционирует как пищеварительный и эндокринный орган. Появляются данные, доказывающие прямое воздействие микробных метаболитов на развитие атеросклероза и тромбоза, иммуномодуляцию бактериями и их продуктами в случаях инициируемого цитокинами воспаления миокарда и эндотелия сосудов. Установлено, что триметиламин-N-оксида, являющийся микробиотозависимым метаболитом, представляет собой первый из множества ныне существующих бактериальных продуктов с доказательством их роли в развитии заболеваний сердечно-сосудистой системы. Многочисленные работы на животных с различными моделями сердечно-сосудистых заболеваний (инфаркт миокарда, артериальная гипертензия и др.) демонстрируют положительный эффект от применения про- и пребиотиков, короткоцепочечных жирных кислот, образующихся при микробном гидролизе. В результате коррекции кишечной микробиоты при этих заболеваниях возможно уменьшение ишемии и воспаления миокарда, сокращение восстановительного периода после urgentных заболеваний сердечно-сосудистой системы, нормализация липидного обмена. В некоторых случаях контроль за кишечной микробиотой и превентивное использование пре- и пробиотиков может снизить риск развития заболеваний сердечно-сосудистой системы. Соответственно, эти данные перспективны для профилактики и создания новых путей лечения сердечно-сосудистых заболеваний не только в эксперименте, но и в клинике.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Новые возможности снижения сердечно-сосудистого риска в РФ (пострелиз): материалы XIV Национального конгресса терапевтов / ред. А.Д. Каприн // Русский медицинский журнал. — 2019. — №12. — С. 14-16.
2. Информация о социально-экономическом положении России / Федеральная служба государственной статистики. — М., 2019. — С. 116-117.
3. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования / Научно-организационный комитет исследования ЭССЕ-РФ // Профилактическая медицина. — 2013. — №6. — С. 25-26.



4. Литяева Л.А., Ковалева О.В. Роль питания и кишечной микробиоты беременной женщины в программировании здоровья ребенка // *Детские инфекции*. — 2017. — №16 (2). — С. 40-44.
5. Desbonnet L., Clarke G., O'Sullivan O., Crispie F. et al. Gut microbiota depletion from early adolescence in mice: implications for brain and behavior // *Brain, Behavior, and Immunity*. — 2015. — Vol. 48. — P. 165-173.
6. Kumar Ganesan, Sookja Kim Chung et al. Causal Relationship between Diet-Induced Gut Microbiota Changes and Diabetes: A Novel Strategy to Transplant *Faecalibacterium prausnitzii* in Preventing Diabetes // *International Journal of Molecular Sciences*. — 2018. — Vol. 19 (12). — P. 3720.
7. Kelly J.R., Minuto C. et al. Cross Talk: The Microbiota and Neurodevelopmental Disorders // *Front Neurosci*. — 2017. — Vol. 11. — P. 490.
8. Jing Lu, Sylvia Synowiec et al. Microbiota influence the development of the brain and behaviors in C57BL/6J mice // *PLoS One*. — 2018. — Vol. 13 (8). URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30075011>
9. Marie-Claire Arrieta, Leah T. Stiemsma et al. Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma // *Science Translational Medicine*. — 2015. — Vol. 7 (307). — P. 307ra152. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26424567>
10. Gholizadeh P., Mahallei M. et al. Microbial balance in the intestinal normal microbiome and its association with diabetes, obesity and allergic disease // *Microbial Pathogenesis*. — 2018. — URL: [https://www.researchgate.net/publication/329293502\\_Microbial\\_balance\\_in\\_the\\_intestinal\\_normal\\_microbiome\\_and\\_its\\_association\\_with\\_diabetes\\_obesity\\_and\\_allergic\\_disease](https://www.researchgate.net/publication/329293502_Microbial_balance_in_the_intestinal_normal_microbiome_and_its_association_with_diabetes_obesity_and_allergic_disease)
11. Méndez-Salazar E.O., Ortiz-López M.G. et al. Altered Gut Microbiota and Compositional Changes in Firmicutes and Proteobacteria in Mexican Undernourished and Obese Children // *Frontiers in Microbiology*. — 2018. — Vol. 9. — P. 2494-2503.
12. Кожевников А.А. и др. Кишечная микробиота: современные представления о видовом составе, функциях и методах исследования // *Русский медицинский журнал*. — 2017. — №17 (09). — С. 1244-1247
13. Yadav M., Verma M.K., Chauhan N.S. A review of metabolic potential of human gut microbiome in human nutrition // *Arch. Microbiol.* — 2018. — Vol. 200 (2). — P. 203-217.
14. Asano Y., Hiramoto T., Nishimo R. et al. Critical role of gut microbiota in the production of biologically active, free catecholamines in the gut lumen of mice // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2012. — Vol. 303. — P. 1288-1295.
15. Levy M., Thaiss C.A., Elinav E. et al. Metabolites: Messengers between the microbiota and the immune system // *Genes Dev.* — 2016. — Vol. 30. — P. 1589-1597. <http://genesdev.cshlp.org/content/30/14/1589>
16. Pieczynska M.D., Yang Y. et al. Gut Microbiota and Its Metabolites in Atherosclerosis Development // *Molecules*. — 2020. — Vol. 25 (3). — P. 594.
17. Jin M., Qian Z., Yin J., Xu W. The role of intestinal microbiota in cardiovascular disease // *J. Cell Mol Med.* — 2019. — Vol. 23 (4). — P. 2343-2350.
18. Mente A., Chalcraft K., Ak H. et al. The Relationship Between Trimethylamine-N-Oxide and Prevalent Cardiovascular Disease in a Multiethnic Population Living in Canada // *The Canadian journal of cardiology*. — 2015. — Vol. 31 (9). — P. 1189-1194.
19. Nowiński A., Ufnal M. Trimethylamine N-oxide: A harmful, protective or diagnostic marker in lifestyle diseases? // *Nutrition*. — 2018. — Vol. 46. — P. 7-12.
20. Драпкина О.М., Ширококих О.Е. Роль кишечной микробиоты в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и метаболического синдрома // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. — 2018. — Vol. 14 (4). — P. 567-574.
21. Ahmadmehrabi S., Tang W.H., Gut W. Microbiome and its role in cardiovascular diseases // *Current Opinion in Cardiology*. — 2017. — Vol. 32 (6). — P. 761-766.
22. Anders H.J., Andersen K., Stecher B. The intestinal microbiota, a leaky gut, and abnormal immunity in kidney disease // *Kidney International*. — 2013. — Vol. 83, №6. — P. 1010-1016.
23. Liu Z., Li J., Liu H., Tang Y. The intestinal microbiota associated with cardiac valve calcification differs from that of coronary artery disease // *Atherosclerosis*. — 2019. — Vol. 284. — P. 121-128.
24. Chen M., Yi L., Zhang Y. Resveratrol attenuates trimethylamine-N-oxide (TMAO)-induced atherosclerosis by regulating TMAO synthesis and bile acid metabolism via remodeling of the gut microbiota. and others // *mBio*. — 2016. — Vol. 7 (2). — P. 2210-2215.
25. Din A.U., Hassan A., Zhu Y. et al. Amelioration of TMAO through probiotics and its potential role in atherosclerosis // *Applied Microbiology and Biotechnology*. — 2019. — Vol. 103 (23-24). — P. 9217-9228.
26. Yang S., Li X., Yang F. et al. Gut Microbiota-Dependent Marker TMAO in Promoting Cardiovascular Disease: Inflammation Mechanism, Clinical Prognostic, and Potential as a Therapeutic Target // *Front. Pharmacol.* — 2019. — Vol. 10. — P. 1360-1371.
27. Janeiro M.H., Ramírez M.J., Milagro F.I. et al. Implication of Trimethylamine N-Oxide (TMAO) in Disease: Potential Biomarker or New Therapeutic Target // *Nutrients*. — 2018. — Vol. 10 (10). — P. 1398-1413.
28. Millar C.L., Jiang C., Norris G.H. et al. Cow's milk polar lipids reduce atherogenic lipoprotein cholesterol, modulate gut microbiota and attenuate atherosclerosis development in LDL-receptor knockout mice fed a Western-type diet // *J. Nutr. Biochem.* — 2020. — Vol. 79. — P. 108351.
29. Antony S., de Leon M.P. Probiotics and its relationships with the cardiovascular system // *Intech Open*. — 2018.
30. Yoshida N., Emoto T., Yamashita T. et al. *Bacteroides vulgatus* and *Bacteroides dorei* Reduce Gut Microbial Lipopolysaccharide Production and Inhibit Atherosclerosis // *Circulation*. — 2018. — Vol. 138 (22). — P. 2486-2498.
31. Xie J., Lu W., Zhong L. et al. Alterations in gut microbiota of abdominal aortic aneurysm mice // *BMC Cardiovascular Disorders*. — 2020. — Vol. 20. — P. 32.
32. Shikata F., Shimada K., Sato H. et al. Potential Influences of Gut Microbiota on the Formation of Intracranial Aneurysm // *Hypertension*. — 2019. — Vol. 73 (2). — P. 491-496.
33. Richards E.M., Pepine C.J., Raizada M.K., Kim S. The Gut, Its Microbiome, and Hypertension // *Curr. Hypertens Rep.* — 2017. — Vol. 19 (4). — P. 36-44.
34. Robles-Vera I., Toral M., de la Visitación N. et al. Probiotics Prevent Dysbiosis and the Rise in Blood Pressure in Genetic Hypertension: Role of Short-Chain Fatty Acids // *Mol Nutr. Food Res.* — 2020. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201900616>
35. Katsimichas T., Antonopoulos A.S., Katsimichas A. et al. The intestinal microbiota and cardiovascular disease // *Cardiovascular Research*. — 2019. DOI: 10.1093/cvr/cvz135
36. Ganesh B.P., Nelson J.W., Eskew J.R. et al. Prebiotics, Probiotics, and Acetate Supplementation Prevent Hypertension in a Model of Obstructive Sleep Apnea // *Hypertension*. — 2018. — Vol. 72 (5). — P. 1141-1150.
37. Yang T., Santisteban M.M., Rodriguez V. Gut microbiota dysbiosis is linked to hypertension // *Hypertension*. — 2015. — Vol. 65 (6). — P. 1331-1340.
38. Vasquez E.C., Pereira T.M.C. et al. Probiotics as Beneficial Dietary Supplements to Prevent and Treat Cardiovascular Diseases: Uncovering Their Impact on Oxidative Stress // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. — Vol. 2019. — 3 p.
39. Robles-Vera I., Toral M., Romero M. et al. Antihypertensive Effects of Probiotics // *Curr Hypertens Rep.* — 2017. — Vol. 19 (4). — P. 26-35.
40. Durgan D.J. Obstructive Sleep Apnea-Induced Hypertension: Role of the Gut Microbiota // *Curr Hypertens Rep.* — 2017. — Vol. 19 (4). — P. 35-43.
41. Albenberg L., Espipova T.V., Judge C.P., et al. Correlation between intraluminal oxygen gradient and radial partitioning of intestinal microbiota // *Gastroenterology*. — 2014. — Vol. 147 (5). — P. 1055-1063.
42. Mashaqi, Gozal. Obstructive Sleep Apnea and Systemic Hypertension: Gut Dysbiosis as the Mediator? // *Journal of Clinical Sleep Medicine*. — 20. — Vol. 15, №10. — P. 1517-1527.
43. Tang T.V.H., Chen H-C., Chen C-Y. et al. Loss of gut microbiota alters immune system composition and cripples postinfection cardiac repair // *Circulation*. — 2019. — 139. — P. 647-659.
44. Lam V., Su J., Koprowski S., Hsu A. et al. Intestinal microbiota determine severity of myocardial infarction in rats // *Faseb J.* — 2012. — 26. — P. 1727-1735.
45. Zununi Valed S., Barsegari A., Zuluaga M. et al. Myocardial infarction and gut microbiota: An incidental connection // *Pharmacol. Res.* — 2018 Mar. — 129. — P. 308-317.
46. Branchereau M., Burcelin R., Heymes C. The gutmicrobiome and heart failure: A better gut for a better heart // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* — 2019. — Vol. 20 (4). — P. 407-414.
47. Zhu Q., Gao R., Zhang Y. et al. Dysbiosis signatures of gut microbiota in coronary artery disease // *Physiol Genomics*. — 2018. — Vol. 50 (10). — P. 893-903.
48. Amin A.M., Mostafa H., Arif N.H. et al. Metabolomics profiling and pathway analysis of human plasma and urine reveal further insights into the multifactorial nature of coronary artery disease // *Clin. Chim. Acta.* — 2019. — Vol. 493. — P. 112-122.
49. Liu H., Chen X., Hu X. et al. Alterations in the gutmicrobiome and metabolism with coronary artery disease severity // *Microbiome*. — 2019. — Vol. 7 (1). — P. 68-74.
50. Malik M., Suboc T.M., Tyagi S. et al. *Lactobacillus plantarum* 299v Supplementation Improves Vascular Endothelial Function and Reduces Inflammatory Biomarkers in Men With Stable Coronary Artery Disease // *Circulation Research*. — 2018. — Vol. 123 (9). — P. 1091-1102.
51. Horvath A., Leber B., Feldbacher N. et al. Effects of a multispecies synbiotic on glucose metabolism, lipid marker, gut microbiome composition, gut permeability, and quality of life in diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study // *European Journal of Nutrition*. — 2019. <https://doi.org/10.1007/s00394-019-02135-w>
52. Mayerhofer C.C.K., Kummern M., Holm K. et al. Low fibre intake is associated with gut microbiota alterations in chronic heart

failure // ESC Heart Fail. — 2020. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ehf2.12596>.

53. Kitai T., Kirsop J., Tang W.H. Exploring the Microbiome in Heart Failure // Heart Fail Rep. — 2016. — Vol. 13 (2). — P. 103-109.

54. Tang W.W.H., Li D.Y., Hazen S.L. Dietary metabolism, the gut microbiome, and heart failure // Nat Rev Cardiol. — 2019. — Vol. 16 (3). — P. 137-154.

55. Liu Z., Liu X.Y., Zhou H. et al. Moderate-Intensity Exercise Affects Gut Microbiome Composition and Influences Cardiac Function in Myocardial Infarction Mice // Front. Microbiol. — 2017. — Vol. 8. — P. 1687.

56. Felizardo R.J.F., Watanabe I.K.M., Dardi P. et al. The interplay among gut microbiota, hypertension and kidney diseases: The role of short-chain fatty acids and others // Pharmacol Res. — 2019. — Vol. 141. — P. 366-377.

57. Kain V., Van Der Pol W., Mariappan N. et al. Obesogenic diet in aging mice disrupts gut microbe composition and alters neutrophil: lymphocyte ratio, leading to inflamed milieu in acute heart failure // FASEB J. — 2019. — Vol. 33 (5). — P. 6456-6469.

58. Lataro R.M., Imori P.F.M., Santos E.S. et al. Heart failure developed after myocardial infarction does not affect gut microbiota composition in the rat // Physiol Gastrointest Liver Physiol. — 2019. — Vol. 317 (3). — P. 342-348.

## НОВОЕ В МЕДИЦИНЕ. ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ



### ОБЛАДАТЕЛИ ФИГУРЫ "ЯБЛОКО" РИСКУЮТ ПОЛУЧИТЬ ПОВТОРНЫЙ СЕРДЕЧНЫЙ ПРИСТУП

Если у человека в области талии отмечается скопление жировых отложений, у него повышен риск повторного сердечного приступа, предупреждают сотрудники Каролинского института. Было проведено исследование более 22000 человек, перенесших сердечный приступ. У большинства из них был излишне большой охват талии (94 сантиметра - у мужчин и 80 сантиметров - у женщин). Исследование продолжалось четыре года.

За это время у 1232 мужчин (7,3%) и 469 женщин (7,9%) произошел сердечный приступ или инсульт. По словам ученых, во всем виновато абдоминальное ожирение - скопление отложений в области талии. При этом такие жировые отложения связаны с сердечными приступами и инсультами независимо от других факторов риска вроде курения, диабета, гипертонии и повышенного Индекса массы тела.

Зависимость между обхватом талии и вероятностью повторного сердечного приступа или инсульта в основном относилась к мужчинам. Эксперты объясняют это так: у мужчин, как правило, больше внутреннего жира, который скапливается не в подкожных слоях, а вокруг жизненно важных органов брюшной полости. Этот жир может превратиться в отложения, способные вызвать закупорку сосудов.

Источник: [www.meddaily.ru](http://www.meddaily.ru)

УДК 616.127:638.154.2

**А.Ф. ХАЛИРАХМАНОВ, Г.Д. ГАТИЯТУЛЛИНА, Р.Ф. ГАЙФУЛЛИНА, А.А. РИЗВАНОВ, Э.И. МУХАМЕТШИНА, Б.М. ШАРАФУТДИНОВ, С.В. ЗИНЧЕНКО**

Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань

## Повреждение миокарда у пациентов с COVID 19

**Контактная информация:****Халирахманов Айрат Файзелгаиевич** — кандидат медицинских наук, врач отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения медико-санитарной части, старший преподаватель кафедры хирургии, акушерства и гинекологии**Адрес:** 420138, г. Казань, ул. Кремлевская, д. 18, **тел.** +7-929-722-33-34, **e-mail:** ai.bolit@mail.ru

*Новый коронавирус, получивший название SARS-CoV-2, быстро распространился в человеческой популяции. Хотя основным проявлением заболевания является поражение дыхательной системы, также часто развиваются сердечно-сосудистые осложнения. Неблагоприятные сердечно-сосудистые осложнения, такие как миокардит, острый инфаркт миокарда и сердечная недостаточность, были зарегистрированы у пациентов с COVID-19. Также необходимо отметить, что пациенты с хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями, имеют худший прогноз в течение и исходах заболевания. В настоящее время нет установленных методов диагностики и лечения поражения сердечно-сосудистой системы. В данном обзоре рассмотрены некоторые аспекты патофизиологии, диагностики и лечения поражений миокарда у пациентов с COVID-19.*

**Ключевые слова:** COVID-19, сердечно-сосудистая система, миокардит, коронавирус.

**(Для цитирования:** Халирахманов А.Ф., Гатиятуллина Г.Д., Гайфуллина Р.Ф., Ризванов А.А., Мухаметшина Э.И., Шарифутдинов Б.М., Зинченко С.В. Повреждение миокарда у пациентов с COVID 19. Практическая медицина. 2020. Том 18, № 1, С. 60-64)

DOI: 10.32000/2072-1757-2020-1-60-64

**A.F. KHALIRAKHMANOV, G.D. GATUYATULLINA, R.F. GAIFULLINA, A.A. RIZVANOV, E.I. MUKHAMETSHINA, B.M. SHARAFUTDINOV, S.V. ZINCHENKO**

Kazan (Volga region) Federal University, Kazan

## Myocardial injury in patients with COVID 19

**Contact:****Khalirakhmanov A.F.** — PhD (medicine), doctor of the Department of X-ray and surgical methods of diagnostics and treatment, Senior Lecturer of the Department of Surgery, Obstetrics and Gynecology**Address:** 18 Kremlevskaya Str., 420138, Kazan, Russian Federation, **tel.** +7-929-722-33-34, **e-mail:** ai.bolit@mail.ru

*The new coronavirus, named SARS-CoV-2, has spread rapidly in the human population. Although the main manifestation of the disease is damage to the respiratory system, cardiovascular complications also often develop. Adverse cardiovascular complications such as myocarditis, acute myocardial infarction, and heart failure have been reported in patients with COVID-19. It should also be noted that patients with chronic cardiovascular diseases have a worse prognosis for the course and outcomes of the disease. Currently, there are no established methods for the diagnosis and treatment of cardiovascular lesions. This review considers some aspects of the pathophysiology, diagnosis, and treatment of cardiovascular disease in patients with COVID-19.*

**Key words:** COVID-19, cardiovascular system, myocarditis, coronavirus.

**(For citation:** Khalirakhmanov A.F., Gatuyatullina G.D., Gaifullina R.F., Rizvanov A.A., Mukhametshina E.I., Sharafutdinov B.M., Zinchenko S.V. Myocardial injury in patients with COVID 19. Practical Medicine. 2020. Vol. 18, № 1, P. 60-64)

Новый коронавирус зоонозного происхождения появился в Китае в конце декабря 2019 года и быстро распространился по всему миру. Инфекция, названная Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), вызвана вирусом, официально названным Всемирной организацией здравоохранения SARS-CoV-2. Вирус представляет собой оболочечный РНК-бета-коронавирус с филогенетическим сходством с другим известным коронавирусом, SARS-CoV, который

вызвал вспышку атипичной пневмонии в 2003 году. Хотя эпидемиологические и клинические характеристики COVID-19 еще не полностью определены, первые данные указывают на важные последствия заболевания для сердечно-сосудистой системы [1, 2].

SARS-CoV-2 в основном поражает дыхательные пути и первыми клиническими проявлениями являются лихорадка, сухой кашель, повышенная утом-





ляемость и одышка, в тяжелых случаях это может привести к тяжелой пневмонии, острому респираторному дистресс-синдрому и дисфункции многих органов. Следует отметить, что все больше данных указывают на то, что в дополнение к типичным респираторным симптомам, COVID-19 также влияет и на сердечно-сосудистую систему, вызывая серьезное повреждение миокарда, которое ухудшает состояние и влияет на прогноз [3]. На основе опубликованных в настоящее время результатов исследований в статье обсуждаются проявления, характеристики и влияние на прогноз заболевания поврежденных миокарда, вызванных COVID-19.

Во-первых, ранние сообщения предполагают, что пациенты с предшествующими или основными сердечно-сосудистыми заболеваниями, инфицированные SARS-CoV-2, имеют более высокий риск развития тяжелых симптомов. В отчете о 138 пациентах с COVID-19, госпитализированных в Ухань (провинция Хубэй, Китай), у 64 (46,4%) было одно или несколько сопутствующих заболеваний, в основном сердечно-сосудистых или цереброваскулярных. Гипертония присутствовала у 31,2% пациентов, диабет — у 10,1% и сердечно-сосудистые заболевания — у 14,5%. Эти состояния были значительно чаще у пациентов с наиболее тяжелыми формами COVID-19: гипертония — у 58,3%, диабет — у 22,2%, сердечно-сосудистые заболеваниями — у 25,0% и цереброваскулярные нарушения — у 16,7% [3, 4]. Истинный общий уровень смертности от COVID-19 все еще не определен и оценивается в пределах от 3 до 4% (на основе общего коэффициента смертности). Он может быть выше у пожилых пациентов (> 60 лет) или пациентов с сопутствующими заболеваниями. Хотя заболевание характеризуется поражением легких, показатель летальности для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями выше (10,5%), чем у пациентов с хроническим респираторным заболеванием (6,3%).

Во-вторых, в то время как COVID-19 обычно проявляется симптомами респираторной инфекции нижних путей, значительная часть пациентов испытывает сердечно-сосудистые симптомы при первоначальном проявлении. Эти симптомы включают сердцебиение и стеснение в груди. Кроме того, вполне вероятно, что SARS-CoV-2 может вызвать повреждение миокарда. В разных отчетах увеличение высокочувствительного сердечного тропонина I (сТnI) отмечалось у 10-20% пациентов, инфицированных SARS-CoV-2 [5]. В Китае, по оценкам специалистов, 11,8% пациентов, которые умерли от COVID-19, имели значительные повреждения сердца, с повышенным уровнем сТnI или остановкой сердца, без каких-либо ранее существовавших сердечно-сосудистых заболеваний [6]. Точные условия, приводящие к острому повреждению миокарда, до сих пор не ясны, но могут быть связаны либо с острым миокардитом, либо с острым коронарным синдромом, как ранее наблюдалось при коронавирусе ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV).

В целом, эти первые данные указывают на уровень взаимодействия между SARS-CoV-2 и сердечно-сосудистой системой, прямым либо косвенным механизмом. SARS-CoV и SARS-CoV-2 запускаются связыванием белка вируса с ангиотензин-превращающим ферментом 2 (ACE2). ACE2 представляет собой мембраносвязанную металлопептидазу цинка, участвующую в расщеплении ангиотензина.

ACE2 высоко экспрессируется в легких, но также и в сердце, где он локализуется в макрофагах, эндотелии сосудов, гладких мышцах и миоцитах. Важно отметить, что экспрессия ACE2 увеличивается после инфаркта миокарда и у пациентов с диабетом — в двух группах, подверженных более высокому риску развития тяжелых форм COVID-19. ACE2 также регулирует важные сердечно-сосудистые и метаболические функции, включая регуляцию кровяного давления и гликемию. Влияет ли SARS-CoV-2 непосредственно на сердечно-сосудистую систему путем воздействия на клетки, экспрессирующие ACE2, еще предстоит выяснить. Другая возможность связана с косвенным влиянием иммунного ответа на SARS-CoV-2 на миокард и сосуды. Вероятно, что тяжелые формы COVID-19 включают «цитотиновый шторм», который может играть роль в нестабильности коронарной бляшки, как ранее наблюдалось при SARS-CoV. Кроме того, у пациентов, инфицированных SARS-CoV или SARS-CoV-2, обычно наблюдается лимфопения, при условии, что это связано с развитием атеросклероза и неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами [7, 8].

Ситуация со вспышкой COVID-19 быстро развивается с неопределенными клиническими и физиологическими характеристиками. Независимо от основного заболевания сердечно-сосудистой системы, у пациентов с диагнозом COVID-19 широко распространены аномально повышенные маркеры повреждения миокарда, и они тесно связаны с прогрессированием и прогнозом заболевания. Среди 41 пациента с диагнозом COVID-19, по данным Huang et al., у 5 (12%) было диагностировано острое повреждение миокарда, в основном проявляющееся повышением тропонина I [9]. В ретроспективном исследовании 99 пациентов с диагнозом COVID-19, опубликованном Chen et al., у большинства пациентов отмечались повышенные маркеры повреждения миокарда. В другом одноцентровом ретроспективном исследовании 138 пациентов с диагнозом COVID-19, у 10 пациентов (7,2%) было диагностировано острое повреждение миокарда, из которых 2 были с легким течением заболевания, что составило 2% от общего числа, у 8 пациентов наблюдалось тяжелое течение, что было равно 22% от общего числа больных. Кроме того, уровень изоферментов креатинкиназы (КФК-MB), ЛДГ и ТnI у тяжелых пациентов, поступивших в отделения интенсивной терапии, был выше, что свидетельствует о том, что повреждение миокарда у пациентов с COVID-19 связано с прогрессированием заболевания. Среди самых ранних опубликованных случаев смерти один пациент был госпитализирован с миокардитом, связанным с COVID-19. Диагноз был подтвержден на основании повышения биомаркеров повреждения миокарда и соответствующих аномальных электрокардиографических проявлений [10].

Первое многоцентровое ретроспективное исследование включало 1099 пациентов с диагнозом COVID-19 из 552 больниц в 31 провинции Китая. В ходе исследования пациенты с COVID-19 были разделены на тяжелые и легкие случаи на основании рекомендации по диагностике и лечению внебольничной пневмонии, выпущенных Американским торакальным обществом. Основными конечными событиями явились: госпитализация в отделение реанимации, искусственная вентиляция легких и смерть. Результаты показали, что маркеры повреждения миокарда были выше у критически больных



пациентов и пациентов с комбинированными конечными событиями. Из 675 пациентов у 277 (41%) пациентов был повышенный уровень ЛДГ ( $>250$  U/L), что составляет 37,2% некритически больных пациентов и 58,1% тяжелобольных. Повышенный уровень ЛДГ был у 70,5% пациентов с тяжелым течением инфекции, по сравнению с 39,0% пациентов с легким течением. По сравнению с пациентами с легким течением заболевания, у пациентов с тяжелым течением был более высокий процент повышения КФК (26,1 против 12,8%,  $p = 0,021$ ). Вышеуказанные исследования также подтвердили, что у пациентов с COVID-19 повреждение миокарда тесно связано с тяжестью заболевания и прогнозом. Кроме того, в случае семейной агрегации в Шэньчжэне у 3 из 5 пациентов с диагнозом COVID-19 был повышенный уровень ЛДГ ( $> 214$  ед/л), а все эти пациенты были старше 60 лет [11].

Наиболее распространенными клиническими симптомами у пациентов с COVID-19 являются повышение температуры (87,9%) и кашель (67,7%). Другие распространенные проявления включают утомляемость (38,1%), отхаркивание (33,4%) и т. д. [12]. Тем не менее, с ростом числа подтвержденных случаев у пациентов с COVID-19 нередко наблюдаются симптомы поражения сердечно-сосудистой системы в качестве первого симптома. Из 99 подтвержденных случаев COVID-19, о которых сообщили Chen и др., 2 случая (2%) были госпитализированы с болью в груди. В ретроспективном многоцентровом исследовании в провинции Хубэй, включающем 137 пациентов с диагнозом COVID-19, у 10 пациентов (7,3%) первыми симптомами было учащенное сердцебиение [13]. Согласно клиническим наблюдениям, у пациентов с COVID-19 и повреждением миокарда часто наблюдается синусовая тахикардия, особенно в ночное время, также частота сердечных сокращений не соответствует повышению температуры тела ( $>10$  ударов/°C). Эти нетипичные клинические проявления сердечно-сосудистых проявлений предполагают возможность вирусной инфекции с вовлечением миокарда. Конечно, необходимо исключить возможность вовлечения плевры или лихорадки, приводящей к вышеперечисленным симптомам.

Патогенез острого повреждения миокарда, связанного с инфекцией COVID-19, в настоящее время не ясен и следующие четыре механизма могут играть важную роль.

Во-первых, SARS-CoV-2 непосредственно проникает в клетки миокарда, вызывая повреждение клеток миокарда и вирусный миокардит. Вирус проникает в клетки благодаря высокому сродству связывания белка S с ACE2 клеток человека, а ACE2 высоко экспрессируется в тканях миокарда и играет важную роль регуляции сердечно-сосудистой системы. Хотя маркеры повреждения миокарда и электрокардиографические изменения у некоторых пациентов предполагают, что SARS-CoV-2 может непосредственно инфицировать миокард и вызывать миокардит.

Во-вторых, гипоксемия, дыхательная недостаточность, шок или гипотензия, вызванные легочными инфекциями, приводят к недостаточному снабжению миокарда кислородом. На фоне инфицирования увеличивается скорость метаболизма и, как следствие, растет нагрузка на сердечно-сосудистую систему. Дисбаланс потребности и доставки кислорода вызывает повреждение миокарда, особенно у пациентов с хроническими сердечно-сосу-

дистыми заболеваниями, такими как ишемическая болезнь сердца и сердечная недостаточность.

В-третьих, нарушение регуляции иммунного ответа и «цитокиновый шторм» также могут вызывать повреждение миокарда. Предшествующие исследования подтвердили, что «цитокиновый шторм» играет решающую роль в патогенезе SARS-CoV и MERS-CoV и может сочетаться с поражением сердечно-сосудистой системы. Huang et al. обнаружили, что во время инфекции SARS-CoV-2 увеличение провоспалительных факторов, таких как интерлейкин (IL)-1 $\beta$ , интерферон- $\gamma$ , интерферон-индуцируемый белок-10 и моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 может вызывать активацию хелперного Т-лимфоцита 1 (адаптивный Т-хелпер1, Th1). По сравнению с пациентами с легкой формой COVID-19 концентрации в плазме колониестимулирующего фактора гранулоцитов (ГМ-КСФ или CM-CSF), интерферон-индуцибельного белка-10 (IP-10), белка-хемоаттрактанта моноцитов (MCP-1) и фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) в плазме тяжелых пациентов были выше, что свидетельствует о том, что «цитокиновый шторм» и тяжесть течения заболевания взаимосвязаны. Исследование, в котором участвовали 123 пациента с диагнозом COVID-19, показало, что по сравнению с пациентами с легкой формой заболевания, тяжелые пациенты имели более высокие уровни IL-6 и 10 в плазме и более низкие CD4 + T и CD8 + T-клетки [14]. Однако в исследовании Huang et al. цитокины, такие как адаптивный Т-хелпер 2 (Th2), которые могут уменьшать воспалительный ответ, и также IL-4 увеличились, что является реакцией организма на чрезмерное воспаление. SARS-CoV-2 может вызвать дисбаланс между клетками Th1 и Th2. Тем самым, «цитокиновый шторм» может быть одним из важных механизмов повреждения миокарда, а также важным механизмом полиорганной недостаточности, вызванной иммунным дисбалансом [15].

В-четвертых, существуют мнения, что вирус непосредственно влияет на молекулы гемоглобина в крови пациента. По мнению доктора Hanu Mahfouz (США), вирус вызывает уникальный эффект, поскольку он влияет на молекулы гемоглобина в крови, и поэтому развивается тяжелая гипоксемия и полиорганная недостаточность ввиду серьезного снижения пропускной способности гемоглобина, вызванного связыванием и ингибированием молекулы гемоглобина. Инфильтрат в рентгенографии и компьютерной томографии может быть вызван окислительным стрессом от скопления гемоглобина, выделенного вирусом в альвеолах, который вызывает химическую пневмонию, а не вирусную. Вирус вызывает состояние, подобное метгемоглобинемии и отравлению угарным газом [16]. Однако, пока крайне мало данных, подтверждающих данную теорию.

**Лечение и перспективы.** В настоящее время точный механизм повреждения миокарда, вызванного инфекцией, не совсем ясен, тем не менее из многочисленных исследований может быть ясно, что SARS-CoV2 может вызывать повреждение миокарда и, тем самым, влиять на прогноз и течение заболевания.

С точки зрения лечения, прежде всего, необходимо активно лечить COVID-19 инфекцию, чтобы контролировать прогрессирование пневмонии. Если у пациента также есть сердечно-сосудистые заболевания, их также следует активно контроли-



ровать и лечить. Американская коллегия кардиологов (ACC) опубликовала объявление о воздействии SARS-CoV-2 на сердце, рекомендовав, пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями и COVID-19 активно назначать статины, бета-блокаторы и ингибиторы РААС (ренин-ангиотензин-альдостероновой системы) в зависимости от показаний [16]. Ацетилсалициловую кислоту также рекомендуется назначать пациентам с хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Если острое повреждение миокарда происходит у пациента, инфицированного SARS-CoV-2, следует разумно использовать такие препараты, как коэнзим Q10, препараты аденозинтрифосфата (АТФ), креатинфосфат натрия и витамин С, рыбий жир и др. Если повреждение миокарда у пациентов с COVID-19 приводит к возникновению нарушений ритма, тип аритмии следует лечить в соответствии с гемодинамическим статусом пациента [17].

Рассматриваются препараты различных групп для проведения терапии COVID-19. Поскольку эти препараты изучаются, важно рассмотреть потенциальные побочные эффекты на сердечно-сосудистую систему и взаимодействие с другими препаратами.

Первой линией терапии COVID-19 являются противовирусные препараты. Рибавирин и ремдесивир — два противовирусных препарата, которые предположительно могут связываться с активным сайтом на РНК-зависимой РНК-полимеразе на SARS-CoV2, в то время как лопинавир/ритонавир ингибирует репликацию РНК-вируса и обладает доказательством синергетического эффекта *in vitro* с рибавирином. Рибавирин и лопинавир/ритонавир изучаются в клинических испытаниях при COVID-19 и в течение многих лет использовались в качестве компонентов лечения гепатита С и ВИЧ соответственно [18].

Хотя рибавирин не характеризуется прямой токсичностью при сердечно-сосудистых заболеваниях, лопинавир/ритонавир может привести к увеличению интервала QT и PR, особенно у пациентов с патологическим исходным состоянием (синдром удлиненного QT) или у тех, кто подвержены риску нарушений проводимости. Оба препарата, рибавирин и лопинавир/ритонавир могут влиять на концентрацию антикоагулянтов в крови: рибавирин может влиять на метаболизм варфарина, а лопинавира/ритонавира может потребовать снижения дозы или отказа от CYP3A опосредованных препаратов таких, как ривароксабан и апиксабан. Лопинавир/ритонавир также может влиять на активность ингибиторов P2Y12 через ингибирование CYP3A4, что приводит к снижению концентрации активных метаболитов клопидогрела и прасугрела в сыворотке и повышению сывороточной концентрации тикагрелора. Учитывая повышение уровня тикагрелора в сыворотке при совместном приеме с данными препаратами, данная комбинация не рекомендуется. И наоборот, есть доказательства того, что клопидогрел может не всегда обеспечить достаточное ингибирование тромбоцитов при одновременном назначении с лопинавиrom/ритонавиrom, тогда как в случае с прасугрелом, этого не наблюдалось [19]. Ингибиторы HMG-CoA редуктазы (статины) также могут взаимодействовать с комбинацией лопинавира/ритонавира и привести к миопатии из-за повышенного уровня статинов при совместном применении. В частности, ловастатин и симвастатин противопоказаны для совместного применения с лопинавиrom/ритонавиrom из-за риска рабдомио-

лиза. Другие статины, в том числе аторвастатин и розувастатин, должны быть назначены в минимальной возможной дозировке [20].

Помимо противовирусных препаратов, исследуются и другие препараты. К одним из таких относится хлорохин, который используется в качестве противомаларийного средства. Хлорохин блокирует проникновение вируса путем повышения pH эндосом. Хлорохин и гидроксихлорохин обладают потенциальной кардиотоксичностью. Факторами риска развития кардиотоксичности являются длительность приема препарата (> 3 месяца), дозировка, предшествующие заболевание сердца и почечная недостаточность. Хлорохиновая сердечная токсичность проявляется как рестриктивная или дилатационная кардиомиопатия или нарушения проводимости, как полагают, обусловлены внутриклеточным ингибированием лизосомальных ферментов в кардиомиоцитах. Кроме того, из-за влияния хлорохина на ингибирование CYP2D6, бета-блокаторы, метаболизирующиеся с помощью CYP2D6 (метопролол, карведилол, пропранолол или лабеталол) могут потребовать коррекции дозы [21].

Метилпреднизолон является еще одним исследуемым препаратом, который в настоящее время используется для лечения тяжелых случаев COVID-19, осложненных ОРДС. Известно, что метилпреднизолон влияет на водно-электролитный баланс, повышает артериальное давление и так же влияет на метаболизм варфарина [22].

Поскольку рецептор ACE2 участвует в проникновении SARS-CoV2 в клетки, некоторые данные свидетельствуют о том, что ингибиторы АПФ (иАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина (АРА) могут активировать ACE2, тем самым увеличивая восприимчивость к вирусу. В отличие от других исследований, где напротив показывают, что иАПФ/АРА могут усиливать защитную функцию легких [23]. Таким образом, терапевтические эффекты иАПФ/АРА во время течения COVID-19 противоречивы. У пациентов с COVID-19 и хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями, при регулярном приеме иАПФ/БРА, доля тяжелых случаев заболевания наблюдались реже, в отличие от тех, кто не принимал блокаторы РААС (9.3% против 22.9%;  $p = 0.061$ ). Так же у пациентов на регулярной терапии иАПФ/БРА более низкий уровень смертности от COVID 19 (4.7% против 13.3%;  $p = 0.283$ ). Кроме того, у пациентов получавших иАПФ/БРА были более низкие показатели С-реактивного белка (СРБ) и прокальцитонина, что указывает на потенциальную противовоспалительную функцию. В целом данных недостаточно, чтобы предложить какие-либо механистические связи между действием иАПФ/АРА, тяжестью и продолжительностью течения инфекции, вызванной SARS-CoV2 [24].

При появлении признаков острой сердечной недостаточности следует как можно скорее провести экстракорпоральную мембранную оксигенацию (ЭКМО) и другие процедуры жизнеобеспечения. Наиболее важным является повышение осведомленности и бдительности в отношении инфекции COVID-19, так как первыми симптомами заболевания могут быть признаки поражения сердечно-сосудистой системы. Помимо боли в груди, нарушений ритма, повреждение миокарда часто проявляется одышкой, что может быть симптомом острой сердечной недостаточности.

С точки зрения диагностики, согласно диагностическим критериям, предложенным «Экспертной



рекомендацией Китайского национального геритрического центра», у пациентов с подозрением или подтвержденным COVID-19 отмечалось повышение биомаркеров повреждения миокарда (ТnI, КФК-МВ, ЛДГ, КФК). Повышении ТnI выше 99 перцентилей, при исключении острого коронарного синдрома, диагностируется как повреждение миокарда, связанное с COVID-19. Кроме того, динамическое изменение маркеров повреждения миокарда также является основным эталонным стандартом для оценки наличия у пациентов повреждения миокарда в большинстве клинических исследований COVID-19. Однако на уровень маркеров повреждения миокарда влияют многие факторы, такие как инфекция, гипоксия и почечная дисфункция, и могут быть ложноположительные результаты у пациентов с COVID-19. Следовательно, не совсем достоверно определить наличие или отсутствие повреждения миокарда или миокардита, просто используя маркеры повреждения миокарда. Необходимо всесторонне оценить результаты вспомогательных методов обследования, клинических данных, данных ЭКГ и данных визуализации миокарда. Однако в настоящее время нет общепринятых критериев диагностики эхокардиографических данных и данных МРТ сердца у пациентов с COVID-19 [25].

Пандемия COVID-19 затронула сотни тысяч пациентов и представляет собой серьезную угрозу здоровью в международном масштабе. Хотя респираторное заболевание является доминирующим клиническим проявлением COVID-19, настоящая картина болезни подразумевает, что у большого числа пациентов с COVID-19 будет прогрессировать ранее существовавшие ССЗ или разовьется новая сердечная патология в течение болезни. Следовательно, необходимо глубокое изучение влияния COVID-19 на течение ССЗ, взаимодействие препаратов для лечения ССЗ и COVID-19.

#### **Халирахманов А.Ф.**

<http://orcid.org/0000-0001-7758-3935>

#### **Гатиятуллина Г.Д.**

<http://orcid.org/0000-0003-1574-9375>

#### **Гайфуллина Р.Ф.**

<http://orcid.org/0000-0002-0922-5850>

#### **Ризванов А.А.**

<http://orcid.org/0000-0002-9427-5739>

#### **Мухаметшина Э.И.**

<http://orcid.org/0000-0002-9778-8302>

#### **Шарафутдинов Б.М.**

<http://orcid.org/0000-0002-4149-118X>

#### **Зинченко С.В.**

<http://orcid.org/0000-0002-9306-3507>

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Lippi G., M Henry M.B. and Sanchis-Gomar F. Physical inactivity and cardiovascular disease at the time of coronavirus disease 2019 (COVID-19) // *European Journal of Preventive Cardiology. The European Society of Cardiology.* — 2020 — 0(0). — P. 1-3
2. Hulot J.S. COVID-19 in patients with cardiovascular diseases // *Arch Cardiovasc Dis.* — 2020. — S1875-2136(20)30080-2.
3. Zheng Y.Y., Ma Y.T., Zhang J.Y., Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system // *Nat Rev Cardiol.* — 2020. — 10.1038/s41569-020-0360-5

4. Chan J.F., Kok K.H., Zhu Z. et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan // *Emerg Microbes Infect.* — 2020.

5. Tan W., Aboulhosn J. The cardiovascular burden of coronavirus disease 2019 (COVID-19) with a focus on congenital heart disease // *Int J Cardiol.* — 2020. — S0167-5273(20)31593-X.

6. Lippi G., Lavie C.J., Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis [published online] // *Prog Cardiovasc Dis* [published online]. — 2020.

7. Kochi A.N., Tagliari A.P., Forleo G.B., Fassini G.M. and Tondo C. Cardiac and arrhythmic complications in Covid-19 patients // *Journal of Cardiovascular Electrophysiology.* — 2020.

8. Liu Y., Yang Y., Zhang C. et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury // *Sci China Life Sci.* — 2020. — №63 (3). — P. 364-374.

9. Bansal M. Cardiovascular Disease and COVID-19 // *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews.* — 2020. — Vol. 14. — P. 247-250.

10. Kow C.S., Zaidi, S.T.R. and Hasan S.S. Cardiovascular Disease and Use of Renin-Angiotensin System Inhibitors in COVID-19 // *Am J Cardiovasc Drugs.* — 2020.

11. Huang X., Wei F., Hu L, Wen L., Chen K. Epidemiology and Clinical Characteristics of COVID-19 // *Arch Iran Med.* — 2020. — №23 (4). — P. 268-271.

12. Chen C., Chen C., Yan J.T., Zhou N., Zhao J.P., Wang D.W. Analysis of Myocardial Injury in Patients With COVID-19 and Association Between Concomitant Cardiovascular Diseases and Severity of COVID-19 // *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* — 2020. — №48 (0):E008.

13. Shi H., Han X., Jiang N. et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study // *Lancet Infect Dis.* — 2020.

14. Rizzo P., Vieceli Dalla Sega F, Fortini F, Marracino L., Rapezzi C., Ferrari R. COVID-19 in the heart and the lungs: could we «Notch» the inflammatory storm? // *Basic Res Cardiol.* — 2020. — №115 (3). — P. 31.

15. Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic // *Journal of the American College of Cardiology.*

16. Kapoor A., Pandurangi U., Arora V. et al. Cardiovascular risks of hydroxychloroquine in treatment and prophylaxis of COVID-19 patients: A scientific statement from the Indian Heart Rhythm Society // *Indian Pacing Electrophysiol J.* — 2020. — S0972-6292(20)30038

17. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *The Lancet Published Online.* — 2020.

18. Haecck G., Ancion A., Marechal P., Oury C., Lancellotti P. COVID-19 and cardiovascular diseases. // *Rev Med Liege.* — 2020. — №75 (4). — P. 226-232.

19. Driggin, E., Madhavan, M.V., Bikdeli, B. et al. Cardiovascular Considerations for Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi. Scientific statement on using of renin angiotensin system blockers in patients with cardiovascular disease and COVID-19 // *Editorial Board of Chinese Journal of Cardiology.* — 2020.

