

СОВРЕМЕННАЯ КАРДИОЛОГИЯ



Подписка
на издания
ИД «АБВ-пресс»



СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЕ ИЗДАНИЕ ДЛЯ КАРДИОЛОГОВ И ТЕРАПЕВТОВ РОССИИ И СТРАН СНГ

Миокардит
и его последствия

4

Лечим «синдром
разбитого сердца»

8

Что может дать
кардиологу
внеклеточная ДНК?

10

Клиническая
задача

12

СЛОВО РЕДАКТОРА



**Филипп
Николаевич
ПАЛЕЕВ**

Д.м.н., проф., чл.-корр. РАН,
первый заместитель генерального
директора ФГБУ «НМИЦ
им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России,
Москва

Дорогие читатели
«Современной Кардиологии»!

С чувством удовлетворения представляем вашему вниманию очередной выпуск нашего издания.

Кардиология — чрезвычайно обширная специальность как в научном, так и в практическом отношении, и на этот раз мы решили большее внимание уделить некоронарогенным заболеваниям сердца. Открывает номер интервью к.м.н. Т.А. Серезиной, посвященное идиопатическому рецидивирующему перикардиту. В изложении материала наряду с вопросами диагностики и терапии большое внимание уделяется особенностям патогенеза болезни, иммунологическим механизмам ее формирования.

Еще одна весьма значимая нозологическая форма — это миокардит, во многом «неудобный» для врача и пациента в силу определенной гиподиагностики и объективных сложностей в лечении. Тему представляет постоянный автор газеты — к.м.н., кардиохирург А.Ю. Федоров.

К.м.н., кардиолог Н.М. Абдузамалова рассказывает о терапевтических возможностях при синдроме такоцубо, основанных на его патофизиологических особенностях.

Распространенность нарушений сердечного ритма — главная причина неослабевающего внимания ученых и клиницистов-практиков к этому разделу кардиологии. В разделе «Мнение эксперта» д.м.н., профессор О.Д. Остроумова рассматривает с позиций коморбидности проблему фибрилляции предсердий у лиц, страдающих артериальной гипертензией.

Использование биологических маркеров для диагностики, мониторинга и оценки прогноза заболеваний — важное направление современной науки. Одна из наиболее перспективных биомолекул — свободно циркулирующая ДНК. Аспектам ее «кардиологического» применения посвящена публикация рубрики «В фокусе».

Мы благодарим авторов, коллег и сотрудников редакции, принявших участие в работе над номером. Надеемся, что представленные материалы помогут в надлежащем понимании непростых тем этого выпуска, который символически завершаетходящий 2024 год.

И наконец, поздравляем всех с наступающим 2025 годом! Здоровья вам и вашим пациентам, удачи и неизменного оптимизма!



ИНТЕРВЬЮ

Идиопатический рецидивирующий перикардит: распознавание, лечение, мониторинг

В интервью нашей газете Елена Константиновна Серезина обобщила актуальные данные по патогенезу идиопатического рецидивирующего перикардита (ИРП) и подходам к борьбе с ним. Внимание было сосредоточено на патогенетических аспектах, связанных с вовлечением механизмов врожденного иммунитета, а также на имеющемся опыте применения основных антагонистов интерлейкина (ИЛ) 1, которые сегодня все шире используются для лечения этого заболевания.

— Елена Константиновна, что мы называем идиопатическим рецидивирующим перикардитом?

— Согласно определению Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC), таким заболеванием считается повторный эпизод воспаления серозной оболочки сердца, возникший через 4–6 недель после купирования первого эпизода. ИРП следует дифференцировать от персистирующего перикардита, при котором симптомы сохраняются более 4–6 недель, но менее 3 месяцев, и хронического, длящегося свыше этого срока.

Несмотря на то, что, по некоторым данным, рецидивирующее течение перикардита приобретает в 25–50 % случаев, благодаря современным достижениям диагностики и терапевтическим подходам появилась возможность ввести больного в стойкую ремиссию.

— Скажите, пожалуйста, почему эта нозологическая форма включает определение «идиопатический»?

— Болезнь, которую мы сегодня обсуждаем, — одна из самых «загадочных» в кардиологии. Причины ее точно не известны, что

и отражено в названии. Инфекционные, неопластические, метаболические, травматические, ятрогенные и другие перикардиты в практике кардиолога встречаются значительно реже. Их диагностика и лечение имеют ряд отличий. Поэтому в рамках нашей беседы я предлагаю остановиться только на самом сложном в диагностическом отношении и в плане определения лечебной тактики варианте перикардита — идиопатическом рецидивирующем.

— Насколько распространен ИРП?

— В развитых странах, как и в России, на острый перикардит (ОП) приходится около 5 % госпитализаций в отделения неотложной помощи из-за болей в грудной клетке. Предполагаемая частота рецидивов этой патологии колеблется в диапазоне от 15 до 30 % в течение 18 месяцев после первого эпизода перикардита. Данный показатель может увеличиться до 50 % при наличии в анамнезе рецидивов перикардита, приема глюкокортикостероидов (ГКС) или перенесенного неидиопатического перикардита. Общая же частота ИРП оценивается примерно как 5–35 случаев на 10 тыс. человек в год.



**Елена Константиновна
СЕРЕЗИНА**

К.м.н., ассистент кафедры госпитальной
терапии Медицинского института
Санкт-Петербургского государственного
университета

— Сложно ли сегодня поставить первичный диагноз ОП?

— Наличие ОП устанавливается при выявлении по крайней мере двух из следующих признаков: боль в проекции сердца перикардитического характера (острая с локализацией в подлопаточной области, усиливающаяся при дыхании, уменьшающаяся при наклоне вперед); шум трения перикарда; подъем сегмента ST или депрессия интервала PR на ЭКГ в 12 отведениях; впервые выявленный или нарастающий перикардальный выпот.

Идиопатический рецидивирующий перикардит: распознавание, лечение, мониторинг

◀ Продолжение, начало на с. 1

В сомнительных случаях повышенный уровень С-реактивного белка (СРБ) и визуализирующие методы исследования, такие как магнитно-резонансная томография (МРТ) и компьютерная томография (КТ), дополнительно подтверждают или исключают воспаление перикарда.

— **Напомните, пожалуйста, что это такое — усиление гадолинием?**

— Гадолиний — элемент, имеющий несколько изотопов, использующийся в качестве источника излучения при