20. Fried J.A., Ramasubbu K., Bhatt R. et al. The Variety of Cardiovascular Presentations of COVID-19 // *Circulation.* — 2020. [published online].

21. Lee S.M., Takemoto S., Wallace A.W. Association between withholding angiotensin receptor blockers in the early postoperative period and 30-day mortality: a cohort study of the Veterans Affairs Healthcare System // *Anesthesiology.* — 2015. — №123 (2). — P. 288-306.

22. Vaduganathan M., Vardeny O. et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19 // *N Engl J Med.* [published online]. — 2020.

23. Vuorio A., Watts G.F., Kovanen P.T. Familial hypercholesterolemia and COVID-19: triggering of increased sustained cardiovascular risk // *J Intern Med.* — 2020.

24. Battistoni A., Volpe M. Might rennin-angiotensin system blockers play a role in the COVID-19 pandemic? // *European Heart Journal — Cardiovascular Pharmacotherapy.* — 2020.

25. Guo T., Fan Y., Chen M. et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) // *JAMA Cardiol.* — 2020.



## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 616.12-008.64-036.12-06:616.24-036.23

**В.М. ГАЗИЗЯНОВА, О.В. БУЛАШОВА, Е.В. ХАЗОВА, В.Н. ОСЛОПОВ**

Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Казань

## Прогнозирование течения хронической сердечной недостаточности в ассоциации с хронической обструктивной болезнью легких

**Контактная информация:****Газизянова Виолетта Маратовна** – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней им. С.С. Зимницкого**Адрес:** 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49, **e-mail:** sunny.gazizyanova@list.ru

*Мультиморбидность остается характерной особенностью современного пациента с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), что вносит существенный вклад в течение как основного, так и сопутствующего заболевания и существенно ухудшает прогноз, следствием чего являются значительные социально-экономические потери.*

**Цель** — изучить годовой прогноз при ХСН в ассоциации с хронической обструктивной болезнью легких.

**Материал и методы.** В данное исследование включались 183 пациента с ХСН, из них у 105 — ХСН в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. Всем пациентам были проведены следующие обследования: тест ходьбы, оценка баллов по шкале клинического состояния, исследование функции внешнего дыхания методом спирометрии, эхокардиография в стандартном режиме, оценка качества жизни.

**Результаты.** Пациенты с ХСН в сочетании с ХОБЛ отличались высокой распространенностью курения, низким качеством жизни и низкой толерантностью к физической нагрузке. Кардиоваскулярная смертность при ХСН в сочетании с ХОБЛ была 4,0%, при ХСН без хронической обструктивной болезни легких существенно не отличалась — 4,6%; инфаркт миокарда наблюдался в 1,7 раза чаще при ХСН в сочетании с заболеванием легких, чем у пациентов с ХСН без заболевания легких (16,8% и 10,8%); инсульт прослеживался лишь при ХСН в ассоциации с ХОБЛ (8,9%). Комбинированная конечная точка (все кардиоваскулярные события) при коморбидной патологии встречалась в 2,3 раза чаще при сопоставлении с группой пациентов только с ХСН (29,7% и 15,4%). Госпитализация в связи с острой декомпенсацией ХСН наблюдалась в 2 раза чаще в группе с коморбидной патологией (ХСН и ХОБЛ), чем без таковой (32,7% и 15,4%).

**Заключение.** Результаты исследования продемонстрировали, что хроническая обструктивная болезнь легких вносит значимый вклад в формирование клинического варианта ХСН, что существенноотягощает прогноз и требует интегрального подхода к тактике ведения пациента и стратификации риска неблагоприятных событий.

**Ключевые слова:** прогноз, хроническая обструктивная болезнь легких, хроническая сердечная недостаточность.

**(Для цитирования:** Газизянова В.М., Булашова О.В., Хазова Е.В., Ослопов В.Н. Прогнозирование течения хронической сердечной недостаточности в ассоциации с хронической обструктивной болезнью легких. Практическая медицина. 2020. Том 18, № 1, С. 65-69)

DOI: 10.32000/2072-1757-2020-1-65-69

**V.M. GAZIZYANOVA, O.V. BULASHOVA, E.V. KHAZOVA, V.N. OSLOPOV**

Kazan State Medical University, Kazan

## Predicting the course of chronic cardiac failure combined with chronic obstructive pulmonary disease

**Contact:****Gazizyanova V.M.** – PhD (medicine), Associate Professor of the Department of Propedeutic Internal Diseases named after S.S. Zimnitskiy**Address:** 49 Butlerov Str., Kazan, Russian Federation, 420012, **tel.** +7-906-324-73-47, **e-mail:** sunny.gazizyanova@list.ru

*Today multiple morbidity is characteristic for patients with chronic cardiac failure (CCF), which contributes to the course of the main and the accompanying disease and significantly worsens the prognosis, resulting in large social-economic losses.*

**The objective** is to research the yearly prognosis for CCF combined with chronic obstructive pulmonary disease.

**Material and methods.** The research included 183 patients with CCF, of them 105 – CCF combined with chronic obstructive pulmonary disease. All patients underwent the following examinations: walk test, scoring the clinical condition, external breathing function test with spirometry, standard echocardiography, life quality assessment.

**Results.** Patients with CCF combined with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) were characterized by high smoking rate, low quality of life and low tolerance to physical load. Cardiovascular death rate in CCF combined with COPD was 4.0%, not differing significantly from that in CCF without COPD — 4.6%; myocardial infarction was 1.7 more frequent in CCF combined with COPD than in patients with CCF without COPD (16.8% and 10.8%); stroke was observed only in CCF combined with COPD (8.9%). Combined end point (all cardiovascular events) in comorbid pathology was 2.3 more frequent than in patients with CCF only (29.7% and 15.4%). Hospitalization due to acute decompensation of CCF was 2 times more frequent in the group with comorbid pathology (CCF and COPD), than without it (32.7% and 15.4%).

**Conclusion.** The research results showed that chronic obstructive pulmonary disease contributes a lot to the clinical variant of CCF, which significantly aggravates the prognosis and requires an integral approach to the treatment tactics and stratification of the risk of undesired events.

**Key words:** prognosis, chronic obstructive pulmonary disease, chronic heart failure.

(For citation: Gazizyanova V.M., Bulashova O.V., Khazova E.V., Oslopov V.N. Predicting the course of chronic cardiac failure combined with chronic obstructive pulmonary disease. Practical medicine. 2020. Vol. 18, №1, P. 65-69)

Согласно данным Росстат в Российской Федерации болезни кардиоваскулярной системы преобладают по смертности — за период с 2002-2012 гг. доля умерших составила 55,5% от всех смертей в Российской Федерации за указанный период [1]. В то же время ежегодная смертность от хронической сердечной недостаточности (ХСН) остается на

высоком уровне, составляя 1-2%. Согласно данным рекомендаций ОССН — РКО — РНМОТ «Сердечная недостаточность: хроническая и острая декомпенсированная. Диагностика, профилактика и лечение» среди основных причин выделяют артериальную гипертензию (95,5%), ишемическую болезнь сердца (69,7%), сахарный диабет (15,9%). В число

**Таблица 1. Характеристика изучаемых групп**  
**Table 1. Characteristics of the studied groups**

Исследуемые параметры	Исследуемые группы		P
	ХСН (n=78)	ХСН+ХОБЛ (n=105)	
Возраст, года, М±σ	65,10±10,67	67,72±8,84	0,147
функциональный класс I-II, абс. (%)	33 (42,3)	40 (38,1)	0,465
функциональный класс III-IV, абс. (%)	45 (57,7)	65 (61,9)	0,565
Шкала оценки клинического состояния, баллы, Ме [25%;75%]	5,0 [4,0;8,0]	6,0 [4,0;7,0]	0,961
Тест ходьбы в течение 6 минут, метры, Ме [25%;75%]	277,0 [170,0;355,0]	250,0 [156,5;303,0]	0,047
Фракция выброса левого желудочка, %, Ме [25%;75%]	54,5 [41,0;59,0]	56,0 [50,0;59,0]	0,230
Частота курения, абс. (%)	4 (5,1)	44 (41,9)	<0,0001
Индекс курящего, пачка/лет, М±σ	8,00±2,58	20,21±2,95	<0,0001
Уровень качества жизни, баллы, Ме [25%;75%]	39,0 [25,0;46,0]	44,0 [32,0;62,0]	0,007
ЧСС, уд./мин., М±σ	69,84±11,03	75,54±11,20	0,001
mMRC, баллы, М±σ	-	2,49±0,82	-
CAT, баллы, М±σ	-	2,91±1,14	-
CCQ, баллы, М±σ	-	22,31±7,04	-

Примечание: p — достоверность различий параметров с ХСН с и без ХОБЛ; mMRC — modified British Medical Research Council questionnaire (шкала оценки одышки); CAT — Chronic obstructive pulmonary disease Assessment Test (оценка влияния ХОБЛ на здоровье); CCQ — Chronic obstructive pulmonary disease Control Questionnaire (оценка симптомов ХОБЛ)

Note: p — significance of differences between parameters with chronic cardiac failure with and without chronic obstructive pulmonary disease; mMRC — modified British Medical Research Council questionnaire (dyspnea assessment); CAT — Chronic obstructive pulmonary disease Assessment Test (influence of chronic obstructive pulmonary disease on health); CCQ — Chronic obstructive pulmonary disease Control Questionnaire (assessment of chronic obstructive pulmonary disease symptoms)



**Таблица 2. Неблагоприятные события через год**  
**Table 2. Undesired events in a year**

Исследуемые конечные точки	ХСН и ХОБЛ (n=101)		ХСН (n=65)		Сравнение частот	
	абс.	(%)	абс.	(%)	ОШ	95%ДИ
Смертность от всех причин, включая:	6	5,9	5	7,7	0,758	0,222-2,593
Сердечно-сосудистая смертность	4	4,0	3	4,6	0,852	0,184-3,938
Внезапная сердечная смерть	2	2,0	1	1,5	1,293	0,115-14,555
Тромбоэмболические осложнения	2	2,0	2	3,1	0,636	0,087-4,633
Нефатальный инсульт	9	8,9	-	-	-	-
Нефатальный инфаркт миокарда	15	14,9	5	7,7	2,093	0,722-6,068
Комбинированная конечная точка	30	29,7	10	15,4	2,324	1,047-5,160*

Примечание: \* —  $p < 0,05$

Note: \* —  $p < 0.05$

частых причин также входит хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), являясь этиологией ХСН в 13% случаев [2].

В свою очередь смертность от ХОБЛ также неуклонно растет, и ожидается, что на 2020 год выйдет на 3-е место [3]. Результаты исследований демонстрируют, что ведущей причиной смертности пациентов с ХОБЛ являются заболевания сердечно-сосудистой системы — ишемическая болезнь сердца (ИБС) и сердечная недостаточность [4]. D.M. Mannino и H.H. Jensen (2006-2007 гг.) изучили структуру причин смерти у пациентов с ХОБЛ: кардиоваскулярные события составили 25%, опухоли — 20-33% случаев и другие причины (30%) [5]. В Lung Health Study проведен анализ структуры смертельных исходов у пациентов с ХОБЛ, который показал, что в 33% причиной являлся рак легких, 22% — заболевания сердечно-сосудистой системы, 7,8% — легочные причины (кроме рака), 2,3% — неизвестные причины [6].

Актуальность проблемы ведения и верификации пациентов с кардиореспираторным синдромом определяется высокой распространенностью и неуклонным ростом смертности как от сердечно-сосудистых заболеваний, так и от хронической обструктивной болезни легких. Тандем ХОБЛ с заболеваниями кардиоваскулярной системы, среди которых большую значимость имеют артериальная гипертензия (АГ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС), с большей частотой отмечается у пожилых пациентов [7]. У пациентов, доставленных в учреждения стационарного типа по причине обострения ХОБЛ, в трети случаев отмечается ИБС [8]. В мета-анализе С.А. Rushton с соавт. (2015) показана высокая частота ХОБЛ у пациентов с ХСН [9]. В GISSI-HF (2017) встречаемость ХОБЛ при ХСН составила 22% [10].

Взаимовлияние коморбидной патологии на клиническое течение многогранно и индивидуально. Сочетание ХОБЛ и ИБС отличается изменением характеристики приступа стенокардии, высокой встречаемостью атипичного течения стенокардии (у 61,1% пациентов) [11]. Хроническая обструктивная болезнь легких приводит к развитию хронической гипоксии, что негативно отражается на функционировании миокарда. Нарушения ритма сердца

встречаются в более чем 90% при сочетании ХОБЛ с АГ или ИБС [12]. Согласно COPENGAGEN при хронической обструктивной болезни легких фибрилляция предсердий прослеживается в 2 раза чаще при снижении объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) менее 60% [13]. В PAISLEY продемонстрированы сходные результаты — пациенты с фибрилляцией предсердий отличались более низким ОФВ1 [14].

В литературе многими отечественными и зарубежными авторами отмечена прямая связь между ХОБЛ и сердечно-сосудистыми исходами [15]. По данным исследования у пациентов с ХОБЛ отмечался повышенный в 3,26 раза риск смертности от кардиоваскулярных событий [16]. Сердечно-сосудистый риск взаимосвязан с величиной ОФВ1 — главным количественным критерием бронхиальной обструкции. Отмечается, что при его снижении в сравнении с референсными значениями на 10% наблюдается увеличение кардиоваскулярной смертности на 28%, риска возникновения ИБС — на 20% [17].

Очевидно, что пациенты с ХСН и ХОБЛ вызывают научный интерес и требуют персонализированного подхода и стратификации риска возникновения сердечно-сосудистых событий.

**Цель исследования** — изучить годовую прогноз пациентов с ХСН в сочетании с ХОБЛ.

#### Материал и методы

По критериям включения/не включения отобрано 183 пациента с ХСН, в число которых вошли 105 — с ХСН в ассоциации с ХОБЛ. Изучение структуры пациентов по возрасту, полу и основным клиническим признакам не выявило значимых различий. В структуре этиологических причин у пациентов с ХСН без ХОБЛ преобладала ишемическая болезнь сердца, в том числе при сочетании с АГ, которая прослеживалась у 72 (92,3%) пациентов. В группе с коморбидной патологией в 96,1% случаев также встречалась ИБС, из них в сочетании с АГ — у 88 (83,8%) пациентов. Настоящее исследование одобрено локальным этическим комитетом при ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и проводилось в соответствии

с Хельсинской декларацией. При наличии ХОБЛ дополнительно оценивали одышку и клинические симптомы по следующим шкалам: modified British Medical Research Council questionnaire (mMRC), Chronic obstructive pulmonary disease Assessment Test (CAT) и Chronic obstructive pulmonary disease Control Questionnaire (CCQ).

Всем пациентам проводили спирометрию, за референсные значения принимали параметры, которые приводятся в Федеральных клинических рекомендациях по использованию спирометрии. К рестриктивным нарушениям применяли следующие критерии: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) <80% и ОФВ1 <80%; к обструктивным — ОФВ1 <80%, ОФВ1/ФЖЕЛ <70%; смешанные отмечали при уменьшении ФЖЕЛ <80%, ОФВ1 <80% и ОФВ1/ФЖЕЛ <70% [18].

Оценка прогноза производилась по следующим событиям через 12 месяцев: смертность от всех причин, в том числе кардиоваскулярная смертность; нефатальные сердечно-сосудистые события, в которые входили инфаркт миокарда и инсульт, тромбоэмболия легочной артерии, количество госпитализаций в связи с декомпенсацией сердечной деятельности. Комбинированная конечная точка включала как фатальные, так и нефатальные сердечно-сосудистые события.

Анализ результатов проводился с применением программы Statistica 10.0. Выборочная совокупность на нормальность распределения проверялась по критерию Шапиро — Уилка. При обработке данных рассчитывались среднее значение  $\pm$  среднее квадратическое отклонение ( $M \pm \sigma$ ) в случаях нормального распределения; при распределении, которое отличалось от нормального подсчитывалась медиана (Me), 25 и 75%. Качественные показатели сравнивались с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона. Сравнение частот достижения сердечно-сосудистых событий в группах проводили по параметру отношения шансов (ОШ), рассчитываемого с помощью онлайн-калькулятора на сайте [www.medstatistic.ru](http://www.medstatistic.ru). Были выделены границы 95% доверительного интервала (95% ДИ).

### Результаты

По данным исследования были получены интегральные характеристики клинических вариантов течения ХСН в сочетании с ХОБЛ и в ее отсутствие (табл. 1).

Различий в распределении пациентов по функциональному классу не выявлено. Группа пациентов с коморбидной патологией отличалась высокой распространенностью и интенсивностью курения, худшим качеством жизни, снижением толерантности к физическим нагрузкам. При снижении фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) отмечалось нарастание градации ФК ХСН ( $r = -0,415$ ,  $p < 0,05$ ), баллов по шкале оценки клинического состояния ( $r = -0,423$ ,  $p < 0,05$ ).

Для оценки прогноза произведен анализ исходов через год наблюдения за пациентами по данным телефонного опроса с положительным откликом в 96,2% при ХСН в сочетании с ХОБЛ, 83,3% — с ХСН (табл. 2).

По частоте смертности от всех причин пациенты с ХСН и с коморбидной патологией не отличались. Инсульт встречался только в группе с ХСН в сочетании с ХОБЛ (8,9%). В ходе исследования была сформирована комбинированная конечная точка, которая включала кардиоваскулярную смертность,

нефатальные инсульт и инфаркт миокарда, тромбоэмболия легочной артерии. Риск комбинированной конечной точки у пациентов с коморбидной патологией в 2,3 раза выше. В случае тяжелого течения ХОБЛ комбинированная конечная точка встречалась у 40,8%, при средней тяжести — у 17%. Госпитализация в связи с острой декомпенсацией ХСН встречалась в 2 раза чаще при коморбидной патологии, чем при ХСН (32,7% и 15,4%). Показано, что у пациентов III-IV ФК ХСН в сочетании с ХОБЛ кардиоваскулярный риск при сопоставлении с I-II ФК выше (ОШ=3,282 при 95% ДИ=1,196-9,006,  $p < 0,05$ ), тогда как у при ХСН без ХОБЛ тенденция не прослеживалась. Пациенты I-II ФК ХСН и ХОБЛ достигали комбинированной конечной точки, которая включала в себя все сердечно-сосудистые события, в 4,5 раза чаще, чем I-II ФК с ХСН при отсутствии коморбидной патологии ( $p > 0,05$ ). У пациентов III-IV ФК различий в частоте наступления кардиоваскулярных событий не обнаруживалось. Анализ сердечно-сосудистой смертности показал ее зависимость от степени тяжести ХОБЛ — при ХСН в сочетании с ХОБЛ тяжелой степени смертность в 2 раза превышала при сопоставлении с пациентами с ХСН и ХОБЛ средней тяжести (5,6% и 2,1% соответственно,  $p > 0,05$ ). Инсульт также прослеживался с большей частотой в группе с ХСН и тяжелой ХОБЛ при сравнении с группой ХСН и ХОБЛ средней степени (14,8% и 2,1% соответственно,  $p < 0,05$ ). Комбинированная конечная точка встречалась в 2 раза чаще в случае ХОБЛ тяжелого течения при сопоставлении с ХОБЛ средней степени тяжести ( $p < 0,05$ ). Декомпенсация ХСН также прослеживалась чаще при ХОБЛ тяжелой степени тяжести (42,6%) в отличие от ХОБЛ средней тяжести — 21,3% (ОШ=2,745 при 95% ДИ 1,136-6,635,  $p < 0,05$ ).

### Выводы

1. Группа пациентов с ХСН в ассоциации с ХОБЛ отличаются от пациентов только с ХСН высокой частотой встречаемости курильщиков, а также индексом курильщика ( $p < 0,0001$ ), низкой толерантностью к физической нагрузке ( $p = 0,047$ ), худшим качеством жизни ( $p = 0,007$ ).

2. При сочетании ХСН и ХОБЛ прослеживается худший, чем только при ХСН, прогноз по сердечно-сосудистым событиям (29,7% и 15,4%), а также по количеству госпитализаций по причине декомпенсации сердечной недостаточности (32,7% и 15,4%).

### Газизянова В.М

<https://orcid.org/0000-0002-5601-8360>

### Булашова О.В.

<https://orcid.org/0000-0002-7228-5848>

### Хазова Е.В.

<https://orcid.org/0000-0001-8050-2892>

### Конфликт интересов отсутствует.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Демографический ежегодник России 2012. — Стат. сб. Росстат. — М., 2013.
2. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. Клинические рекомендации ОССН — РКО — РНМОТ Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение // Кардиология. — 2018. — №58 (S6). — С. 1-164.
3. Федеральная программа «Хронические obstructивные болезни легких» / Под ред. А.Г. Чучалина. — 2-е изд., перераб. и доп. — М., 2004. — С. 63.
4. Rutten F.H., Cramer M.J., Grobbee D.E. et al. Unrecognized heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease // Eur. Heart J. — 2005. — №26 (18). — P. 1887-94.





5. Mannino D.M., Buist A.S. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends // *Lancet*. — 2007. — №370 (9589). — P. 765-773.
6. Anthonisen N.R., Skeans M.A., Wise R.A. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial // *Ann. Intern. Med.* — 2005. — №142 (4). — P. 233-9.
7. Holguin F., Folch E., Redd S.C. et al. Comorbidity and mortality in COPD-related hospitalizations in the United States, 1979 to 2001 // *Chest*. — 2005. — №128 (4). — P. 2005-2011.
8. Федотов П.А. Особенности ведения пациента с коморбидной патологией: лечение ХСН ишемического генеза карведилолом с сопутствующей ХОБЛ // *Земский врач*. — 2012. — №6 (17). — С. 31-37.
9. Rushton C.A., Satchithananda D.K., Jones P.W. Noncardiovascular comorbidity, severity and prognosis in non-selected heart failure populations: a systematic review and meta-analysis // *Int. Journal of Cardiology*. — 2015. — №196. — P. 98-106.
10. Canepa M., Temporelli P.L., Rossi A. et al. Prevalence and prognostic impact of chronic obstructive pulmonary disease in patients with chronic heart failure: data from the GISSI-HF Trial // *Cardiology*. — 2017. — №136 (2). — P. 128-137.
11. Филатова Ю.И. Особенности распространенности и структура аритмий у больных хронической обструктивной болезнью легких // *Молодой ученый*. — 2014. — №5. — С. 160-164.
12. Шугушев Х.Х., Гурижева М.В., Василенко В.М. Наджелудочковые аритмии и ЭКГ высокого разрешения у больных хронической обструктивной болезнью легких на фоне бронхолитической терапии // *Российский кардиологический журнал*. — 2010. — №6 (86). — С. 40-44.
13. Buch P. et al. Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart Study // *Eur. Respir. J.* — 2003. — №21. — P. 1012-1016.
14. Баздырев Е.Д. и др. Особенности ведения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с сердечно-сосудистыми заболеваниями // *Методические рекомендации для врачей*. — Кемерово, 2012. — С. 55.
15. Rutten Frans H.  $\beta$ -blockers may reduce mortality and risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Arch. Internal. Med.* — 2010. — 170 (10). — P. 880-887.
16. Sin D.D., Wu L., Man S.F. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a population-based study and a systematic review of the literature // *Chest*. — 2005. — №127. — P. 1952-1959.
17. Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти // *Клиническая практика*. — 2012. — №4. — 80 с.
18. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Чикина С.Ю. и др. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии // *Пульмонология*. — 2014. — №6. — С. 11-24.

## НОВОЕ В МЕДИЦИНЕ. ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ



### КАРДИОЛОГИ ПОЛУЧИЛИ УНИКАЛЬНУЮ ЖИВУЮ МОДЕЛЬ СЕРДЦА

Группа ученых из Израиля и Канады разработала трехмерную ткань сердца из индуцированных стволовых клеток человека. Получившаяся ткань имитирует ткани предсердия и желудочков. Ее планируется использовать для персонализации терапии пациентов с сердечной недостаточностью и для разработки новых лекарств против этого отклонения, пишет Xinhua.

В перспективе данный подход можно использовать для получения имплантатов, заменяющих поврежденные участки

сердца. Для тестов ученые создали модель аритмии в тканях предсердия и изучили с ее помощью действие соответствующих лекарств.

Одним из нововведений является раздельное получение предсердных и желудочковых клеток, которые имеют решающее значение для сердечной функции, но действуют по-разному. Это разделение важно, потому что лекарства, которые улучшают функцию клеток предсердия, могут быть вредными для функции желудочковых клеток. Теперь же каждое лекарство будет тестироваться отдельно для своего типа клеток.

Источник: [www.meddaily.ru](http://www.meddaily.ru)

УДК 616.12-008.331.1:616.12-036.12-06-055.1

**С.В. ЛЕТЯГИНА<sup>1</sup>, В.М. БАЕВ<sup>2</sup>, Т.Ю. АГАФОНОВА<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Медсанчасть МВД России по Пермскому краю, г. Пермь

<sup>2</sup>Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера МЗ РФ, г. Пермь

## Особенности влияния комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и диуретика на гемодинамику при физической нагрузке у мужчин с артериальной гипертензией и хроническими заболеваниями вен

### Контактная информация:

**Баев Валерий Михайлович** – доктор медицинских наук, профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи

**Адрес:** 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26, **тел.** (342) 249-91-14, **e-mail:** vmbaev@hotmail.com

У 44 мужчин 30-50 лет с неконтролируемой артериальной гипертензией (АГ) на фоне гипотензивной терапии выполнена сравнительная оценка динамики САД, ДАД, ЧСС, венозного давления бедра, диаметра и площади просвета, скорости кровотока поверхностных и глубоких вен левой ноги в ответ на физическую нагрузку. Оценивали параметры пациентов двух групп: 22 пациента — с АГ без хронических заболеваний вен (ХЗВ), 22 пациента — с ХЗВ. Изучали реакцию на нагрузку между группами до и после 14 дневной гипотензивной терапии в стационаре с применением ингибитора АПФ (Периндоприл) и диуретика (Индапамид). Применение комбинации ингибитора АПФ и диуретика у мужчин с АГ как при наличии ХЗВ, так и при отсутствии ХЗВ, при физической нагрузке характеризуются повышением САД и ЧСС, увеличением диаметра и площади просвета поверхностных и глубоких вен, снижением ПВД и скорости кровотока. Характерной особенностью гипотензивной терапии у пациентов с ХЗВ является уменьшение диаметра поверхностных вен и отсутствие реакции ДАД на нагрузку, что приводит к более низкому уровню ДАД, чем у пациентов с АГ без ХЗВ. Данные признаки можно оценить как дезадаптацию гемодинамики в ответ на физическую нагрузку.

**Ключевые слова:** мужчины, артериальная гипертензия, хронические заболевания вен, гипотензивная терапия.

(Для цитирования: Летягина С.В., Баев В.М., Агафонова Т.Ю. Особенности влияния комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и диуретика на гемодинамику при физической нагрузке у мужчин с артериальной гипертензией и хроническими заболеваниями вен. Практическая медицина. 2020. Том 18, № 1, С. 70-76)

DOI: 10.32000/2072-1757-2020-1-70-76

**S.V. LETYAGINA<sup>1</sup>, V.M. BAEV<sup>2</sup>, T.Yu. AGAFONOVA<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Medical-Sanitary Unit of the Ministry of Internal Affairs of Russia for Perm Region, Perm

<sup>2</sup>Perm State Medical University named after Acad. E.A. Wagner, Perm

## Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitor combined with diuretic on hemodynamics under physical load in men with arterial hypertension and chronic venous diseases

### Contact:

**Baev V.M.** – MD, Professor of the Department of Anesthesiology, Resuscitation and Emergency Medical Care

**Address:** 26 Petropavlovskaya Str., Perm, Russian Federation, 614990, **tel.** (342) 249-91-14, **e-mail:** vmbaev@hotmail.com

In 44 men aged 30-50 years with uncontrolled arterial hypertension (AH) during antihypertensive therapy, a comparative assessment was made of the dynamics of SBP, DBP, heart rate, hip venous pressure, diameter and lumen area, blood flow velocity of the superficial and deep veins of the left leg in response to physical activity. The parameters of patients of two groups were evaluated: 22 patients with hypertension without chronic venous disease (CVD), 22 patients with CVD. The response to the load between groups before and after 14 days of antihypertensive therapy in a hospital using an ACE inhibitor (Perindopril) and a diuretic (Indapamide) was compared.

*The use of a combination of an ACE inhibitor and a diuretic in men with hypertension both in the presence of CVD and in the absence of CVD, during physical load is characterized by an increase in SBP and heart rate, an increase in the diameter and lumen area of superficial and deep veins, a decrease in venous pressure on the leg and blood flow velocity. A characteristic feature of antihypertensive therapy in patients with chronic venous insufficiency is a decrease in the diameter of the superficial veins and a lack of a DBP response to the load, which leads to a lower level of DBP than in patients with hypertension without CVD. These signs can be assessed as hemodynamic disadaptation in response to physical activity.*

**Key words:** men, arterial hypertension, chronic vein diseases, antihypertensive therapy.

**(For citation:** Letyagina S.V., Baev V.M., Agafonova T.Yu. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitor combined with diuretic on hemodynamics under physical load in men with arterial hypertension and chronic venous diseases. Practical medicine. 2020. Vol. 18, №1, P. 70-76)

## Введение

Комбинированная лекарственная антигипертензионная терапия является эффективным методом контроля артериальной гипертензии (АГ) [1]. Однако эффективность такой терапии снижается при наличии у пациентов коморбидной патологии [2]. Имеются малочисленные исследования о влиянии гипотензивной терапии на венозный кровоток [3, 4], в том числе на кровообращение нижних конечностей, не смотря высокую встречаемость хронических заболеваний вен (ХЗВ) среди пациентов с АГ — до 83% [5]. Изучение данного вопроса поможет практическому врачу в выборе безопасных гипотензивных препаратов у пациентов с АГ и ХЗВ.

**Цель исследования** — изучение особенностей влияния комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и диуретика на гемодинамику при физической нагрузке у мужчин с артериальной гипертензией и хроническими заболеваниями вен.

## Материал и методы

Объект исследования — мужчины трудоспособного возраста с неконтролируемой АГ и наличием ХЗВ. Объем исследования — 44 человека. Предмет исследования — параметры центральной и периферической венозной гемодинамики. Тип исследования — динамический. Выбывших из исследования пациентов не было. Исследование состояло из двух этапов: на первом этапе (до лечения) проанализированы изучаемые параметры в покое и при физической нагрузке. На втором этапе (поле лечения) повторно изучали исследуемые параметры в покое и после физической нагрузки. На каждом этапе обследованы все 44 пациента, из которых были сформированы две группы: без внешних признаков ХЗВ (22 человека) и с внешними признаками ХЗВ (22 человека).

Критериями для включения в исследование были: мужчины 30-50 лет с неконтролируемой артериальной гипертензией. Критериями невключения были: наркомания; онкологическая патология; заболевания эндокринных органов; острые и хронические заболевания органов дыхания; недавно перенесенные инфекции за последние 14 дней; заболевания почек и мочевыводящих путей; дисплазия соединительной ткани; болезни крови; болезни печени и поджелудочной железы, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки и желудка; профессиональные спортсмены; ранее перенесенные переломы и операции на нижних конечностях; черепно-мозговые травмы и травмы; заболевания центральной нервной системы; хронические аритмии сердца и проводимости; ангионевротический отек; проявления ги-

перкалиемии; подагра; почечная недостаточность; ишемическая болезнь сердца; осложненный гипертонический криз. Критерии включения и исключения из исследования подтверждены результатами медицинского обследования в госпитале ФКУЗ «МСЧ МВД России по Пермскому краю» (начальник госпиталя М.Г. Нечаева).

Медиана возраста всех 44 пациентов составила 43 (37-46) года, индекс массы тела — 29 (27-31), САД 156 (150-161) мм рт. ст., ДАД 98 (92-101) мм рт. ст. Продолжительность АГ — 4 (1-7) года. АГ I стадии отмечена у 24 человек, II стадии — у 20 человек. На постоянный прием гипотензивных препаратов в амбулаторных условиях указали только 10 пациентов (23%).

АГ диагностировали у пациентов, проходящих в госпитале стационарное лечение по поводу неконтролируемой АГ, на основании критериев ESH/ESC от 2018 г. [1]. ХЗВ диагностировали при внешнем осмотре ног в положении стоя согласно критериям и классификации CEAP [6]. ХЗВ были представлены в виде С1 (телеангиэктазии или ретикулярные вены) — 12 пациентов, С2 (варикозно-измененные подкожные вены) — 9 пациентов и С3 (отек) — 1 человек.

Изучали параметры гемодинамики в покое (после 5 минут отдыха лежа) и сразу после физической нагрузки, в качестве которой использовали дозированную физиологическую нагрузку [7], как в день поступления пациента в стационар, так и в день выписки. САД, ДАД и ЧСС измеряли на левом плече осциллометрическим методом с помощью тонометра A&D UA-777 (AND, Япония, 2017 г.). Параметры ангиосканирования оценивали с помощью использования сканера iU22 xMatrix (Phillips, США, 2014) в левых поверхностных, глубоких и перфорантных венах нижних конечностей. Изучали диаметр ( $\emptyset$ ), площадь сечения вены (S) и скорость кровотока (V) в большой (БПВ) и малой (МПВ) поверхностных венах, общей бедренной вене (ОБВ), задней большеберцовой (ЗББВ) в стандартных «ультразвуковых окнах» [8]. Периферическое венозное давление (ПВД) определяли на левой БПВ с помощью осциллометрического и ультразвукового методов [9].

Продолжительность стационарного лечения составила 14-15 дней. Антигипертензионная терапия проводилась в течение всей госпитализации в виде ежедневного контролируемого приема стандартной комбинации лекарств, рекомендованных ESH/ESC от 2018 г. [1]: ингибитора АПФ (Периндоприл — 8 мг) и диуретика (Индапамид — 1,5 мг).

**Статистический анализ.** Объем необходимого размера выборки для настоящего исследования (для количественных и качественных параметров) рассчитан с использованием программы

**Таблица 1. Результаты сравнения динамики параметров кровообращения при физической нагрузке у пациентов с АГ без ХЗВ до лечения**

**Table 1. Results of comparing the dynamics of blood circulation parameters under physical load in patients with AH without CVD before treatment**

Параметры/Вены	Покой	Физическая нагрузка	P
	Me (Q1-Q3)		
САД, мм рт. ст.	151 (150-160)	155 (140-162)	0,35
ДАД, мм рт. ст.	100 (92-100)	95 (87-100)	0,38
ЧСС, в мин.	73 (70-84)	96 (83-102)	0,0001
ПВД, мм рт. ст.	29 (21-32)	20 (15-25)	0,00007
<b>БПВ</b>			
Ø, мм	3,0 (2,8-3,6)	3,1 (3,0-3,6)	0,21
S, мм <sup>2</sup>	7,3 (6,2-9,8)	8,5 (7,1-12,0)	0,14
V, см/сек	9,9 (8,3-12,8)	7,6 (6,9-8,6)	0,004
<b>МПВ</b>			
Ø, мм	2,2 (2,0-2,8)	2,6 (2,2-3,1)	0,001
S, мм <sup>2</sup>	3,9 (3,2-6,2)	5,2 (3,6-6,2)	0,014
V, см/сек	7,3 (6,0-9,4)	7,5 (6,7-8,6)	0,93
<b>ОБВ</b>			
Ø, мм	8,1 (7,0-8,6)	12,1 (11,1-13,9)	0,00004
S, мм <sup>2</sup>	50,1 (35,8-58,5)	106,6 (95,0-151,7)	0,0002
V, см/сек	32,0 (21,2-36,6)	14,1 (11,8-18,5)	0,00004
<b>ЗББВ</b>			
Ø, мм	2,5 (2,2-2,9)	3,3 (2,9-3,9)	0,00008
S, мм <sup>2</sup>	4,9 (3,8-6,5)	8,7 (6,7-12,1)	0,00008
V, см/сек	7,8 (6,7-9,4)	6,9 (6,1-8,3)	0,045

«BIOSTAT» (Версия 4.03, ИД «Практика», Москва, 1999) на основании заданной нами мощности исследования (95%), альфа-уровня — порогового уровня статистической значимости (0,01). С помощью программы «Statistica 6.1» (серийный номер AXXR912E53722FA, StatSoft-Russia, 2009 г.) оценивали нормальность распределения вариационных рядов с помощью критерия Н. Lilliefors, который подтвердил их асимметрию ( $p < 0,05$ ). Количественные результаты представлены в виде медианы (Me) со значениями первого (Q1) и третьего (Q3) квар-

тилей. Сравнительный анализ между зависимыми группами выполнен с помощью критерия Wilcoxon, между независимыми группами — с помощью критерия Mann — Whitney U-test. Различия статистически значимыми считали при  $p < 0,05$ .

**Этические вопросы.** Этическим комитетом ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России были утверждены: дизайн, протокол исследования и информированное согласие пациента на участие в исследовании (протокол №11 от 26.12.2018 г.). Все участники дали письменное информированное



**Таблица 2. Результаты сравнения динамики параметров кровообращения при физической нагрузке у пациентов с АГ и ХЗВ до лечения**  
**Table 2. Results of comparing the dynamics of blood circulation parameters under physical load in patients with AH and CVD before treatment**

Параметры/Вены	Покой	Физическая нагрузка	P
	Me (Q1-Q3)		
САД, мм рт. ст.	160 (146-160)	154 (142-165)	0,98
ДАД, мм рт. ст.	97 (90-100)	93 (88-104)	0,77
ЧСС, в мин.	78 (72-80)	103 (91-112)	0,0001
ПВД, мм рт. ст.	27 (20-33)	19 (10-23)	0,0002
<b>БПВ</b>			
Ø, мм	3,7 (3,1-3,9)	3,9 (3,6-4,2)	0,023
S, мм <sup>2</sup>	10,9 (7,5-11,9)	11,9 (10,1-13,5)	0,091
V, см/сек	9,1 (7,9-9,8)	7,2 (6,3-8,4)	0,012
<b>МПВ</b>			
Ø, мм	2,1 (1,8-2,9)	2,8 (2,2-3,8)	0,001
S, мм <sup>2</sup>	3,5 (2,6-6,6)	6,4 (3,7-11,3)	0,002
V, см/сек	7,0 (5,6-8,3)	6,5 (5,8-9,1)	0,49
<b>ОБВ</b>			
Ø, мм	8,9 (8,0-9,5)	14,6 (13,2-15,2)	0,00006
S, мм <sup>2</sup>	62,6 (46,1-71,3)	167,4 (136,8-181,5)	0,00006
V, см/сек	28,7 (20,4-35,8)	11,8 (10,2-15,1)	0,00007
<b>ЗББВ</b>			
Ø, мм	2,4 (2,3-2,9)	3,2 (2,7-3,7)	0,0002
S, мм <sup>2</sup>	5,1 (4,0-6,8)	8,0 (5,9-10,6)	0,0003
V, см/сек	7,9 (6,8-11,3)	7,0 (6,1-10,3)	0,13

согласие на проведение обследования до начала исследования.

### Результаты

У пациентов без ХЗВ до лечения физическая нагрузка сопровождается увеличением ЧСС, снижением ПВД и отсутствием реакции со стороны САД и ДАД. Нагрузка приводит к увеличению диаметра и площади просвета в МПВ, ОБВ и ЗББВ. Скорость кровотока в данной группе пациентов при нагрузке характеризуется ее снижением во всех венах, и в большей степени в ОБВ, где отмечено падение скорости в 2 раза.

У пациентов с ХЗВ до лечения реакция на физическую нагрузку характеризовалась аналогичной

реакцией кровотока, какая была описана до лечения — увеличение ЧСС, диаметра и площади просвета вен БПВ, МПВ, ОБВ и ЗББВ. Снижение скорости кровотока отмечено только в БПВ и ОБВ, в МПВ и ЗББВ динамики не отмечено.

Пациенты с АГ без ХЗВ после лечения на физическую нагрузку отреагировали повышением САД, ДАД, ЧСС и снижением ПВД. Отмечено увеличение диаметра площади просвета в МПВ, ОБВ и ЗББВ. Снижение скорости кровотока диагностировано только в БПВ и ОБВ. В других венах кровотоков оказался не измененным.

После лечения пациенты с ХЗВ продемонстрировали после физической нагрузки только рост САД, ЧСС и снижение ПВД. Увеличение диаметра

**Таблица 3. Результаты сравнения динамики параметров кровообращения при физической нагрузке у пациентов с АГ без ХЗВ после лечения**

**Table 3. Results of comparing the dynamics of blood circulation parameters under physical load in patients with AH without CVD after treatment**

Параметры/Вены	Покой	Физическая нагрузка	P
	Me (Q1-Q3)		
САД, мм рт. ст.	124 (122-132)	139 (123-155)	0,004
ДАД, мм рт. ст.	83 (74-86)	91 (84-102)	0,002
ЧСС, в мин.	67 (62-72)	90 (76-104)	0,00004
ПВД, мм рт. ст.	20,0 (18,0-22,0)	15 (12-18)	0,0001
<b>БПВ</b>			
Ø, мм	3,2 (3,0-3,9)	3,7 (3,5-4,0)	0,069
S, мм <sup>2</sup>	8,3 (7,0-11,6)	10,8 (9,5-12,4)	0,061
V, см/сек	8,6 (7,3-11,0)	6,8 (5,5-7,2)	0,0002
<b>МПВ</b>			
Ø, мм	2,4 (2,0-2,8)	2,9 (2,3-3,4)	0,004
S, мм <sup>2</sup>	4,0 (2,6-5,8)	6,4 (4,2-9,0)	0,0001
V, см/сек	7,7 (6,8-8,3)	6,9 (5,9-7,3)	0,051
<b>ОБВ</b>			
Ø, мм	8,5 (7,4-9,3)	13,1 (11,7-15,5)	0,00004
S, мм <sup>2</sup>	56,4 (43,0-67,8)	134,0 (107,5-188,7)	0,00004
V, см/сек	22,0 (14,5-26,7)	11,6 (8,8-15,8)	0,00008
<b>ЗББВ</b>			
Ø, мм	2,7 (2,3-3,0)	3,4 (3,1-4,0)	0,0004
S, мм <sup>2</sup>	5,5 (4,2-7,0)	9,0 (7,5-12,5)	0,0005
V, см/сек	8,0 (6,2-8,6)	6,6 (5,5-9,1)	0,98

и площади сечения внутреннего просвета отмечено в МПВ, ОБВ и ЗББВ. В БПВ зафиксировано уменьшение диаметра при неизменности площади. Снижение скорости кровотока зафиксировано только в БПВ и ОБВ. В МПВ и ЗББВ скорость кровотока не отреагировала на физическую нагрузку.

Проанализировав результаты сравнения данных обеих групп при физической нагрузке уже после лечения, мы отметили различие между ними по уровню ДАД, которое у пациентов с ХЗВ было значительно ниже ( $p=0,009$ ), чем у мужчин без ХЗВ. Другие изучаемые нами параметры не имели различий.

### Обсуждение

Оценивая полученные нами результаты, мы отмечаем, что реакция на физическую нагрузку в обеих группах после лечения была почти идентичной и характеризовалась повышением САД, ЧСС, увеличением диаметра и площади просвета вен, снижением ПВД и скорости кровотока во всех венах. В частности, рост ЧСС в данном случае можно связать не только с нагрузкой, но и применением ингибитора АПФ, который увеличивает ЧСС именно при физической нагрузке [10]. Надо отметить и различие в реакции между группами — у пациентов с ХЗВ после лечения ДАД не отреагировало на физическую

**Таблица 4. Результаты сравнения динамики параметров кровообращения при физической нагрузке у пациентов с АГ и ХЗВ после лечения****Table 4. Results of comparing the dynamics of blood circulation parameters under physical load in patients with AH and CVD after treatment**

Параметры/Вены	Покой	Физическая нагрузка	P
	Me (Q1-Q3)		
САД, мм рт. ст.	122 (114-128)	131 (120-140)	0,004
ДАД, мм рт. ст.	80 (76-82)	79 (77-86)	0,25
ЧСС, в мин.	70 (63-73)	99 (88-104)	0,0002
ПВД, мм рт. ст.	20 (17-20)	12 (10-16)	0,0001
<b>БПВ</b>			
Ø, мм	4,0 (3,4-4,4)	3,9 (3,6-4,3)	0,047
S, мм <sup>2</sup>	12,3 (9,0-15,1)	11,9 (10,4-14,7)	0,067
V, см/сек	8,6 (7,1-9,1)	7,1 (6,4-7,5)	0,017
<b>МПВ</b>			
Ø, мм	2,2 (1,8-2,9)	2,8 (2,2-3,4)	0,0009
S, мм <sup>2</sup>	3,9 (2,6-6,6)	6,1 (3,7-9,0)	0,0007
V, см/сек	7,3 (5,4-8,6)	6,2 (5,8-8,3)	0,88
<b>ОБВ</b>			
Ø, мм	9,6 (9,0-10,1)	15,1 (13,5-15,9)	0,00004
S, мм <sup>2</sup>	71,9 (63,8-80,1)	177,9 (143,1-198,6)	0,00004
V, см/сек	19,7 (17,1-27,1)	10,3 (9,2-13,4)	0,00006
<b>ЗБВВ</b>			
Ø, мм	2,8 (2,4-3,1)	3,6 (3,2-3,8)	0,001
S, мм <sup>2</sup>	6,3 (4,7-7,7)	10,4 (8,1-11,5)	0,001
V, см/сек	7,9 (6,7-9,3)	7,0 (6,1-7,4)	0,067

нагрузку, и по окончании пробы уровень ДАД было даже ниже, чем у пациентов без ХЗВ. Данное отличие в реакции, как мы предполагаем, обусловлено не только с исходно имеющимися различиями структурно-функциональных параметров вен у пациентов изучаемых групп [11], но и различной чувствительностью АПФ в органах человека к Периндоприлу, прежде всего, за счет наличия патологии вен в одной из групп пациентов. Отсутствие реакции со стороны ДАД в группе пациентов с ХЗВ сочеталось с уменьшением диаметра БПВ во время пробы, что можно оценить как дефект регуляторной функции вен. Таким образом, почти идентичная реакция гемодинамики в обеих группах на физическую нагрузку различалась лишь более низким уровнем ДАД и уменьшением диаметра поверхност-

ной вены у пациентов с АГ и ХЗВ. Мы не исключаем, что выявленные нами два отличия в гемодинамике являются маркерами дезадаптации кровообращения в ответ на физическую нагрузку у мужчин с АГ и ХЗВ. С практической точки зрения это должно стимулировать лечащего врача к более тщательно контролю уровня ДАД во время применения комбинации ингибитора АПФ и диуретика у пациентов с АГ и ХЗВ с целью профилактики сердечно-сосудистых осложнений, особенно при нагрузках.

#### **Заключение**

Применение комбинации ингибитора АПФ и диуретика у мужчин с АГ как при наличии ХЗВ, так и при отсутствии ХЗВ, при физической нагрузке характеризуются повышением САД и ЧСС, увеличени-

ем диаметра и площади просвета поверхностных и глубоких вен, снижением ПВД и скорости кровотока. Характерной особенностью гипотензивной терапии у пациентов с ХЗВ является уменьшение диаметра поверхностных вен и отсутствие реакции ДАД на нагрузку, что приводит к более низкому уровню ДАД, чем у пациентов с АГ без ХЗВ. Данные признаки можно оценить как дезадаптацию гемодинамики в ответ на физическую нагрузку.

**Летягина С.В.**

<https://orcid.org/0000-0002-1635-7149>

**Баев В.М.**

<https://orcid.org/0000-0001-9283-8094>

**Агафонова Т.Ю.**

<https://orcid.org/0000-0001-9935-0040>

#### ЛИТЕРАТУРА

1. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension // *European Heart Journal*. — 2018. — №39. — P. 3021-3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
2. Чесникова А.И., Сафроненко В.А., Скаржинская Н.С., Сафроненко А.В., Коломацкая О.Е. Особенности артериальной гипертензии у коморбидных больных // *Медицинский Вестник Юга России*. — 2017. — №1. — С. 32-38. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2017-1-32-38>.

3. Yang Z., Arnet U., von Segesser L., et al. Different effects of angiotensin-converting enzyme inhibition in human arteries and veins // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 1993. — №22. — P. 17-22. DOI: 10.1097/00005344-199322005-00004;
4. Bevilacqua M., Vago T., Rogolino A., et al. Affinity of angiotensin I-converting enzyme (ACE) inhibitors for N- and C-binding sites of human ACE is different in heart, lung, arteries, and veins // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 1996. — №4. — P. 494-499. DOI: 10.1097/00005344-199610000-00003.
5. Вагапов Т.Ф., Баев В.М. Клинические особенности хронических заболеваний вен нижних конечностей у мужчин с артериальной гипертензией // *Практическая медицина*. — 2018. — №6. — P. 201-204. DOI: 10.32000/2072-1757-2018-16-6-201-204.
6. Rabe E., Pannier F. Clinical, aetiological, anatomical and pathological classification (CEAP): «gold standard» and limits // *Phlebology: The Journal of Venous Disease*. — 2012. — №27. — P. 114-118. DOI:10.1258/phleb.2012.012s19.
7. Ruffier J.E. Considérations sur l'indice de résistance du cœur à l'effort // *Med. Educ. Phys. Sport*. — 1951. — Vol. 3. — P. 7-12.
8. Чуриков Д.А., Кириенко А.И. Ультразвуковая диагностика болезней вен. — М.: Литтерра, 2016. — 176 с. ISBN: 978-5-4235-0235-5.
9. Шумилина М.В., Махмудов Х.Х., Мукасева А.В., Стрелкова Т.В. Способ измерения венозного давления // Патент РФ №2480149. — 2013.
10. Giannettasio C., Grassi G., Seravalle G., et al. Investigation of reflexes from volume and baroreceptors during converting-enzyme inhibition in humans // *Am. Heart J.* — 1989. — №117. — P. 740-745.
11. Баев В.М., Вагапов Т.Ф., Летягина С.В. Особенности структурно-функциональных параметров глубоких вен нижних конечностей у мужчин с артериальной гипертензией // *Доктор. Ру*. — 2019. — №2 (157). — С. 37-40. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-157-2-37-40.

## НОВОЕ В МЕДИЦИНЕ. ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ



### КАК ВИТАМИН D ПОМОГАЕТ РАБОТЕ СЕРДЦА

В исследовании приняли участие люди преимущественно 70-летнего возраста. Британские учёные из Университета в городе Лидс провели исследование по влиянию витамина D на работу сердечно-сосудистой системы человека.

По заверениям исследователей, ежедневные дозы витамина помогут обойтись без дорогостоящих операций.

Сообщается, что в исследовании, проводимом учёными и Университетом Лидса во главе с доктором Клаусом Витте, принимали участие 165 человек с проблемами в работе сердца.

По словам исследователей, у всех участников эксперимента, до его начала, фракция выброса (количество крови, выбрасываемого с каждым сокращением сердечной мышцы) не превышала 26%. Все обследуемые были разделены на две части. Первая часть употребляла таблетки с витамином D, в то время как вторая часть принимала плацебо.

По завершению исследования учёные обнаружили удивительные результаты. Так, группа больных, которые употребляли плацебо, не получила улучшений в работе сердца, в то время как участники эксперимента, принимающие витамин D, почувствовали улучшения и уровень фракции у них вырос с 26% до 34%.

Таким образом, команда британских учёных, под руководством доктора Витте доказала, что витамин D положительно сказывается на работу человеческого сердца.

Источник: [www.med2.ru](http://www.med2.ru)



УДК 616.127-005.8:616.24-008.444-06-036

**П.Е. ОПОЛОНСКАЯ<sup>1</sup>, Н.И. МАКСИМОВ<sup>1</sup>, М.Ю. СМЕТАНИН<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Ижевская государственная медицинская академия МЗ РФ, г. Ижевск<sup>2</sup>Республиканский клинико-диагностический центр МЗ УР, г. Ижевск

## Влияние синдрома обструктивного апноэ сна на течение острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST после чрескожного коронарного вмешательства

**Контактная информация:****Ополонская Полина Ефимовна** – ассистент кафедры госпитальной терапии с курсами кардиологии и функциональной диагностики ФПК и ПП**Адрес:** 426034, г. Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281, **тел.** +7-905-875-47-15, **e-mail:** zareckaya.polina@mail.ru

**Цель работы** — изучить влияние синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) на течение впервые возникшего острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпST) после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ).

**Материал и методы.** В зависимости от наличия и степени тяжести СОАС, определяемых по индексу десатурации (ИД), 130 пациентов с ОИМпST после ЧКВ со стентированием инфаркт-зависимой коронарной артерии разделили на 3 группы: 1 группа (без СОАС, ИД 0-5/час), 2 группа (легкая степень СОАС, ИД 5-15/час) и 3 группа (средняя и тяжелая степени СОАС, ИД >15/час). Для уточнения системы взаимосвязей показателей, определяющих тяжесть СОАС, с показателями, характеризующими развитие и течение ОИМпST, использовали факторный анализ.

**Результаты и обсуждение.** Установлено защитно-тренирующее влияние СОАС и ночной гипоксемии на течение ОИМпST по основным лабораторным и инструментальным показателям (уровень тропонина I (сTnI), нарушения сократимости левого желудочка): у больных с легкой степенью СОАС усугубление острой и хронической гипоксии сопровождалось уменьшением уровня сTnI — «биохимический» уровень защиты, у больных с СОАС средней и тяжелой степенью усугубление ночных нарушений дыхания сопровождалось сохранением сократительной функции сердца — «структурный» уровень защиты.

**Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о защитно-тренирующем эффекте СОАС на течение ОИМпST.

**Ключевые слова:** ОИМпST, СОАС, ЧКВ, индекс десатурации.

(Для цитирования: Ополонская П.Е., Максимов Н.И., Сметанин М.Ю. Влияние синдрома обструктивного апноэ сна на течение острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST после чрескожного коронарного вмешательства. Практическая медицина. 2020. Том 18, № 1, С. 77-81)

DOI: 10.32000/2072-1757-2020-1-77-81

**P.E. OPOLONSKAYA<sup>1</sup>, N.I. MAXIMOV<sup>1</sup>, M.Yu. SMETANIN<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk<sup>2</sup>Clinical Diagnostic Centre of the Ministry of Healthcare of Udmurt Republic, Izhevsk

## Obstructive sleep apnea effect on the course of acute myocardial infarction with ST segment elevation after percutaneous coronary intervention

**Contact:****Opolonskaya P.E.** – Assistant of the Department of Hospital Therapy with courses of Cardiology and Functional Diagnostics**Address:** 281 Kommunarov Str., Izhevsk, Russian Federation, 426034, **tel.** +7-905-875-47-15, **e-mail:** zareckaya.polina@mail.ru

**Objective** — to study effects of obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) on the course of the new ST segment elevation myocardial infarction (STEMI) after percutaneous coronary intervention (PCI).

**Material and methods.** Depending on the presence and severity of OSAS, determined by the oxygen desaturation index (ODI), 130 STEMI patients after PCI with infarct-related artery stenting were divided into three groups: the 1<sup>st</sup> group (without OSAS, ODI 0-5/

hour); the 2<sup>nd</sup> group (mild OSAS, ODI 5-15/hour) and the 3<sup>rd</sup> group (medium and severe OSAS, ODI > 15/hour). We used factor analysis to clarify interrelations of indicators that determine OSAS severity with indicators characterizing the development and course of STEMI.

**Results and discussion.** Protective and training effects of OSAS and nocturnal hypoxemia on the course of STEMI were established according to the main laboratory and instrumental indicators (troponin I (cTnI), impaired left ventricle contractility): in patients with mild OSAS, aggravation of acute and chronic hypoxia was accompanied by a decrease in cTnI — the «biochemical» level of protection; in patients with moderate and severe OSAS, aggravation of nighttime respiratory disorders was accompanied by preservation of heart contractile function — the «structural» level of protection.

**Conclusion.** The results indicate the protective and training effect of OSAS on the course of STEMI.

**Key words:** STEMI, OSAS, PCI, ODI.

(For citation: Opolonskaya P.E., Maximov N.I., Smetanin M.Yu. Obstructive sleep apnea effect on the course of acute myocardial infarction with ST segment elevation after percutaneous coronary intervention. Practical medicine. 2020. Vol. 18, №1, P. 77-81)

Воздействие острой и хронической гипоксии при синдроме обструктивного апноэ сна (СОАС) отдаленно имитирует методику прерывистой (интервальной) гипоксической тренировки. Время и интенсивность воздействия гипоксии на миокард определяют направление его изменения в положительную (адаптация) и отрицательную (деадаптация) стороны. Кратковременные гипоксические влияния, чередующиеся с периодами «отдыха», способствуют адаптивным изменениям миокарда [1]. В случае СОАС, во-первых, гипоксическое воздействие присутствует только ночью на фоне эпизодов апноэ и гипопноэ («тренировка»), днем оно отсутствует («отдых»), во-вторых, эпизоды апноэ и гипопноэ носят периодический характер из-за чередования спадения верхних дыхательных путей с развитием гипоксии («тренировка») и последующего восстановления их проходимости с повышением оксигенации крови («отдых»).

Поэтому развитие и течение острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпСТ) на фоне острой и хронической гипоксии, сопровождающей СОАС, должны иметь свои особенности [2].

**Цель исследования** — изучить влияние СОАС на течение впервые возникшего ОИМпСТ после ЧКВ.

### Материал и методы

Обследованы 130 больных с ОИМпСТ после ЧКВ со стентированием инфаркт-зависимой коронарной артерии. Пациентов последовательно включали в исследование при их поступлении в кардиологический стационар. Все пациенты получали стандартное обследование и лечение согласно действующих приказов и рекомендаций [3]. При поступлении по стандартной методике ультразвукового исследования сердца оценивали конечный систолический размер левого желудочка (КСРЛЖ, мм), фракцию выброса ЛЖ по методу J.S. Simpson (ФВЛЖSim, %) и индекс нарушения локальной сократимости ЛЖ (иНЛС); измеряли сТнI (нг/мл), окружность талии (ОТ, см) и бедер (ОБ, см); рассчитывали индекс массы тела (ИМТ, кг/м<sup>2</sup>). Всем пациентам на 5-8 день проведена ночная мониторинговая пульсоксиметрия с регистрацией ИД (ИД, десатурации/час), времени сна (в мин.) при сатурации крови <93% (Time<93%) и его доли (в %) во времени всего ночного сна (Time%<93%). В зависимости от наличия и степени тяжести СОАС, определяемых по ИД, пациентов распределили на 3 группы: ИД 0-5/час — 1 группа (без СОАС, n=59), ИД 5-15/час — 2 группа (легкая степень СОАС, n=37), ИД >15/час — 3 группа (средняя и тяжелая степени СОАС, n=34).

**Таблица 1. Факторные нагрузки показателей (1 группа, ОИМпСТ без СОАС)**  
**Table 1. Factor loads of indicators (group 1, STEMI without OSAS)**

	Компоненты анализа 1 группы, ИД 0-5/час, n=59		
	1	2	3
<b>ОБ</b>	0,922		
ИМТ	0,915		
ОТ	0,889		
<b>КСРЛЖ</b>		0,895	
ФВЛЖSym		-0,876	
иНЛС		0,787	
сТнI	-0,482	0,507	
<b>Time%&lt;93%</b>			0,776
ИД			0,699

**Таблица 2. Факторные нагрузки показателей (2 группа, ОИМнСТ с СОАС легкой степени)**  
**Table 2. Factor loads of indicators (group 2, STEMI with mild OSAS)**

	Компоненты анализа 2 группы, ИД 5-15/час, n=37		
	1	2	3
<b>ОБ</b>	0,815		
ОТ	0,777	0,503	
ИМТ	0,715	0,590	
ФВЛЖSum	-0,704	0,574	
<b>КСРЛЖ</b>	0,679	-0,590	
иНЛС	0,529	-0,487	
Time%<93%		-0,581	0,546
<b>ИД</b>			0,632
cTnI			-0,612

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы IBM SPSS Statistics 22 (IBM, США). Для интерпретации системы взаимосвязей показателей, определяющих тяжесть СОАС, с показателями, характеризующими развитие и течение ОИМнСТ, использовали факторный анализ. В анализ включали количественные данные, имеющие нормальное распределение по критерию А.Н. Колмогорова — Смирнова и/или по показателю асимметрии. Факторный анализ проводили методом главных компонент, факторы выделяли на основании критериев Кайзера и критерий отсеивания Р. Кеттела [4].

### Результаты

Полученные результаты распределения факторных нагрузок показателей приведены в таблицах 1, 2 и 3. В каждой группе пациентов на основании распределения факторных нагрузок были выделены основные системообразующие факторы.

В 1 группе пациентов (табл. 1) это «ОБ», «КСРЛЖ» и «Time%<93%». Таким образом, влияния показателей СОАС на течение основного заболевания в данной группе не выявлено, и наибольшее воздействие на течение ОИМнСТ оказывают антропометрические показатели.

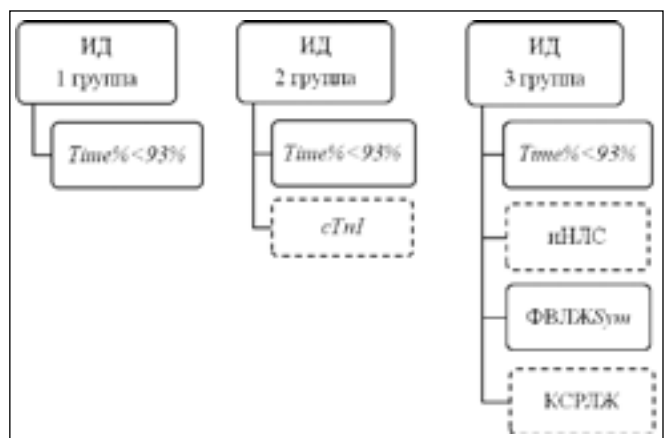
Во 2 группе пациентов (табл. 2) основные факторы — «ОБ», «КСРЛЖ» и «ИД». Таким образом, наличие СОАС легкой степени тяжести и хронической ночной гипоксемии в данной группе сопровождается снижением уровня тропонина I, т.е. оказывает условно положительное влияние («биохимический» уровень влияния) на течение основного заболевания.

В 3 группе пациентов (табл. 3) основные факторы — «ИМТ», «ФВЛЖSum» и «сTnI». Таким образом, усиление степени тяжести СОАС и ночной гипоксемии в данной группе сопровождается сохранением сократительной функции сердца, оцениваемой по ФВЛЖSum и иНЛС, т.е. оказывает положительное влияние («структурный» уровень влияния) на течение основного заболевания.

Анализ системы взаимосвязей показателей ИД и иНЛС в исследуемых группах больных ОИМнСТ показал отличие факторных нагрузок по количеству и виду (рис. 1 и 2).

В 1 группе больных (ОИМнСТ без СОАС) установлена прямая взаимосвязь только между ИД и Time%<93%, т.е. увеличение степени тяжести СОАС сопровождается увеличением длительности ночной гипоксии, что описывает внутренние взаимоотношения показателей, которые характеризуют СОАС.

Во 2 группе больных (ОИМнСТ с СОАС легкой степени) установлена прямая взаимосвязь между ИД и Time%<93%, а также обратная взаимосвязь между ИД и cTnI, т.е. увеличение степени тяжести СОАС сопровождается увеличением длительности



**Рисунок 1. Фактор «ИД» в группах пациентов с ОИМнСТ**

**Figure 1. Desaturation index factor in groups of patients with STEMI**

Примечание: сплошная линия — прямая взаимосвязь показателей с ИД; пунктирная линия — обратная взаимосвязь

Note: solid line — direct dependence between indicators and DI; dotted line — reverse dependence

**Таблица 3. Факторные нагрузки показателей (3 группа, ОИМпСТ с СОАС средней и тяжелой степеней)**

**Table 3. Factor loads of indicators (group 3, STEMI with moderate and severe OSAS)**

	Компоненты анализа 3 группы, ИД >15/час, n=34		
	1	2	3
<b>ИМТ</b>	0,902		
ОТ	0,900		
ОБ	0,837		
<b>ФВЛЖSym</b>	-0,473	0,765	
КСРЛЖ	0,521	-0,750	
Time%<93%	0,513	0,559	
иНЛС		-0,521	
ИД		0,500	
<b>сТnI</b>			0,744

ночной гипоксии снижением уровня сТnI. Таким образом, увеличение степени тяжести СОАС положительно влияет («биохимический» уровень влияния) на течение основного заболевания.

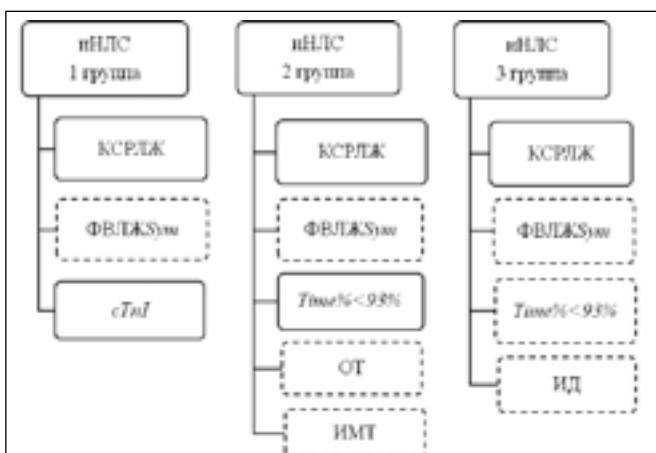
В 3 группе больных (ОИМпСТ с СОАС средней и тяжелой степеней) установлены прямые взаимосвязи ИД с Time%<93% и ФВЛЖSym, а также обратные взаимосвязи ИД с КСРЛЖ и иНЛС, т.е. увеличение степени тяжести СОАС сопровождается увеличением длительности ночной гипоксии и сохранением сократительной функции сердца (по ФВЛЖSym и иНЛС). Таким образом, увеличение степени тяжести СОАС положительно влияет («структурный» уровень влияния) на течение основного заболевания.

Во всех группах больных установлены прямая взаимосвязь иНЛС с КСРЛЖ и обратная с ФВЛЖSym, т.е. описывает внутренние взаимоотношения показателей, характеризующих снижение сократительной функции сердца.

В 1 группе больных (ОИМпСТ без СОАС) установлена прямая взаимосвязь между иНЛС и сТnI, т.е. усиление нарушений сократительной функции сердца (по КСРЛЖ, ФВЛЖSym и иНЛС) сопровождается увеличением уровня сТnI.

Во 2 группе больных (ОИМпСТ с СОАС легкой степени) установлены прямая взаимосвязь между иНЛС и Time%<93%, а также обратная взаимосвязь иНЛС с ОТ и ИМТ, т.е. усиление нарушений сократительной функции сердца (по КСРЛЖ, ФВЛЖSym и иНЛС) сопровождается увеличением избыточности массы тела и длительности ночной гипоксии. У пациентов этой группы взаимосвязей иНЛС с ИД (показателем тяжести СОАС) не установлено, а прямая связь иНЛС с Time%<93% (маркер хронической ночной гипоксии) может отражать «кардиогенную» гипоксию на фоне основного заболевания.

В 3 группе больных (ОИМпСТ с СОАС средней и тяжелой степеней) установлены обратные взаимосвязи иНЛС с ИД и Time%<93%, т.е. сохранение сократительной функции сердца (по КСРЛЖ, ФВЛЖSym и иНЛС) сопровождается увеличением степени тяжести СОАС (по ИД) и длительности ночной гипоксии. Таким образом, у пациентов этой группы выявлены благоприятные по влиянию на основное заболевание взаимосвязи иНЛС с показателями СОАС и ночной гипоксии [5, 6].



**Рисунок 2. Фактор «иНЛС» в группах пациентов с ОИМпСТ**

**Figure 2. Impaired contractility index factor in groups of patients with STEMI**

Примечание: сплошная линия — прямая взаимосвязь показателей с ИД; пунктирная линия — обратная взаимосвязь

Note: solid line — direct dependence between indicators and ICI; dotted line — reverse dependence

### Выводы

Развитие и течение впервые возникшего ОИМпСТ на фоне острой и хронической гипоксии, сопровождающей СОАС, имеет свои особенности. Установлено защитно-тренирующее влияние СОАС и ночной гипоксии на течение ОИМпСТ по основным лабораторным и инструментальным показателям (сТnI, нарушения сократимости левого желудочка):





у больных с легкой степенью СОАС усугубление острой и хронической гипоксий сопровождалось уменьшением уровня ТпI — «биохимический» уровень защиты, у больных с СОАС средней и тяжелой степеней усугубление ночных нарушений дыхания сопровождалось сохранением сократительной функции сердца — «структурный» уровень защиты.

**Ополонская П.Е.**

<https://orcid.org/0000-0002-0129-9206>

**Максимов Н.И.**

<https://orcid.org/0000-0001-6819-2633>

**Сметанин М.Ю.**

<https://orcid.org/0000-0002-7943-8982>

ЛИТЕРАТУРА

1. Dewan N.A. Intermittent hypoxemia and OSA: implications for comorbidities / N.A. Dewan, F.J. Nieto, V.K. Somers // *Chest*. — 2015. — 147 (1). — P. 266-274.
2. Berger S. Endothelial progenitor cells in acute myocardial infarction and sleep-disordered breathing / S. Berger, D. Aronson, P. Lavie, L. Lavie // *AJRCCM*. — 2012. — 187 (1). — P. 90-98.
3. Рекомендаций Всероссийского научного общества кардиологов «Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ» [Электронный ресурс]. — Режим доступа: [http://www.scardio.ru/rekomendaci/rekomendacii\\_rko/nacionalnye\\_rekomendacii\\_po\\_diagnostike\\_i\\_lecheniyu\\_bolnyh\\_ostryim\\_infarktom\\_miokarda\\_s\\_podemom\\_segmenta\\_st\\_ekg/](http://www.scardio.ru/rekomendaci/rekomendacii_rko/nacionalnye_rekomendacii_po_diagnostike_i_lecheniyu_bolnyh_ostryim_infarktom_miokarda_s_podemom_segmenta_st_ekg/) (дата обращения 04.10.2017)
4. Петри А. Наглядная медицинская статистика: учеб. пособие / А. Петри, К. Сэбин; пер. с англ. под ред. В.П. Леонова. — 3-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. — 216 с.
5. Sánchez-de-la-Torre A. Cardiac troponin values in patients with acute coronary syndrome and sleep apnea / A. Sánchez-de-la-Torre, X. Soler, F. Barbé et al. // *Chest*. — 2018. — 153 (2). — P. 329-338.
6. Shah N. Obstructive sleep apnea and acute myocardial infarction severity: ischemic preconditioning? / N. Shah, S. Redline, H. K. Yaggi, R. Wu et al. // *Sleep and Breathing*. — 2012. — 17 (2). — P. 819-826.

## НОВОЕ В МЕДИЦИНЕ. ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ



### ПРОПУСК ЗАВТРАКА МОЖЕТ БЫТЬ ОПАСЕН ДЛЯ СЕРДЦА

Завтрак многими причисляется к самому главному приему пищи. Хотя об общей пользе для здоровья по-прежнему идут дебаты, пропуск завтрака связывают с сердечными проблемами. Исследование 2019 года, опубликованное в *The International Journal of Environmental Research and Public Health*, показало, что люди, завтракающие хотя бы раз в неделю, с меньшей вероятностью столкнутся с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Пропуск завтрака связан с ожирением, диабетом и высоким уровнем холестерина, что повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний.

«У тех, кто не завтракал, риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний был выше на 87%», - говорит Вэй Бао, доктор медицинских наук, доцент кафедры эпидемиологии в Колледже общественного здравоохранения Университета Айовы и ведущий автор исследования. «В этой оценке уже учтены возраст, пол, раса/этническая принадлежность, социально-экономический статус, особенности питания и образа жизни, индекс массы тела и факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний».

Источник: <https://www.medikforum.ru>

УДК 616.12-053.2-06:616.322-002-036.12

**С.В. ПЛАХОТНИКОВА, Г.В. САНТАЛОВА, Е.С. ГАСИЛИНА, С.Е. ШОРОХОВ, А.В. ГОРБУНОВА,  
С.И. ЗИМНУХОВА, С.Ю. ПОЛЯКОВА**

Самарский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Самара

## Прогнозирование риска нарушений функционирования сердечно-сосудистой системы у детей с синдромом тонзиллита при острых респираторных заболеваниях

### Контактная информация:

Плахотникова Светлана Валентиновна — ассистент кафедры факультетской педиатрии

Адрес: 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел. +7-927-733-33-49, e-mail: plahotnuksw@yandex.ru

*В статье представлены результаты выявления предикторов нарушения функционирования сердечно-сосудистой системы по данным вариабельности сердечного ритма и электрокардиографии у детей с синдромом тонзиллита при острых респираторных заболеваниях разной этиологии. Проведено проспективное исследование 100 детей в возрасте от 3 до 7 лет. Моделирование логистической регрессии и ROC-анализ позволяют прогнозировать нарушение функционального состояния сердечно-сосудистой системы у детей с синдромом тонзиллита. Выделены группы риска по срыву функционирования сердечно-сосудистой системы: показатель кардиоинтервалов (PNN50) ниже 10% и нейрогуморального и метаболического уровней (VLF) ниже 300 мс<sup>2</sup> (Se 65%, Sp 58%); ИН в состоянии покоя выше 500 у.е., (Se 77%, Sp 77%), бактериальная этиология синдрома тонзиллита (Se 77%, Sp 77%). Предложен алгоритм наблюдения за данной категорией детей.*

**Ключевые слова:** синдром тонзиллита, тонзиллит, сердечно-сосудистая система, вариабельность сердечного ритма, электрокардиография.

**(Для цитирования:** Плахотникова С.В., Санталова Г.В., Гасилина Е.С., Шорохов С.Е., Горбунова А.В., Зимнухова С.И., Полякова С.Ю. Прогнозирование риска нарушений функционирования сердечно-сосудистой системы у детей с синдромом тонзиллита при острых респираторных заболеваниях. Практическая медицина. 2020. Том 18, № 1, С. 82-87)

DOI: 10.32000/2072-1757-2020-1-82-87

**S.V. PLAKHOTNIKOVA, G.V. SANTALOVA, E.S. GASILINA, S.E. SHOROKHOV, A.V. GORBUNOVA,  
S.I. ZIMNUKHOVA, S.Yu. POLYAKOVA**

Samara State Medical University, Samara

## Predicting the risk of cardiovascular disorders in children with tonsillitis syndrome in acute respiratory diseases

### Contact:

Plakhotnikova S.V. — Assistant of the Department of Faculty Pediatrics

Address: 89 Chapaevskaya Str., Samara, Russian Federation, 443099, tel. +7-927-733-33-49, e-mail: plahotnuksw@yandex.ru

*The article presents the results of detecting predictors of cardiovascular system disorders based on heart rate variability and electrocardiography in children with tonsillitis syndrome in acute respiratory diseases of various etiologies. A prospective study of 100 children aged 3 to 7 years was conducted. Logistic regression modeling and ROC-analysis allow predicting a violation of the functional state of the cardiovascular system in children with tonsillitis syndrome. Risk groups for cardiovascular system failure were identified: cardiointervals (PNN50) below 10% and neurohumoral and metabolic levels (VLF) below 300 mc<sup>2</sup> (Se 65%, Sp 58%); IN at rest above 500 c.u. (Se 77%, Sp 77%), and bacterial etiology of tonsillitis syndrome (Se 77%, Sp 77%). An algorithm for monitoring this category of children is proposed.*

**Key words:** tonsillitis syndrome, tonsillitis, cardiovascular system, heart rate variability, electrocardiography.

**(For citation:** Plakhotnikova S.V., Santalova G.V., Gasilina E.S., Shorokhov S.E., Gorbunova A.V., Zimnukhova S.I., Polyakova S.Yu. Predicting the risk of cardiovascular disorders in children with tonsillitis syndrome in acute respiratory diseases. Practical medicine. 2020. Vol. 18, №1, P. 82-87)



При острых инфекционных заболеваниях поражение сердечно-сосудистой системы (ССС) происходит довольно часто, выраженность которого во многом зависит от тяжести заболевания [1-3]. Особый интерес вызывают изменения при легких формах инфекционного процесса, которые могут быть значительными. Ведущее значение при поражении сердца и сосудов при инфекционном заболевании принадлежит токсинам, способным вызывать дистрофические и дегенеративные изменения в миокарде с вовлечением в т.ч. и проводящей системы миокарда [4-8]. Нельзя не учитывать, что в детском возрасте имеется прямая зависимость ССС от состояния нервно-эндокринного аппарата, регулирующего работу сердца и сосудов, который в значительной степени реагирует на воздействие токсических веществ при инфекционных заболеваниях. Поражение вегетативной нервной системы (ВНС) при выраженном токсикозе может привести к остановке сердца [9, 10]. Известно, что поражение надпочечников при ряде инфекционных заболеваний (грипп, менингококковая инфекция, дифтерия и др.) может быть причиной острой сосудистой недостаточности у ребенка. Кроме этого, воздействие токсинов и на другие органы эндокринной системы в острый период инфекционного заболевания отражается на функционировании ССС [11-14]. При этом важно учесть, что после затихания острого процесса эти изменения могут оставаться в различной степени выраженности [15, 16]. Приведенные данные свидетельствуют о необходимости раннего выявления нарушений функционального состояния ССС для своевременной коррекции при инфекционных заболеваниях у детей.

**Цель работы** — выявить предикторы нарушения функционирования ССС по данным variability сердечного ритма и электрокардиографии у детей с синдромом тонзиллита.

**Материал и методы**

Исследование носило сравнительный проспективный характер. Обследовано 100 детей в возрасте от 3 д 7 лет (48 девочек и 52 мальчика) с синдромом тонзиллита при острых респираторных заболеваниях на базе детского отделения ГБУЗ СО «СГБ №5» г. Самара. Средний возраст детей — 58,70±1,61 мес. Проводилась оценка клинико-anamnestических, лабораторных и электрофизиологических данных (variability сердечного ритма — ВСР и электрокардиография — ЭКГ) при поступлении и при выписке. Группу контроля составили 120 детей того же возраста (56 девочек, 64 мальчика), посещающих детский сад.

Для характеристики вегетативной реактивности использовали оценку variability сердечного ритма (ВСР) с вычислением индекса напряжения (ИН), что давало возможность определить вид вегетативной реактивности (ВР): гиперсимпатикотоническая, нормальная, асимпатикотоническая.

Для оценки состояния ВНС использовали показатели спектрального анализа ВСР: SDNN — стандартное отклонение полного массива кардиоинтервалов; RMSSD, рNN50, характеризующие активность парасимпатической регуляции; HRV — изменчивость сердечного ритма; HR — частоту сердечных сокращений; TP — общая мощность спектра, показатель адаптационно-компенсаторных механизмов; VLF, являющийся индикатором управления энер-



**Рисунок 1. Показатели сравнительной характеристики ИН и ВР у детей при разных нозологических формах острого инфекционного заболевания**  
**Figure 1. Indicators of comparative characteristics of IN and heart rate variability in children with various nosological forms of acute infectious disease**



**Рисунок 2. Сравнительная характеристика сохраняющихся изменений на электрокардиограммах**

**Figure 2. Comparative characteristics of the remaining changes in electrocardiograms**

го-метаболическими процессами; LF/HF — индекс вагосимпатического воздействия; ИН, характеризующий степень напряжения регуляторных систем (степень преобладания активности центральных механизмов регуляции над автономными).

Дети получали лечение по поводу острых инфекционных заболеваний, сопровождающихся синдромом тонзиллита, согласно протоколу в детском инфекционном стационаре. У всех пациентов основное заболевание протекало в среднетяжелой форме. По этиологическому признаку острые инфекционные заболевания были разделены на: бактериальные (на примере острого стрептококкового тонзиллита), вирусные (на примере инфекционного мононуклеоза) и микст-инфекции (на примере сочетанного этиологического фактора). Состояния больных оценивались при поступлении и при выписке. Этиология заболевания во всех случаях была верифицирована с учетом требований федеральных клинических рекомендаций по оказанию медицинской помощи детям с острым тонзиллитом МЗ РФ (Союза педиатров России) от 14.06.2018 г.

Критерии исключения:

- отказ родителей от участия в клиническом обследовании;
- случаи психических нарушений, требующие назначения психофармакологических средств;
- выраженная неврологическая патология;
- хронические соматические заболевания (тяжелые сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, гипертиреоз и др.);
- наличие ЭКГ-изменений до болезни;
- наличие хронического тонзиллита.

Регистрация и обработка данных, характеризующих ВСП, проводилась аппаратным комплексом типа «ЭЛОКС» с использованием программы «ELOGRAPH» [17].

Статистическая и математическая обработка полученных результатов проводилась на персональном компьютере AMD Athlon II в среде Windows XP с использованием лицензионного пакета программ «Microsoft Office Word-2010», «Microsoft Office Excel-2010» и специализированного статистического лицензированного программного обеспечения SPSS Statistica версия 21 (лицензия №20130626-3). В работе использованы методы дескриптивной статистики, корреляционного анализа (в параметрическом и непараметрическом вариантах). Различия между сравниваемыми величинами, независимо от способа анализа данных, считались статистически значимыми при критическом уровне значимости  $p < 0,05$ .

Для комплексного исследования взаимосвязей различных типов данных применялось математическое моделирование. Для выявления наиболее статистически значимых факторов была использована множественная логическая регрессия, с применением пошаговых алгоритмов ее построения для различных комбинаций наборов предикторов. Этот метод получил широкое распространение в медико-биологических исследованиях по следующим причинам:

- позволяет рассчитать вероятность неблагоприятного исхода для конкретного больного по выделенному уровню регрессии;

- экспоненциальные коэффициенты регрессии имеют удобную содержательную интерпретацию — отношения шансов.

Таким образом, данная модель позволяет наглядно оценить вклад различных факторов риска в изучаемый исход.

В общем виде модель логической регрессии имеет следующий вид:

$$\ln(p/(1-p)) = b_0 + b_1 * X_1 + b_2 * X_2 \dots + b_k * X_k,$$





Вариант модели	Фактор риска	Градации фактора риска	Коэффициент регрессии, b	ОШ (95% ДИ)	P	Sc (%)	Sp (%)
1. По показателю ВСП	PNN50	ниже 10%	-0,05	0,95 (0,91–0,99)	0,029	65	58
	VLF	ниже 300мс <sup>2</sup>	0,36	1,44 (0,98–2,10)	0,061		
	Константа	-	-0,79	-	0,059		
2. По показателю ВСП, и причинным факторам	Вид инфекции	Бактериальная инфекция	0	1	-	77	77
		Вирусная	-1,84	0,16 (0,05–0,49)	0,001		
		Микст- инф	-2,95	0,05 (0,01–0,31)	0,001		
	ИН	До 200 у.е.	0	1	0,013		
		200-500 у.е.	0,10	1,10 (0,37–3,29)	0,861		
		Выше 500 у.е.	3,51	33,55 (3,18–354,26)	0,003		

**Рисунок 3. Модели прогнозирования функционирования ССС в точке разделения 0,5**  
**Figure 3. Models of predicting the cardiovascular system functioning at 0.5 demarcating point**

где p — вероятность дезадаптации;  
 b<sub>0</sub> — константа в уравнении;  
 b<sub>1</sub>-b<sub>k</sub> — коэффициенты в уравнении, или параметры модели, которые оцениваются вычислительным алгоритмом в статпакете;

X<sub>1</sub>-X<sub>k</sub> — изучаемые факторы риска, или предикторы.

Для расчета вероятности исхода конкретного пациента вычисляют промежуточную величину z:  
 z=b<sub>0</sub>+b<sub>1</sub>\*X<sub>1</sub>+b<sub>2</sub>\*X<sub>2</sub> ... + b<sub>k</sub>\*X<sub>k</sub>.

А затем вычисляют собственно вероятность, или риск:

$$p = \exp(z) / (1 + \exp(z)).$$

Для оценки прогностических возможностей полученных моделей строили и анализировали ROC-кривые, с определением площади под ней; определением чувствительности и специфичности; построением четырехпольной таблицы сопряженности (в соответствии с рекомендациями Г.П. Котельникова и А.С. Шпигеля (2012) [18].

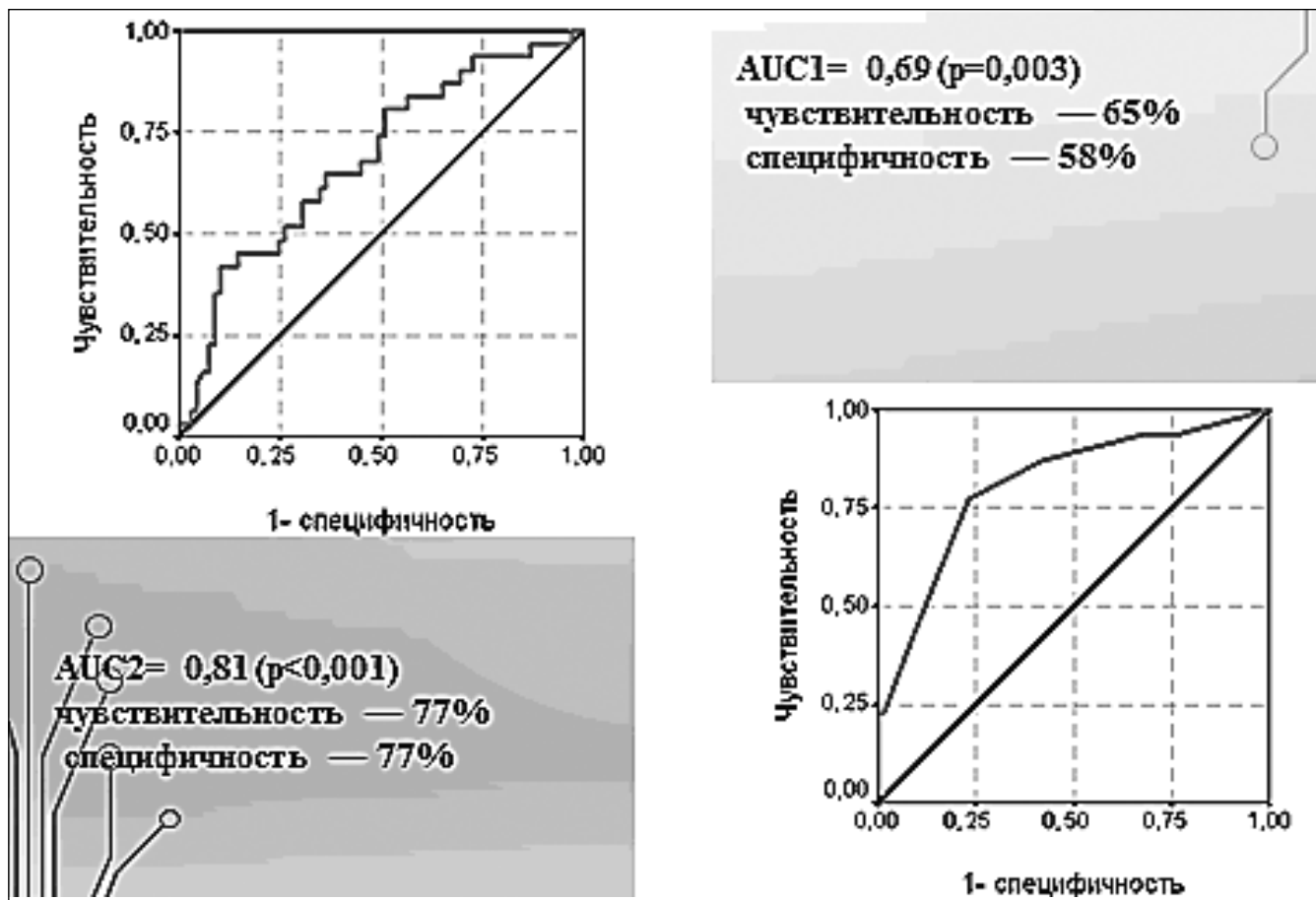
По результатам моделирования логистической регрессией в таблицах представляли коэффициенты регрессии (b), экспоненциальные коэффициенты, или отношения шансов и их доверительные интервалы (ОШ и 95% ДИ), а также достигнутый уровень значимости данного предиктора. Отношение шансов показывает, как изменяются шансы моделируемого события (odds в англоязычной литературе — p/(1-p), где p вероятность исхода) с увеличением фактора риска не единицу. При этом

значения ОШ больше единицы характеризуют повышение риска с увеличением уровня предиктора и наоборот значения ниже единицы характеризуют данный признак, как снижающий вероятность дезадаптации.

**Результаты исследования и их обсуждения**

Оценка ВСП дала нам возможность определить ИН и вид ВР. Оценка вегетативного тонуса методом variability сердечного ритма позволила выявить статистически достоверные различия между показателями ВСП у здоровых и детей с острым инфекционным процессом. Было отмечено усиление тонуса симпатической нервной системы в острый период инфекционного процесса, как компенсаторный механизм, направленный на поддержание адаптационных процессов в организме. Имеющееся напряжение регуляторных систем и преобладание активности центральных механизмов регуляции сердца (высокие ТР, ИН) при нестабильности автономного контура таят в себе опасность перенапряжения и срыва адаптационных реакций с развитием в последующем того и иного патологического процесса.

При сравнительной характеристике этих показателей у детей с разными нозологическими формами острого инфекционного заболевания было отмечено, что данные показатели не зависели от нозологической формы и оставались измененными на всем его протяжении (рис. 1).



**Рисунок 4. ROC-кривые предикторов нарушения функционирования CCC**  
**Figure 4. ROC curves of predictors of cardiovascular system functioning disorders**



**Рисунок 5. Группа риска по нарушению функционального состояния CCC**  
**Figure 5. Risk groups of cardiovascular system functioning disorders**

Анализируя сохраняющиеся изменения на ЭКГ при разных нозологических формах острого инфекционного процесса, мы отметили, что достоверно чаще они встречались у детей с острым стрептококковым тонзиллитом и были представлены: нарушениями проводимости, реполяризационными изменениями, аритмией в виде желудочковых экстрасистол; элевацией ST при тахикардии, сохраняющейся тахикардией после лихорадочного периода (рис. 2).

Чтобы выявить достоверно значимые факторы риска нарушения функционирования CCC, мы использовали модель множественной логистической регрессии. Данная модель позволила оценить вклад различных факторов риска в изучаемый исход.

Для оценки прогностических возможностей полученных моделей строили ROC-кривые.

При определении прогностической ценности функции сердечно-сосудистой системы наибольшую чувствительность и специфичность имели показатели ВСП и этиологический фактор (рис. 3, 4).

Использование моделей множественной логистической регрессии и оценка прогностических возможностей с помощью ROC-анализа позволили выделить наиболее значимые факторы для прогнозирования нарушения функционального состояния CCC у детей с синдромом тонзиллита и сформировать группу риска (рис. 5).

Проведенная нами оценка состояния функциональных возможностей CCC у детей с синдромом



тонзиллита при острых инфекционных заболеваниях позволила не только прогнозировать их недостаточность, сформировать группу риска, но и предложить алгоритм наблюдения за данной категорией детей. Учитывая сохраняющиеся изменения на ЭКГ в сочетании с измененным ИН, нарушенным энергодефицитным состоянием у детей после острого периода заболевания, следует рекомендовать:

- повторное проведение электрокардиографии через 10-14 дней;
- по показаниям — ЭХО-КГ, консультацию кардиолога.

Полученные данные обосновывают необходимость динамической оценки variability сердечного ритма и данных электрокардиографии у детей с синдромом тонзиллита при острых респираторных заболеваниях.

#### ЛИТЕРАТУРА.

1. Василенко В.Х. Приобретенные пороки сердца. — Киев: Здоров'я, 1972. — 304 с.
2. Скородумова Н.П. Специфика инфекционного поражения сердца у детей (в помощь педиатру, детскому кардиологу и семейному врачу) // ЗР. — 2012. — №8 (43).
3. Самсон А.А., Кишкурно Е.П. Поражение сердечно-сосудистой системы при инфекционных заболеваниях // Медицина неотложных состояний. — 2008. — №1 (14). — С. 19-24.
4. Савченко Р.П. Системный подход к клинико-лабораторной диагностике инфекционного эндокардита // Лабораторная диагностика. — 2001. — №6. — С. 44-47.
5. Stanford T. et al. Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Group A Streptococcal Pharyngitis: 2012 Update by the Infectious Diseases Society of America // Clinical Infectious Diseases Advance Access published. — 2012. — September (9).

6. Попова Н.Г., Гевондян С.В. Влияние хламидийной инфекции на состояние сердечно-сосудистой системы новорожденных детей // Дальневосточный медицинский журнал. — 2011. — №1.

7. Толстикова Т.В., Брегель Л.В., Киклевич В.Т., Субботин В.М. Кардиальные осложнения при инфекционном мононуклеозе у детей // Сиб. мед. журн. (Иркутск). — 2010. — №5.

8. Юшук Н.Д., Филиппов П.Г. и др. Поражение сердечно-сосудистой системы при инфекционных болезнях // Сердце. — 2010. — Т. 2, №6. — С. 280-284.

9. Рябыкина Г.В., Соболев А.В. Мониторинг ЭКГ с анализом variability ритма сердца. — М.: Медпрактика, 2005. — 222 с.

10. Laposa C., Squeglia G.A., Sestito A. et al. Predictors of impaired heart rate variability and clinical outcome in patients with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty // J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown). — 2008. — Vol. 9, №1. — P. 76-80.

11. Голученко О.А., Осочук С.С. Повышенное содержание кортизола у часто болеющих детей как фактор, увеличивающий восприимчивость к острым респираторным инфекциям // Клиническая лабораторная диагностика. — №12. — 2010. — С. 14-16.

12. Железникова Г.Ф. и соавт. Роль кортизола, пролактина и гормона роста в регуляции иммунного статуса детей, переносящих острые респираторно-вирусные инфекции // Педиатрия. — 2001. — №1.

13. Самарин Д.В. Глюкокортикоиды // Therapia. — 2009. — №1 (33). — С. 28-31.

14. Ricardo A., Pinto T. et al. Helper 1/T Helper 2 Cytokine Imbalance in Respiratory Syncytial Virus Infection Is Associated With Increased Endogenous Plasma Cortisol // PEDIATRICS. — May 2006. — Vol. 117, №5.

15. Плахотникова С.В., Санталова Г.В., Гасилина Е.С. Характеристика адаптационных возможностей у детей с тонзиллитом при острых инфекционных заболеваниях // Science&Innovatios in Medicine. — 2019. — Vol. 4 (1).

16. Плахотникова С.В., Санталова С.В., Гасилина Е.С., Горбунова А.В. Изменения сердечно-сосудистой системы у детей с синдромом ангины различной этиологии //10 Всероссийский конгресс «Детская кардиология 2018». — Москва, 2018. — С. 126-127.

# WWW.PMARCHIVE.RU

## САЙТ ЖУРНАЛА «ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА»

УДК 616.126-002:616.98

**С.В. ХАЛИУЛЛИНА<sup>1</sup>, В.А. АНОХИН<sup>1</sup>, Ю.С. СОЛУЯНОВА<sup>2</sup>, К.Р. ХАЛИУЛЛИНА<sup>1</sup>, Г.В. ГАЛИНА<sup>1</sup>,  
Х.С. ХАЕРТЫНОВ<sup>1</sup>, Т.А. АГЛЯМОВА<sup>3</sup>**<sup>1</sup>Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Казань<sup>2</sup>Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИД и ИЗ, г. Казань<sup>3</sup>Набережно-Челнинская инфекционная больница, г. Набережные Челны

## Инфекционный эндокардит у ВИЧ-инфицированных потребителей инъекционных наркотиков

**Контактная информация:****Халиуллина Светлана Викторовна** — доктор медицинских наук, доцент кафедры детских инфекций**Адрес:** 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49, **тел.** (843) 267-80-06, **e-mail:** svekhal@mail.ru

**Цель исследования** — оценить этиологические и клинические особенности инфекционных эндокардитов (ИЭ) у ВИЧ-инфицированных потребителей инъекционных наркотиков (ПИН) для своевременной диагностики и адекватного лечения.

**Материал и методы.** Проанализированы медицинские карты 26 ВИЧ-инфицированных ПИН, госпитализированных в инфекционный стационар с диагнозом ИЭ с января по декабрь 2016 года. Анамнез заболевания отслеживали до настоящего времени. Средний возраст пациентов составил 35,9; 95% ДИ 26,2-45,6 лет, стаж ВИЧ-инфекции — 10,3; 95% ДИ 0,6-20 года. 2Б стадию ВИЧ-инфекции диагностировали у одного больного, латентную (3) стадию — у 5, 4А — у 11, 4Б — у 8 и 4В — у одного пациента. Дизайн исследования — наблюдательное ретроспективное.

**Результаты.** Подострое течение ИЭ регистрировали у 22 больных, острое — у трех, рецидивирующее — у одного. Жалобы на повышение температуры, слабость, отсутствие аппетита и другие признаки интоксикации при поступлении предъявляли 89-100% больных. Дыхательную недостаточность регистрировали у 40% обследованных, лимфаденопатию — у 45%, гепатоспленомегалию — у 96%, малые критерии Duke — у 18%. У 8 пациентов ИЭ протекал изолированно, у 14 — как один из очагов септического процесса. Изолированное поражение трикуспидального клапана у ПИН диагностировали у 15 больных, митрального — у 5, трикуспидального и аортального — у 4. *S. aureus* выделили из крови 84,6% обследованных. По одному случаю — *S. albicans* и *S. epidermidis*. Для лечения ИЭ у ПИН обычно использовали цефалоспорины 3 поколения, карбапенемы, фторхинолоны и ванкомицин. Летальность составила 11,5%.

**Заключение.** ИЭ у ВИЧ-инфицированных ПИН в большинстве случаев протекает с поражением правых отделов сердца, обусловлен он *S. aureus* и сочетается с тяжелой полисегментарной пневмонией. Специфических клинических маркеров ИЭ у этой группы пациентов выявлено не было, а лихорадка являлась самой распространенной жалобой.

**Ключевые слова:** инфекционный эндокардит, потребители инъекционных наркотиков, ВИЧ-инфекция, взрослые.

(Для цитирования: Халиуллина С.В., Анохин В.А., Солуянова Ю.С., Халиуллина К.Р., Галина Г.В., Хаертынов Х.С., Агьямова Т.А. Инфекционный эндокардит у ВИЧ-инфицированных потребителей инъекционных наркотиков. Практическая медицина. 2020. Том 18, № 1, С. 88-92)

DOI: 10.32000/2072-1757-2020-1-88-92

**S.V. KHALIULLINA<sup>1</sup>, V.A. ANOKHIN<sup>1</sup>, Yu.S. SOLUYANOVA<sup>2</sup>, K.R. KHALIULLINA<sup>1</sup>, G.V. GALINA<sup>1</sup>,  
Kh.S. KHAYERTYNOV<sup>1</sup>, T.A. AGLYAMOVA<sup>3</sup>**<sup>1</sup>Kazan State Medical University, Kazan<sup>2</sup>Republic Center for the Prevention and Control of AIDS and ID, Kazan<sup>3</sup>Naberezhnye Chelny Infectious Hospital, Naberezhnye Chelny

## Infective endocarditis in HIV-infected intravenous drug users

**Contact:****Khaliullina S.V.** — MD, Associate Professor of the Department of Pediatric Infections**Address:** 49 Butlerov Str., Kazan, Russian Federation, 420012, **tel.** (843) 267-80-06, **e-mail:** svekhal@mail.ru

**Objective** — to evaluate etiological and clinical features of infectious endocarditis (IE) in HIV-infected intravenous drug users (IDUs) for timely diagnosis and adequate treatment.



**Material and methods.** We analyzed medical records of 26 HIV-infected IDUs hospitalized in the Infectious Diseases Hospital with a diagnosis of IE from January to December 2016. The disease history has been monitored to date. The average age of the patients was 35.9 y.o.; 95% CI 26.2-45.6 years, duration of HIV infection — 10.3 years; 95% CI 0.6-20 years. The 2B stage of HIV infection was diagnosed in one patient, the latent (3) stage in 5, 4A in 11, 4B in 8 and 4B in one patient. The study design is observational retrospective.

**Results.** A subacute course of IE was recorded in 22 patients, acute in three, recurring in one patient. 89-100% of patients complained of fever, weakness, lack of appetite and other signs of intoxication upon admission. Respiratory failure was recorded in 40% of patients, lymphadenopathy — in 45%, hepatosplenomegaly — in 96%, and small Duke criteria — in 18%. In 8 patients, IE proceeded in isolation, in 14 — as one of the foci of septic process. Isolated lesions of the tricuspid valve in IDUs were diagnosed in 15 patients, mitral in 5, tricuspid and aortic in 4. *S. aureus* was identified in the blood of 84.6% of the examined. In one case, *C. albicans* and *S. epidermidis* were identified. Cephalosporins of generation 3, carbapenems, fluoroquinolones and vancomycin were usually used to treat IE in IDUs. Mortality was 11.5%.

**Conclusion.** IE in HIV-infected IDUs in most cases occurs with damages of the right sections of heart, due to *S. aureus* and is combined with severe polysegmental pneumonia. There were no specific clinical markers of IE in this group of patients, and fever was the most common complaint.

**Key words:** infective endocarditis, intravenous drug users, HIV Infection, adults.

(For citation: Khaliullina S.V., Anokhin V.A., Soluyanov Yu.S., Khaliullina K.R., Galina G.V., Khayertynov Kh.S., Aglyamova T.A. Infective endocarditis in HIV-infected intravenous drug users. Practical medicine. 2020. Vol. 18, №1, P. 88-92)

Употребление инъекционных наркотиков — признанный фактор риска развития инфекционного эндокардита (ИЭ) [1-7]. Известно, что частота его регистрации у потребителей инъекционных наркотиков (ПИН) в семь раз выше, чем у пациентов с протезированными клапанами и ревматическими пороками сердца, а при использовании нестерильных шприцев этот показатель выше более чем в 30 раз [1, 5]. В когорте ПИН заболеваемость ИЭ составляет, в среднем, 2-5% в год [8]. Это объясняется целым рядом моментов: вводимый наркотик может содержать твердые частицы, способные напрямую повредить сердечные клапаны; вещества, входящие в его состав, вызывают спазм сосудов и повреждают ткани сердца; нередко развивающаяся легочная гипертензия формирует турбулентный кровоток в зоне трикуспидального клапана, повреждая эндотелий и, обладая свойствами прокоагулянтов, способствует формированию тромба; контаминация игл используемых шприцев обеспечивает занос микробов непосредственно в кровеносное русло и т.д. [1, 3]. Более того, наличие иммунодефицитного состояния в подобных случаях явно усугубляет складывающуюся ситуацию. Очевидно, что общность эпидемиологии т.н. «гемоконтактных инфекций» (к которым относится и ВИЧ-инфекция), напрямую отражается на показателях инцидентности ИЭ [5, 8]. Это положение актуально для Российской Федерации, поскольку именно инъекционные наркоманы до последнего времени составляли «ядро» эпидемии ВИЧ-инфекции [9].

Все это и определяет необходимость оценки современных клиничко-этиологических особенностей ИЭ для своевременного распознавания, диагностики и адекватного лечения.

### Пациенты и методы

Проведен анализ медицинских карт стационарного больного (форма 003/у) 26 ВИЧ-инфицированных пациентов, госпитализированных в ГАУЗ «Набережно-Челнинская инфекционная больница» с диагнозом ИЭ с января по декабрь 2016 года. Катмнез заболевания отслеживали до настоящего времени. Все пациенты — потребители инъекционных наркотиков. Диагноз ИЭ ставили на основании

типичной клинической симптоматики и наличия двух основных диагностических модифицированных критериев Duke: положительных результатов бактериологического исследования крови, данным эхокардиографии (вегетации, абсцессы, псевдоаневризмы и т.д.).

Средний возраст пациентов на момент госпитализации составил 35,9; 95% ДИ 26,2-45,6 лет. Мужчин среди них было 73%; 95% ДИ 55,9-90,1. Длительность ВИЧ-инфекции (стаж заболевания) на момент развития ИЭ составила в среднем 10,3; 95% ДИ 0,6-20 года. 2Б стадию ВИЧ-инфекции диагностировали у одного больного, латентную (3) стадию — у 5, 4А — у 11, 4Б — у 8 и 4В — у одного пациента. Хронический вирусный гепатит С выявили у 88,5%; 95% ДИ 76,3-100,7 обследованных, в сочетании с гепатитом В — у 11,5%; 95% ДИ 0,1-22,9, герпесвирусные инфекции — у 40%; 95% ДИ 21,7-58,3, кандидоз (локализованная инфекция слизистой ротовой полости) — у 61%; 95% ДИ 42,3-79,7, туберкулез (костей и легких) — у 19,2%; 95% ДИ 4,1-34,3. В-клеточную лимфому, хронический вирусный гепатит В, цирроз печени, симптоматическую эпилепсию диагностировали по одному случаю. Одна пациентка была беременна на сроке 32 недели.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета программ STATISTICA 8. В случае нормального распределения данных рассчитывали среднюю и 95% доверительный интервал (ДИ), при распределении, отличающимся от нормального, — медиану и 25-75% межквартильный размах (МКР). Качественные показатели описывали с использованием доли и 95% ДИ. Дизайн исследования — обсервационное ретроспективное.

### Результаты

В большинстве случаев больные поступали с жалобами на подъем температуры, слабость, признаки интоксикации. Как отдельные симптомы, так и их сочетания регистрировали у 89-100% больных. При оценке малых критериев Duke выявили: лихорадку выше 38°C — у 75%; 95% ДИ 58,4-91,6 обследованных, сосудистые феномены (симптом

Лукина, геморрагическую сыпь) — у 7-18%. Вместе с основными жалобами регистрировали признаки дыхательной недостаточности (40%; 95% ДИ 21,2-58,8), лимфаденопатию (45%; 95% ДИ 25,9-64,1), гепатолиенальный синдром (96%; 95% ДИ 86,7-103,3). Пневмонии, в большинстве случаев, имели двухсторонний характер (у 6 пациентов из 8), у двоих — очаговые изменения выявили слева. В трех случаях пневмонии осложнились развитием плеврита, в одном — абсцессом легкого. Рентгенологическую картину, указывающую на туберкулез легких, наблюдали у 4 пациентов. У одного из них выявили туберкулезный плеврит с выпотом около 700 мл (фибриноторакс). Еще у одного больного на основании рентгенологической картины легких был заподозрен легочной аспергиллез. Неврологические расстройства в виде энцефалопатии, дезориентации в пространстве, поражения черепно-мозговых нервов имели 28%; 95% ДИ 10,8-45,2 пациентов. У троих выявили менингеальные симптомы (ригидность затылочных мышц), по одному случаю: острый психоз в дебюте комы и генерализованные судорожные припадки на фоне лихорадки (39,8°C). На боли в суставах жаловались 30%; 95% ДИ 12,4-42,6 госпитализированных. Сыпь наблюдали у шестерых: пятнисто-папулезную распространенную у двух, розеолезно-папулезную на дистальных фалангах кистей и стоп — у одного, мелкоточечную по всему телу и только на груди (по одному случаю), диссеминированную везикулезную — у одного.

Подострое течение ИЭ регистрировали у 22 больных (84,6%; 95% ДИ 70,8-98,4%). У 8 из них, ИЭ протекал изолированно, без других очагов бактериальной инфекции, у 14 — рассматривался как очаг септического процесса и сочетался с внебольничной пневмонией (у 9 — двухсторонней, у одного — левосторонней). Два пациента переносили подострый ИЭ в сочетании с пневмонией и менингитом, один — с менингоэнцефалитом. У одной пациентки 35 лет, с неуточненным стажем ВИЧ-инфекции (СПИД стадия 4А), ИЭ протекал одновременно с левосторонней пневмонией, остеомиелитом 2-5 ребер, абсцессом передней стенки грудной клетки. Острое течение ИЭ наблюдали у 3 пациентов. У двоих из этой группы — как один из очагов сепсиса (в сочетании с двухсторонней пневмонией). У одного пациента 33 лет, со стажем ВИЧ-инфекции 16 лет (СПИД стадия 4Б) было диагностировано рецидивирующее течение ИЭ. У 5 пациентов дополнительно к диагнозу был выставлен «септический шок».

Признаки хронической сердечной недостаточности регистрировали у 7 больных: у 5 — ХСН I стадии, у 2 — IIА. Практически все пациенты демонстрировали склонность к гипотонии. Средние цифры артериального давления соответствовали 110/70 мм рт. ст. (медиана систолического давления 110, МКР 100-115, диастолического 70, МКР 60-80). Медиана частоты сердечных сокращений составляла 90, МКР 82-105 ударов в минуту. Увеличение размеров печени наблюдали у 22 пациентов (84,6%; 95% ДИ 70,8-98,4). Расценивать гепатомегалию как признак недостаточности правых отделов сердца у наших больных не имело смысла, поскольку почти все они страдали хроническими вирусными гепатитами.

Лишь у трех пациентов основной причиной госпитализации на начальном этапе была дыхательная недостаточность. Медиана частоты дыхания 20,

МКР 18-22 в минуту. Среднее значение насыщения крови кислородом (сатурация) — 95,4%; 95% ДИ 87,2-103,6.

Изолированное поражение трикуспидального клапана у ПИН ожидаемо диагностировали чаще всего — у 15 (57,7%; 95% ДИ 38,8-76,6) больных. Реже эхокардиография (ЭхоКГ) выявляла недостаточность одного митрального клапана (5 обследованных), сочетанное поражение митрального и трикуспидального клапанов (2), митрального, трикуспидального и аортального — у 4 пациентов. Вегетации на клапанах сердца, по данным ЭхоКГ, были выявлены у 7 пациентов, у двух — с угрозой отрыва. Регургитацию различной степени диагностировали у 15 больных, из них тяжелой — у 5. У одного пациента в месте прикрепления вегетаций сформировался абсцесс и ему потребовалось хирургическое лечение.

Лейкопению в общем анализе крови при поступлении регистрировали у 4 обследованных, лейкоцитоз — у 13; относительные нейтропению — у 1 больного, нейтрофилез — у 24; лимфопению — у 23, лимфоцитоза не было ни у одного пациента. Уровень гемоглобина ниже 110 г/л выявили у 16 больных, из них ниже 80 г/л — у 2; тромбоцитов ниже 150 на 10<sup>9</sup>/л — у 14, из них ниже 50 — у 5 человек. Ускоренной (более 20 мм/ч) СОЭ была у 25 пациентов.

Протромбиновый индекс ниже 70% наблюдали у одного больного, наличие синдрома цитолиза (высокий уровень АЛТ/АСТ) — у 11, умеренно повышенный уровень мочевины — у 10. У одной пациентки уровень мочевины при поступлении был 89,1 ммоль/л, она умерла через 6 часов.

*S. aureus* выделители из крови 84,6%; 95% ДИ 70,8-98,4 обследованных. По одному случаю — *S. albicans* и *S. epidermidis*. У 2-х больных определить этиологию ИЭ не удалось.

Вирусная нагрузка была высокой (более 50000 копий/мл) у 11 пациентов, низкой (менее 10000 копий/мл) — у 6, не определялась как таковая — у 8. Уровень CD4-клеток более 500 кл/мкл выявили у 6 обследованных, от 200 до 500 в мкл — у 4, менее 200 — у 16. Высокоактивную антиретровирусную терапию (ВААРТ) на момент развития ИЭ получали 2 пациента.

Для лечения ИЭ у ПИН обычно использовали цефалоспорины 3 поколения, карбапенемы, фторхинолоны и ванкомицин. Сочетание 2-х антибиотиков было эффективным у 34,6%; 95% ДИ 16,4-52,8 пациентов, остальные нуждались в трех и более. Медиана продолжительности пребывания больного в стационаре составила 21,5 дней МКР 14-33. 21 (80,8%; 95% ДИ 65,7-95,9) пациент был выписан из стационара с улучшением, два были переведены в хирургический стационар.

Летальный исход, совпавший по времени с развитием ИЭ был зарегистрирован у трех больных со стажем ВИЧ-инфекции 16, 17 и 18 лет, 4А и 4Б стадии СПИД. У всех — ИЭ был обусловлен золотистым стафилококком и протекал как один из очагов тяжелого сепсиса. Никто из них ВААРТ не получал. Два пациента умерли в течение суток от момента поступления в стационар, один — через 54 дня. У одного умершего уровень CD4-лимфоцитов определялся как 823 кл/мкл, вирусной нагрузки — 16000 копий/мл, у другого — 267 кл/мкл и 2300000 копий/мл соответственно. У одной пациентки 36 лет, поступавшей с клиникой септического шока и умершей через 6 часов, забрать кровь на эти ис-

следования не успели. У двух погибших было сочетанное поражение клапанов, у одной — недостаточность митрального.

Катамнез наблюдаемых 23 больных выявил, что на протяжении последующих двух лет умерли 9 человек, начали получать ВААРТ — 9, не получают — пятеро. У одного пациента с низким уровнем CD4-клеток (76 кл/мкл) и высокой вирусной нагрузкой 520000 копий/мл, не получающего этиотропную терапию, в 2019 году был повторно диагностирован ИЭ.

### Обсуждение и выводы

По данным литературы [1], ИЭ у потребителей инъекционных наркотиков чаще всего приводит к поражению трикуспидального клапана (46-78% случаев), реже митрального (в 24-32%) и аортального (в 8-19%). В нашем исследовании ситуация была схожей. Чаще всего ЭхоКГ у ВИЧ-инфицированных ПИН с ИЭ, демонстрировала поражение правых отделов сердца. Основным возбудителем инфекционных эндокардитов у ПИН ожидаемо был *S. aureus*. Интересно, что, по данным литературы, у ВИЧ-позитивных ПИН при развитии ИЭ статистически чаще выявляют поражение правых отделов сердца, вызванное *S. aureus*, чем у ВИЧ-негативных наркоманов [8].

Наличие лихорадки — один из базовых ранних симптомов ИЭ в том числе и у ВИЧ-инфицированных ПИН. Ее регистрировали у большинства больных в нашем исследовании. Отсутствие аппетита, похудание, артралгии, характерные как для ИЭ, так и для ВИЧ-инфекции также были частыми жалобами. К сожалению, схожесть симптоматики этих тяжелых заболеваний в начальный период определяет трудности диагностического поиска. Но врачи, работающие с группой ВИЧ-инфицированных ПИН, хорошо осведомлены о высоком риске развития у них ИЭ. Периферические проявления ИЭ (пятна Лукина, геморрагическая сыпь на конечностях) в нашем исследовании регистрировались лишь у каждого 5-6-го пациента. Указаний на наличие пятен Джейнуэя, Рота, узелков Ослера в медицинских картах больных не было.

Признаки сердечной недостаточности с преобладанием поражения преимущественно правых отделов, были выявлены у 7 больных. В литературе [1], как частые осложнения ИЭ у ПИН, описывают инфаркты легкого, абсцессы, пневмоторакс с гнойным выпотом в легких вследствие септической тромбоземболии легочной артерии. У наблюдаемых нами пациентов эти осложнения развивались в единичных случаях — у 3-х больных. У одного больного был диагностирован разрыв хорд передней створки трикуспидального клапана.

Одной из особенностей ИЭ у ПИН является его сочетание с тяжелыми поражениями легких. Описаны множественные случаи госпитализаций таких пациентов с диагнозом «пневмония» [5, 7]. Это связано с частым отсутствием сердечных аускультативных шумов при поражении трикуспидального клапана, наличием одышки, кашля. Наши пациенты по тяжести состояния поступали сразу в реанимационное отделение, что расширяло диагностические возможности. Тяжелые поражения легких, чаще в виде двухсторонней пневмонии, наблюдали в нашем исследовании примерно в половине случаев.

Гепатоспленомегалия не могла помочь в ранней диагностике правосторонних ИЭ, поскольку почти

все пациенты были больны хроническим гепатитом, что характерно для ПИН.

Изменения в общем анализе крови в целом не отличались от таковых при ИЭ у пациентов, не употребляющих инъекционные наркотики. У половины больных были выявлены лейкоцитоз, анемия и тромбоцитопения. Практически у всех обследованных регистрировали относительные нейтрофилез и лимфопению. Ускоренную СОЭ регистрировали у 25 из 26 обследованных.

Эффективность терапии, в т.ч. антибактериальной, определяется ранним назначением, достаточной продолжительностью лечения и правильным выбором антибактериального препарата. У ПИН основным возбудителем ИЭ признан *S. aureus*, в сочетании с ВИЧ-инфекцией, речь, как правило, идет о MRSA. Именно это должно определять выбор стартовой антибактериальной терапии. Зарубежные эксперты наиболее удачным сочетанием антибактериальных препаратов у ПИН с ИЭ считают ампициллин и клоксациллин с гентамицином или ванкомицин с гентамицином (у пациентов с аллергией на пенициллин) [1]. У наших больных эффективными оказались карбапенемы, фторхинолоны и ванкомицин. Один препарат не получал ни один пациент, около трети — два антибиотика, остальные сочетание 3-х и более. При положительной динамике в ответ на этиотропную терапию, продолжительность курса должна быть не меньше 2-х недель. При значительных размерах вегетаций, признаках септической эмболии, сочетанного поражения нескольких клапанов, наличии тяжелой иммуносупрессии (уровень CD4-клеток меньше 200 кл/мкл) курс должен составлять 4-6 недель.

По данным литературы, летальность при ИЭ у ПИН составляет в среднем 5-10% [3, 8], у пациентов с ВИЧ — 12,5% [2]. Известно, что при ИЭ с поражением правых отделов сердца прогноз в целом более благоприятный. Смертность среди таких пациентов не превышает 5% [8]. Левосторонние ИЭ протекают тяжелее, а прогноз при них более серьезный, показатель смертности — 20-30% [8]. Смертность между ВИЧ-инфицированными или не ВИЧ-инфицированными ПИН с ИЭ одинакова. Все зависит от выраженности иммуносупрессии. К неблагоприятным прогностическим факторам относят снижение CD4-клеток ниже 200 кл/мкл. В нашем исследовании смертность составила 11,5% и количество CD4-лимфоцитов у обследованных было выше 200 в мкл.

Таким образом, результаты нашего исследования показали, что ИЭ у ВИЧ-инфицированных ПИН в подавляющем большинстве случаев протекает с поражением правых отделов сердца, обусловлен он *S. aureus* и сочетается с тяжелой полисегментарной пневмонией. Специфических клинических маркеров ИЭ у этой группы пациентов выявлено не было, а лихорадка являлась самой распространенной жалобой. Полученные данные совпадают с опубликованными ранее. Эти особенности необходимо учитывать в рамках ранней диагностики и назначения стартовой антибактериальной терапии.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Ruchika M. Right-Sided Infective Endocarditis Secondary to Intravenous Drug Abuse [Электронный ресурс] // Intech. Open. — 2018. — doi: 10.5772/intechopen.84319
2. Cecchi E., Imazio M., Tidu M. et al. Infective endocarditis in drug addicts: role of HIV infection and the diagnostic accuracy of Duke criteria // J. Cardiovasc. Med. — 2007. — Vol. 8 (3). — P. 169-75.
3. Mėlinytė K., Savickaitė J., Rekienė D.E. et al. In Infective endocarditis in an HIV-infected intravenous drug user // Revista

Portuguesa de Cardiologia. — 2015. — Vol. 34 (10). — P. 619.e1-619.e5. doi: 10.1016/j.repc.2015.03.016

4. Menafrá G., Pingitore A., Gurgó A. et al. Recurrent infective endocarditis in a drug addict // Clin. Case Rep Rev. — 2018. — Vol. 4 (4). — P. 1-3. doi: 10.15761/CCRR.1000409

5. Демко И.В., Пелиновская Л.И., Манхаева М.В. и др. Особенности течения инфекционного эндокардита у инъекционных наркоманов // Российский кардиологический журнал. — 2019. — Т. 24, №6. — С. 97-102.

6. Гусманов Д.С. Инфекционный эндокардит у инъекционных наркоманов // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. — 2013. — Т. 14, №1. — С. 18-25.

7. Пономарева Е.Ю., Рощина А.А., Ребров А.П. Особенности течения инфекционного эндокардита на фоне ВИЧ/СПИДА у инъекционных наркоманов // Клиницист. — 2011. — №3. — С. 19-22.

8. Miró J.M., del Río A., Mestres C.A. Infective endocarditis in intravenous drug abusers and HIV-1 infected patients // Infect. Dis. Clin. North Am. — 2002. — Vol. 16 (2). — P. 273-295.

9. Антипова А.В., Емельянов В.В., Жильцова А.В. и др. Анализ распространенности ВИЧ-инфекции в России // Научный альманах. — 2019. — Т. 12, №62. — С. 87-89.

10. Losa J.E., Miro J.M., Del Rio A. et al. Infective endocarditis not related to intravenous drug abuse in HIV-1-infected patients: report of eight cases and review of the literature // Clin. Microbiol. Infect. — 2003. — Vol. 9 (1). — P. 45-54.

**ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС ЖУРНАЛА  
«ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА»  
В КАТАЛОГЕ «ПРЕССА РОССИИ»  
АГЕНСТВА «КНИГА-СЕРВИС» 37140**



УДК 616.12-008.331.1

**А.В. ДУБОВАЯ<sup>1</sup>, Ю.В. НАУМЕНКО<sup>1,2</sup>**<sup>1</sup>Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького, г. Донецк<sup>2</sup>Институт неотложной и восстановительной хирургии имени В.К. Гусака, г. Донецк

## Оценка эффективности колекальциферола при комплексном лечении эссенциальной артериальной гипертензии у детей

**Контактная информация:****Дубовая Анна Валериевна** — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики педиатрии**Адрес:** 283003, г. Донецк, проспект Ильича д. 16, **тел.** +3-807-139-897-85, **e-mail:** dubovaya\_anna@mail.ru

**Резюме.** В статье представлены результаты оценки эффективности применения водного раствора витамина D3 в комплексном лечении детей с эссенциальной артериальной гипертензией. Витамин D3 назначался ежедневно однократно энтерально в виде водного раствора колекальциферола в течение 3 месяцев в дозе 1500 МЕ при исходном снижении уровня 25(OH)D в плазме крови. Доказан положительный эффект препарата, заключающийся в восстановлении нормального содержания 25(OH)D в плазме крови и снижении систолического артериального давления.

**Ключевые слова:** подростки, недостаточность витамина D, эссенциальная артериальная гипертензия.

(Для цитирования: Дубовая А.В., Науменко Ю.В. Оценка эффективности колекальциферола при комплексном лечении эссенциальной артериальной гипертензии у детей. Практическая медицина. 2020. Том 18, № 1, С. 93-97)  
DOI: 10.32000/2072-1757-2020-1-93-97

**A.V. DUBOVAYA<sup>1</sup>, Yu.V. NAUMENKO<sup>1,2</sup>**<sup>1</sup>M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk<sup>2</sup>V.K. Gusak Institute of Urgent and Regenerative Surgery, Donetsk

## Evaluation of cholecalciferol effectiveness in the complex treatment of essential arterial hypertension in children

**Contact:****Dubovaya A.V.** — MD, Professor of the Department of Propaedeutics in Pediatrics**Address:** 16 Ilyich Avenue, 283003, Donetsk, Ukraine, **tel.** +3807-139-897-85, **e-mail:** dubovaya\_anna@mail.ru

**The article presents the results of evaluating the effectiveness of vitamin D3 aqueous solution in the complex treatment of children with essential arterial hypertension. Vitamin D3 was administered enterally as an aqueous solution of cholecalciferol for 3 months once every day in the dose of 1500 IU under the initial decrease of 25(OH)D level in blood plasma. The positive effect of the drug was proved, which consists in restoring the normal content of 25 (OH)D in blood plasma and reducing systolic blood pressure.**

**Key words:** adolescents, vitamin D deficiency; essential arterial hypertension.

(For citation: Dubovaya A.V., Naumenko Yu.V. Evaluation of cholecalciferol effectiveness in the complex treatment of essential arterial hypertension in children. Practical Medicine. 2020. Vol. 18, № 1, P. 93-97)

**Актуальность.** Высокая распространенность, дебют в детском и подростковом возрасте, большая частота осложнений и сопряженные с ними исходы (ранняя нетрудоспособность, инвалидность, высокая летальность), большие расходы на лечение осложнений во всем мире — все это позволяет говорить об артериальной гипертензии (АГ) как о медико-социальной проблеме [1].

Распространенность артериальной гипертензии колеблется от 1 до 25% в зависимости от возраста и выбранных критериев [2]. На сегодняшний день доказано, что витамин D может оказывать влияние на артериальное давление (АД) с помощью нескольких механизмов (рис. 1). Наиболее важной функцией витамина D является его роль в регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы



**Рисунок 1. Механизмы развития сердечно-сосудистой патологии при дефиците витамина D (Поворознюк В.В. и соавт., 2015)**

**Figure 1. Mechanisms of cardiovascular pathology development under Vitamin D deficiency (Povoroznyuk V. V. et al., 2015)**

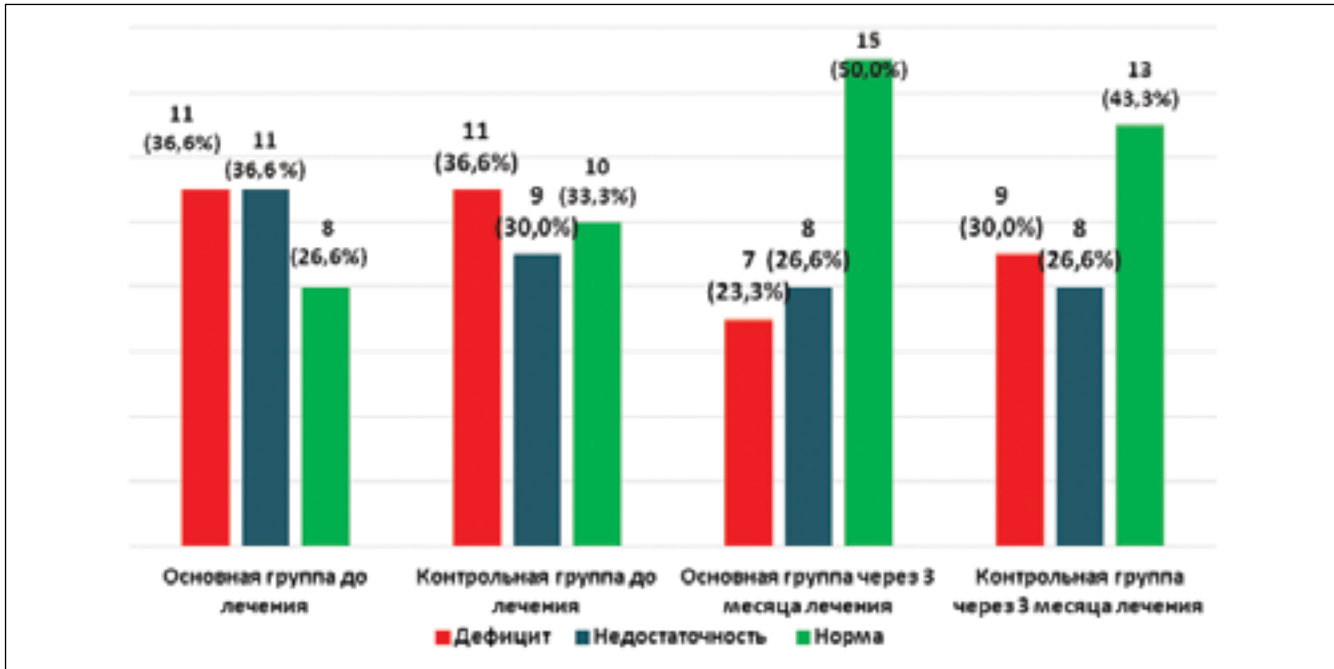
(РААС), которая обеспечивает контроль АД, электролитного и водного баланса [3]. Первым важным компонентом этой системы является ренин-протеолитический фермент, который вырабатывается юкстагломерулярными клетками в стенках артериол почечных клубочков, откуда поступает в кровь и лимфу. Ген ренина в промоторной области имеет витамин-D-чувствительный элемент, посредством которого витамин D оказывает непосредственное регулирующее воздействие на его транскрипцию и производство ренина [4]. Ренин действует на ангиотензиноген и способствует образованию ангиотензина I, который в свою очередь под воздействием ферментативных процессов превращается в активный гормон ангиотензин II. Именно ангиотензин II через соответствующие рецепторы реализует свои свойства как вазоконстриктор. Он является мощным прессорным фактором, сужая артериолы и увеличивая общее периферическое сопротивление [5]. Вазоконстрикция, которая развивается во всех тканях, включая почки, сопровождается увеличением частоты и силы сердечных сокращений. Кроме того, ангиотензин II стимулирует секрецию альдостерона клубочковой зоной надпочечника, который является наиболее важным регулятором K<sup>+</sup> и Na<sup>+</sup> баланса, посредством чего играет важную роль в контроле объема жидкости [4]. Единственным метаболитом витамина D, который используется для определения его содержания в организме человека, является 25(OH)D (кальцидиол) [6, 7]. Таким образом, содержание кальцидиола 25(OH)D как в сыворотке, так и в плазме крови является информативным показателем обеспеченности организма

витамином D [8, 9]. Данные о влиянии витамина D на уровень артериального давления у подростков разноречивы, что свидетельствует о недостаточной изученности данного вопроса.

**Цель:** оценить эффективность применения водного раствора витамина D3 в комплексном лечении детей с эссенциальной артериальной гипертензией.

**Материал и методы.** Под нашим наблюдением находились 30 детей (24 мальчика и 6 девочек) в возрасте от 13 до 17 лет с эссенциальной АГ, имевших дефицит 25(OH)D в сыворотке крови, комплекс лечения которых был дополнен водным раствором витамина D3 по 1500 МЕ/сутки в течение 3 месяцев. Контрольную группу составили 30 детей (20 мальчиков и 10 девочек) с эссенциальной АГ, получавших стандартную терапию. Критерии включения: возраст от 13 до 17 лет, диагноз первичной АГ 1 степени низкого риска, отсутствие приема гипотензивных препаратов, индекс времени (ИВ) не превышающий 50 %, отсутствие в течение последнего месяца до начала исследования острых заболеваний и приема нестероидных противовоспалительных препаратов. Количественное определение 25(OH)D в сыворотке крови у подростков проводилось иммуноферментным методом. За норму принимали значения уровня 25(OH)D 30-100 нг/мл; недостаточность — 21-29 нг/мл; дефицит — 11-20 нг/мл; выраженный дефицит — < 10 нг/мл [10].

Исследование отвечало всем этическим требованиям, предъявляемым к научным работам, на что было получено разрешение этического комитета Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького. Перед обследованием все



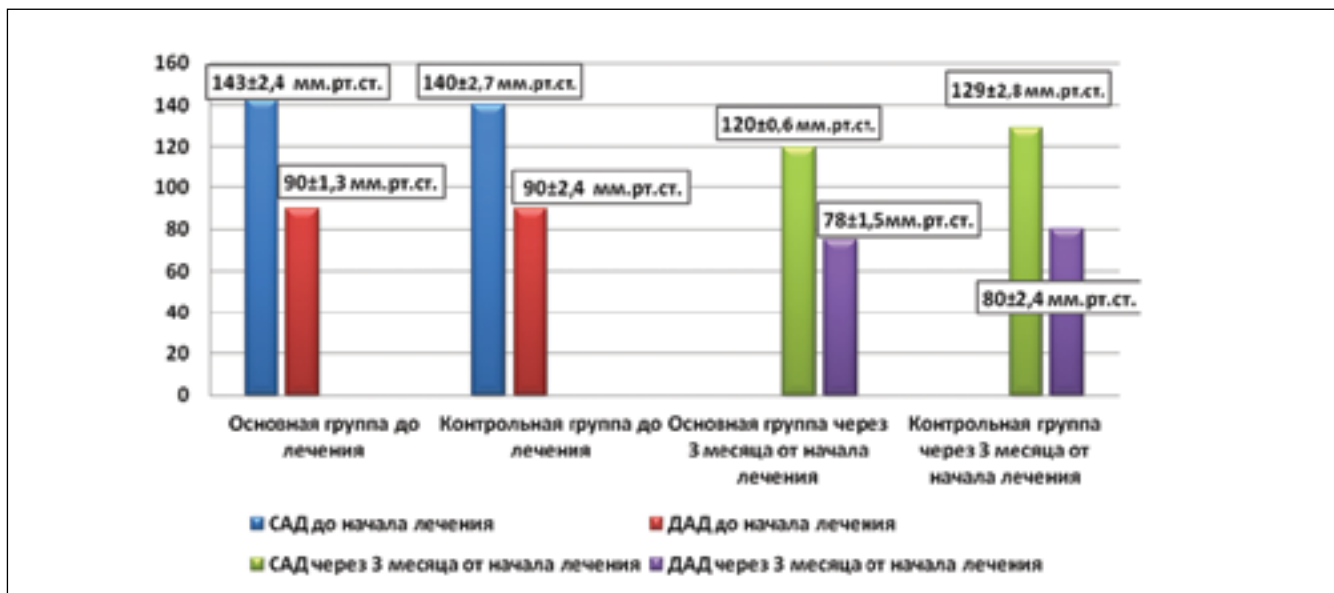
**Рисунок 2. Уровень витамина D в динамике (исходно и через 3 месяца лечения колекальциферолом)**  
**Figure 2. Vitamin D level in dynamics (initially and after 3 months of treatment with cholecalciferol)**

дети и их родители были проинформированы о характере клинического исследования, назначении препаратов и возможных побочных эффектах. Исследования проводились после получения информированного согласия на участие в них. Критериями эффективности лечения являлись: нормализация базального уровня витамина D, нормализация АД, улучшение качества жизни (КЖ). КЖ оценивали по собственной запатентованной методике (UA 49015 от 12.04.2010 г.).

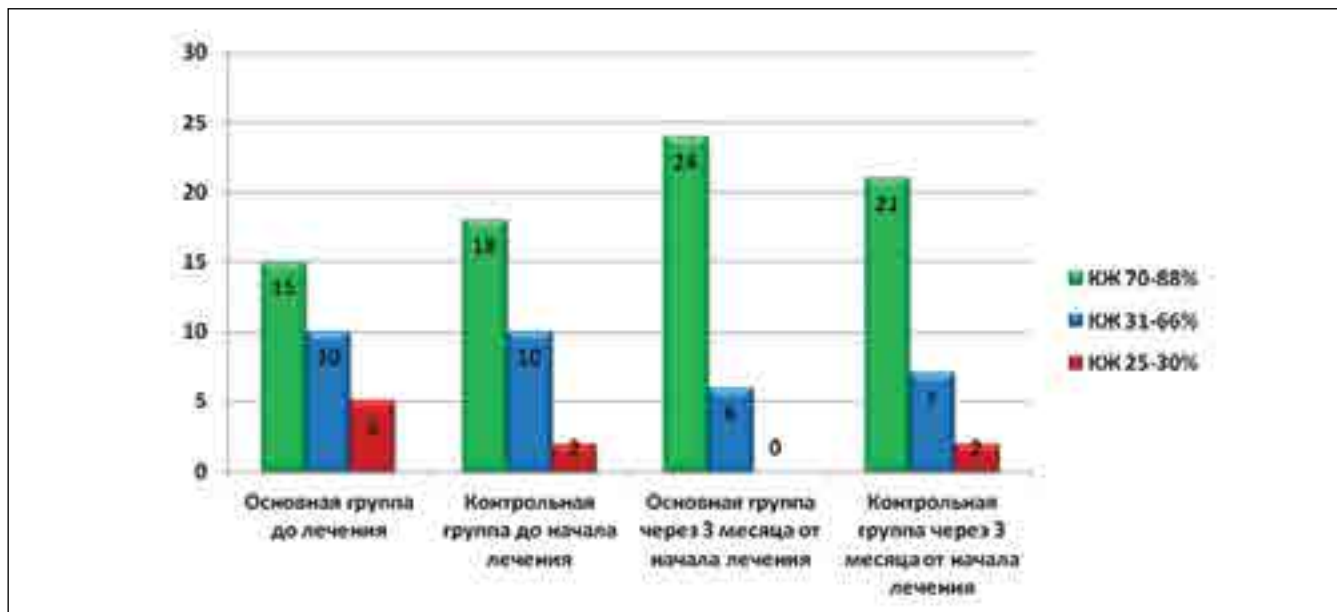
Математическая обработка данных осуществлялась методами вариационной и альтернативной статистики с использованием лицензионных

программных пакетов для статистического анализа MedStat (Лях Ю.Е., Гурьянов В.Г., 2013) [11], MedCalc v.15.1. Для проверки распределения данных на нормальность использовали критерий  $\chi^2$  и тест Шапиро-Уилка.

**Результаты.** В таблице 1 приведена динамика жалоб в основной и контрольной группах до начала лечения, через 1 и 3 месяца от начала лечения. Как следует из таблицы 1, повышение артериального давления при первичном обращении наблюдалось у всех детей основной и контрольной групп. На фоне проведенной терапии выявлено статистически значимое различие в основной и контроль-



**Рисунок 3. Динамика нормализации артериального давления под воздействием проводимой терапии**  
**Figure 3. Dynamics of arterial pressure normalization under the therapy**



**Рисунок 4. Динамика изменения качества жизни детей с эссенциальной артериальной гипертензией**

**Figure 4. Dynamics of changes in the quality of life of children with essential arterial hypertension**

ной групп (р < 0,001). Через 1 месяц от начала лечения в основной группе жалобы на повышение артериального давления сохранялись у 1 ребенка (3,33±3,3%, р < 0,001), в то время, как в контрольной группе — у 18 пациентов (51,3±8,4%, р < 0,001). В динамике через 3 месяца от начала лечения в основной группе жалоб на повышение артериального давления не было, в то время как в контрольной группе указанная жалоба сохранялась у 5 пациентов (14,3±5,9%, р < 0,05). До начала терапии жалобы на головную боль наблюдались у 27 (90±5,5%) пациентов основной группы и 30 (100,0%) детей контрольной группы. В основной группе через 1 месяц от начала лечения данная жалоба сохранялась у 3 (10,0±5,5%) пациентов, в контрольной группе — у 18 детей (51,4±8,4%, р < 0,001). Через 3 месяца от начала лечения в основной группе жалобы на головную боль сохранялись у 1 (3,33%) ребенка, что было статистически значимо реже в сравнении с контрольной группой — 6 пациентов (17,1±6,4%, р < 0,05).

У детей с эссенциальной АГ исходное содержание в сыворотке крови 25(ОН)D колебалось в широком диапазоне: от 5,81 до 37,47 нг/мл, средний уровень составил 21,07±6,34 нг/мл (рис. 2). В основной группе через 3 месяца приема колекальциферола статистически значимая нормализация уровня витамина D документировано у 15 (50,0%) пациентов, в среднем до 33,26±1,2 нг/мл. Недостаточность витамина D сохранялась у 8 (26,6%) детей, дефицит витамина D — у 7 (23,3%) пациентов. Полученные данные можно объяснить индивидуально низкой реакцией этой группы детей на прием препарата. Полученные данные согласуются с результатами исследования А.М. Закировой, С.В. Мальцева [12], согласно которому на проводимое лечение витамином D около 40% детей дают низкий ответ (медленные респондеры). В нашем исследовании медленным респондерам доза колекальциферола была увеличена до 2000 МЕ и прием препарата продолжен еще в течение 1 месяца, даны рекоменда-

ции повторного определения содержания 25(ОН)D в сыворотке крови после окончания курса лечения.

Изучение динамики АД при дополнении комплексного лечения колекальциферолом показало, что у 24 (80,0%) детей уровень АД снизился, что было статистически значимо чаще в сравнении с контрольной группой (53,3%, р < 0,05): систолическое АД (САД) снизилось со 142,6±2,4 мм рт. ст. до 125±0,6 мм рт. ст. (р < 0,05), диастолическое АД (ДАД) — с 80,2±1,3 мм рт. ст. до 78,5±1,5 мм рт. ст (рис. 3). У 6 (20,0%) больных после лечения не было достоверного снижения САД и ДАД. Нормализация уровня АД в основной группе констатирована через 31±4 дня, в то время как в контрольной группе — через 60±7 дней (р < 0,05). Побочных реакций в процессе лечения не было.

При оценке КЖ детей с эссенциальной АГ установлено, что в основной группе до начала лечения у 15 (50,0%) детей показатель КЖ находился в пределах 70-88% (качество жизни удовлетворительное); у 10 (33,3%) детей показатель КЖ составил 31-66% (качество жизни умеренно снижено) и у 5 (16,6%) детей показатель КЖ находился в пределах 25-30% (значительное снижение качества жизни) (рис. 4). В контрольной группе до начала лечения у 18 (60,0%) детей показатель КЖ находился в пределах 70-100%, у 10 (33,3%) детей — 30-69% и у 2 (6,66%) пациентов — 25-31%. Основными причинами снижения КЖ у детей с АГ явились нарушение самочувствия, изменения психоэмоционального статуса в виде повышенной тревожности и диссомнии, наличие хронического стрессового состояния, выраженный вегетативный дисбаланс. При оценке КЖ в динамике через 3 месяца от начала лечения в основной группе у 24 (80,0%) пациентов документировано удовлетворительное КЖ (70-100%), что было статистически значимо чаще в сравнении с контрольной группой — 21 пациент (70,0%, р < 0,05). У 6 (20,0%) пациентов основной группы через 3 месяца от начала лечения КЖ было умеренно снижено (31-66%), что статисти-



**Таблица 1. Динамика жалоб в основной и контрольной группах (до лечения, через 1 и 3 месяца от начала лечения)****Table 1. Dynamics of complaints in the main and control groups (before treatment, 1 and 3 months after starting treatment)**

Жалобы	Основная группа (n = 30)						Контрольная группа (n=30)					
	до лечения		через 1 месяц от начала лечения		через 3 месяца от начала лечения		до лечения		через 1 месяц от начала лечения		через 3 месяца от начала лечения	
	Абс	M±m	Абс	M±m	Абс	M±m	Абс	M±m	Абс	M±m	Абс	M±m
Повышение артериального давления	30	100,0	1	2,9±2,8*	0	0,00**	30	100,0	18	51,3±8,4	5	14,3±5,9
Головная боль (в височной области и затылочной области)	27	90±5,5	3	10,0±5,58*	1	3,33±3,3**	30	100,0	18	51,4±8,4	6	17,1±6,4
Головокружение	15	50±9,1	0	0,00	0	0,00	10	33,3±8,6	5	14,3±5,9	0	0,00
Носовое кровотечение	3	10±5,5	1	2,9±2,8*	0	0,00*	4	13,3±6,2	1	2,9±2,8	1	2,9±2,8

Примечание: \* — различие достоверно ( $p < 0,001$ ) в сравнении с контрольной группой;

\*\* — различие достоверно ( $p < 0,05$ ) в сравнении контрольной группой.

Note: \* — significant difference ( $p < 0,001$ ) compared to control group;

\*\* — significant difference ( $p < 0,05$ ) compared to control group.

чески значимо чаще в сравнении с контрольной группой — 7 пациентов (23,3%,  $p < 0,05$ ). В основной группе через 3 месяца от начала лечения значительного снижения показатели КЖ (25-30%) не наблюдалось, при этом в контрольной значительное снижение показателя КЖ имели 2 (6,66%) пациента.

**Выводы.** Дополнение стандартного лечения детей с эссенциальной АГ и дефицитом 25(ОН)D водным раствором витамина D3 в течение 3 месяцев способствовало нормализации уровня АД у 80,0% детей, что было статистически значимо чаще в сравнении с контрольной группой (53,3%,  $p < 0,05$ ) и быстрее (31±4 и 60±7 дней соответственно,  $p < 0,05$ ). Восстановление нормального уровня 25(ОН)D констатировано у 90,0% пациентов.

**Дубовая А.В.**

<http://orcid.org/0000-0002-7999-8656>

**Науменко Ю.В.**

<http://orcid.org/0000-0002-6829-0371>

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Gupta V. Vitamin D: Extra-skeletal effects // J. Med. Nutr. Nutraceut. — 2012. — №1. — P. 17-26. <https://doi.org/10.4103/2278-019X.94632>

2. Pereira-Santos M., Costa P.R., Santos C.A. Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis // Obes. Rev. — 2016. — №17(5). — P. 484. <https://doi.org/10.1111/obr.12393>

3. Дубовая А.В. Влияние витамина D на возникновение и прогрессирование заболеваний сердечно-сосудистой системы (обзор литературы) // Крымский терапевтический журнал. — 2016. — № 4 (31). — С. 13-18.

4. Поворозюк В.В. и др. Значение витамина D в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. — 2015. — № 2. — С. 6-14.

5. Зейд С.С.К., Яковлева Л.В. Оценка статуса витамина D у детей подросткового возраста с первичной артериальной гипертензией // Экология человека. — 2017. — №5. — С. 38-41.

6. Дубовая А.В., Сухарева Г.Э. Витаминная обеспеченность детей с аритмиями // Научные ведомости БелГУ. Серия Медицина. Фармация. — 2017. — №5 (254), №37. — С. 45-51.

7. Golzarand M., Shab-Bidar S., Koochakpoor G. Effect of vitamin D3 supplementation on blood pressure in adults: An updated meta-analysis. Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. — 2016. — №26 (8). — P. 663-673. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2016.04.011>

8. Li Y.C., Kong J., Wei M. et al. 1,25-Dihydroxyvitamin (D)3 is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system // J Clin Invest. — 2002. — №110. — P. 229-238.

9. Motiwala S.R., Wang T.J. Vitamin D and cardiovascular disease. Current Opinion in Nephrology and Hypertension. — 2017. — №20. — P. 345-353.

10. Российская ассоциация эндокринологов ФГБУ «Эндокринологический научный центр». — 2015.

11. Лях Ю.Е., Гурьянов В.Г. Математическое моделирование при решении задач классификации в биомедицине // Украинский журнал телемедицины и медицинской телематики. — 2013. — Т. 10, № 2. — С. 69-76.

12. Закирова А.М., Мальцев С.В. Обеспеченность витамином D детей из группы медико-социального риска // Практическая медицина. — 2017. — № 5. — С. 36-40.

## В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

# Рекомендации ESC 2019 по диагностике и лечению хронических коронарных синдромов (стабильной ИБС): обзор изменений

08 Октября 2019

<https://internist.ru/upload/iblock/b90/b90d30c07b4468109abea3a8bea67882.png>

Одними из 5 новых рекомендаций, представленных на Европейском конгрессе кардиологов в Париже, стали рекомендации по диагностике и лечению пациентов с хроническим коронарным синдромом (ХрКС).

Их наиболее очевидным изменением стало обвонение названия. Так, использующийся в прежних рекомендациях (2013 г.) термин «стабильная коронарная (ишемическая) болезнь» был заменен на «хронические коронарные синдромы». По мнению авторов, подобный термин более ярко противопоставляет ХрКС острому коронарному синдрому, подчеркивая его хроническое течение (от момента образования атеросклеротической бляшки до функциональных нарушений коронарных артерий), которое может быть модифицировано образом жизни, фармакологической терапией или реваскуляризацией, что в конечном итоге приведет к стабилизации или даже некоторому регрессу естественного течения болезни.

В соответствии с клиническим многообразием пациентов, имеющих или возможно имеющих ХрКС, было выделено 6 наиболее распространенных клинических сценариев:

1. пациенты с подозрением на ишемическую болезнь сердца со стабильными симптомами стенокардии и/или одышки;

2. пациенты с вновь развившейся сердечной недостаточностью или систолической дисфункцией левого желудочка и подозрением на ишемическую болезнь сердца;

3. бессимптомные или симптомные стабильные пациенты, перенесшие острый коронарный синдром или реваскуляризацию менее 1 года назад;

4. бессимптомные или симптомные пациенты через более, чем 1 год после установления диагноза или реваскуляризации;

5. пациенты, имеющие стенокардию, с возможным вазоспастическим или микрососудистым патогенезом болезни;

6. бессимптомные пациенты, у которых ишемическая болезнь сердца была обнаружена при скрининге.

Сообщается, что все эти сценарии расцениваются как ХрКС, однако включают разных по риску дальнейших сердечно-сосудистых событий пациентов, причем любой клинический сценарий может закончиться дестабилизацией в виде развития острого коронарного синдрома.

Существенные изменения претерпел алгоритм диагностики ХрКС. Так, если раньше (2013 г.) он преимущественно основывался на оценке предтестовой вероятности ишемической болезни сердца, то в новых (2019 г.) рекомендациях введена концепция клинической вероятности ишемической болезни сердца, которая включает оценку как уже упомянутой предтестовой вероятности, так и различных детерминант, повышающих или понижающих вероятность наличия ишемической болезни сердца.

Сама же шкала оценки предтестовой вероятности также несколько изменилась. Теперь максимальная градация возраста в ней составляет 70+ (ранее > 80), а в качестве клинического симптома добавилась одышка. Сообщается, что согласно исследованиям, шкала, используемая ранее, существенно завышала вероятность наличия ишемической болезни сердца, в связи с чем в новой шкале цифры вероятности наличия ишемической болезни сердца были пересмотрены и уменьшены для всех категорий пациентов. Однако стоит отметить, что наблюдательные исследования, ставшие основанием для этих изменений, выполнялись в странах с относительно низким риском сердечно-сосудистых

Уменьшают вероятность ишемической болезни сердца	Увеличивают вероятность ишемической болезни сердца
нормальная ЭКГ при нагрузке	факторы риска (дислипидемия, сахарный диабет, артериальная гипертония, курение, семейный анамнез)
отсутствие коронарного кальция при КТ (индекс Агатстона = 0)	изменения на ЭКГ покоя (зубец Q, изменения ST/T)
	дисфункция левого желудочка
	ненормальная ЭКГ при нагрузке
	наличие коронарного кальция при КТ



заболеваний, в связи с чем в менее благополучных странах, например, в России новая шкала может недооценивать риск наличия ишемической болезни сердца.

Визуализирующие методики укрепили свои позиции в диагностике ишемической болезни сердца; подчеркивается, что выбор конкретного способа визуализации должен основываться на клинической вероятности ишемической болезни сердца, характеристиках пациента, доступности и уровня выполнимости методики в конкретном центре. Стресс-ЭКГ теперь не рекомендована для диагностики ишемической болезни сердца даже в отсутствие визуализирующих методов исследования (IIb).

В терапии изменения коснулись усиления позиций двойной антиагрегантной терапии у пациентов, имеющих высокий риск ишемических событий и низкий риск кровотечений (IIa).

Результаты наиболее ключевых исследований среди пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших ЧКВ (PIONEERAF-PCI, RE-DUALPCI и AUGUSTUS) стали основанием для рекомендации сокращения срока тройной терапии до 1 недели у пациентов с неосложненным ЧКВ, низким риском тромбоза стента и высоким риском кровотечений (IIa), и до  $\geq 1$ , но  $\leq 6$  мес. (точная продолжительность – на усмотрение лечащего врача) в том случае, если риск тромбоза стента превышает риск

кровотечений (IIa). При этом подчеркивается преимущество прямых пероральных антикоагулянтов перед варфарином в данной клинической ситуации (I).

Рекомендации по липидснижающей терапии соответствуют таковым, опубликованным в руководстве по терапии дислипидемий.

Положительные результаты исследований с ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера-2 и агонистами глюкагоноподобного пептида-1 послужили основанием к рекомендации по преимущественному назначению препаратов данных классов у пациентов с ХрКС и сахарным диабетом (I).

И, наконец, уже традиционно отдельная глава рекомендаций посвящена обсуждению важности коррекции образа жизни. Для облегчения некоторых вмешательств добавлены мнемонические правила – например, «5As» для прекращения курения.

Более подробно с рекомендациями можно ознакомиться на сайте Европейского общества кардиологов: <http://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Chronic-Coronary-Syndromes>

Источник:

1. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. Eur Heart J. 2019;pii:ehz425. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425. [Epub ahead of print].

2. Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, et al. Eur Heart J. 2013;34(38):2949-3003.



NEJM  
Journal Watch

<https://www.jwatch.org/na51213/2020/03/25/cardiovascular-implications-covid-19-pandemic>

25 марта 2020 года

FREDERICK A. MASOUDI, MD.

## Сердечно-сосудистые последствия пандемии COVID-19

*J Am Coll Cardiol 2020 Mar 18*

Сердечно-сосудистые специалисты играют важную роль в уходе за пациентами во время пандемии и последующей практики.

Пандемия COVID-19 имеет широкие последствия во всех отраслях здравоохранения. Для анализа исследований, имеющих отношение к состоянию сердечно-сосудистой системы (ССС) при этом заболевании, группа ученых изучила литературу до середины марта 2020 года об этом высоко трансмиссивном вирусе.

Основные моменты включают:

- COVID-19 может вызвать тяжелое заболевание: в Китае 13,9% случаев были признаны «тяжелыми» и 4,7% – «критическими»; в ранних сообщениях показатели смертности при тяжелых состояниях составили 3,8%. Эти цифры, скорее всего, изменятся вместе с данными из других стран с различным медицинским потенциалом.

- Летальность значительно выше среди лиц с существующими заболеваниями, включая гипертонию, диабет и ишемическую болезнь сердца. Являются ли они маркерами или медиаторами риска смерти, неизвестно.

- Острый и фульминантный миокардит может возникать и связан с неблагоприятными исходами. Острая сердечная травма (повышенные уровни тропонина и либо электрокардиографические или эхокардиографические нарушения) была зарегистрирована у 17% лиц, госпитализированных с COVID-19.

- Вирус COVID-19 может «использовать» рецептор ангиотензинпревращающего фермента-2 (ACE2) для проникновения в клетку, показано также, что более высокий уровень рецепторов ACE2 является защитным. Эти теоретические соображения не должны влиять на лечение ингибиторами АПФ или блокаторами ангиотензин-рецепторов, которые

считаются, в противном случае, клинически приемлемыми ( NEJM JW Cardiol Mar 18 2020 ).

- Использование метилпреднизолона изучается как средство лечения острого респираторного дистресс-синдрома, связанного с COVID-19. Клиницисты должны быть осведомлены о многих известных неблагоприятных эффектах высоких доз стероидов.

- Другие лекарства при условии недостаточного контроля, могут иметь кардио-васкулярные последствия. Хлорохин и тесно связанный с ним гидроксихлорохин могут вызывать промежуточную или итоговую дилатационную кардиомиопатию, пролонгированный QTc и ингибирование метаболизма бета-блокаторов, что приводит к их более высоким уровням.

- Некоторые центры рассматривают возможность фибринолитической терапии для гемодинамически стабильных пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и известным или предполагаемым COVID-19.

### КОММЕНТАРИЙ

Пандемия COVID-19 изменила все аспекты жизни, включая патологию сердечно-сосудистой системы. Доказательная база носит первичный характер и, вероятно, ограничена рядом предубеждений. Вирус как потенцируется, так и вызывает иногда смертельные сердечно-сосудистые заболевания. Повышенные уровни тропонина могут указывать на плохой прогноз и Американский колледж кардиологии в этом плане рекомендует тестировать только пациентов с подозрением на повреждение миокарда. В интуитивном заявлении двух кардиологических обществ содержится рекомендация по уходу и ведению пациентов COVID-19 в лаборатории катетеризации сердца (J Am Coll Cardiol 2020 Mar). В ближайшие месяцы мы узнаем гораздо больше.





УДК 616.12-007-053.1-089

**Л.М. МИРОЛЮБОВ<sup>1,2</sup>, И.Н. НУРМЕЕВ<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Казань

<sup>2</sup>Детская республиканская клиническая больница МЗ РТ, г. Казань

## Современные возможности оперативного лечения врожденных пороков сердца у детей и наблюдение после кардиохирургических вмешательств

### Контактная информация:

**Миролюбов Леонид Михайлович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детской хирургии

**Адрес:** 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49, **тел.** (843) 267-89-57, **e-mail:** mirolubov@mail.ru

*В статье рассматриваются основные принципы оперативного лечения наиболее часто встречающихся врожденных пороков сердца у детей и наблюдение за больными после кардиохирургических операций. Больные разделены на группы в зависимости от хирургической травмы и повреждений во время операций, которые в итоге определяют предмет внимания и наблюдения. Однотипные назначения внутри каждой группы пациентов упрощает и стандартизирует работу врача, наблюдающего пациента. Появление нестандартных ситуаций является поводом для обращения за консультацией к кардиохирургу.*

**Ключевые слова:** дети, врожденные пороки сердца, хирургическое лечение, осложнения, наблюдение.

**(Для цитирования:** Миролюбов Л.М., Нурмеев И.Н. Современные возможности оперативного лечения врожденных пороков сердца у детей и наблюдение после кардиохирургических вмешательств. Практическая медицина. 2020. Том 18, № 1, С. 101-105)

DOI: 10.32000/2072-1757-2020-1-101-105

**L.M. MIROLYUBOV<sup>1,2</sup>, I.N. NURMEEV<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Kazan State Medical University, Kazan

<sup>2</sup>Children's Republic Clinical Hospital, Kazan

## Modern opportunities for operative treatment of congenital heart defects in children and observation after cardio-surgical interventions

### Contact:

**Mirolyubov L.M.** – MD, Professor, Head of the Department of Children's Surgery

**Address:** 49 Butlerov Str., Kazan, Russian Federation, 420012, **tel.** (843) 267-89-57, **e-mail:** mirolubov@mail.ru

*The article views the main principles of operative treatment of the most frequent congenital heart diseases in children and observation of the patients after cardio-surgical interventions. The patients are divided into groups based on surgical trauma and lesions during operation, which ultimately determine the object of attention and observation. One-type prescriptions inside each group simplify and standardize the doctor's work. Non-standard situations result in consultations of a cardio-surgeon.*

**Key words:** children, congenital heart diseases, surgical treatment, complications, observation.

**(For citation:** Mirolyubov L.M., Nurmeev I.N. Modern opportunities for operative treatment of congenital heart defects in children and observation after cardio-surgical interventions. Practical medicine. 2020. Vol. 18, №1, P. 101-105)

Кардиохирургическая служба РТ, ориентированная на своевременное выявление и лечение врожденных пороков сердца (ВПС), берет свое начало в 1995 году, когда было открыто отделение на базе ДРКБ. За короткий период (к 2001 году), гораздо

быстрее, чем в других регионах РФ, коллектив освоил лечение самой сложной группы больных — новорожденных со сложными пороками, требующими экстренных и срочных операций. При этом развивались и продолжают развиваться новые технологии,



в частности эндоваскулярные методы диагностики и лечения. К 2005 году была ликвидирована очерденность на операции при ВПС в Республике Татарстан, а с 2007 года начали оказывать помощь в лечении профильных больных из соседних регионов (Чувашия, Марий-Эл, Ульяновская обл.). Динамика быстрого роста количества операций в отделении прекратилась, а в последние годы число операций на сердце регламентируется «квотами» МЗ России и Татарстана. В итоге, ежегодно уже в течение более 20 лет выписываем из отделения 450-500 пациентов, оперированных на сердце, которых наблюдают участковые педиатры, детские кардиологи, семейные врачи и другие работники первичного звена. Достаточно много наших пациентов находятся во взрослой сети под наблюдением терапевтов и кардиологов.

Один из основных постулатов в работе хирурга можно определить, как — «не было, нет и не будет безопасной хирургии». Единственное, на что можно повлиять, так это на уменьшение вероятности возникновения осложнений. Даже асептика с антисептикой, родившаяся в 19 веке и имеющая к настоящему времени полуторавековое развитие, не гарантирует 100% эффективности. Интраоперационные и ранние послеоперационные осложнения случаются во время госпитализации и лечения пациентов, поэтому работа над их устранением достается оперирующим хирургам и лечащим докторам. Отсроченные и отдаленные осложнения болезни, а иногда и её рецидив, достаются врачам первичного звена, и их задача в том, чтобы не пропустить ситуацию, которая требует хирургической повторной коррекции, не допустить ухудшения состояния больного.

Важнейшая роль в происхождении осложнений на любом временном отрезке после кардиохирургических операций принадлежит инфекции. Ее изучали классики кардиохирургии Мешалкин Е.Н., Литасова Е.Е., Бокерия Л.А., Белобородова Н.В., Разумовский А.Ю., Подзолков В.П. и продолжают изучать их ученики и коллеги. Один из основных принципов, сформулированный ведущими учеными выглядит следующим образом: «Основной механизм развития инфекционных осложнений в современных кардиохирургических клиниках — эндогенное инфицирование как результат транслокации бактерий на фоне снижения защитных сил организма». Доказано, что дети с ВПС имеют сниженный иммунитет и часто являются носителями патогенной флоры, особенно это относится к часто болеющим детям [1-5.]

**Цель публикации** — обсуждение особенностей наблюдения за пациентами, оперированными по поводу ВПС, т.е. взгляд хирурга в помощь интернисту.

Эндоваскулярные методы лечения на сегодняшний день широко применяются при заболеваниях: ДМПП (дефект межпредсердной перегородки), ОАП (открытый артериальный проток), клапанные стенозы аорты или легочной артерии, коарктация и рекоарктация аорты. Лечебная процедура при ОАП происходит следующим образом. Через пункционное отверстие в бедренной артерии проводят устройство — зонд, в котором запаковано устройство (это спираль из металла с памятью). Внутри зонда она вытянута по длине, а при выходе из устройства принимает заранее заданную спиралевидную форму. Эндоваскулярный хирург находит

устье ОАП, вставляет в проток устройство и устанавливает в него запирающий элемент, который самопроизвольно принимает форму спирали. Тотчас вокруг возникает тромб, плотно перекрывающий просвет сосуда. Авторами этих устройств являются Гиантурк и Флиппер, поэтому спирали носят их имена.

Кроме ОАП, аналогичные методы окклюзии применяют в настоящее время для закрытия «лишних» сосудов: аорто-легочные коллатерали, которые развиваются при сложных цианотических пороках сердца, после гемодинамической коррекции; при легочных кровотечениях проводят окклюзию бронхиальных артерий, при желудочных кровотечениях — окклюдзируют ветви желудочных артерий и т.д.

Эндоваскулярное лечение дефекта межпредсердной перегородки (ДМПП) проводят аналогичным образом. Доступ — пункция верхней трети бедренной вены чуть ниже паупартовой связки. Запирающее устройство для закрытия ДМПП сложнее, чем для ОАП, и точно так же запаковано в доставляющее устройство — катетер, и находятся в вытянутом состоянии. Состоит оно из двух элементов — «зонтиков», которые связаны между собой прижимающимся механизмом. Здесь также используют медицинский металл с памятью, что позволяет устройству принимать первоначально заданную форму. Катетер проводят через нижнюю полую вену и правое предсердие в левое предсердие через дефект и открывают первый «зонтик». Тщательно его прижимают к перегородочным краям дефекта, затем открывают второй «зонтик». «Зонтики», прижимаясь друг к другу, закрывают дефект; 2-3 мм краев перегородки по окружности, находясь прижатыми между «зонтиками», удерживают устройство в необходимом положении. Поэтому основным условием выполнения эндоваскулярного закрытия ДМПП является наличие хорошо выраженных краев дефекта. В противном случае может оставаться «резидуальный» дефект, или произойти миграция устройства. Мелкосетчатая структура устройства быстро покрывается тромбами и сброс по дефекту прекращается. Наиболее часто используют устройство по имени его изобретателя — Ампланцер. В настоящее время имеется достаточно много аналогов запирающих устройств, однако принципы остаются те же. Лечение эндоваскулярным способом может быть применено в 70% случаев ДМПП по выше указанным причинам, в остальных 30% применяют традиционное открытое вмешательство.

Вероятные осложнения после вышеописанных операций бывают местными или общими:

— интраоперационные местные осложнения — гематома, кровотечение, артериовенозный свищ в области прокола бедренных сосудов;

— нахождение катетеров или других устройств внутри полостей сердца может вызвать нарушения ритма сердца, вплоть до фибрилляций и асистолии. Очень редко бывают перфорации стенки сердца с развитием тампонады. Во время эндоваскулярных манипуляций описаны случаи воздушной эмболии: при венозном доступе легочной артерии и ее ветвей, при артериальном — дистального русла конечностей;

— в раннем послеоперационном периоде возможны кровотечения из области хирургического доступа, тромбозы артерии или вены, образование артериовенозных фистул. Из общих осложнений возможны миграции установленных устройств. С учетом того, что на запирающих устройствах



образуются тромбы, необходима профилактика тромбозомболических осложнений. Обычно бывает достаточно назначения антиагрегантов.

Следующая группа эндоваскулярных процедур — это чрезкожное эндоваскулярное расширение клапанов (вальвулопластика) или дилатация сегментарных стенозов сосудов крупного и среднего диаметра. Баллончиковое расширение участков сужения врожденного и приобретенного характера в настоящее время применяют при врожденных стенозах клапанов аорты, легочной артерии, а также в случаях, где эти стенозы являются составной частью диагноза. Сюда же относятся коарктация, рекоарктация аорты и даже в последнее время, тетрада Фалло.

Технология проведения этих манипуляций во многом схожа с выше описанными. Для коррекции стеноза аортального клапана баллончиковый катетер вводят через пункционное отверстие в бедренной артерии, под контролем рентгеновских лучей проводят его и устанавливают в области сужения. Раздувают баллон при помощи рентгеноконтрастной жидкости, что позволяет контролировать необходимость для данного случая диаметр расширенного клапана и давление внутри баллона. Таким же образом проводят расширение коарктации и рекоарктации аорты.

Эндоваскулярное расширение стеноза легочной артерии отличается от вышеописанного аортального только тем, что доступ — это пункция бедренной вены, а не артерии.

Патофизиологический смысл баллончатого расширения суженного участка состоит в том, что происходит разрыв ткани клапана, чаще всего это происходит по комиссурам, а суженного участка сосуда — продольно в пределах внутренней и средней оболочек. С учетом этих объективных обстоятельств возможны разрывы клапанов не по комиссурам, а через створку, что повлечет за собой развитие клапанной недостаточности, т.е. обратного течения крови.

Следующий момент эндоваскулярных вмешательств это заживление трещин — разрывов стандартным рубцеванием. Именно рубцевание области баллонного расширения, которое в настоящее время возможно контролировать, но невозможно регулировать, приводит к рецидиву заболевания и к необходимости повторных вмешательств.

С учетом вышеизложенного, участковый доктор должен следить за свертывающей системой крови, поскольку трещины в стенке сосудов являются тромбогенными очагами, и через 3-4 месяца после проведенного вмешательства назначать контрольное УЗИ-обследование для контроля области вмешательства. За это время все раневые поверхности внутри сосудов покрываются неоинтимой и перестают быть тромбогенными. Однако процесс рубцевания может продолжаться в течение года и более, предсказать его результаты не представляется возможным. Рубцевание может привести к рецидиву болезни. К сожалению, на сегодняшний день нет медикаментов или других воздействий на исход рубцевания. Таким образом, назначение антиагрегантов на срок 3-4 месяца является обязательной процедурой, после чего надобность в их применении отпадает.

Следующая группа наблюдения в послеоперационном периоде может быть сформирована после открытого оперативного лечения в условиях ИК, с учетом небольшой вероятности рецидивов или ос-

ложнений в среднеотдаленном и отдаленном периодах. Такие диагнозы как ДМПП, ДМЖП (дефект межжелудочковой перегородки), ТМС (транспозиция магистральных сосудов), неполная форма АВК (атрио-вентрикулярная коммуникация), коарктация аорты, ОАП лечатся, в настоящее время, достаточно надежно с минимальной вероятностью повторных вмешательств.

Для хирургического лечения ОАП и коарктации аорты применяют левостороннюю заднебоковую торакотомию в 4 межреберье. Операцию проводят без применения искусственного кровообращения. Основное место хирургических манипуляций — это конец дуги аорты и начало нисходящей ее части, т.е. перешеек аорты. При работе в этой области необходимо четко дифференцировать диафрагмальный, блуждающий и возвратный нервы, а также грудной лимфатический проток, который чаще всего не виден и находится по задней поверхности аорты или по задней поверхности ОАП. Интраоперационное повреждение этих структур вызывает соответствующие осложнения: парез купола диафрагмы, парез голосовых связок, лимфорею и вагусные рефлекторные реакции сердечного ритма, артериального давления и работы кишечника. Как правило, эти осложнения видны на госпитальном этапе лечения пациента, и их лечение проводят в стационаре, о чем обязательно указывают в выписке из истории болезни. Рецидивы, они же отдаленные осложнения, встречаются редко — это реканализация ОАП и рекоарктация аорты. Периодические осмотры раз в год помогут вовремя их выявить и определить дальнейшую тактику лечения. У детей старшего возраста, оперированных по поводу коарктации аорты, может сохраняться «резидуальная» гипертония, причиной которой могут быть врожденные изменения в мозговых и/или внутривисцеральных сосудах, а также повышенная секреция ренина и гормонов надпочечников.

В хирургическую технологию лечения ДМПП, ДМЖП, ТМС, неполной формы АВК, ДМПП с частичным аномальным впадением легочных вен (ЧАДЛВ) добавляются дополнительные факторы хирургического риска — это искусственное кровообращение и кардиоплегия (искусственная остановка сердца). Стандартным доступом является срединная стернотомия, резекция или удаление тимуса, перикардотомия. Для проведения ИК необходима полная нейтрализация свертывающей системы крови, что выполняют с использованием гепарина. Далее канюляция аорты и полых вен, подключение аппарата ИК, затем кардиоплегия путем нагнетания в коронарные артерии специального охлажденного раствора с высоким содержанием калия. На остановленном «сухом» сердце выполняют основной этап операции — наложение заплат на дефекты и, где необходимо, пластика створок клапанов. По окончании основного этапа заполняются камеры сердца, тщательно удаляется воздух, он не должен попасть в сосуды мозга или в коронарные сосуды. Герметично зашиваются стенки сердца и, после восстановления насосной функции сердца, отключается АИК и вынимаются канюли из сосудов. Нейтрализуется гепарин протаминсульфатом, на переднюю поверхность сердца пришиваются электроды для электрокардиостимулятора, оставляется трубка — дренаж под грудиной.

Наиболее вероятными осложнениями раннего послеоперационного периода являются нарушения ритма сердца (электроды помогают их лечить



применением наружного стимулятора). Необходимо следить за кровопотерей по раневому отделяемому из дренажа и анализам крови, сердечно-легочной недостаточностью и как можно раньше отключить искусственную вентиляцию легких (ИВЛ).

Одним из существенных моментов лечения ВПС является тот факт, что мы, исправив порок сердца, обязательно изменяем легочный кровоток: нормализация легочного кровотока — это его уменьшение или увеличение в зависимости от типа порока. В связи с этим, «послеоперационная пневмония» представляется нам не как истинное воспаление легких, а как логичный, гемодинамически обоснованный процесс адаптации легочных сосудов к новым для организма больного условиям гемодинамики.

Для пластики дефектов и стенок сердца применяют аутоперикард и ксеноперикард: ауто — это лоскут собственного перикарда больного, ксено — это биоматериал из свиного или бычьего перикарда. Заплатки из ксеноперикарда хорошо себя зарекомендовали для пластики ДМЖП, однако, при пластике правого предсердия (ЧАДЛВ), пластике ДМПП или выводного тракта правого желудочка часто через несколько лет возникают фиброз и кальциноз заплат, что ряде случаев приводит к необходимости реоперации. Еще одна особенность пациентов, пролеченных доступом через срединную стернотомию, состоит в том, что костная мозоль, т.е. заживление грудной кости, продолжается 4-6 месяцев, и с целью профилактики деформаций необходим щадящий режим. Вышеописанная группа больных представляет собой надежно вылеченный контингент. Реканализации в области закрытых заплатки дефектов бывают редко и обнаруживают их при проведении контрольных ЭХОКС. Малые диаметры в 2-3 мм на легочную гемодинамику существенно не влияют, их следует наблюдать 1 раз в год. Полная или половинная реканализация дефекта приводит к необходимости повторного вмешательства по тем же показаниям, что и в первый раз, т.е. нарастание легочной гиперволемии и гипертензии. Наиболее очевидной причиной является прорезывание швов по краю дефекта, которое является результатом хронического воспаления в области шовной полосы по краю дефекта. Локальный воспалительный процесс складывается из следующих составляющих: нахождение в стенке перегородки нити, которая давит на ткань с частотой сокращений сердца, силой градиента давления на заплату L/R, поддерживает первичную механическую травму. Микробные осложнения определяются исходно сниженным иммунитетом больных с ВПС, у которых высокая частота микробного носительства. Процедура ИК отрицательно сказывается на общем состоянии иммунитета. Область шовной полосы по краю дефекта, где имеется хроническое асептическое воспаление, в случае присоединения инфекции становится ещё более рыхлым и отечным, и возникает реканализация. Подготовка к повторным вмешательствам по поводу реканализаций дефектов должна включать особо пристальный поиск возможных очагов хронической инфекции, их тщательную полную санацию, а также мероприятия по повышению иммунологических возможностей организма.

Следующая группа пациентов — это группа со сложными пороками, которые в периоде новорожденности перенесли паллиативные операции, например операцию Блелока — Тауссиг, операцию Альберта — Мюллера, операция Норвуда. Эти опе-

рации спасают жизнь больным и позволяют отсрочить радикальное оперативное лечение на 6-12 месяцев. И в том, и другом случае, хирургическим путем улучшают или нормализуют легочный кровоток, который позволяет ребенку расти и развиваться, однако, некорригированный порок заставляет сердце работать с перегрузками. Именно это обстоятельство требует внимания педиатра или детского кардиолога: могут быть назначены сердечные гликозиды, мочегонные, вазодилататоры, а также коферменты, витамины и т.д., целью которых является улучшение сократительной способности миокарда, нормализация гомеостаза и объема циркулирующей крови, улучшение метаболизма в кардиомиоците и клетках других органов. После операции Блелока — Тауссиги, Норвуда не обходимо следить за свертывающей системой крови, поскольку сгущение крови может спровоцировать тромбоз шунта, а это осложнение может стать смертельным.

Синдром «Единого желудочка» объединяет несколько состояний, существенным отличием которых является недоразвитие одного из желудочков. Невозможность восстановления четырехкамерного строения сердца привела к рождению способа гемодинамической коррекции таких пороков путем этапных операций, т.е. восстановлению кровообращения в организме. Эта технология является альтернативой пересадке сердца и носит название по фамилии ее разработчика-изобретателя Фонтена:

— первый этап — это шунт по Блелоку — Тауссиг или суживание легочного ствола. Выполняется по экстренным и срочным показаниям;

— второй — кава-пульмональный двунаправленный анастомоз (операция Глена). Шивают верхнюю полую вену и правую ветвь легочной артерии, после чего кровоток, минуя сердце, идет из вены в легочную артерию. Оптимальный срок выполнения 8 месяцев;

— третий этап — направление венозной крови из нижней полую вены в легочную артерию при помощи сосудистого протеза. Это заключительный этап хирургической коррекции кровообращения. Оптимальные сроки проведения его в возрасте 4 года.

В итоге один желудочек работает на наполнение аорты, а венозная кровь поступает в легочное русло самотеком. Исходя из данной анатомо-физиологической ситуации, строится тактика и стратегия амбулаторного наблюдения за этими больными. Необходимо помнить, что отсутствие насосных камер и клапанов по пути венозного оттока затрудняет венозный отток из печени и кишечника. Небольшое увеличение печени является нормальным явлением для данной ситуации. Кровообращение в организме сильно, фактически полностью, зависит от легочного сопротивления, поэтому воспалительные заболевания легких крайне нежелательны и могут иметь фатальные последствия. Хорошо расслабленное капиллярное русло малого и большого кругов кровообращения является залогом качественного кровообращения. На отдаленных сроках часто можно наблюдать образование орто-легочных коллатералей. Эти вновь появляющиеся структуры увеличивают легочное сопротивление и сильно мешают основному кровотоку. Клинически это проявляется одышкой, снижением сатурации и увеличением печени. Орто-легочные коллатерали закрывают эндovasкулярным способом. Таким образом, группа пациентов после гемодинамической коррекции по принципу Фонтена нуждается в постоянном наблюдении, и при хорошем состоянии один раз в год они





должны проходить дополнительное углубленное стационарное обследование.

Группа пациентов после радикальных операций с применением биологических заплат и биоклапанов. К этой группе можно отнести и полную форму АВК. Самый используемый материал это ксеноперикард, из него делают как заплаты, так и клапаны. Операция Растелли применяется хирургами при атрезии легочной артерии и при общем артериальном стволе. Основным элементом в операции служит биологический искусственный легочный ствол с клапаном, который вшивают на свое родное место. После выписки из стационара пациенты получают непрямые антикоагулянты в течение 4-6 месяцев. За это время протез изнутри покрывается неоинтимой, что исключает прямой контакт с чужеродной поверхностью протеза, и необходимость в применении антикоагулянтов исчезает.

Наблюдение за оперированными больными, для которых использовали ксеноперикардальные изделия, кроме ДМЖП, показало, что в течение 1,5-8 лет после операции были заменены по причине биодеградации около 80% изделий, при применении гомографтов — около 60%. Таким образом, в настоящее время идет поиск идеального биологического материала для нужд детской кардиохирургии.

Таким образом, объединяя детей в группы с учетом перенесенной хирургической травмы, участковый педиатр систематизирует и стандартизирует медикаментозное лечение и периодичность контрольных обследований для каждой группы, тем самым упрощает и повышает эффективность своего труда. Эти группы пациентов обозначены нами как:

- после эндоваскулярных процедур и операций;
- после открытых операций без искусственного кровообращения;
- после открытых операций с искусственным кровообращением;
- после паллиативных операций Блелока — Тауссиг (шунт), Альберта — Мюллера (суживание легочной артерии);

— после операций с применением большого количества биоматериалов (большие заплаты, легочные стволы и др.);

— после операций гемодинамической коррекции по способу Фонтена.

#### Рекомендации

1. Периодичность осмотров после операции, точнее после выписки из стационара — 1 месяц, 3 месяца, 6 и 12 месяцев, затем 1 раз в год.

2. Прием антикоагулянтов требует контроля МНО еженедельно (должно быть 2,5 ед.), после отработки дозы медикамента — 1 раз в месяц.

3. Появление систолического шума над сердцем может свидетельствовать о начинающемся стенозе в области хирургической реконструкции или прорезывании швов в области заплаты и реканализации дефекта.

4. Профилактика простудных бактериальных и вирусных инфекций включает сезонные назначения антибактериальных и антисептических препаратов, препаратов улучшающих иммунный ответ, а также охранительный противэпидемический режим.

5. Случаи бактериального эндокардита требуют стационарного лечения.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Мешалкин Е.Н., Литасова Е.Е., Яснова Л.Н. и др. Микроэкология больных кардиохирургической клиники // Системный подход к оценке факторов риска у больных с сердечно-сосудистой патологией / Под ред. Е.Е. Литасовой. — Новосибирск, 2002. — с. 16-83.
2. Бокерия Л.А., Белобородова Н.В. Инфекция в кардиохирургии. — НЦ ССХ им. Бакулева А.Н., РАМН, 2007.
3. Дегтярева Е.А. Значение «нехирургических» факторов в улучшении результатов хирургического лечения врожденных пороков сердца: дис. ... д-ра мед. наук. — 1996.
4. Белобородова Н.В., Разумовский А.Ю., Курчавов В.А. и др. Изучение транслокации кишечной флоры в кровь мезентериальных сосудов и лимфатические узлы у детей с синдромом портальной гипертензии // Вестник РАМН. — 1992. — №2. — С. 42-45.
5. Подзолков В.П., Шведунова В.Н. Врожденные пороки сердца // РМЖ. — 2001. — Т. 9, №10. — С. 430-433.

УДК 616.127-005.4-07

**А.И. АБДРАХМАНОВА<sup>1</sup>, Н.А. ЦИБУЛЬКИН<sup>2</sup>, Л.А. ГАЛИМЗЯНОВА<sup>3</sup>, Ю.В. ОСЛОПОВА<sup>1</sup>**<sup>1</sup>Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань<sup>2</sup>Казанская государственная медицинская академия - филиал РМАНПО МЗ РФ, г. Казань<sup>3</sup>Межрегиональный клинико-диагностический центр, г. Казань

## Безболевая ишемия миокарда: методы диагностики

**Контактная информация:****Абдрахманова Алсу Ильдусовна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры фундаментальных основ клинической медицины**Адрес:** 420012, г. Казань, ул. Карла Маркса, д. 74, **тел.** (843) 236-06-77, **e-mail:** alsuchaa@mail.ru

**Цель работы.** Безболевая ишемия миокарда является неблагоприятным фактором развития сердечно-сосудистых событий, ранняя и своевременная диагностика этого состояния является стратегической задачей, клинической, социальной и экономической проблемой.

**Материал и методы.** Проведен анализ современных публикаций, посвященных диагностике безболевого ишемии миокарда.

**Результаты.** Основу диагностики безболевого ишемии миокарда составляют разнообразные инструментальные методы исследования, способные объективизировать наличие ишемии сердечной мышцы. Наиболее распространенными и доступными методами диагностики являются электрокардиографические. Редко безболевая ишемия миокарда может быть выявлена при записи стандартной электрокардиографии в покое, чаще — при холтеровском мониторинговании. При неинформативности электрокардиографии покоя и данных холтеровского мониторингования проводят пробы с физической нагрузкой: велоэргометрией, тредмил-тестом или чреспищеводной электростимуляцией предсердий. Оценка коронарного резерва, перфузии миокарда может быть проведена при помощи коронароангиографии, перфузионной томосцинтиграфии, электронно-лучевой компьютерной томографии. Существует прямая зависимость между наличием феномена безболевого ишемии миокарда и обнаружением стеноза коронарных артерий. Мультиспиральная компьютерная томография — коронарография является неинвазивной методикой оценки состояния коронарных артерий, позволяющей выявить их патологические изменения и уточнить показания для выбора способа профилактики или лечения ишемической болезни сердца. Для определения локальной сократимости миокарда используются: эхокардиоскопия, стресс-ЭХОКС, рентгеноконтрастная или радиоизотопная вентрикулография. Визуализация сердца с помощью магнитно-резонансной томографии позволяет детально оценить особенности строения камер сердца и сосудов, исследовать внутрисердечную гемодинамику, функциональные показатели работы сердца, измерить скорость кровотока в крупных сосудах. В большинстве случаев она может служить методом второй линии диагностики при неясных результатах других методов исследования.

**Заключение.** Безболевая ишемия миокарда является важной клинической проблемой. Ее наличие определяет высокую частоту осложнений ишемии, ее более тяжелое течение и неблагоприятный прогноз. Знание основных методов диагностики позволяет выявить пациентов с безболевого ишемией миокарда и начать своевременное лечение, предотвратить неблагоприятный исход.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, безболевая ишемия миокарда, диагностика.

(Для цитирования: Абдрахманова А.И., Цибулькин Н.А., Галимзянова Л.А., Ослопова Ю.В. Безболевая ишемия миокарда: методы диагностики. Практическая медицина. 2020. Том 18, № 1, С. 106-109)

DOI: 10.32000/2072-1757-2020-1-106-109

**A.I. ABDRAKHMANOVA<sup>1</sup>, N.A. TSIBULKIN<sup>2</sup>, L.A. GALIMZYANOVA<sup>3</sup>, Yu.V. OSLOPOVA<sup>1</sup>**<sup>1</sup>Kazan (Volga region) Federal University, Kazan<sup>2</sup>Kazan State Medical Academy - Branch Campus of RMACPE MH Russia, Kazan<sup>3</sup>Interregional Clinical-Diagnostic Center, Kazan

## Painless cardiac ischemia: diagnostic methods

**Contact:****Abdrakhmanova A.I.** – PhD (medicine), Associate Professor of the Department of Fundamentals of Clinical Medicine**Address:** 74 Karl Marx Str., Kazan, Russian Federation, 420012, **tel.** (843) 236-06-77, **e-mail:** alsuchaa@mail.ru



**Objective.** Painless cardiac ischemia is an unfavorable factor for cardiovascular events, so early and timely diagnostics of this state is a strategic task and a clinical, social and economic problem.

**Material and methods.** Contemporary publications on diagnostics of painless cardiac ischemia are analyzed.

**Results.** Painless cardiac ischemia diagnostics is based on various instrumental techniques aimed at objectivation of myocardium ischemia. The most popular diagnostic techniques are electrocardiographic ones. Painless cardiac ischemia can rarely be detected by standard electrocardiogram in rest, more often — by Holter monitoring. If electrocardiogram in rest and Holter monitoring are non-informative, physical load tests are performed: veloergometry, treadmill test and transesophageal precardium electrostimulation. Estimation of coronary reserve and myocardium perfusion can be made by coronaro-angiography, perusing tomoscintigraphy, and electron-ray computer tomography. There is direct dependence between Painless cardiac ischemia and coronary arteries stenosis. Multispiral computer tomography — coronarography is a non-invasive technique of estimating the coronary arteries condition, making it possible to identify their pathological changes and define indications for prevention or treatment means. To determine the local myocardium contractility one may use: echocardiography, stress-ECHOKS, X-ray contrast or radio-isotope ventriculography. Visualization of heart with magnet-resonance tomography allows estimating the features of heart chambers and vessels, research the intracardiac hemodynamics and functional indicators of heart activity, and measure blood flow velocity in large vessels. In most cases in may also serve as the second-line diagnostic technique if results of other techniques are unclear.

**Conclusion.** Painless cardiac ischemia is an important clinical problem. Its presence determines the high frequency of ischemia complications, its more severe course and unfavorable prognosis. Knowing the main diagnostic techniques allows identifying patients with painless cardiac ischemia and timely start treatment, preventing an unfavorable outcome.

**Key words:** ischemic heart disease, painless cardiac ischemia, diagnostics.

**(For citation:** Abdrakhmanova A.I., Tsubulkin N.A., Galimzyanova L.A., Osloпова Yu.V. Painless cardiac ischemia: diagnostic methods. Practical medicine. 2020. Vol. 18, №1, P. 106-109)

## Введение

Безболевая ишемия миокарда (ББИМ) — одна из форм ишемической болезни сердца (ИБС) встречается у индивидов без клинических проявлений с факторами риска ИБС — в 15-20% случаев [1-4]. У лиц с ББИМ повышается опасность коронарогенных осложнений в 2-19 раз, риск внезапной смерти — в 3-9 раз [5-7]. Ранняя и своевременная диагностика ИБС является стратегической задачей, клинической, социальной и экономической проблемой.

**Методы.** Проведен анализ последних публикаций, посвященных диагностике ББИМ.

## Результаты

Ведущее значение в диагностике ББИМ играют методы обследования [8-13], которые помогают выявить ишемию миокарда. Электрокардиографические исследования, как самые доступные и распространенные, используются чаще всего. В отдельных случаях, возможно обнаружить ББИМ на электрокардиограмме (ЭКГ) записанной в покое. В то же время, в большинстве случаев ишемия сердечной мышцы выявляется при проведении холтеровского мониторирования ЭКГ (ХМТ ЭКГ) в обычных для обследуемого условиях [10]. С помощью ХМТ ЭКГ можно установить число случаев возникновения ББИМ, длительность этих эпизодов, выявить их связь с действиями пациента в течение суток, оценить циркадную вариабельность ишемических эпизодов, их взаимосвязь с частотой сердечного ритма и эктопической активностью. Общедоступность, высокий уровень информативности, отсутствие противопоказаний к ХМТ ЭКГ позволяют использовать этот метод для выявления ББИМ и анализа результативности лечения [11]. Если стандартная ЭКГ покоя и ХМТ ЭКГ не дают результата, то необходимо провести нагрузочные пробы (НП) с физической нагрузкой (ФН): велоэргометрию (ВЭМ), тредмил-тест и др. [14, 15]. Наиболее информативным являются визуализирующие НП, такие как стресс-эхокардиография (стресс-ЭхоКГ)

и скintiграфия миокарда [16]. Стресс-ЭхоКГ предоставляет возможность провести оценку гемодинамической значимости поражения коронарных артерий (КА), изменений локальной сократимости миокарда левого желудочка (ЛЖ), обнаружить область суженной КА, определить толерантность к физической нагрузке [17]. Появление признаков ББИМ во время НП у больных с ИБС имеет большую диагностическую ценность, свидетельствуя о высоком риске сердечно-сосудистых осложнений [9-11].

Анализ коронарного ресурса, перфузии сердечной мышцы при ББИМ может быть проведен с помощью коронароангиографии (КАГ), перфузионной томосцинтиграфии (метод однофотонной эмиссионной компьютерной томографии), электронно-лучевой компьютерной томографии [18, 19]. Выявлена корреляция между бессимптомной ишемией миокарда и стенозом КА, число возникающих эпизодов ББИМ в большей мере зависит от степени стеноза КА, не от количества пораженных артерий [20]. В диагностике ББИМ большое значение имеют методы радионуклидной диагностики, в первую очередь однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОЭКТ; используются короткоживущие изотопы) и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ; используются ультракороткоживущие изотопы). ОЭКТ помогает в оценке на уровне микроциркуляции кровоснабжения мышцы сердца и степени повреждения кардиомиоцитов [21]. Сочетание с НП повышает информативность этого метода [22, 23], когда при ишемии миокарда, в том числе и безболевой, появляются зоны сниженного накопления — дефекты перфузии [24-28]. ПЭТ с использованием позитронных агентов перфузии (аммоний-13N; вода, меченная 15O) позволяет выявить площадь и глубину дефекта перфузии миокарда, измерить абсолютный коронарный кровоток (в миллилитрах в минуту на грамм ткани). Недостатком метода является его высокая стоимость, поэтому он не может быть рекомендован для широкого применения [24, 29, 30].

Электронно-лучевая томография (ЭЛТ) предоставляет возможность обнаружить и провести кван-

титативную оценку степени поражения КА, обнаружено соответствие между коронарным обызвествлением, выявленным при ЭЛТ с тяжестью поражения венечных артерий по данным КАГ, с данными внутрикоронарного ультразвукового исследования [31, 32]. Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) используется для скрининга коронарного кальция, выявлена высокая корреляция между данными МСКТ, ЭЛТ, КАГ. 70-80% сегментов КА пригодны для точного определения степени стенотических изменений [33].

Преходящие нарушения функции миокарда, характерные для ББИМ, диагностируют с помощью эхокардиоскопии (ЭХОКС), в особенности стресс-ЭХОКС. Достоинство этого метода диагностики ББИМ в том, что он позволяет выявить ее наличие и определить локализацию ишемизированного участка миокарда, оценить нарушения систолической и диастолической функции миокарда. В качестве НП применяются динамическая ФН (тредмил-тест, велоэргометрия), электростимуляция сердца, фармакологические пробы (добутамин, дипиридамо, арбутамин, аденозин) [8-10, 26].

В диагностике ББИМ используется радиоизотопная вентрикулография: путем маркировки красных кровяных клеток ( $Tc^{99m}$ ), а затем проведения ЭКГ-синхронизированного динамического сканирования и измерения изменений скорости счета, производится измерение объема крови ЛЖ и ПЖ. Изучение движения стенки желудочка, систолической/диастолической функций, фракции выброса позволяет оценить коронарную недостаточность, стратификацию риска неотложных состояний. Признаками ББИМ являются: изменения локального движения стенки ЛЖ, снижение фракции выброса, появление или расширение зон асинергии миокарда [32, 34].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) позволяет выявить индивидуальные особенности строения сосудов и камер сердца, внутрисердечной гемодинамики, функциональные показатели работы сердца, измерить скорость кровотока в крупных сосудах. МРТ обладает высоким временным и пространственным разрешением, естественным контрастом от движущейся крови, отсутствием артефактов от соседних структур, чувствительностью к скорости и характеру движения крови (МР-ангиография), возможностью оценки во время одного исследования морфологии, функции и перфузии; значительным расширением диагностических возможностей при использовании контрастных средств. КА по данным МРТ оценить трудно в связи с их небольшим диаметром, сложностью расположения в пространстве; кровотоки в них непостоянен, сигнал от крови в просвете артерии может сливаться с сигналом от крови в других сосудах и полостях, положение КА постоянно меняется из-за сокращений сердца и его смещения при дыхании МРТ сердца используется при неясных результатах других методов исследования (особенно ЭХОКС) [35].

### Выводы

Наличие безболевой ишемии сердечной мышцы возможно выявить с помощью множества методов инструментальной диагностики, которые помогут диагностировать ее, объективизировав ее наличие. Наиболее доступными и часто применяемыми являются электрокардиографические методы, такие как стандартная ЭКГ в покое и ХМТ ЭКГ. При отрицательном результате этих методов при отсутствии противопоказаний используются пробы с ФН

(ВЭМ, тредмил-тест, ЧПЭС). Анализ коронарного резерва, перфузии сердечной мышцы проводится при помощи КАГ, перфузионной томосцинтиграфии (метод однофотонной эмиссионной компьютерной томографии), электронно-лучевой компьютерной томографии. МСКТ-коронароангиография является неинвазивной методикой оценки состояния КА, позволяющей выявить их патологические изменения.

Для определения локальной сократимости миокарда используются: ЭХОКС, стресс-ЭХОКС, рентгеноконтрастная или радиоизотопная вентрикулография.

МРТ сердца при ББИМ дает возможность проанализировать отличительные черты строения структур сердца и сосудов, изучить внутрисердечную гемодинамику, показатели работы сердца, определить скорость кровотока в крупных сосудах.

### Заключение

Знание основных методов диагностики позволяет выявить пациентов с ББИМ и начать своевременное лечение, предотвратив неблагоприятный исход

### Абдрахманова А.И.

<http://orcid.org/0000-0003-0769-3682>

### Цибулькин Н.А.

<http://orcid.org/0000-0002-1343-0478>

### Галимзянова Л.А.

<http://orcid.org/0000-0003-4359-4657>

### Ослопова Ю.В.

<http://orcid.org/0000-0002-9752-8703>

### ЛИТЕРАТУРА

1. Митьковская Н.П., Патеюк И.В. Безболевая ишемия миокарда: патофизиологические особенности, прогностическое значение // Медицинский журнал. — 2007. — №4. — С. 12-15.
2. Frans J. Diabetes and coronary artery disease: The role of stress myocardial perfusion imaging // Cleveland Clinic Journal of Medicine. — 2005. — Vol. 72, №1. — P. 21-33.
3. Scholte A.J., Bax J.J., Wackers F.J. Screening of asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus for silent coronary artery disease: combined use of stress myocardial perfusion imaging and coronary calcium scoring // J. Nucl. Cardiol. — 2006. — Vol. 13, №1. — P. 11-18.
4. Козлов К.Л., Хубулава Г.Г., Шижкевич А.Н. и др. Безболевая форма ишемии миокарда: патогенез, механизмы развития, диагностика и лечение (научный обзор) // Профилактическая и клиническая медицина. — 2018. — №4 (69). — С. 78-84.
5. Cohn P.F., Fox K.M., Daly C. Silent myocardial ischemia // Circulation. — 2003. — Vol. 108. — P. 1263-1277.
6. Голухова Е.З., Громова О.И., Булаева Н.И. и др. Внезапная сердечная смерть у больных ишемической болезнью сердца: от механизмов к клинической практике // Кардиология. — 2017. — №12 (57). — С. 73-81.
7. Дроботя Н.В., Гусейнова Э.Ш., Калтыкова В.В. и др. Прогностическое значение безболевой ишемии миокарда у больных ишемической болезнью сердца // Российский журнал боли. — 2018. — №2 (56). — С. 177-178.
8. Абдрахманова А.И., Амиров Н.Б., Сайфуллина Г.Б. Безболевая ишемия миокарда (обзор литературы) // Вестник современной клинической медицины. — 2015. — Т. 8, вып. 6. — С. 103-115.
9. Амиров Н.Б., Абдрахманова А.И., Сайфуллина Г.Б. и др. Безболевая ишемия миокарда. — Казань: Медицина, 2018. — 83 с.
10. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Функциональные пробы в кардиологии. — М.: Медпресс-информ, 2007. — 326 с.
11. Митьковская Н.П., Терехов В.И., Авдей Л.Л. и др. Безболевая ишемия миокарда — путь к диагнозу // Медицинский журнал. — 2008. — №3 (25). — С. 2-15.
12. Абдрахманова А.И., Маянская С.Д., Сердюк И.Л. и др. Безболевая ишемия миокарда (патогенез, диагностика, лечение, прогноз) // Практическая медицина. — 2011. — №4 (52). — С. 9-13.
13. Стукалова О.В. Магнитно-резонансная томография сердца с отсроченным контрастированием — новый метод диагностики заболеваний сердца // Russian Electronic Journal of Radiology. — 2013. — Т. 3, №1. — С. 7-17.
14. Meitz A., Ciaroni S. Silent myocardial ischaemia: a deafening silence // Rev. Med. Suisse. — 2005. — Vol. 1, №9. — P. 613-616.





15. Ильина Т.Ю. Нагрузочный тредмил-тест в диагностике безболевой ишемии миокарда // В сборнике: Вызовы времени и ведущие мировые научные центры. Сборник статей Международной научно-практической конференции. — 2019. — С. 126-129
16. Елканова М.М., Шитов В.Н., Ботвина Ю.В. и др. Выявление безболевой ишемии миокарда при развитии рестеноза у больного после чрезкожного коронарного вмешательства // Атеротромбоз. — 2016. — №1. — С. 101-107.
17. Елканова М.М., Шитов В.Н., Ботвина Ю.В. и др. Сравнение диагностических возможностей стресс-ЭхоКГ и нагрузочной ЭКГ у больных с различной тяжестью поражения коронарного русла // Кардиологический вестник. — 2015. — Т. 10, №2. — С. 30-40.
18. Chang C., Ye B., Xie W., Zhang D. et al. The diagnosis of silent myocardial ischemia. Motion-Frozen (or morphing) myocardial perfusion imaging // Hell J. Nucl Med. — 2016. — Vol. 19, №3. — P. 196-199.
19. Абдрахманова А.И., Сайфуллина Г.Б., Амиров Н.Б. и др. Показатели перфузионной томосцинтиграфии миокарда при безболевой ишемии миокарда // Вестник современной клинической медицины. — 2020. — Т. 13, вып. 1. — С. 54-61.
20. Абдрахманова А.И., Амиров Н.Б., Абдульянов И.В. и др. К вопросу о поражении коронарных артерий при безболевой ишемии миокарда // Вестник современной клинической медицины. — 2018. — Т. 11, вып. 6. — С. 57-62.
21. Gallino A. The dilemma of detecting silent myocardial ischemia // Int. J. Cardiol. — 2017. — Vol. 244. — P. 86.
22. Routhieaux J., Sarcone S., Stegenga K. Neurocognitive sequelae of sickle cell disease: current issues and future directions // J. Pediatr. Oncol. Nurs. — 2005. — Vol. 22, №3. — P. 160-167.
23. Аншелес А.А., Сергиенко И.В., Сергиенко В.Б. Современное состояние и перспективные технологии радионуклидной диагностики в кардиологии // Кардиология. — 2018. — Т. 58, №6. — С. 61-69.
24. Шумаков В.И., Остроумов Е.Н. Радионуклидные методы диагностики в клинике ИБС и трансплантации сердца. — М.: Дрофа, 2003. — 224 с.
25. Яковлев В.М., Мартынов А.И., Ягода А.Я. Клинико-визуальная диагностика безболевой ишемии миокарда. — Ставрополь: Ставрополье, 2012. — 214 с.
26. Ватутин Н.Т., Калинкина Н.В., Кетинг Е.В. и др. Безболевая ишемия миокарда // Практическая ангиология. — 2010. — №1 (30). — Режим доступа: URL: <http://angiology.com.ua/article/279.htm>. — 29.09.2019.
27. Anand D.V., Lim E.U., Raval E.U. et al. Prevalence of silent myocardial ischemia in asymptomatic individuals with subclinical atherosclerosis detected by electron beam tomography // J. Nucl. Cardiology. — 2004. — Vol. 11, №4. — P. 379-381.
28. Soinio M., Marniemi J., Laakso M. High-sensitivity C-reactive protein and coronary heart disease mortality in patients with type 2 diabetes // Diabets Care. — 2006. — Vol. 29, №2. — P. 329-333.
29. Патеюк И.В., Митьковская Н.П., Терехов В.И. и др. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография и скрининг коронарного кальция в диагностике ишемии миокарда и стратификации риска у пациентов с бессимптомной депрессией сегмента ST // Лечебное дело. — 2015. — №5 (45). — С. 33-37.
30. Трушин И.В., Гребенщикова И.А., Шаркова И.В. и др. К вопросу о диагностике безболевой ишемии миокарда // Медицинская визуализация. — 2010. — №2. — С. 59-64.
31. Радионуклидная диагностика для практических врачей / Под общ. ред. Ю.Б. Лишманова, В.И. Чернова. — Томск, 2004. — 394 с.
32. Морозов С.П., Насникова И.Ю., Сеницын В.Е. Мультиспиральная компьютерная томография / Под ред. С.К. Тернового. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 416 с.
33. Терновой С.К., Сеницын В.Е., Гагарина Н.В. Неинвазивная диагностика атеросклероза и кальциноза коронарных артерий. — М.: Атмосфера, 2003. — 144 с.
34. Козинский Н.А., Люсов В.А., Странин В.Г. Apex кардиография в диагностике безболевой ишемии миокарда // Российский кардиологический журнал. — 2004. — №4 (48). — С. 69-73.
35. Клиническая кардиология: диагностика и лечение (в 3-х томах) / Под ред. Л.А. Бокерия, Е.З. Голуховой. — М. НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2011. — 1730 с.

УДК 616-006.441-036

**С.Н. ИВАНОВА<sup>1,2</sup>, С.А. ГЛАДКОВ<sup>1,2</sup>, М.Н. БРОВКОВ<sup>1</sup>**<sup>1</sup>Северный государственный медицинский университет, г. Архангельск<sup>2</sup>Архангельская областная клиническая больница, г. Архангельск

## Внутрисосудистая В-крупноклеточная лимфома: разные клинические маски паранеопластического синдрома

**Контактная информация:****Иванова Светлана Николаевна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии и эндокринологии**Адрес:** 163000, г. Архангельск, пр. Троицкий, д. 51, **тел.** (8182) 63-29-96, **e-mail:** sivanova09@mail.ru

*Обзор литературы посвящен редко встречающемуся заболеванию: внутрисосудистой В-крупноклеточной лимфоме (ВСБККЛ) — форме диффузных крупноклеточных лимфом. Диагностика этой опухоли очень затруднена, так как ВСБККЛ расположена в мелких сосудах кровеносного русла и проявляется клиникой другого онкологического заболевания или поражения наиболее вовлеченного органа. Врач разной специальности может встретиться с ВСБККЛ, заподозрить паранеопластический синдром, но не выявить первичного очага злокачественной опухоли. Диагностируется, в основном, посмертно при проведении гистологического, в т.ч. иммуногистохимического исследования. В мире опубликовано более тысячи случаев ВСБККЛ, а в российской литературе — только одно описание. Данная статья посвящена обобщению клинических масок, диагностике и лечению ВСБККЛ.*

**Ключевые слова:** внутрисосудистая В-крупноклеточная лимфома, иммуногистохимический анализ, обзор.

**(Для цитирования:** Иванова С.Н., Gladkov С.А., Brovkov М.Н. Внутрисосудистая В-крупноклеточная лимфома: разные клинические маски паранеопластического синдрома. Практическая медицина. 2020. Том 18, № 1, С. 110-115)  
DOI: 10.32000/2072-1757-2020-1-110-115

**S.N. IVANOVA<sup>1,2</sup>, S.A. GLADKOV<sup>1,2</sup>, M.N. BROVKOV<sup>1</sup>**<sup>1</sup>Northern State Medical University, Arkhangelsk<sup>2</sup>Arkhangelsk Regional Clinical Hospital, Arkhangelsk

## Intravascular large B-cell lymphoma: various clinical masks of paraneoplastic syndrome

**Contact:****Ivanova S.N.** – PhD (medicine), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy and Endocrinology**Address:** 51 Troitsky Pr., Arkhangelsk, Russian Federation, 163000, **tel.** (8182) 63-29-96, **e-mail:** sivanova09@mail.ru

*The review is devoted to a rare disease — intravascular large B-cell lymphoma (IVLBCL) — a form of diffuse large cell lymphomas. Diagnosis of this tumor is very difficult as its cells are located in small vessels, so this lymphoma can be manifested by the clinic of another oncological disease or a lesion of the most involved organ. Practitioners of various specialties may face IVLBCL, suspect paraneoplastic syndrome, but not identify the primary focus of the malignant tumor. It is diagnosed mainly posthumously during histological investigation including immunohistochemical analysis. More than a thousand cases of IVLBCL are described in the world, with only one description in the Russian literature. This review is devoted to the generalization of clinical masks, diagnosis and treatment of IVLBCL.*

**Key words:** intravascular large B-cell lymphoma, immunohistochemical analysis, review.

**(For citation:** Ivanova S.N., Gladkov S.A., Brovkov M.N. Intravascular large B-cell lymphoma: various clinical masks of paraneoplastic syndrome. Practical medicine. 2020. Vol. 18, №1, P. 110-115)

Внутрисосудистая В-крупноклеточная лимфома (ВСБККЛ) — редкий подтип первично экстра-нодальных диффузных крупноклеточных лимфом, характеризующаяся мультифокальной клональной пролиферацией клеток преимущественно в про-

свете малых кровеносных сосудов и агрессивным течением [1, 2]. В отдельных случаях может наблюдаться сопутствующее минимальное внесосудистое расположение опухолевых клеток, обычно окружающих вовлеченные сосуды [3, 4]. Также

отличительной чертой этого заболевания является отсутствие лимфоидных клеток в лимфатических узлах, ретикулоэндотелиальной системе и в периферической крови в 90-95% случаев, что затрудняет диагностику ВСБКЛ [2]. Первое упоминание о данном заболевании появилось в литературе в 1959 году в Германии, Pflieger и Tappeiner назвали его как «angioendotheliomatosis proliferans systemisata» — «ангиоэндотелиоматоз». Ограничение злокачественных клеток внутрипросветным пространством и прилегающей тканью привели авторов к выводу, что опухолевые клетки являются производными эндотелия [3]. Лишь в середине 1980-х годов иммунофенотипирование продемонстрировало, что опухолевая клетка по происхождению является лимфоцитом, а не эндотелиальной клеткой [5]. Несмотря на 60 лет, прошедшие с момента первого описания этого синдрома, наше понимание патофизиологии и соответствующей терапии этой лимфомы достигло минимальных успехов. Это редкое заболевание, которому было посвящено ограниченное количество исследований. Поскольку ВСБКЛ встречается редко, рандомизированные исследования были невозможны, и только одна ретроспективная серия сообщила о значительном числе пациентов [6]. Большинство доступной информации по этой редкой лимфоме собиралось из отдельных случаев в течение нескольких десятилетий [7]. По имеющимся данным, заболеваемость составляет менее одного человека на миллион [3, 8]. Средний возраст пациентов с данным заболеванием составляет 64 года. Заболеваемость среди мужчин и женщин примерно одинакова. Вероятно, ВСБКЛ вследствие полиморфизма клинической картины встречается чаще, чем диагностируется. Врачи разных специальностей могут заподозрить паранеопластический синдром, но не выявить первичного очага злокачественной опухоли. Не зря данная опухоль была названа в одной из статей «великим имитатором» в онкологии вследствие полиморфизма клинической картины [9, 10]. В российской литературе был описан всего один клинический случай в 2003 году [1].

Этиология ВСБКЛ до сих пор неизвестна, в литературе указывается на связь с вирусной инфекцией: вирус герпеса человека, вирус Эпштейна — Барр, человеческий Т-лимфоцитарный вирус [2]. Патогенез данного заболевания до конца остается не ясным, на сегодняшний день предложено 2 основных механизма. Согласно одному у опухолевых клеток отсутствуют такие молекулы, как CD29 ( $\beta 1$  интегрин) и молекула межклеточной адгезии CD54 (ICAM-1), которые необходимы для перемещения лимфоцитов в организме в целом и трансваскулярной миграции в частности. Другой механизм может заключаться в aberrантной экспрессии CD11a и CD49d опухолевыми клетками. Эти молекулы адгезии позволяют опухолевым лимфоцитам оставаться в просвете сосуда за счет прикрепления к эндотелиальным клеткам, которые, в свою очередь, для этого имеют на своей поверхности CD54 (CD11a лиганд) и CD106 (CD49d лиганд) [3, 11]. Для определения относительной важности этих наблюдений в патогенезе внутрисосудистой лимфомы необходимы комплексные исследования экспрессии интегринов и их лигандов в большей группе случаев. Опухолевые клетки экспрессируют В-клеточные антигены CD19, CD 20, CD 22, CD 79a, кроме того, может быть экспрессирован CD 5 [2, 11]. Описаны В-клеточный, Т-клеточный и НК-варианты. При проведении ана-

**Таблица 1. Частота поражения органов при ВСБКЛ**

**Table 1. Frequency of organs involvement in IVLBCL**

Первичный очаг	Количество
ЦНС	308
Кожа	145
Костный мозг и/или селезенка	124
Легкие	50
Почки	18
Надпочечник	17
Спинальный мозг	11
Печень	10
Брюшина	9
Предстательная железа	8
Матка	6
Глаза	3
Мышцы	3
Кишечник	2
Скелетная мускулатура	2
Другое	24

лиза 740 историй болезни пациентов с внутрисосудистой лимфомой у 651 был В-клеточный фенотип (88%), у 45 (6%) — Т-клеточный фенотип и у 12 (2%) — НК-вариант [10]. Частота встречаемости поражения органов при ВСБКЛ показана в таблице 1.

Диагноз ВСБКЛ при жизни обычно пропускается, заболевание часто заканчивается летальным исходом, поэтому посмертная оценка необходима для выяснения причины болезни [6].

Клинические проявления ВСБКЛ крайне разнообразны. В этом обзоре описываются современные подходы с клинической точки зрения для понимания этой редкой лимфомы. Опухолевыми клетками могут поражаться мелкие сосуды различных органов и тканей, поэтому клиническая симптоматика при данной болезни очень разнообразна и зависит от пораженных органов и тканей. ВСБКЛ является важной причиной лихорадки неизвестного происхождения (45-60% случаев) и полиорганной недостаточности. Лихорадка неизвестного происхождения на сегодняшний день является наиболее распространенным симптомом, при котором требуется биопсия костного мозга. Потеря веса встречается не так часто — у 10% пациентов, а вот паранеопластическая внешность — не редкость [2].

Чаще всего встречается поражение ЦНС, кожи, легких, почек, что проявляется различными вариантами неврологических расстройств, лихорадкой,

одышкой, кашлем, артериальной гипертензией, нефротическим синдромом. Возможно развитие тромбоцитопении, лейкопении, панцитопении, аутоиммунной гемолитической анемии [12-14]. Существует несколько небольших серий наблюдений ВСБККЛ, исходя из которых, выделяют так называемые «западный» и «азиатский» варианты течения заболевания. Первый характеризуется большей частотой поражения ЦНС и кожи, тогда как при втором чаще встречается гемофагоцитарный синдром, поражение костного мозга и дыхательная недостаточность. Однако от той или иной формы течения ВСБККЛ не зависит выживаемость пациентов [15].

Со стороны ЦНС у пациентов с ВСБККЛ отмечаются следующие проявления: очаговый сенсорный или моторный дефицит, генерализованная слабость, быстро прогрессирующая деменция, судороги, гемипарез, дизартрия, атаксия, головокружение и временная потеря зрения, парестезии. Неврологические признаки ВСБККЛ характеризуются множественными инфарктами, поражающими кору головного мозга и белое вещество. Поражение головного мозга без неврологических расстройств встречается крайне редко. Гистологическое расстройство характеризуется церебральным некрозом вследствие внутрисосудистой пролиферации опухолевых клеток, с выраженным ангиитом или тромбозом. ВСБККЛ ассоциируется с частым поражением спинного мозга. Злокачественные лимфоциты редко обнаруживаются в спинномозговой жидкости, а повышенный белок — довольно часто [2, 3, 5, 9].

Часто встречаемое поражение кожи не имеет какой-либо строго определенной формы высыпаний: могут встречаться телеангиоэктазии (20% пациентов), макулопапулезные высыпания, болезненные индуративные эритематозные узелки, плохо очерченные одиночные бляшки, гиперпигментированные пятна, пальпируемая пурпура, язвы. Существует мнение, что для поражения кожи при внутрисосудистой лимфоме более характерно вовлечение проксимальных отделов конечностей, нижней части живота, области молочных желез [3, 14, 16]. Так, например, 56-летняя женщина наблюдалась с генерализованной телеангиоэктазией на животе, спине и конечностях в течение 2-х лет. Глубокая биопсия кожи выявила крупные гиперхромные клетки, заполняющие просветы мелких сосудов в подкожном слое. Иммуногистохимический анализ показал положительную реакцию опухолевых клеток с антителами к CD20, CD79a (d), Vcl-1 и MIB-1 (90%): был поставлен диагноз ВСБККЛ [11].

По результатам аутопсий при ВСБККЛ часто вовлекаются легкие. Для поражения дыхательной системы наиболее характерно развитие гипоксемии, одышки, сухого кашля [12, 13, 17]. Поражение легких на начальном этапе встречается редко, и его диагностика часто затруднена из-за отсутствия специфических симптомов. ВСБККЛ должна предполагаться при одышке и патологических изменениях легких на рентгенограмме и/или компьютерной томографии (КТ) и обычно диагностируется при трансбронхиальной биопсии легкого (ТББЛ) или случайной биопсии кожи [17]. С 1983 года в медицинской литературе было зарегистрировано 76 случаев ВСБККЛ с поражением легких, в том числе 16 статей на японском языке [14, 18]. Так, например, у женщины с одышкой при проведении КТ грудной клетки был выявлен диффузный фиброз и симптом матового стекла, свидетельствующие об интерстициальной болезни легких. При осмотре у

нее отмечалась только спленомегалия. Пациентка умерла, и при вскрытии было обнаружено, что у нее была небольшая пневмония в легких, а также почти все ее органы были поражены ВСБККЛ. Поэтому при подозрении на интерстициальную пневмонию необходимо проводить биопсию кожи или легких [19]. Другой пациент с ВСБККЛ, замаскированной под обострение бронхиальной астмы, обратился с одышкой при физической нагрузке. У него не было аномальных рентгенограмм, и диагноз был в конечном итоге подтвержден случайной биопсией кожи и ТББЛ. Кроме того, диффузное поглощение <sup>18</sup>F-фтордезоксиглюкозы в легочной артерии при позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) помогло врачам установить правильный диагноз и назначить химиотерапию [20].

Первое описание поражения почек было опубликовано Jothy et al. в 1981 году. К 2014 году было описано только 38 случаев ВСБККЛ с вовлечением почек, которые были проанализированы: среди них у 52% было исключительно поражение почек при первоначальном диагнозе, лихорадка была у 73%, почечная недостаточность — у 66%, протеинурия — у 92% и нефротический синдром у трети пациентов. Опухолевые клетки пролиферировали в клубочковых капиллярах в 89% случаев, а перитубулярные и интерстициальные сосуды поражались в 30,5% и 27,8% случаях, соответственно [7, 10, 21]. В нескольких случаях было проведено дополнительно ПЭТ-КТ для диагностики ВСБККЛ на ранней стадии [22]. Например, поражение почек было описано у 52-летней женщины с клиникой 2-месячной лихорадки, анорексии и потери веса, у которой физикальное обследование патологии не выявило. Анализ крови показал легкую анемию, лимфопению, уровень ЛДГ был повышен, клиренс креатинина в норме, а протеинурия не обнаруживалась, биопсия костного мозга также была без особенностей. КТ выявило увеличение почек, а ПЭТ-КТ показал интенсивное поглощение <sup>18</sup>F-фтордезоксиглюкозы в обеих почках. Биопсия почки позволила установить диагноз ВСБККЛ, которая была ограничена почками без нарушения почечной функции или протеинурии (описана впервые) [19].

Гемофагоцитарный синдром, встречаемый в большинстве случаев при «Азиатском» варианте ВСБККЛ, характеризуется лихорадкой, анемией, тромбоцитопенией, гепатоспленомегалией, вовлечением в процесс костного мозга 100% случаев [3]. Эти отличительные признаки очень часто сопровождаются выявлением неопластических гистиоцитов в мазках периферической крови или костного мозга. Этот вариант характеризуется быстрым агрессивным началом [2].

Описан редкий случай двусторонней первичной надпочечниковой ВСБККЛ с клиникой недостаточности надпочечников. У 66-летней женщины появились симптомы надпочечниковой недостаточности. Предположили, что причиной надпочечниковой недостаточности является злокачественная лимфома из-за высокого уровня в сыворотке крови растворимого рецептора интерлейкина-2 (sIL-2R) и ЛДГ. Была выполнена двухсторонняя адреналэктомия, и гистологическое исследование показало наличие ВСБККЛ. Хотя была достигнута полная ремиссия, рецидив произошел через три месяца с метастазами в мозг. У пациентов с двусторонними опухолями надпочечников следует подозревать ВСБККЛ, особенно при быстро прогрессирующей надпочечниковой недостаточности [23].





Современная клиническая практика показывает, что полностью надежные параметры стадирования для ВСБКЛ отсутствуют. 60% пациентов ВСБКЛ почти всегда соответствуют IV стадии, остальные, как правило, погибают после установки диагноза через несколько недель, и при аутопсии устанавливается диссеминированное заболевание [2].

Диагностика внутрисосудистой лимфомы при жизни очень важна. Начало и клиническое течение ВСБКЛ неоднородны: многие случаи ВСБКЛ сопровождаются быстрым ухудшением состояния пациента с различной клиникой, но у некоторых больных есть относительно ранний период, который позже переходит в быстрое прогрессирование. Дифференциальная диагностика проводится с волосатоклеточным лейкозом, моноклональным или поликлональным В-клеточным лимфоцитозом, хроническим лимфоцитарным лейкозом, лимфомой мантийной зоны и другими лимфомами [2].

Лабораторные данные не являются специфическими, но для большинства пациентов характерны повышенные уровни ЛДГ и  $\beta$ 2-микроглобулина в сыворотке крови (более чем у 80-90% пациентов), высокий уровень растворимого рецептора интерлейкина-2 (sIL-2R) — еще один важный метод диагностики [2]. Патологическая гемограмма с анемией встречается почти у 65% пациентов. Повышение СОЭ наблюдается у 43% пациентов. Изменение функции печени, почек или щитовидной железы наблюдаются у 15-20% пациентов. Было проанализировано 76 случаев диагностированной ВСБКЛ. Соотношение мужчин и женщин было 44:32, а средний возраст составлял 61,5 лет (от 35 до 85). Медианные уровни ЛДГ (LDH) и растворимого рецептора интерлейкина-2 (sIL-2R) составляли 1357 МЕ/л (диапазон от 352 до 5085 МЕ/л) и 2279 Ед/мл (диапазон от 602 до 24 500 Ед/мл), соответственно. В 70 случаях (92%) имелись симптомы лихорадки (73,7%), кашля (27,6%), одышки (68,4%). КТ грудной клетки была выполнена в 57 случаях (75%). В 11 из этих 57 случаев (19,3%) не было выявлено патологии грудной клетки. Симптом «матового стекла» и диффузные множественные маленькие узелки присутствовали в 34 (59,6%) и 10 (17,5%), соответственно [2, 10, 19].

«Золотым стандартом» диагностики ВСБКЛ является биопсия пораженных тканей и органов, при которой находят злокачественные клетки в просвете мелких сосудов. Высокую частоту посмертной диагностики (до 80% случаев) можно объяснить тем, что часто отсутствует вовлечение в патологический процесс костного мозга, не наблюдается увеличение лимфатических узлов, что делает биопсию пораженной ткани трудной задачей [10, 15].

Ретроспективно было проанализировано данные 21 пациента с подозрением на ВСБКЛ (7 с вовлечением ЦНС и 14 без вовлечения ЦНС), которым была проведена биопсия кожи: одна (4 пациента), двойная (1 пациент) и случайная (16 пациентов). ВСБКЛ была диагностирована у 16 пациентов, включая 6 с поражением ЦНС. Чувствительность, специфичность и положительная прогностическая ценность случайных биопсий кожи составляли 75%, 100% и 100%. Случайные биопсии кожи перед биопсией головного мозга рекомендуются пациентам с подозрением на ВСБКЛ независимо от поражения ЦНС, но низкие значения sIL-2R и глюкокортикостероиды могут давать ложноотрицательные результаты [22, 24]. Множественная случайная биопсия здоровой кожи показала высокую

чувствительность при диагностике внутрисосудистой В-крупноклеточной лимфомы, по некоторым данным до 83,3%, что позволило рекомендовать ее проведение при подозрении на ВСБКЛ любой локализации независимо от наличия или отсутствия поражения кожи [18, 25]. Для получения положительных результатов биопсия должна включать не только дерму, но и более глубокие слои, включая подкожно-жировую клетчатку, и выполняться, по крайней мере, в 3 разных местах, таких как плечо, бедро и живот [22]. Случайная биопсия кожи и ТББЛ (при поражении легких) могут выявить атипичные лимфоидные клетки, расположенные во внутрисосудистом пространстве микроциркуляторного русла. При иммуногистохимическом окрашивании атипичные лимфоидные клетки положительны в отношении CD20 и CD79a, которые являются В-клеточными маркерами, и демонстрируют высокий индекс пролиферации, что подтверждает диагноз ВСБКЛ [11]. Трудно провести различие между ВСБКЛ и лимфомами, происходящими из экстранодулярных органов с системным распространением. Для точного диагноза требуются минимально инвазивные и высокочувствительные процедуры: рекомендуется аспирация и биопсия костного мозга, а также случайная биопсия кожи. Если подозревается ВСБКЛ, для постановки правильного диагноза мы должны избегать терапии глюкокортикоидами до получения биопсии, даже в тяжелых случаях. Кроме того, сообщалось, что лечение кортикостероидами до постановки диагноза лимфомы может быть использовано для уменьшения размера опухоли и может привести к задержке окончательного диагноза [26].

Такие распространенные методы диагностики как МРТ или КТ с контрастированием и без сопровождаются высокой долей отрицательных результатов. Это объясняется тем, что внутрисосудистая лимфома обычно развивается без опухолевых образований или лимфаденопатии, как при «западном», так и при «азиатском» варианте течения заболевания [15]. В некоторых работах была показана высокая чувствительность ФДГ-ПЭТ/КТ исследования для диагностики внутрисосудистой лимфомы. Исследователи выявили характерную картину поглощения  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозы: 1. диффузное двухстороннее накопление в полях легких; 2. двухстороннее накопление в корковом слое почек [15, 27, 28]. Это связано с тем, что данные органы богаты мелкими кровеносными сосудами. В некоторых сообщениях предполагается, что  $^{18}\text{F}$ -FDG ПЭТ-КТ-сканирование может способствовать подозрению на ВСБКЛ с легочным поражением даже при отсутствии рентгенологических результатов. Результаты ПЭТ-КТ имели решающее значение в предполагаемом диагнозе ВСБКЛ с вовлечением легких и в оценке ответа на лечение [17, 19, 27, 29]. Исходя из данных некоторых исследований, при клинических проявлениях со стороны бронхолегочной системы и/или положительных результатах ФДГ — ПЭТ/КТ хорошей чувствительностью обладает проведение ТББЛ [20, 28, 30, 31]. ТББЛ и/или множественную случайную биопсию кожи следует рассмотреть у пациентов с респираторными симптомами, которые не поддаются лечению антибиотиками или преднизолоном [26, 28].

В связи с представленными выше многообразием клинических проявлений, неспецифическими лабораторными данными, малой результативностью инструментальной диагностики, а также агрессив-

**Таблица 2. Выживаемость от начала лечения в зависимости от повреждения органов и показателей крови****Table 2. Survival rate from the start of treatment depending on lesions of organs and blood indicators**

Клинический прогностический фактор	Время от постановки диагноза до смерти (недель)
Вовлечение костного мозга и/или селезенки	11.5 (0.1–148.0)
90-е года	18.0 (0.1–36.0)
2000-е года	17.0 (0.1–148.0)
Без вовлечения легких	10.0 (0.1–165.0)
С поражением легких	9.0 (0.1–96.0)
90-е года	9.0 (0.5–96.0)
2000-е года	29.0 (0.1–48.0)
Уровень лейкоцитов	
В пределах нормальных значений	10.0 (0.1–92.0)
Выходит за уровень нормальных значений	9.5 (0.1–165.0)
Уровень гемоглобина	
<10.5 g/dL	10.0 (0.1–148.0)
≥10.5 g/dL	10.0 (0.1–165.0)
Уровень ЛДГ	
<700 Ед/л	15.0 (1.0–165.0)
≥700 Ед/л	9.0 (0.1–148.0)

ным течением заболевания, от 30 до 80% случаев ВСБКЛ диагностируются после смерти пациента [1, 2]. Однако в настоящее время можно диагностировать эти случаи при жизни и лечить их.

Лечение ВСБКЛ предполагает проведение курсов химиотерапии. На сегодняшний день оптимальным вариантом старта лечения является проведение курса химиотерапии на основе антрациклинов: доксорубицина с добавлением циклофосфида, винкристина и преднизолона (СНОР). При подтверждении B-клеточного фенотипа обязательно включение в лечение анти-CD20 моноклонального антитела — ритуксимаба [3, 26]. ВСБКЛ демонстрирует замечательный ответ на лечение ритуксимаб-содержащей химиотерапией (R-СНОР) — 59%. Задержка приема ритуксимаба и снижение дозы химиотерапии на первом курсе может быть первоначально показано пожилым людям или случаям с большой опухолевой массой. Если возможно, следует рассмотреть возможность применения высокодозной химиотерапии с пересадкой аутологичных гемопоэтических стволовых клеток, после которых продолжительность жизни увеличивается до 2 лет [14, 32]. В исследованиях было подтверждено, что добавление ритуксимаба вдвое увеличивает выживаемость, а комбинация ритуксимаба и доксорубицина увеличивает выживаемость более чем в три раза [10]. Положительный эффект ритуксимаба можно объяснить высокой биодоступностью препарата и повышенными концентрациями компле-

мента в просвете мелких сосудов [2]. Пациенты, у которых опухолевые клетки обнаруживаются в спинно-мозговой жидкости, недостаточно реагируют на курс химиотерапии R-СНОР из-за плохого проникновения данных лекарственных препаратов через гематоэнцефалический барьер, поэтому таких пациентов следует лечить, выбирая режимы, подобные тем, которые используют для терапии первичной или вторичной лимфомы ЦНС с использованием высоких доз метотрексата. Режимы интенсивности для ЦНС при системной химиотерапии могут быть полезны для пациентов с поражением ЦНС при первоначальном диагнозе [5]. Показатели ответа на лечение и медиана общей выживаемости для ВСБКЛ остаются неизменно низкими [3]. В таблице 2 показана средняя выживаемость пациентов в среднем (недель) и продолжительность жизни после установления диагноза (недель) в зависимости от вовлечения разных органов и показателей крови [33].

Исход ВСБКЛ затрудняется трудностями в получении своевременного диагноза. В 1994 году Di Giuseppe et al. сообщили, что медиана выживаемости без лечения составила 3 месяца для шести пациентов с диагнозом ВСБКЛ. В 2009 году Shimada et al. описали самую большую ретроспективную серию пациентов с ВСБКЛ, получавших химиотерапию и ритуксимаб, и продемонстрировали общую 2-летнюю выживаемость в 66% случаев [32]. Применение системной химиотерапии для

ВСБКЛ на ранней стадии может улучшить долгосрочную выживаемость [2, 10, 34-36].

### Заключение

Особенные характеристики ВСБКЛ, включая отсутствие выраженной лимфоаденопатии и обычно агрессивное клиническое течение, приводят к задержке своевременного точного диагноза и летальным осложнениям. Но, зная особенности данной опухоли, можно предположить ВСБКЛ и назначить дополнительное обследование. При клинике паранеопластического синдрома (лихорадка неясного генеза, похудание, анорексия, интоксикация) и при отсутствии первичного очага нужно обратить внимание на ускоренное СОЭ, повышение ЛДГ до высоких цифр,  $\beta_2$ -микроглобулина, повышение антител к рецепторам интерлейкина-2, необходимо провести случайную биопсию кожи из 3 мест (плечо, бедро, живот) с захватом дермы и подкожной клетчатки, при поражении легких — ТБЛ и, по возможности, ФДГ-ПЭТ/КТ. Установленный своевременно диагноз ВСБКЛ у пациентов хорошо поддается лечению (химиотерапия, пересадка стволовых клеток) и способствует увеличению продолжительности жизни.

**Иванова С.Н.**

<https://orcid.org/0000-0003-3959-6588>

**Гладков С.А.**

<https://orcid.org/0000-0003-4067-7801>

**Бровков М.Н.**

<https://orcid.org/0000-0001-8541-7435>

### Конфликта интересов нет.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Криволапов Ю.А., Иванюк А.В. Внутрисосудистая В-клеточная лимфома: описание случая // Вопросы онкологии. — 2003. — №6. — С. 743-747.
- Ponzoni M., Campo E., Nakamura S. Intravascular large B-cell lymphoma: a chameleon with multiple faces and many masks // Blood. — 2018. — Vol. 132, №15. — P. 1561-1567.
- Gatter K.C., Warnke R.A. Intravascular large B-cell lymphoma // Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. — 2001. — Vol. 1. — P. 177-178.
- Kanda M., Suzumiya J., Ohshima K. et al. Intravascular large cell lymphoma: a clinicopathological, immunohistochemical and molecular genetic studies // Leukemia & lymphoma. — 1999. — Vol. 34, №5-6. — P. 569-580.
- Shimada K. Treatment strategy for central nervous system involvement in intravascular large B-cell lymphoma // Brain and nerve. — 2011. — Vol. 63, №5. — P. 467-472.
- Mansueto G., Di Vito A., Belluomo C. et al. A case of intravascular large B cell lymphoma: New clinical and immunohistochemical findings // Neuropathology. — 2016. — Vol. 36, №5. — P. 496-503.
- Ferreri A.J., Campo E., Seymour J.F. et al. Intravascular lymphoma: clinical presentation, natural history, management and prognostic factors in a series of 38 cases, with special emphasis on the «cutaneous variant» // British journal of haematology. — 2004. — Vol. 127, №2. — P. 173-183.
- Miura Y., Tsudo M. Fluorodeoxyglucose-PET/CT for diagnosis of intravascular large B-cell lymphoma // Mayo Clinic Proceedings. — Elsevier, 2010. — Vol. 85, №8. — P. e56-e57.
- Zuckerman D., Seliem R., Hochberg E. Intravascular lymphoma: the oncologist's «great imitator» // The oncologist. — 2006. — Vol. 11, №5. — P. 496-502.
- Devitt K.A., Gardner J.A. Intravascular large B-cell lymphoma: The Great Imitator // Autopsy & case reports. — 2018. — Vol. 8, №4.
- Cartron G., Dacheux L., Salles G. et al. Therapeutic activity of humanized anti-CD20 monoclonal antibody and polymorphism in IgG Fc receptor Fc $\gamma$ RIIIa gene // Blood. — 2002. — Vol. 99, №3. — P. 754-758.
- Niida T., Isoda K., Miyazaki K. et al. Pulmonary intravascular lymphoma diagnosed by 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-guided transbronchial lung biopsy in a man with long-term survival: a case report // Journal of medical case reports. — 2011. — Vol. 5, №1. — P. 295.
- Srivali N., Pannu B.S., Iyer V.N. Isolated intravascular large B-cell lymphoma presenting with diffuse ground glass pulmonary infiltrates // Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion. — 2016. — Vol. 32, №1. — P. 366-367.
- Young P., Massa M., Finn, B.C. et al. Intravascular lymphoma: Report of one case // Revista medica de Chile. — 2015. — Vol. 143, №8. — P. 1076-1080.
- Okada A., Hirakawa R., Yamashita M. et al. Two cases of intravascular diffuse large B-cell lymphoma diagnosed by transbronchial lung biopsy // The journal of the Japanese Respiratory Society. — 2010. — Vol. 48, №10. — P. 779-785.
- Namekawa M., Nakano I. Diagnosis of intravascular lymphoma: usefulness of random skin biopsies // Brain and nerve. — 2011. — Vol. 63, №5. — P. 451-458.
- Takekoshi T., Harada N., Sekimoto Y. et al. Pulmonary intravascular large B-cell lymphoma (IVLBCL) disguised as an asthma exacerbation in a patient with asthma // Internal Medicine. — 2017. — Vol. 56, №14. — P. 1885-1891.
- Yamashita H., Suzuki A., Takahashi Y. et al. Intravascular large B-cell lymphoma with diffuse FDG uptake in the lung by 18 FDG-PET/CT without chest CT findings // Annals of nuclear medicine. — 2012. — Vol. 26, №6. — P. 515-521.
- Khojini E.V., Song J.Y. Intravascular large B-cell lymphoma presenting as interstitial lung disease // Case reports in pathology. — 2014. — Vol. 2014.
- Nakazato T., Sanada Y., Mihara A. et al. PET-negative pulmonary intravascular large B cell lymphoma diagnosed by a random transbronchial lung biopsy // Annals of hematology. — 2012. — Vol. 91, №5. — P. 811-812.
- Bai X., Li X., Wan L. et al. Intravascular large B-cell lymphoma of the kidney: a case report // Diagnostic pathology. — 2011. — Vol. 6, №1. — P. 86.
- Yamada E., Ishikawa E., Watanabe R. et al. Random Skin Biopsies Before Brain Biopsy for Intravascular Large B-Cell Lymphoma // World neurosurgery. — 2019. — Vol. 121. — P. 364-369.
- Fukushima A., Okada Y., Tanikawa T. et al. Primary bilateral adrenal intravascular large B-cell lymphoma associated with adrenal failure // Internal medicine. — 2003. — Vol. 42, №7. — P. 609-614.
- Masaki Y., Miki M., Sakai T. et al. Intravascular large B-cell lymphoma: an important cause of fever of unknown origin // Brain and nerve. — 2011. — Vol. 63, №5. — P. 435-441.
- Asada N., Odawara J., Kimura S. et al. Use of random skin biopsy for diagnosis of intravascular large B-cell lymphoma // Mayo Clinic Proceedings. — Elsevier, 2007. — Vol. 82, №12. — P. 1525-1527.
- Borenstein S.H., Gerstle T., Malkin D. et al. The effects of prebiopsy corticosteroid treatment on the diagnosis of mediastinal lymphoma // Journal of pediatric surgery. — 2000. — Vol. 35, №6. — P. 973-976.
- Matea F., Alowami S., Bonert M. et al. Pulmonary Intravascular B-Cell Lymphoma with Angiotropism/Angioinvasion Mimicking Interstitial Lung Disease: A Clinical Dilemma and Potential Diagnostic Challenge // Case reports in hematology. — 2018. — Vol. 2018.
- Nishizawa T., Saraya T., Ishii H. et al. Antemortem diagnosis with multiple random skin biopsies and transbronchial lung biopsy in a patient with intravascular large B-cell lymphoma, the so-called Asian variant lymphoma // BMJ case reports. — 2014. — Vol. 14. — P. 2013-2026.
- Colavolpe C., Ebbo M., Trousse D. et al. FDG- PET/CT is a pivotal imaging modality to diagnose rare intravascular large B-cell lymphoma: case report and review of literature // Hematological oncology. — 2015. — Vol. 33, №2. — P. 99-109.
- Shiiba M., Izutsu K., Ishihara M. Early detection of intravascular large B-cell lymphoma by 18FDG-PET/CT with diffuse FDG uptake in the lung without respiratory symptoms or chest CT abnormalities // Asia Oceania Journal of Nuclear Medicine and Biology. — 2014. — Vol. 2, №1. — P. 65.
- Wagner T., Brechemier D., Dugert E. et al. Diffuse pulmonary uptake on FDG-PET with normal CT diagnosed as intravascular large B-cell lymphoma: a case report and a discussion of the causes of diffuse FDG uptake in the lungs // Cancer Imaging. — 2012. — Vol. 12, №1. — P. 7.
- Shimada K., Kinoshita T., Naoe T. et al. Presentation and management of intravascular large B-cell lymphoma // The lancet oncology. — 2009. — Vol. 10, №9. — P. 895-902.
- Fonkern E., Lok E., Robison D. The natural history of intravascular lymphomatosis // Cancer Medicine. — 2014. — Vol. 3. — P. 1010-1024.
- Chen L., Zhao X., Shi R. et al. Image Gallery: Intravascular large B-cell lymphoma presenting with generalized telangiectasia // British Journal of Dermatology. — 2017. — Vol. 177, №5. — P. 223-223.
- Liu C., Lai N., Zhou Y. et al. Intravascular large B-cell lymphoma confirmed by lung biopsy // Int. J. Clin. Exp. Pathol. — 2014. — 7. — P. 6301-6306.
- Hashizume Y. Pathology of intravascular lymphoma // Brain Nerve. — 2011. — Vol. 63, №5. — P. 459-466.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

УДК 616.131-005.6-06

В.В. БЛИНОВА<sup>1</sup>, Е.А. ПАНТЕЛЕЕВА<sup>2</sup>, А.А. МИРОНОВА<sup>2</sup>, Е.С. БАЛАБАЕВА<sup>1</sup><sup>1</sup>Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского МЗ РФ, г. Саратов<sup>2</sup>Областной клинический кардиологический диспансер, г. Саратов

## Тромбоэмболия легочной артерии как осложнение постоянной электрокардиостимуляции

## Контактная информация:

Блинова Виктория Викторовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии

Адрес: 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112, тел. +7-906-302-45-94, e-mail: blinova.viky@yandex.ru

**Цель работы** — представить краткий обзор литературы и клинический случай диагностики у пациента тромбоэмболии легочной артерии вследствие тромбоза зонда-электрода электрокардиостимулятора.

**Материал и методы.** Изучены литературные источники и медицинская документация пациента с тромбоэмболией легочной артерии вследствие тромбоза зонда-электрода электрокардиостимулятора (карта стационарного больного).

**Результаты.** Представлен краткий обзор медицинской литературы по тромбоэмболическим осложнениям электрокардиостимуляции, дана клиническая характеристика течения заболевания у пациента, приведены данные его лабораторного и инструментального исследования, продемонстрирована эффективность лечения новыми пероральными антикоагулянтами.

**Вывод.** При ведении пациентов с имплантированными электрокардиостимуляторами, вне зависимости от сроков имплантации, необходима настороженность в отношении развития осложнений, в том числе и тромбоэмболического характера.

**Ключевые слова:** электрокардиостимуляция, тромбоэмболия легочной артерии, пероральные антикоагулянты.

(Для цитирования: Блинова В.В., Пантелеева Е.А., Миронова А.А., Балабаева Е.С. Тромбоэмболия легочной артерии как осложнение постоянной электрокардиостимуляции. Практическая медицина. 2020. Том 18, № 1, С. 116-119)

DOI: 10.32000/2072-1757-2020-1-116-119

V.V. BLINOVA<sup>1</sup>, E.A. PANTELEEEVA<sup>2</sup>, A.A. MIRONOVA<sup>2</sup>, E.S. BALABAEVA<sup>1</sup><sup>1</sup>Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov<sup>2</sup>Regional Clinical Cardiology Dispensary, Saratov

## Pulmonary embolism as a complication of permanent electrocardiostimulation

## Contact:

Blinova V.V. – PhD (medicine), Associate Professor of the Department of Therapy, Gastroenterology and Pulmonology

Address: 112 Bolshaya Kazachya Str., Saratov, Russian Federation, 410012, tel. +7-906-302-45-94, e-mail: blinova.viky@yandex.ru

**Objective** — to present a brief literature review and a clinical case of a patient with pulmonary embolism due to thrombosis of a pacemaker electrode.

**Material and methods.** Literature and medical documentation of a patient with pulmonary embolism due to thrombosis of a pacemaker electrode (inpatient card) were studied.

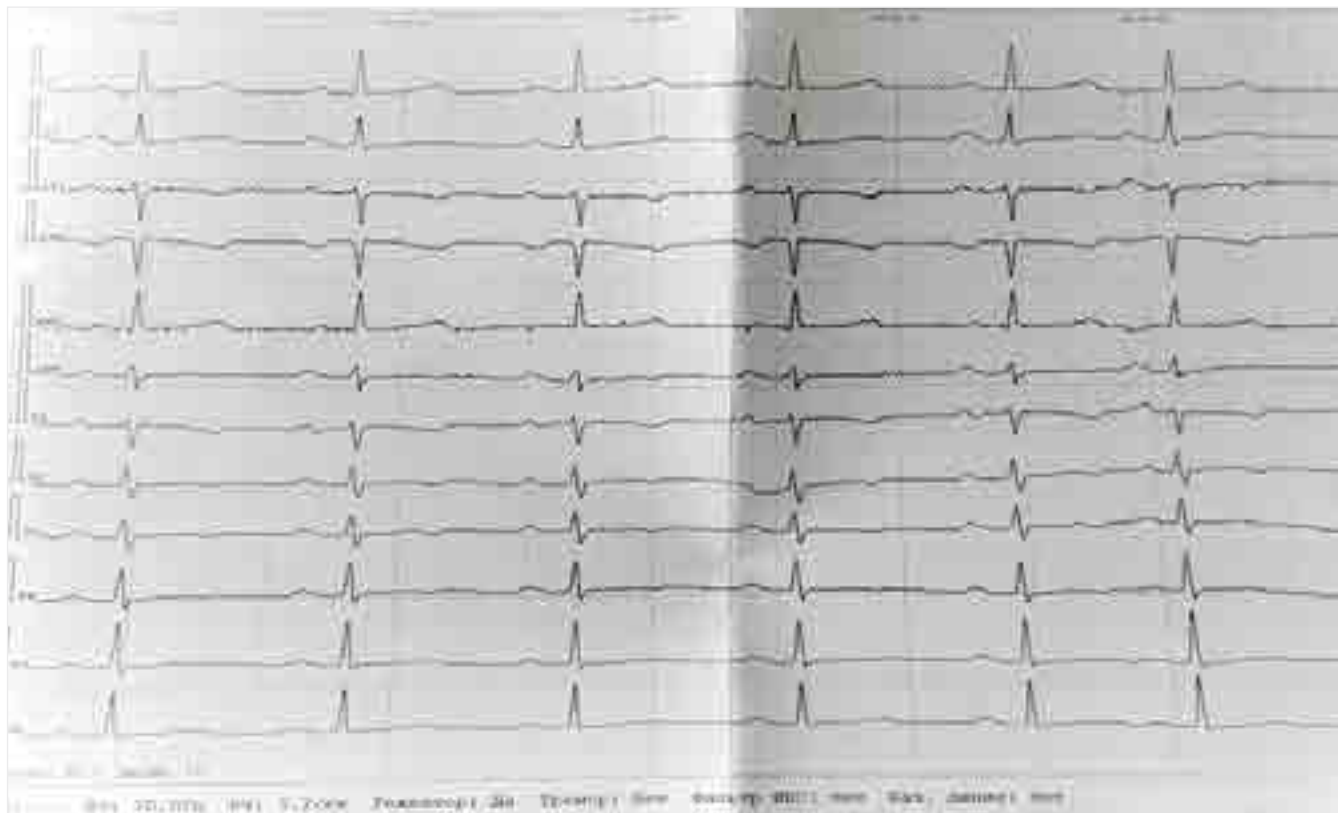
**Results.** A brief review of medical literature on thromboembolic complications of cardiac pacing and clinical characteristics of the disease in the patient are given; laboratory and instrumental data are presented; the effectiveness of treatment with new oral anticoagulants is demonstrated.

**Conclusion.** For patients with implanted pacemakers, regardless of the timing of implantation, alertness to the development of complications, including thromboembolic ones, is necessary.

**Key words:** cardiac pacing, pulmonary artery thromboembolism, oral anticoagulants.

(For citation: Blinova V.V., Panteleeva E.A., Mironova A.A., Balabaeva E.S. Pulmonary embolism as a complication of permanent electrocardiostimulation. Practical medicine. 2020. Vol. 18, №1, P. 116-119)





**Рисунок 1. Электрокардиограмма при поступлении**  
**Figure 1. Electrocardiogram at admission**

На территории Российской Федерации каждый третий кардиологический пациент страдает нарушением сердечного ритма [1]. Для лечения аритмии брадисистолической формы проводится имплантация электрокардиостимулятора (ЭКС). Первая имплантация постоянного ЭКС была выполнена в Швеции 8 октября 1958 года пациенту с полной атриовентрикулярной блокадой [2]. В России история электрокардиостимуляции началась в 1961 году, основоположниками считаются Ю. Бредикис и В. Савельев [3]. В настоящее время после данной операции продолжительность жизни пациентов увеличилась более чем на 20 лет [4].

После имплантации ЭКС через любой промежуток времени могут возникнуть разнообразные жалобы,

которые могут носить как неспецифический характер, так и указывать на развитие осложнений электрокардиостимуляции [5]. У 15-50% пациентов с имплантированными ЭКС возникает тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), которая зачастую протекает бессимптомно [6]. Риск возникновения ТЭЛА у пациентов с ЭКС обусловлен с одной стороны факторами, которые в целом повышают вероятность формирования тромбов (пожилой и старческий возраст, гиподинамия, иммобилизация, ранний послеоперационный период, заболевания вен нижних конечностей, фибрилляция предсердий, беременность, прием оральных контрацептивов и другие), а с другой стороны факторами, повышающими вероятность возникновения тромбов в местах расположения электродов ЭКС (2 или 3 электрода электрокардиостимулятора, силиконовое покрытие электродов, использование ЭКС в режиме VVI и другие) [7-10]. Лечение диагностированной ТЭЛА проводят в зависимости от риска смерти в стационаре (высокий, невысокий), а при невысоком риске учитывается индекс тяжести по оригинальной шкале (PESI) или по ее упрощенной версии (sPESI) [11, 12].

Ежегодно частота имплантации ЭКС увеличивается на 8-10% [13]. Учитывая, что ТЭЛА при постоянной электрокардиостимуляции носит, как правило, немассивный характер и может характеризоваться полиморфизмом клинической картины, что представляет трудность в постановке диагноза, то у врачей первичного звена всегда должна быть настороженность по исключению тромбоэмболических осложнений.

Пациентка М., 78 лет, в марте 2019 года, обратилась в поликлинику МЗ СО ГУЗ «Областной клинический кардиологический диспансер» с жалобами



**Рисунок 2. Допплерэхокардиография при поступлении: тромбоз зонда-электрода ЭКС**  
**Figure 2. Doppler echocardiogram at admission: thrombosis of a pacemaker electrode**

на периодически возникающие перебои в работе сердца, учащенное сердцебиение, одышку с затрудненным вдохом при ходьбе на расстояние более 150 метров, общую слабость.

Из анамнеза заболевания известно, что с 1999 года страдает артериальной гипертензией (АГ), максимальное артериальное давление (АД) 200 и 100 мм рт. ст., комфортное 130 и 80 мм рт. ст., в связи с чем неоднократно обследована, однако антигипертензивные препараты принимала нерегулярно. В 2001 году перенесла первый инфаркт миокарда (ИМ), лечилась в стационаре. С того же времени стала отмечать одышку с затрудненным вдохом при ходьбе на расстояние более 800 метров, которая постепенно прогрессировала. С 2010 года у пациентки диагностирована персистирующая форма фибрилляции предсердий (ФП). В 2015 году перенесла повторный ИМ, осложнившийся синдромом слабости синусового узла (СССУ), в связи с чем был имплантирован однокамерный электрокардиостимулятор (VVI). Рекомендованные при выписке лекарственные препараты принимала регулярно.

В начале марта 2019 в плановом порядке выполнена холецистэктомия по поводу желчекаменной болезни, с предварительной отменой за неделю всех лекарственных препаратов кардиологического спектра (в том числе и пероральные антикоагулянты). Ранний послеоперационный период протекал без особенностей. После выписки из стационара пациентка стала отмечать нарастание одышки, учащенное сердцебиение, общую слабость.

Из анамнеза выяснено, что перенесла детские инфекции, 1-2 раза в год — острые респираторные вирусные инфекции. Повышением температуры тела в течение последнего месяца отрицает. Вредных привычек не имеет. Гинекологический анамнез без особенностей. Наследственность не отягощена.

При объективном обследовании обращало внимание: положение активное, нормостенического типа телосложения, температура тела 36,6°C, акроцианоз, остальные кожные покровы нормальной окраски, сухие, пастозность стоп; над всеми легочными полями выслушивалось везикулярное дыхание, частота дыхательных движений 17 в 1 минуту; границы относительной сердечной тупости смещены влево, тоны сердца приглушенные, ритмичные, частота сердечных сокращений (ЧСС) 70 в 1 минуту, АД 130 и 70 мм рт. ст.; живот при пальпации мягкий, безболезненный; печень и селезенка не пальпируются; симптом поколачивания по поясничной области отрицательный с обеих сторон, стул и диурез без особенностей.

В условиях поликлиники проведено обследование: электрокардиография (синусовый ритм, ЧСС 70 в 1 мин., изменения по зубцу «Т» до степени очаговых по передней стенке левого желудочка и без динамики по сравнению с архивом) (рис. 1), доплерэхокардиография (зонд-электрод в правых отделах сердца, в полости правого предсердия в проекции свода — визуализируется лентовидное гипэхогенное образование, длиной до 26 мм с подвижным дистальным концом, что позволяет высказаться в пользу тромбоза проксимальной части зонда-электрода ЭКС (рис. 2); незначительное расширение полости обоих предсердий, диастолическая дисфункция левого желудочка по релаксационному типу; гипокинезия среднего переднего, передне-верхушечных сегментов; фракция выброса 61%; систолическое давление в легочной артерии 44 мм рт. ст.), консультация кардиохирурга



**Рисунок 3. Допплерэхокардиография на 7-й день пребывания в стационаре**

**Figure 3. Doppler echocardiogram on the 7<sup>th</sup> day of in-hospital treatment**

(рекомендована госпитализация для дообследования и лечения).

В соответствии со шкалой Geneva у пациентки риск клинической вероятности ТЭЛА соответствует 3 баллам (оперативное вмешательство в течение прошедшего месяца и возраст более 65 лет) [14, 15]. Однако наличие признаков тромбоза зонда-электрода ЭКС, повышения систолического давления в легочной артерии при доплерэхокардиографии, позволяет высказать предположение о высокой вероятности развития ТЭЛА.

Пациентка М. госпитализирована в отделение кардиологии МЗ СО ГУЗ «Областной клинический кардиологический диспансер» для уточнения диагноза и коррекции терапии.

Учитывая высокую вероятность ТЭЛА, D-димер не исследовали, а при поступлении немедленно выполняли компьютерную томографическую ангиографию органов грудной клетки (КТ-ангиография) [16]. При КТ-ангиографии: состояние после имплантации однокамерного ЭКС, наличие тромба вблизи электрода в полости правого предсердия, признаки немассивной ТЭЛА.

В клинических анализах крови, мочи изменений не выявлено. В коагулограмме, биохимическом анализе крови, при исследовании электролитов крови — без особенностей.

При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки — состояние после имплантации ЭКС, без очагово-инфильтративных изменений. При холтеровском мониторинге в течение суток регистрировался основной ритм синусовый, средняя ЧСС 67 в 1 мин., в течение суток эпизоды работы ЭКС с ЧСС 60 в 1 мин., зафиксирован 1 эпизод ФП, критических пауз и динамики сегмента ST не зафиксировано, интервал QT в норме. Таким образом, было проведено комплексное обследование, предположение о ТЭЛА подтвердилось.

Учитывая немассивную ТЭЛА (PESI 88 баллов, умеренный риск) предположительно 2-х недельной давности, пациентке был назначен «новый» пероральный антикоагулянт ривароксабан (ксарелто) в дозе 15 мг 2 раза в сутки, как более безопасная альтернатива сочетания парентеральной антикоагуляции и антагонистов витамина К [11, 17-21].

На фоне проведенного лечения в течение недели (ривароксабан, сотагексал, валсартан, аторвастатин, верошпирон, фуросемид) отмечена положительная динамика в самочувствии пациентки



(увеличилась толерантность к физической нагрузке, вследствие уменьшения одышки), а также при повторной доплерэхокардиографии данных за тромбоз зонда электрода ЭКС не выявлено (рис. 3), систолическое давление в легочной артерии снизилось с 44 до 30 мм рт. ст. У пациентки М. отмечалась более быстрая динамика регресса тромба, по сравнению с описанными в литературе случаями [22].

Пациентка М. выписана с рекомендациями: наблюдение кардиолога по месту жительства; соблюдение диеты ОВСД; постоянный прием антигипертензивных препаратов под контролем уровня артериального давления; антиаритмиков, статинов, «петлевых» и калийсберегающих диуретиков, пероральных антикоагулянтов. В качестве пероральных антикоагулянтов рекомендован ривароксабан (15 мг — 2 раза в сутки в течение 2 недель после выписки, затем по 20 мг/сутки). Терапию пероральными антикоагулянтами в описанном случае следует проводить пожизненно, в связи с высокой вероятностью рецидивирующего течения ТЭЛА [23].

Таким образом, в виду полиморфизма клинической картины ТЭЛА у больных с ЭКС постановка диагноза зачастую представляет непростую задачу для клинициста. В настоящее время существует возможность использование современных диагностических алгоритмов и шкал [11, 12], что позволяет быстро поставить диагноз и выбрать наиболее эффективную терапию в каждом конкретном случае. Использование «новых» пероральных антикоагулянтов, как в лечении больных с острой тромбоэмболией ветвей легочной артерии, так и в качестве средств длительной вторичной профилактики этого состояния к настоящему времени является стандартным лечением.

#### **Блинова В.В.**

<http://orcid.org/0000-0002-2367-736X>

#### **Пантелеева Е.А.**

<http://orcid.org/0000-0001-7266-7574>

#### **Миронова А.А.**

<http://orcid.org/0000-0003-4475-8908>

#### **Балабаева Е.С.**

<http://orcid.org/0000-0002-5620-3961>

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Шальнова С.А. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах РФ, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России» / С.А. Шальнова, А.О. Конради, Ю.А. Карпов и др. // Российский кардиологический журнал. — 2012. — №5. — С. 6-11.
2. Chardack W.D., Correction of complete heart bloc by a self-contained and subcutaneously implanted pacemaker: clinical experience with 15 patients / W.D. Chardack, A.A. Gage, W. Creatbatch // J. Thorac Cardiovasc Surg. — 1961. — Vol. 42. — P. 814.
3. Абдульянов И.В. Современные подходы к постоянной электрокардиостимуляции / И.В. Абдульянов, И.И. Вагизов // Практическая медицина. — 2013. — №3 (71). — С. 49-55.
4. Бокерия Л.А. Российская база данных по кардиостимуляции: имплантация, замена и удаление электродов в 2006 году / Л.А. Бокерия, А.Ш. Ревшвили, И.А. Дубровский // Вестник аритмологии. — 2008. — №51. — С. 5-6.

5. Посохов И.Н. Немассивная тромбоэмболия легочной артерии при постоянной электрокардиостимуляции в клинике внутренних болезней: дис. ... д-ра мед. наук. — Томск, 2006. — 253 с.
6. Van Rooden C.J. Deep Venous thrombosis associated with central venous catheters — a review / C.J. Van Rooden, M.E. Tesselaaar, S. Osanto et al. // J. of Thrombosis and Haemostasis. — 2005. — Vol. 3. — P. 2409.
7. Hingorani A. Risk factors for mortality in patients with upper extremity and internal jugular deep venous thrombosis / A. Hingorani, A. Enrico // J. of Vascular Surgery. — 2005. — Vol. 41. — P. 476-478.
8. Qaseem A. Current Diagnosis of Venous Thromboembolism in Primary Care: A Clinical Practice Guideline from the American of Family Physicians and the American College of Physicians / A. Qaseem, V. Snow, P. Barry et al. // Pulmonary Embolism. — 2007. — Vol. 146. — P. 454-458.
9. Rozmus, G. Venous thrombosis and stenosis after implantation of pacemakers and defibrillators / G. Rozmus, J.P. Daubert, D.T. Huang et al. // J. Interv. Card. Electrophysion. — 2005. — Vol. 13 (1). — P. 9-19.
10. Сердюков Д.А. Тромбоэмболические осложнения постоянной электрокардиостимуляции / Д.А. Сердюков, Д.Ф. Егоров, О.В. Юдина // Вестник аритмологии. — 2008. — №54. — С. 48-54.
11. Konstantinides S.V, Torbicki A., Agnelli G., et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism / S.V. Konstantinides, A. Torbicki, G. Agnelli et al. // Eur. Heart J. — 2014. — Vol. 35. — P. 3033-3069.
12. Рекомендации ESC по диагностике и ведению пациентов с острой эмболией системы легочной артерии 2014 // Российский кардиологический журнал. — 2015. — №8 (124). — С. 67-110.
13. Бокерия Л.А. Сердечно-сосудистая хирургия — 2011. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения / Л.А. Бокерия, Р.Г. Гудкова. — М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2012. — 196 с.
14. Shen J.H. Comparison of the Wells score with the revised Geneva score for assessing suspected pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis / J.H. Shen, H.L. Chen, J.R. Chen // J. Thromb. Thrombolys. — 2016. — Vol. 41 (3). — P. 482-92.
15. Penalzoza A. Comparison of the Wells score with the simplified revised Geneva score for assessing pretest probability of pulmonary embolism / A. Penalzoza, C. Melot, S. Motte // Thromb. Res. — 2015. — Vol. 127. — P. 81-4.
16. Берштейн Л.Л. Тромбоэмболия легочной артерии: клинические проявления и диагностика в свете новых рекомендаций Европейского общества кардиологов / Л.Л. Берштейн // Кардиология. — 2015. — №4. — С. 111-119.
17. Tamayo S. Characterizing major bleeding in patients with non-valvular atrial fibrillation: a pharmacovigllance study of 27,467 patients taking Rivaroxaban / S. Tamayo, F. Peacock, M. Patel et al. // Clin. Cardiol. — 2015. — Vol. 38 (2). — P. 63-8.
18. Van der Hulle T. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis / T. Van der Hulle, J. Kooiman, P.L. den Exter et al. // J. Thromb. Haemost. — 2014. — Vol. 12. — P. 320-328.
19. Buller H.R. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism / H.R. Buller, M.H. Prins, A.W. Lensin // N. Engl. J. Med. — 2012. — Vol. 366. — P. 1287-1297.
20. Петров В.И. Эффективность и безопасность новых пероральных антикоагулянтов у больных венозными тромбоэмболическими осложнениями: мета-анализ / В.И. Петров, О.В. Шаталова, В.С. Горбатенко и др. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2016. — №1 — С. 31-39.
21. Kakkos S.K. Efficacy and safety of the new oral anticoagulants dabigatran, rivaroxaban, apixaban and edoxaban in the treatment and secondary prevention of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis of phase III trials / S.K. Kakkos, G.I. Kirkilesis, I.A. Tsolakis // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. — 2014. — Vol. 48. — P. 565-575.
22. Van Es J., Douma R.A., Kamphuisen P.W., et al. Clot resolution after 3 weeks of anticoagulant treatment for pulmonary embolism: comparison of computed tomography and perfusion scintigraphy / J. Van Es, R.A. Douma, P.W. Kamphuisen et al. // J. Thromb Haemost. — 2013. — Vol. 11. — P. 679-85.
23. Weitz J.I. for the EINSTEIN CHOICE Investigators. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism / J.I. Weitz, A.W. Lensing, M.H. Prins et al. // N. Engl. J. Med. — 2017. doi: 10.1056/NEJMoa1700518.

УДК 616.127-005.8-06:616.611-002-053.82

**С.Д. МАЯНСКАЯ<sup>1</sup>, А.А. ГИЛЬМАНОВ<sup>2</sup>, Ф.Н. РИЗАТДИНОВА<sup>2</sup>, М.М. МАНГУШЕВА<sup>1</sup>, Ф.Р. ГУМЕРОВ<sup>3</sup>, Д.М. АМИНОВА<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Казань

<sup>2</sup>Республиканская клиническая больница МЗ РТ, г. Казань

<sup>3</sup>Казанская государственная медицинская академия — филиал РМАНПО МЗ РФ, г. Казань

## Случай инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST у молодого пациента с фокально-сегментарным гломерулонефритом

### Контактная информация:

**Маянская Светлана Дмитриевна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии

**Адрес:** 420012, г. Казань, ул. Бултерова, д. 49, **тел.** +7-905-316-99-66, **e-mail:** Smayanskaya@mail.ru

*В статье представлено клиническое наблюдение острого инфаркта миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST, без зубца «Q» передне-перегородочной и передне-верхушечной области левого желудочка сердца у молодого пациента 23 лет с фокально-сегментарным гломерулонефритом, нефротическим синдромом на фоне лечения глюкокортикостероидами и цитостатиками. ИМ был верифицирован с помощью ЭКГ и анализа тропонина T. Приводятся ЭКГ ИМ в динамике. На данном примере анализируются ряд спорных моментов, связанных с особенностями дислипидемии и однососудистого атеросклеротического поражения передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии при наличии других интактных сосудов. Отмечено, что после чрезкожной коронарной ангиопластики и стентирования все инфарктные изменения на ЭКГ полностью исчезли. Обсуждается связь хронического заболевания почек с вторичной дислипидемией и ИБС применительно к этому пациенту.*

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, молодой возраст, нефротический синдром, дислипидемия.

**(Для цитирования:** Маянская С.Д., Гильманов А.А., Ризатдинова Ф.Н., Мангушева М.М., Гумеров Ф.Р., Аминова Д.М. Случай инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST у молодого пациента с фокально-сегментарным гломерулонефритом. Практическая медицина. 2020. Том 18, № 1, С. 120-125)  
DOI: 10.32000/2072-1757-2020-1-120-125

**S.D. MAYANSKAYA<sup>1</sup>, A.A. GILMANOV<sup>2</sup>, F.N. RIZATDINOVA<sup>2</sup>, M.M. MANGUSHEVA<sup>1</sup>, F.R. GUMEROV<sup>3</sup>, D.M. AMINOVA<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Kazan State Medical University, Kazan

<sup>2</sup>Republican Clinical Hospital, Kazan

<sup>3</sup>Kazan State Medical Academy — Branch Campus of RMACPE MH Russia, Kazan

## A case of myocardial infarction with ST segment elevation in a young patient with focal segmental glomerulonephritis

### Contact:

**Mayanskaya S.D.** – MD, Professor of the Department of Hospital Therapy

**Address:** 49 Butlerov Str., Kazan, Russian Federation, 420012, **tel.** +7-905-316-99-66, **e-mail:** Smayanskaya@mail.ru

*In the article, we present a clinical observation of acute myocardial infarction (MI) with ST segment elevation, without Q-wave of the anterior-septal and anterior apical region of the left ventricle of the heart in a 23 y.o. patient with focal-segmental glomerulonephritis, nephrotic syndrome during treatment with glucocorticosteroids and cytostatics. Myocardial infarction was verified using an ECG and Troponin T analysis. ECG IM are presented in dynamics.*

*This example is used to analyze a number of controversial issues related to the features of dyslipidemia and univascular atherosclerotic lesions of the anterior interventricular branch of the left coronary artery in the presence of other intact vessels. It was noted that after*





*percutaneous coronary angioplasty and stenting, all myocardial ECG changes completely disappeared. The relationship of chronic kidney disease with secondary dyslipidemia and ischemic heart disease in this patient is discussed.*

**Key words:** *myocardial infarction with ST segment elevation, young age, nephrotic syndrome, dyslipidemia.*

(For citation: Mayanskaya S.D., Gilmanov A.A., Rizatdinova F.N., Mangusheva M.M., Gumerov F.R., Aminova D.M. A case of myocardial infarction with ST segment elevation in a young patient with focal segmental glomerulonephritis. Practical medicine. 2020. Vol. 18, №1, P. 120-125)

## Введение

Инфаркт миокарда (ИМ) у молодых лиц последнее время — не редкость. Мы еще только подступаем к разгадке причин манифестации коронарной болезни в столь молодом возрасте. Безусловно, в основе сердечно-сосудистой патологии у 20-летних лежит ни один какой-либо фактор, а их совокупность. Это — дислипидемия, стресс, избыточный вес, наследственная отягощенность, ювенильная артериальная гипертензия, курение и т.д. Все это приводит к довольно частому развитию дисфункции миокарда левого желудочка (ЛЖ), гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензии (АГ), различных нарушений ритма и даже эпизодов внезапной смерти у пациентов с хроническим поражением почек [1, 2].

Высокий риск кардиоваскулярных осложнений может возникнуть на довольно ранних стадиях почечной дисфункции, что обусловлено комплексным влиянием на миокард и сосуды гемодинамических, метаболических и эндокринных нарушений. Так, в канадском регистре GRACE (Global registry acute coronary events) показано, что у больных с ИМ с подъемом сегмента ST, не Q-инфаркте и нестабильной стенокардии при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) 30–60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> риск смерти увеличивается в 2,09 раза, а при СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> — почти в 4 [4]. Не случайно настоящие рекомендации Российского кардиологического общества по диагностике и коррекции дислипидемии, 2017 г., умеренную хроническую болезнь почек (ХБП) со СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> относят к независимому фактору высокого риска развития кардио-васкулярной патологии, а ХБП тяжелой степени (СКФ < 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) — к фактору очень высокого риска [3].

Однако все эти обстоятельства, приводящие к так называемому «кардиоренальному синдрому», описываются в основном у лиц старшего возраста. Мы же предлагаем разобрать клинический случай совсем молодого человека с нефротическим синдромом, у которого развился острый ИМ.

Пациент Ч., 23 года, поступил в нефрологическое отделение Республиканской клинической больницы (РКБ) г. Казани с жалобами на слабость, одышку при подъеме по лестнице на второй этаж. Две недели назад однократно возникла боль за грудиной жгучего характера, длительностью до 20–25 минут без иррадиации, усиливающуюся при дыхании, движении левой рукой, сопровождающуюся профузным потоотделением. Боль была купирована приемом нестероидных противовоспалительных препаратов и больше не возобновлялась.

Из анамнеза известно, что в январе 2016 года во время службы в армии молодой человек перенес острую респираторную вирусную инфекцию, после чего в середине февраля появилась отечность стоп и голеней, протеинурия до 6 г/л в общем анализе мочи и АГ. С диагнозом «острый гломерулонефрит» пациент был госпитализирован в Главный военный

клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко Министерства обороны РФ, где, посредством анализа биоптата ткани почки, был верифицирован фокально-сегментарный гломерулосклероз, после чего начата терапия глюкокортикоидными гормонами и циклофосфаном.

С февраля 2017 года пациент не принимал препараты, так как чувствовал себя хорошо. Однако в январе 2019 года было вновь выявлено увеличение азотемии и протеинурии, в связи с чем он был госпитализирован в нефрологическое отделение РКБ. Ухудшение состояния пациент связывал со значительными физическими нагрузками, которые он выполнял в это время — работал на двух работах, часто водил машину на дальние расстояния, так как нуждался в деньгах.

Из опроса пациента и его родителей выяснилось, что он вредных привычек не имел, не курил, не злоупотреблял алкоголем, питался нерегулярно, наследственность по сердечно-сосудистой патологии не отягощена.

При ультразвуковом исследовании почек выявлено повышение их эхогенности.

Согласно полученным анализам, у пациента наблюдалась высокая протеинурия до 4 г/л и лейкоцитурия, имевшая тенденцию к уменьшению на фоне проводимого лечения. В общем анализе крови — выраженный лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом, ускоренное СОЭ и легкая анемия. Кроме того, в крови выявлен низкий уровень общего белка и повышенные уровни креатинина (до 208 ммоль/л), мочевины (до 6,6 ммоль/л), фибриногена (до 5,1 г/л), общий холестерин (ОХ) (до 9 ммоль/л) и холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) (до 6,52 ммоль/л), при незначительном повышении триглицеридов (ТГ) (до 2,21 ммоль/л). СКФ по СКД-ЕPI составила 35,6 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

С первого дня пребывания в нефрологическом стационаре пациенту была назначена терапия преднизолоном в дозе 30 мг и циклоспорином А в дозе 100 мг в сутки.

Учитывая молодой возраст пациента и отсутствие изменений на ЭКГ, эпизод боли в грудной клетке двухнедельной давности был воспринят, как проявление межреберной невралгии.

Через 2,5 недели пребывания в нефрологическом отделении пациент снова пожаловался на интенсивную боль в грудной клетке жгучего характера, без эффекта от нитроглицерина, купируемую наркотическими анальгетиками. На ЭКГ появилась элевация сегмента ST в стандартных отведениях: в I (II) до 0,3 мм, в aVL до 1,0–1,2 мм; в грудных отведениях: в V4–V5 до 2,5 мм (рис. 1). Данные изменения были расценены как признаки субэндокардиального ИМ переднеперегородочной, передней и боковой стенки ЛЖ, в связи с чем, было принято решение о переводе молодого человека в отделение реанимации интенсивной терапии (ОРИТ).

При осмотре в ОРИТ сознание ясное, положение активное, кожные покровы бледные, T 37,6°C. Телосложение нормостеническое, нарушений со сто-

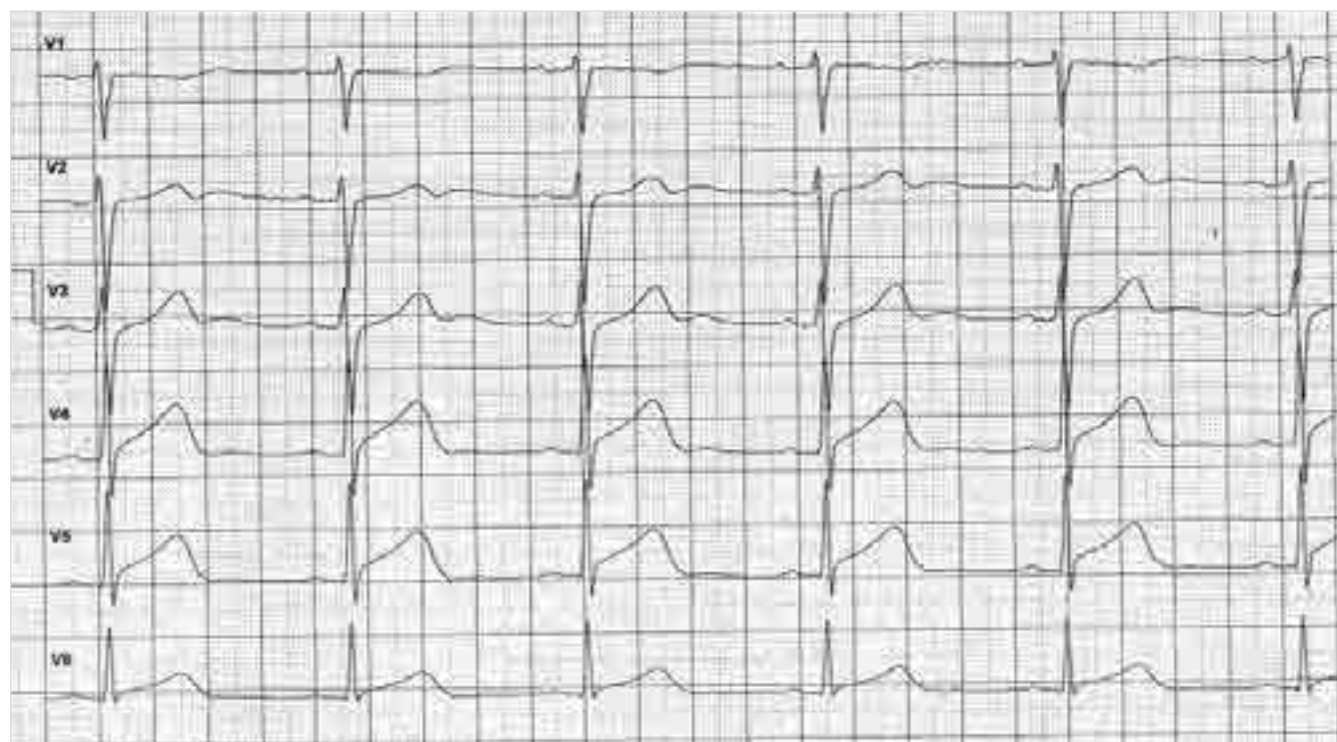
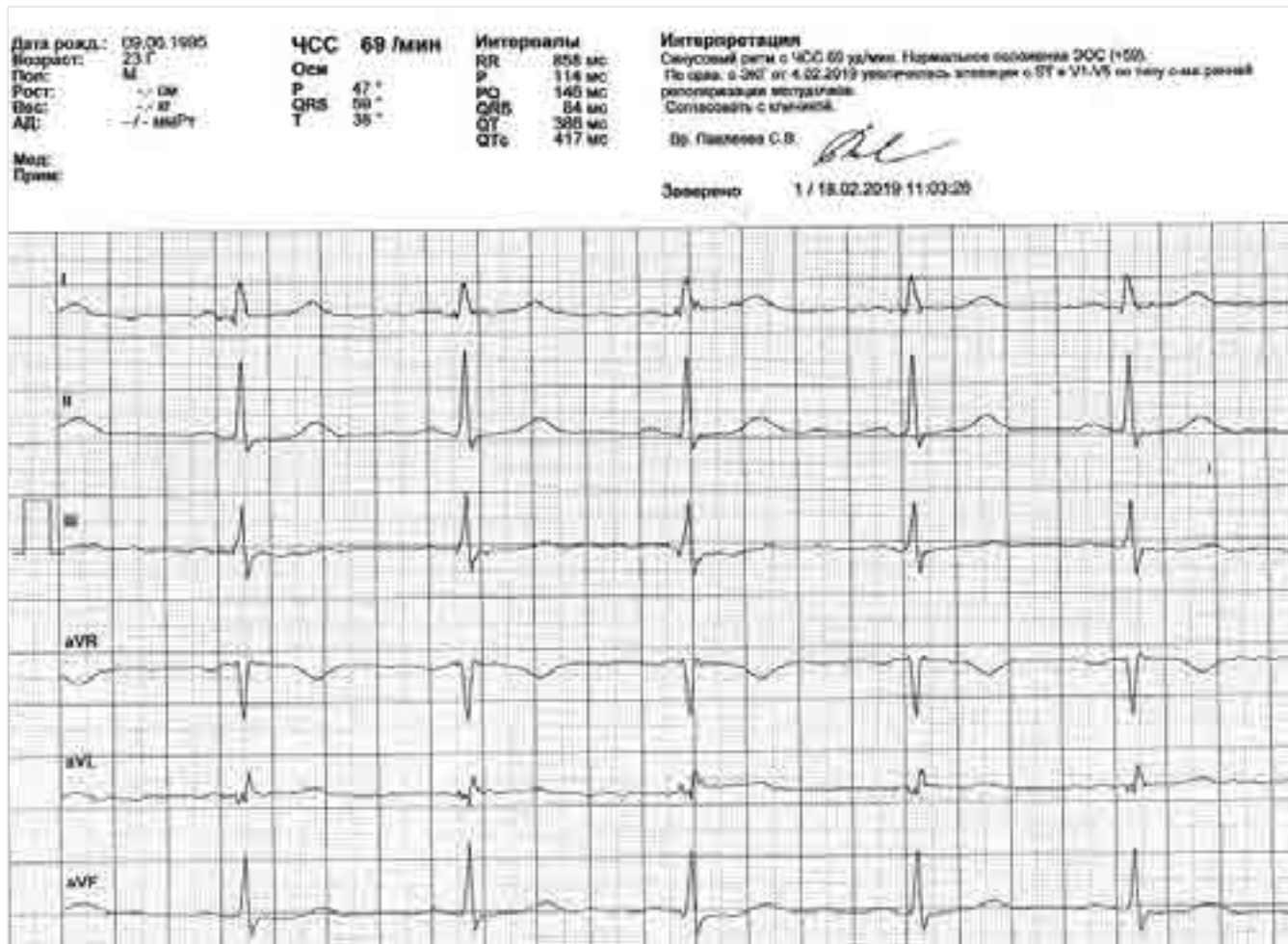


Рисунок 1. ЭКГ пациента Ч. от 18.02.2019 г. Признаки элевации сегмента ST в I, aVL, V<sub>4</sub>-V<sub>5</sub>.  
 Figure 1. Electrocardiogram of patient Ch. of 18.02.2019. Signs of elevation of segment ST в I, aVL, V<sub>4</sub>-V<sub>5</sub>.



**Рисунок 2. ЭКГ пациента Ч. от 19.02.2019 г. Формирование отрицательных зубцов Т в передних грудных отведениях после ЧТКАС**

**Figure 2. Electrocardiogram of patient Ch. of 19.02.2019. Negative T waves in anterior chest leads after percutaneous coronary angioplasty and stenting**

роны опорно-двигательного аппарата нет, отеков нет, лимфоузлы не увеличены. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет, частота дыхательных движений — 16 в минуту. Тоны сердца ритмичные, аускультативных шумов нет, частота сердечных сокращений — 80 ударов в минуту, АД 100/60 мм рт. ст. Язык обложен беловатым налетом, живот мягкий безболезненный, печень не увеличена, почки пальпируются с обеих сторон, симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Динамика тропонина Т колебалась в пределах 1,4-1,75 нг/мл.

После нагрузочной дозы двойной антиагрегантной терапии (ДАТ) (ацетилсалициловая кислота (АС) 250 мг и клопидогрел 600 мг) пациенту была проведена экстренная коронароангиография (КАГ). КАГ выявила однососудистое поражение передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) левой коронарной артерии (ЛКА) в виде стеноза проксимального сегмента до 85%. Была проведена чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика и стентирование (ЧТКАС) стенозированного участка стентом DES Promus 3,5x24 мм.

После ЧТКАС на ЭКГ сформировались двухфазные з. Т в отведениях V1-V3 и отрицательные — в V4-V5 (рис. 2), которые 22.02.2019 г. полностью исчезли (рис. 3).

Перед выпиской из стационара были проведены эхокардиография (ЭХОКГ), сцинтиграфия (СГФ), ультразвуковая диагностика сонных артерий. По данным ЭХОКГ состояние камер сердца и сократительной способности миокарда без особенностей. Зон акинезии и гипокинезии не выявлено. При СГФ миокарда в покое определялись признаки слабо выраженного нарушения перфузии верхушки и передне-перегородочных сегментов ЛЖ, но его

глобальная сократительная функция оставалась в пределах нормы. Экстракраниальные сосуды проходимы, кровоток антеградный, комплекс интимомедиа утолщен в устье подключичной и общей сонной артерии справа, при этом, скорость кровотока в данных сосудах в пределах нормы.

Окончательный диагноз был сформулирован следующим образом: ИБС, ИМ без зубца «Q», передне-перегородочной, верхушечной и боковой области ЛЖ от 18.02.2019 г. КАГ от 18.02.2019 г., однососудистое поражение ПМЖВ ЛКА, стеноз проксимального сегмента до 85%, первичная ЧТКАС ПМЖВ от 18.02.2019 г., стентом DES Promus 3,5x24 мм. Дислипидемия, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия. Хронический фокально-сегментарный гломерулонефрит, нефротическая форма, стадия обострения, хроническая болезнь почек ІІСЗВ АЗ, СКФ по СКД –ЕPI 35,6 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

Пациент был выписан под наблюдение нефролога и кардиолога по месту жительства с рекомендациями приема ДАТ (АС 100 мг + клопидогрел 75 мг) в течение 1 года, липидснижающей терапии (предпочтительно аторвастатина в дозе не ниже 40 мг), бета-адреноблокаторов на фоне продолжения приема циклофосфана и 30 мг преднизолона с постепенным снижением дозы.

Как видно, данное клиническое наблюдение выливается из большинства описываемых сердечно-сосудистых заболеваний на фоне хронической почечной патологии. Прежде всего, у пациента, согласно ЭХОКГ, отсутствовала дисфункция миокарда и ГЛЖ. Дислипидемия проявлялась преимущественно за счет повышения ОХ и ХС ЛПНП. Гипертриглицеридемия, столь характерная для пациентов с ХБП, была незначительная. При опросе родствен-



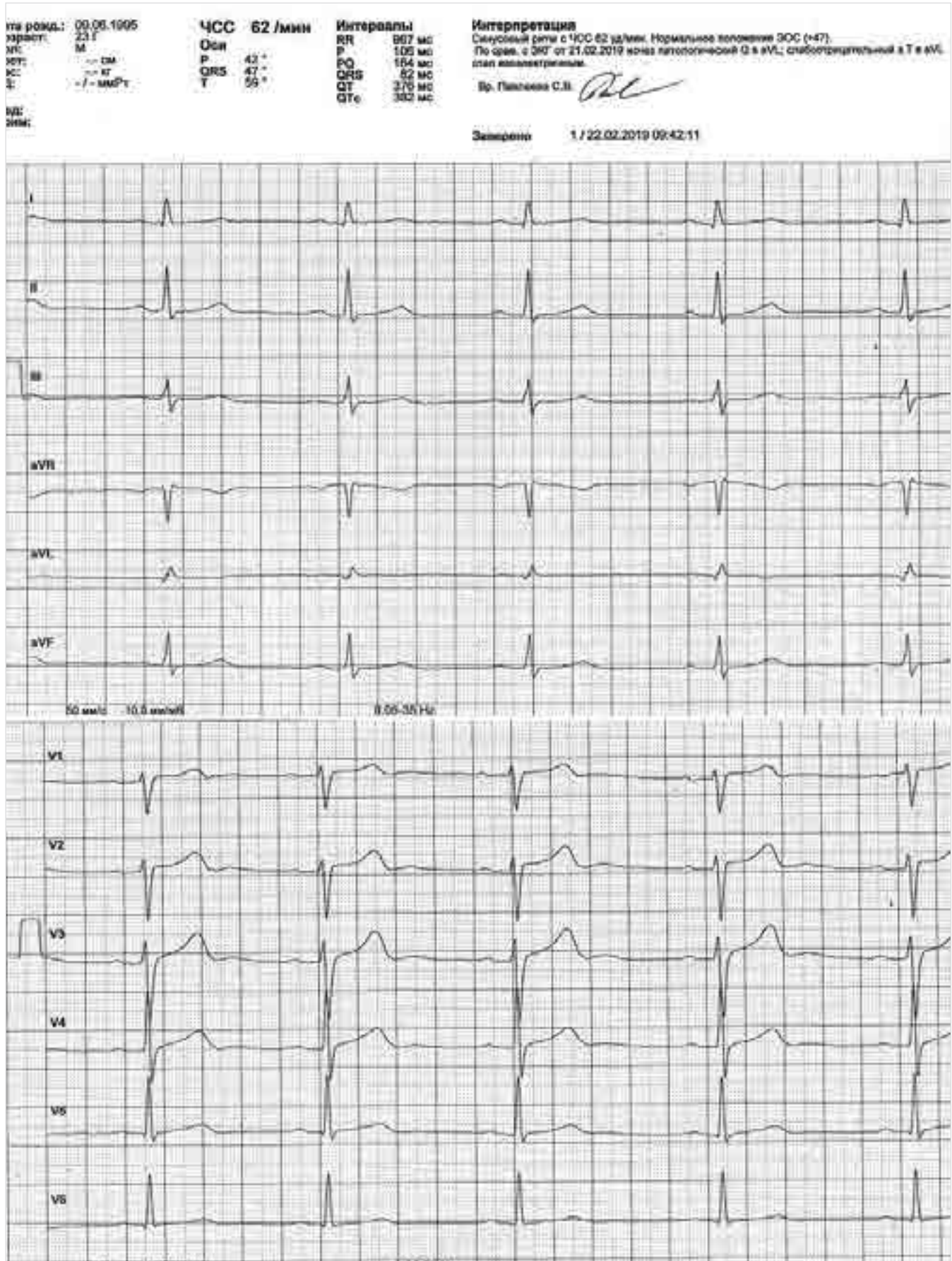


Рисунок 3. ЭКГ пациента Ч. от 22.02.2019 г. Нормализация ЭКГ

Figure 3. Electrocardiogram of patient Ch. of 22.02.2019. Normalized electrocardiogram





ников, ни у кого из них не было сердечно-сосудистой патологии и, даже, артериальной гипертензии, что делает предположение о семейной форме дислипидемии сомнительным. Предполагая наличие нефротического синдрома, как независимого фактора риска развития дислипидемии и прогрессирования атеросклероза, совершенно не ясна причина столь локального однососудистого коронарного поражения при наличии других интактных сосудов, включая брахиоцефальные артерии. Ведь хорошо известно, что атеросклероз — это системный патологический процесс, как правило, поражающий не только несколько коронарных артерий, но и сосуды других бассейнов. В данном случае все остальные коронарные сосуды, кроме пораженной ПМЖВ ЛКА, были без признаков атеросклеротического поражения, что вызывает целый ряд вопросов. В таких случаях можно было бы заподозрить локальный тромбоз сосуда. Тем более, что при нефротическом синдроме нередко тромбозы артерий и вен, так как повышение свертываемости крови может быть следствием потерь с мочой эндогенных антикоагулянтов, антитромбина III, протеина С, протеина S [4]. Однако, во время КАГ был выявлен стеноз именно атеросклеротического происхождения.

Нельзя забывать и о деструктивном действии глюкокортикоидной терапии, которая также может способствовать нарушению липидного обмена, гиперкоагуляции и прогрессированию тромбообразования.

Таким образом, данный клинический случай, безусловно, имеет ряд особенностей, требующих более детального изучения. К сожалению, в литературе практически отсутствуют данные о конкретных

причинах ИМ у молодых пациентов. Пока мы можем лишь говорить о совокупности факторов, приведших к атеросклеротическому процессу в ПМЖВ ЛКА, с выраженным ее стенозированием более 85% и клинической картиной ИМ с подъемом сегмента ST, у молодого человека 23 лет на фоне вторичной, вероятно, нефрогенной дислипидемии и лечения глюкокортикоидными гормонами и цитостатиками.

**Маянская С.Д.**

<http://orcid.org/0000-0001-6701-5395>

**Гильманов А.А.**

<http://orcid.org/0000-0002-6510-2732>

**Ризатдинова Ф.Н.**

<http://orcid.org/0001-6925-4787>

**Мангушева М.М.**

<http://orcid.org/0000-0002-6425-4216>

**Гумеров Ф.Р.**

<http://orcid.org/0000-0002-2329-1416>

**Аминова Д.М.**

<http://orcid.org/000-0003-1650-5081>

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Мухин И.В. Дисфункция миокарда левого желудочка у больных с хроническим гломеруло-нефритом и основные подходы к ее коррекции // Нефрология. — 2003. — №3. — С. 19-23.
2. Steg G., Goldberg R.J., Gore J.M. et al. for the GRACE Investigators. Baseline characteristics, management practices, and in-hospital outcomes of patients hospitalized with acute coronary syndromes in the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) // Am. J. Cardiol. — 2002. — №90. — P. 358-363.
3. Ежов М.В., Сергиенко И.В., Аронов Д.М., и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации VI пересмотр // Атеросклероз и дислипидемии. — 2017. — №3 (28). — С. 5-22.
4. Orth S.R., Ritz E. The nephritic syndrome // N. Engl. Med. — 1998. — №338. — P. 1202-1211.

УДК 616-008.939.631-055.5

**Н.В. РЫЛОВА<sup>1</sup>, А.А. ШАКИРОВА<sup>2</sup>, А.Р. ХУСАИНОВА<sup>2</sup>, Ч.Д. ХАЛИУЛЛИНА<sup>1</sup>, А.А. ВОЛКОВА<sup>1</sup>,  
Р.М. САЙФУЛЛИНА<sup>2</sup>, Л.Д. ЧЕМИНАВА<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Казань<sup>2</sup>Детская республиканская клиническая больница МЗ РТ, г. Казань

## Мукополисахаридоз I типа — синдром Гурлера

**Контактная информация:****Рылова Наталья Викторовна** — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии с курсом поликлинической педиатрии**Адрес:** 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49, **тел.** (843) 236-04-21, **e-mail:** rilovanv@mail.ru

*В статье представлен клинический случай с результатами обследования, лечения и динамического наблюдения ребенка с мукополисахаридозом I типа — синдром Гурлера. Диагноз установлен в возрасте 1 год 9 месяцев на основании совокупности клинико-anamnestических данных и результатов лабораторного и инструментального обследования. На фоне терапии отмечена положительная динамика клинических симптомов, подтвержденная результатами лабораторных и функциональных исследований. Отсутствие настороженности врачей в отношении данного заболевания является одной из причин поздней диагностики и, как следствие, формирования осложнений.*

**Ключевые слова:** мукополисахаридоз, синдром Гурлера.

**(Для цитирования:** Рылова Н.В., Шакирова А.А., Хусаинова А.Р., Халиуллина Ч.Д., Волкова А.А., Сайфуллина Р.М., Чеминава Л.Д. Мукополисахаридоз I типа — синдром Гурлера. Практическая медицина. 2020. Том 18, № 1, С. 126-129)

DOI: 10.32000/2072-1757-2020-1-126-129

**N.V. RYLOVA<sup>1</sup>, A.A. SHAKIROVA<sup>2</sup>, A.R. KHUSAINOVA<sup>2</sup>, Ch.D. KHALIULLINA<sup>1</sup>, A.A. VOLKOVA<sup>1</sup>,  
R.M. SAYFULLINA<sup>2</sup>, L.D. CHEMAVA<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Kazan State Medical University, Kazan<sup>2</sup>Children's Republic Clinical Hospital, Kazan

## Mucopolysaccharidosis type I — Hurler syndrome

**Contact:****Rylova N.V.** — MD, Professor of the Department of Hospital Pediatrics with a course of Polyclinic Pediatrics**Address:** 49 Butlerov Str., Kazan, Russian Federation, 420012, **tel.** (843) 236-04-21, **e-mail:** rilovanv@mail.ru

*The article presents a clinical case with the results of examination, treatment and dynamic observation of a child with type I mucopolysaccharidosis — Hurler syndrome. The diagnosis was made at the age of 1 year 9 months based on a combination of clinical and medical history data and results of instrumental and morphological examinations. Against the background of therapy, there is a positive dynamics of clinical symptoms, confirmed by the results of laboratory and functional studies. The lack of alertness of doctors regarding this disease is one of the reasons for late diagnosis, and, as a consequence, development of complications.*

**Key words:** mucopolysaccharidosis, Hurler syndrome.

**(For citation:** Rylova N.V., Shakirova A.A., Khusainova A.R., Khaliullina Ch.D., Volkova A.A., Sayfullina R.M., Chemina L.D. Mucopolysaccharidosis type I — Hurler syndrome. Practical medicine. 2020. Vol. 18, №1, P. 126-129)

Мукополисахаридозы (МПС) — группа наследственных болезней обмена веществ, связанных с нарушением метаболизма гликозаминогликанов (ГАГ), приводящее к мультиорганному поражению. Обусловлены данные заболевания мутациями ге-

нов, контролирующих процесс внутрилизосомного гидролиза макромолекул [1]. Первое описание болезни дал Чарльз Хантер в 1917 году описав «Редкое заболевание двух братьев» 8 и 10 лет с симптомами: потеря слуха, карликовость, макро-

цефалия, кардиомегалия, пупочная грыжа, контрактура суставов, скелетная дисплазия. Смерть братьев наступила в возрасте 11 и 16 лет соответственно [2]. МПС относится к редким заболеваниям и встречается с популяционной частотой 1:40 000 — 1:100 000 живых новорожденных [1]. В России, по данным общественных организаций, занимающихся проблемой МПС, проживает около 200 пациентов с МПС. В Республике Татарстан наблюдается 6 пациентов — 4 детей и 2 взрослых. В России с 2012 года МПС входит в список жизнеугрожающих орфанных заболеваний и подлежит лечению по программе «7 нозологий». С 2018 года финансирование закупок препаратов для лечения производится из федерального бюджета [2].

Заболевание классифицируют в зависимости от генетического дефекта, приводящее к снижению активности лизосомных ферментов. Выделяют 7 типов МПС. Наиболее часто встречается МПС 1 типа, для которого характерна мутация гена IDUA, кодирующий альфа-L-идуронидазулокализованный в хромосомной области 4p16.3. Тип наследования МПС I: аутосомно-рецессивный [1]. Альфа-L-идуронидаза принимает участие в катаболизме дерматансульфата и гепарансульфата. Данные гликозаминогликаны в составе протеогликанов входят в состав межклеточного вещества соединительной ткани, содержатся в костях, синовиальной жидкости, стекловидном теле и роговице глаза. Вместе с волокнами коллагена эластана, протеогликаны образуют соединительнотканый матрикс. Таким образом, ГАГ являются «универсальным» веществом для организма, но его избыточное накопление плохо отражается на жизнедеятельности клетки и как следствие приводит к полиорганному поражению.

По степени тяжести клинических проявлений выделяют три формы МПС тип I: синдром Гурлер (МПС I H — тяжелая форма); синдром Гурлер — Шейе (МПС I H/S — промежуточная); синдром Шейе (МПС I S — легкая форма). Тяжесть синдрома Гурлера обусловлена ранней манифестацией болезни, быстро прогрессирующим течением, наиболее тяжелой клиникой и сокращением продолжительности жизни. МПС IH встречается в популяции чаще по сравнению с другими формами МПС I.

При рождении ребенок с МПС зачастую ничем не отличается от здоровых детей. Симптоматика чаще всего развивается на 1 году жизни в виде задержки роста, пупочных или пахово-мошоночных грыж, увеличения печени. В дальнейшем присоединяется тугоподвижность мелких и крупных суставов, кифоз, поясничного отдела позвоночника, хронические отиты и частые рекуррентные инфекционные заболевания верхних дыхательных путей. Уже к году родители могут предъявлять жалобы на частые ОРВИ, особенности черт лица (гарголизм: большая голова, выступающие лобные бугры, широкие скулы, западающая переносица, короткие носовые ходы с вывернутыми наружу ноздрями, полуоткрытый рот, большой язык, толстые губы — рис. 1), регресс ранее приобретенных навыков. Стоит заметить, первые проявления МПС скрываются под неспецифическими симптомами, что ведет к поздней постановке основного диагноза, так как эти дети могут длительно наблюдаться у врачей различных специальностей с изолированными диагнозами [2]. Крайне важно раннее выявление этого редкого заболевания, так как разработанные методы лечения могут предотвратить необратимые



**Рисунок 1. Особенности клинических проявлений мукополисахаридоза** <https://spina.guru/bolezni/mukopolisaharidoz>

**Figure 1. Features of clinical manifestations of mucopolysaccharidosis** <https://spina.guru/bolezni/mukopolisaharidoz>

повреждения органов и систем только на начальных стадиях болезни.

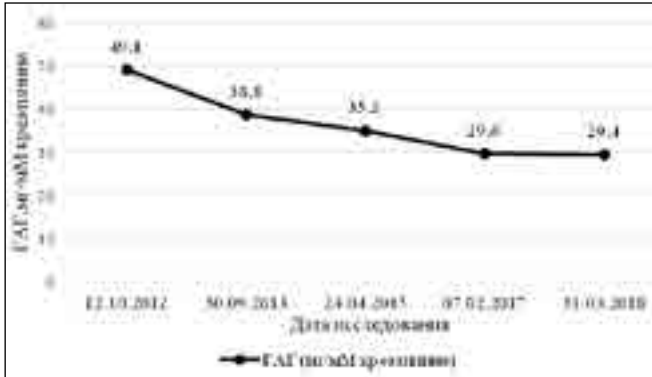
Диагностика МПС IH основывается на клинической картине, лабораторных методах исследования, которая заключается в исследовании экскреции дерматансульфата и гепарансульфата с мочой, определение активности альфа-L-идуронидазы в культуре фибробластов, изолированных лейкоцитов, либо в пятнах крови, высушенных на фильтровальной бумаге. Так же возможна молекулярно-генетическое исследование: выявление мутаций в гене IDUA. Большое значение придается ДНК-диагностике МПС I типа (определение генотипа пробанда) [1, 2-5].

Ведущим методом лечения, как в России, так и за рубежом является пожизненная ферментзаместительная терапия рекомбинантной формой человеческой альфа-L-идуронидазы. Она вводится еженедельно в дозе 100 ЕД/кг в виде внутривенной инфузии [1]. Еще одним методом лечения является трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Пациентам с МПС IH ТГСК производится до достижения возраста двух лет при нормальных или субнормальных показателях развития. Ретроспективный анализ показал, что выживаемость больных после ТГСК составляет 85% [5]. Эффективность ТГСК зависит от возраста ребенка на момент оперативного вмешательства, степени тяжести клинических проявлений, особенно состояния сердечно-сосудистой (в виду последующей кардиотоксичной химиотерапии) и нервной систем, а также типа донора [5].

#### Клинический пример

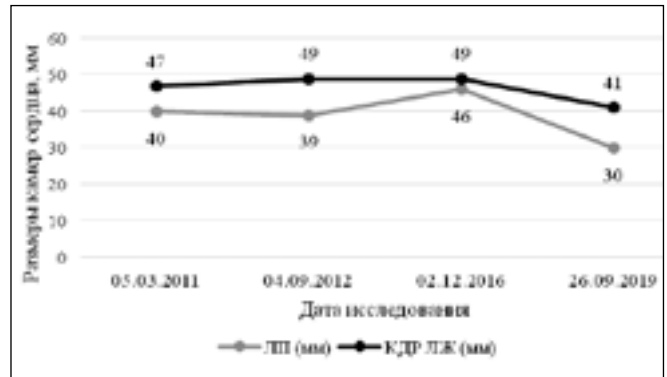
Пациентка С., девочка, 11 лет.

**Anamnesis vitae.** Ребенок от 4-й беременности, 2-х срочных родов. Вес при рождении 3550 г., рост 58 см. По шкале Апгар — 8-9 баллов. В роддоме на 2-е сутки диагностирован систолических шум. С 7 суток жизни выражен желтушный синдром. В возрасте 5 месяцев обнаружена пупочная гры-



**Рисунок 2. Изменение уровня гликозамингликанов (ГАГ) мочи на фоне ферментзаместительной терапии**

**Figure 2. Dynamics of glycosaminoglycan (GAG) level in urine against the background of ferment-substituting therapy**



**Рисунок 3. Динамика изменения конечного диастолического размера левого желудочка и левого предсердия по ЭХО-КГ**

**Figure 3. Dynamics of the finite diastolic size of left ventricle and left atrium by echocardiogram**

жа, аденоиды I-II степени; с 6 месяцев гипотрофия 2 степени и признаки задержки психомоторного развития. В возрасте 1 года отмечается изменение формы головы в виде расширения лобного отдела (яйцевидная форма). По данным ЯМРТ головного мозга (от 07.12.10): дислокация миндалин мозжечка на 10 мм, атрофические изменения головного мозга, перивентрикулярные глиозные изменения. К 1,5 годам у девочки развивается килевидная деформация грудной клетки, кифоз, контрактура локтевых суставов. Также в 1,5 года диагностировано помутнение роговицы; увеличение печени по данным УЗИ: правая доля 82 мм, левая доля 39 мм. Наследственный анамнез отягощен: первый ребенок в семье (мальчик) умер в возрасте 9 месяцев. Мать и отец соматически здоровы.

**Anamnesis morbi.** В 1 месяц девочка впервые госпитализирована в кардиохирургическое отделение ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» МЗ РТ с жалобами на одышку в покое, утомляемость. На рентгенографии ОГК: сосудистый рисунок четко не дифференцирован, сердце расширено в поперечнике. На ЭКГ: синусовый ритм с частотой сердечных сокращений 176 в минуту; положение электрической оси сердца вертикальное; эпизоды миграции водителя ритма по предсердиям; повышена электрическая активность миокарда обоих желудочков; в I отведении: желудочковый комплекс q=r, подъем ST на 1 мм. На ЭХО-КГ признаки дилатации левых отделов сердца, недостаточность митрального клапана III степени, недостаточность аортального клапана I степени, множественный дефект межпредсердной перегородки (общий размер 8 мм). Нейросонография: умеренно выраженный тканевой гипертензионный синдром. В биохимическом анализе крови: билирубин общий — 148 мкмоль/л (норма 3,4-20 мкмоль/л), прямой — 10,2 мкмоль/л (норма 0,8-3,4 мкмоль/л). На основании клиники, лабораторных и инструментальных методов исследование был выставлен диагноз: врожденная недостаточность митрального клапана III ст. с выраженной дилатацией левых отделов сердца. Легочная гипертензия I ст. Множественный дефект межпредсердной перегородки. Дилатационная кардиомиопатия? Болезнь накопления? Недостаточность кровообращения IIA. Пролонгированная конъюгационная гипербилирубинемия. В терапии: верошпирон, дигоксин. Рекомендована

консультация в НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева. В возрасте 6 месяцев госпитализирована в НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева. По заключению консилиума было решено выполнить пластику митрального клапана с ушиванием открытого овального окна в условиях искусственного кровообращения и гипотермии. Послеоперационный период без осложнений.

В 1 год и 9 месяцев впервые выставлен предварительный диагноз мукополисахаридоз I типа. Рекомендовано генетическое исследование и определение уровня Альфа-L-идуридазы. Исследована кровь в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» г. Москва, наследственный мукополисахаридоз I типа подтвержден; уровень альфа-L-идуридазы в лейкоцитах 0,01 нМ/мг/час (норма 61-175,5).

В январе 2011 года девочка консультирована в РДКБ г. Москва, рекомендована ферментзаместительная терапия (ФЗТ) препаратом ларонидазы по жизненным показаниям. С июня 2011 года пациентка получает Альдуразим 1500 ЕД внутривенно капельно еженедельно. Переносимость терапии хорошая. В связи с увеличением весоростовых показателей доза препарата была дважды увеличена с 16.03.15. до 2000 ЕД, и с 20.07.19. — до 2500 ЕД. На фоне лечения отмечается положительная динамика: снижается уровень гликозамингликанов мочи (рис. 2), сократились размеры печени, уменьшились размеры левых отделов сердца по ЭХО-КГ (рис. 3). По данным последней ЭХО-КГ (июль 2019 года) недостаточность митрального клапана II степени. Также улучшается общее самочувствие ребенка, повышается толерантность к физическим нагрузкам, повышается активность и интерес к происходящему. Черты лица стали менее грубыми, уменьшилась выраженность контрактурных изменений в суставах верхних конечностей.

**Объективный статус** на сентябрь 2019 года: состояние средней степени тяжести, сознание ясное, положение активное. Физическое развитие резко снижено: рост 100 см (ниже 3 перцентилей), вес 19 кг (ниже 3 перцентилей). Кожные покровы смуглые, монголоидные пятна по всему телу. Стигматизация: гаргоилизм: низко расположенные уши, широкая переносица, большая яйцевидная голова; килевидная деформация грудной клетки, короткие конечности. Суставы изменены: брахидактилия, сгибательная контрактура локтевых и дистальных





межфаланговых суставов. Варусная установка стоп. Границы сердца расширены в обе стороны. Тоны приглушены, ритмичные. Живот увеличен в объеме, пупочная грыжа. Печень пальпируется + 1 см из-под реберной дуги, селезенка не пальпируется. На фоне ФЗТ отмечается положительная динамика в отношении психофизического развития. Девочка посещает коррекционную школу, успеваемость хорошая. В 7 лет научилась читать и писать, знает таблицу умножения, способна выучить наизусть стихи. Учится во 2 классе коррекционной школы г. Казани.

Таким образом, представленный клинический случай демонстрирует сложность ранней верификации мукополисахаридоза. Особенность примера заключается в относительно благоприятном течении заболевания. На фоне терапии отмечается положительная динамика клинических симптомов, подтвержденная улучшением состояния ребенка, а также результатами лабораторных (значимое сни-

жение уровня ГАГ в моче) и функциональных исследований. Отсутствие настороженности врачей в отношении данного заболевания является одной из причин поздней диагностики, и, как следствие, формирования тяжелых осложнений.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации. Союз педиатров России. Мукополисахаридоз I типа у детей — 2016. — С.36. Электронная ссылка: [http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr\\_mps1.pdf](http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_mps1.pdf)
2. Барано А.А., Баранова-Намазова Л.С. Атлас редких болезней. — 2-е изд., испр. и доп. — М.: ПедиатрЪ, 2016. — 166 с.
3. Волгина С.Я. Мукополисахаридоз I: вопросы диагностики и лечения // Практическая медицина. — 2013. — №6 (75). — С. 61-67.
4. Михайлова С.В., Слатецкая А.Н., Пристанкова Е.А., и др. Мукополисахаридоз I типа: современные подходы к терапии // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. — 2018. — Т. 17, №4. — С. 35-42.
5. Боровкова А.С., Киргизов К.И., Скоробогатова Е.В., и др. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей с синдромом Гурлер // Доктор.Ру. — 2016. — №5 (122). — С. 40-44.

**ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ МАТЕРИАЛОВ В ЖУРНАЛ «ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА»**

Журнал «Практическая медицина» включен в перечень ВАК (01.12.2015)

- электронная версия на сайте научной библиотеки ([www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru));
- архивная версия журнала – [www.pmarchive.ru](http://www.pmarchive.ru);
- сайт редакции – [www.mfvt.ru](http://www.mfvt.ru)

**Перед отправкой статьи в редакцию просим Вас внимательно ознакомиться с условиями опубликованного на данной странице Лицензионного договора.**

**Обращаем Ваше внимание, что направление статьи в редакцию означает согласие с его условиями.**

1. Рукописи статей представляются в электронном виде на e-mail главного редактора — д.м.н., профессора Мальцева Станислава Викторовича — [maltc@mail.ru](mailto:maltc@mail.ru).

2. Журнал ориентирован на представителей медицинской науки и практикующих врачей различных специальностей, поэтому приветствуются статьи по результатам проведенных научных исследований, лекций для специалистов на актуальные темы и обзоры литературы, отражающие современное состояние проблем диагностики, профилактики и лечения отдельных заболеваний и синдромов.

**Объем статей:**

- для оригинальной работы — не более 10 страниц;
  - для лекции или обзора литературы — не более 15 страниц;
  - для описания клинического наблюдения — не более 5 страниц.
3. Вместе со статьей отдельными файлами направляются отсканированное направляющее письмо учреждения, заверенное ответственным лицом (проректор, зав. кафедрой, научный руководитель

**! НЕ ДОПУСКАЕТСЯ НАПРАВЛЕНИЕ В РЕДАКЦИЮ РАБОТ, КОТОРЫЕ ОПУБЛИКОВАНЫ В ДРУГИХ ИЗДАНИЯХ ИЛИ ОТПРАВЛЕНЫ ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ В ДРУГИЕ ЖУРНАЛЫ**

работы), и отсканированный Лицензионный договор на имя главного редактора профессора Мальцева Станислава Викторовича.

**4. При оформлении материала (лекции, обзора, оригинальной статьи) необходимо соблюдать следующий порядок изложения текста:**

- Ф.И.О. всех авторов, указать ответственного автора для переписки;
- учреждение(я), в котором(ых) работают авторы, его почтовый адрес с индексом. При наличии нескольких авторов и учреждений необходимо указать нумерацией принадлежность автора к конкретному учреждению;
- дополнительная информация обо всех авторах статьи: ученая степень, ученое звание, основная должность, телефон (рабочий, мобильный), e-mail;
- название статьи (не допускаются сокращения);
- текст статьи: введение (актуальность статьи с обоснованием постановки цели и задачи исследования); материал и методы; результаты; обсуждение; заключение (для оригинальных статей);
- список литературы.

5. К каждой статье необходимо написать два структурированных резюме на русском и английском языках объемом от 15 до 30 строк (введение, цель исследования, материал и методы, результаты, заключение/выводы). Обращаем внимание авторов на необходимость составления качественных резюме для каждой статьи. Резюме, не повторяя статьи, дает возможность ознакомиться с ее содержанием без обращения к полному тексту, т.е. краткое содержание статьи с ее основными целями исследования, пояснениями, как было проведено исследование, и результатами. Английский вариант резюме не должен быть дословным переводом русскоязычного резюме.

В конце резюме с красной строки нужно указать 3-5 ключевых слов или выражений, которые отражают основное содержание статьи.

6. Текст печатается в текстовом редакторе Word, шрифт Times — New Roman, размер шрифта (кегель) — 12 пунктов, междустрочный интервал — 1,5. Нумерация страниц — внизу, с правой стороны. Текст статьи не должен дублировать данные таблиц.

7. Рисунки должны быть четкими, фотографии — контрастными. Электронные версии рисунков, фотографий, рентгенограмм представляются в формате .jpeg с разрешением не менее 300 ppi и шириной объекта не менее 100 мм. Таблицы, графики и диаграммы строятся в редакторе Word, на осях должны быть указаны единицы измерения. Иллюстративный материал с подписями располагается в файле после текста статьи и списка литературы и, за исключением таблиц, обозначается словом «рисунок». Число таблиц не должно превышать пяти, таблицы должны содержать не более 5-6 столбцов.

8. Все цифровые данные должны иметь соответствующие единицы измерения в системе СИ, для лабораторных показателей в скобках указываются нормативные значения.

При использовании в статье малоупотребительных и узкоспециальных терминов необходим терминологический словарь. Сокращения слов и названий, кроме общепринятых сокращений мер, физических и математических величин и терминов, допускается только с первоначальным указанием



полного названия и написания соответствующей аббревиатуры сразу за ним в круглых скобках. Употребление в статье необщепринятых сокращений не допускается.

При описании лекарственных препаратов должно быть указано международное непатентованное наименование (МНН). Торговое название, фирма-изготовитель и страна производства описываемых лекарственных препаратов, биологически активных добавок и изделий медицинского назначения могут быть указаны в случае участия компании-производителя в разделе «Лекарственные препараты и оборудование».

В этом случае публикация сопровождается формулировкой «реклама» или «на правах рекламы». Все названия и дозировки должны быть тщательно выверены.

9. Список использованной в статье литературы прилагается **в порядке цитирования источников, а не по алфавиту**. Порядковый номер ссылки должен соответствовать порядку его цитирования в статье. В тексте указывается только порядковый номер цитируемого источника в квадратных скобках в строгом соответствии со списком использованной литературы (не более 30-35 источников).

В списке литературы указываются:

- при цитировании книги: фамилии и инициалы авторов, полное название книги, место, издательство и год издания, количество страниц в книге или ссылка на конкретные страницы;
- при цитировании статьи в журнале: фамилии и инициалы авторов (если авторов более четырех, то указывают три, добавляя «и др.» или «et al.»), полное название статьи, полное или сокращенное название журнала, год издания, том, номер, цитируемые страницы;
- в статье допускаются ссылки на авторефераты диссертационных работ, но не сами диссертации, так как они являются рукописями.

Список литературы должен быть оформлен в соответствии с **ГОСТ Р 7.0.5-2008 «Библиографическая ссылка. Общие требования и правила составления»**. **С текстом можно ознакомиться на нашем сайте, а также посмотреть правильное оформление списка литературы на примере (см. ниже). Авторы статей несут ответственность за неправильно оформленные или неполные данные по ссылкам, представленным в списке литературы.**

10. Все присланные работы подвергаются рецензированию. Редакция оставляет за собой право сокращения публикуемых материалов и адаптации их к рубрикам журнала. Статьи, не оформленные в соответствии с данными правилами, к рассмотрению не принимаются и авторам не возвращаются.

В связи с повышением требований к оформлению публикуемых материалов, а также в целях увеличения Ваших показателей цитируемости и видимости в международном научном сообществе просим Вас зарегистрироваться на сайте <https://orcid.org> и указать в статье идентификационный код (ORCID ID).

**За публикации статей с аспирантов плата не взимается. Для этого аспирант к присылаемой статье должен приложить документ, подтверждающий его статус, заверенный печатью и подписью руководства учреждения. В случае публикации статьи аспиранта он указывается первым автором.**

**Редакция не практикует взимание платы за ускорение публикации.**

Если по результатам рецензирования статья принимается к публикации, редакция предлагает автору(ам) оплатить расходы, связанные с проведением предпечатной подготовки статьи (корректура, верстка, согласованием, почтовыми расходами на общение с авторами и рецензентами, пересылкой экземпляра журнала со статьей автора). Стоимость расходов определяется из расчета 500 рублей за каждую машинописную страницу текста, оформленную согласно настоящим Правилам. Автору(ам) направляют счет на оплату на

e-mail, указанный в статье. Сумму оплаты можно перечислить на наш счет в любом отделении Сбербанка России, Наши реквизиты:

**Наименование получателя платежа:** ООО «Практика»

ИНН 1660067701, КПП 166001001

**Номер счета получателя платежа:** 40702810962210101135 в Отделении № 8610 СБЕРБАНКА РОССИИ г. Казань, Приволжское отделение № 6670 г. Казань

БИК 049205603

К/с 3010181060000000603

**Наименование платежа:** издательские услуги

**Плательщик:** ФИО ответственного автора статьи, за которую производится оплата

После проведения оплаты просим предоставить квитанцию об оплате издательских услуг по факсу (843) 267-60-96 или по электронной почте [dir@mfv.ru](mailto:dir@mfv.ru) с обязательным указанием ОТВЕТСТВЕННОГО автора и НАЗВАНИЯ статьи.



## Статистический анализ

**I.** Описание статистического анализа должно быть представлено в виде подраздела под названием «Статистический анализ» в конце раздела «Материалы и методы».

**II.** Необходимо указать, какое программное обеспечение использовалось для статистического анализа данных (название и номер версии пакета программ, компанию-производителя). Необходимо подробно описать используемые в работе статистические методы, цели их применения с указанием данных, в отношении которых они применялись.

**III.** Для описания количественных данных, **имеющих нормальное распределение**, следует использовать среднее арифметическое ( $M$ ) и стандартное отклонение ( $SD$ ), которые рекомендуется представлять в формате  $M (SD)$ , а не  $M \pm SD$ . Т.е., например, не  $5,2 \pm 3,2$ , а  $5,2 (3,2)$ . При распределении признаков, **отличающемся от нормального**, следует описывать их в виде медианы с указанием 25-го и 75-го перцентилей в формате ( $Me(Q1;Q3)$ ). Качественные показатели рекомендуется представлять, как в абсолютных, так и в (%) относительных величинах.

**Стандартную ошибку среднего ( $m$ ) для описания вариабельности данных применять не рекомендуется.**

**IV.** В описании статистического анализа необходимо указать, какая величина уровня значимости ( $p$ ) принята за критическую при интерпретации результатов статистического анализа. Следует указывать точные значения  $p$  с двумя знаками после запятой (например,  $p = 0,03$  или  $0,22$ ) или до первого отличающегося от нуля знака. Для близких к нулю значений указывается  $p < 0,001$ . Это наименьшее значение  $p$ , которое требуется указывать.

**V.** В примечаниях к таблицам с межгрупповыми сравнениями необходимо указать статистический метод, применявшийся для сравнения.

**VI.** Согласно "ГОСТ Р 50779.10-2000 «Статистические методы. Вероятность и основы статистики. Термины и определения», М.: Госстандарт России", в текстах статей **термин "Достоверность различий" использовать не рекомендуется: следует писать «Статистическая значимость».**

### Пример оформления раздела «Статистический анализ»:

Статистический анализ полученных результатов проводился в программе SPSS Statistics 22.0. Анализ количественных данных на нормальность распределения проводился с помощью критерия Шапиро-Уилка. Оценка значимости различий количественных данных, подчиняющихся закону нормального распределения, проводилась с использованием  $t$ -критерия Стьюдента для независимых выборок. Оценка значимости различий количественных данных, не подчиняющихся закону нормального распределения, проводилась с использованием  $U$ -критерия Манна-Уитни. Для количественных данных, имеющих нормальное распределение, рассчитывалось среднее арифметическое и стандартное отклонений  $M(SD)$ . Для количественных данных, не имеющих нормального распределения, рассчитывалась медиана, первый и третий квартили ( $Me [Q1;Q3]$ ). Оценка значимости различий качественных данных проводилась с использованием критерия хи-квадрат. Для оценки различий критическим уровнем значимости принималось значение  $p < 0,05$ .

Ответы на все вопросы по применению статистического анализа в статьях, направляемых в журнал «Практическая медицина», можно получить:

Ланг Т., Альтман Д. Основы описания статистического анализа в статьях, публикуемых в биомедицинских журналах. Руководство «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе (САМПЛ)». Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2014; 1(15): 11–16.





## Пример оформления статьи

**И.И. ИВАНОВА<sup>1</sup>, А.А. ПЕТРОВ<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Казанский государственный медицинский университет, г. Казань

<sup>2</sup>Ижевская государственная медицинская академия, г. Ижевск

# Острые и хронические нарушения мозгового кровообращения

### Контактная информация:

**Иванова Ирина Ивановна** — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры неврологии и нейрохирургии

**Адрес:** 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49, **тел.** 8 (843) 222-22-22, **e-mail:** ivanova@yandex.ru

### Резюме:

**Цель работы ...**

**Материал и методы...**

**Результаты...**

**Заключение ( выводы)...**

**Ключевые слова:** эпилепсия, острые и хронические нарушения мозгового кровообращения, лечение.

DOI...

**I.I. IVANOVA<sup>1</sup>, A.A. PETROV<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Kazan State Medical University, 49 Butlerov Str., Kazan

<sup>2</sup>Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod

# Acute and chronic disorders of cerebral circulation

### Contact:

**Ivanova I.I.** — Ph. D (medicine), Assistant of the Department of Neurology and Neurosurgery

**Address:** 36 Butlerov St., 420012, Kazan, Russian Federation, **tel.:** +7 (843) 272-41-51, **e-mail:** ivanova@yandex.ru

### Summary:

**The objective ...**

**Materials and methods ...**

**Results: ...**

**Conclusion ...**

**Key words:** epilepsy, acute and chronic disorders of cerebral circulation, treatment.

Основной текст статьи.....

Указать ORCID всех авторов.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Власов П.Н., Шахабасова З.С., Филатова Н.В. Эпилепсия, впервые возникшая у пожилого пациента: диагностика, дифференциальная диагностика, терапия // Фарматека. — 2010. — №7. — С. 40-47.
2. Cloyd J., Hauser W., Towne A. Epidemiological and medical aspects of epilepsy in the elderly // Epilepsy Res. — 2006. — Vol. 68. — P. 39-48.
3. Гехт А.Б. Современные стандарты ведения больных эпилепсией и основные принципы лечения // Consilium medicum. — 2000. — Т. 2, № 2. — С. 2-11.
4. Карлов В.А. Эпилепсия. — М.: Медицина, 1992. — 336 с.
5. Hauser W.A. Epidemiology of Epilepsy // Acta Neurologica Scandinavica. — 1995. — Vol. 162. — P. 17-21.
6. Гехт А.Б. Эпилепсия у пожилых // Журнал неврологии и психиатрии. — 2005. — Vol. 11. — С. 66-67.

**Мы будем рады сотрудничать с Вами!**

**С уважением, редакция журнала «Практическая медицина»**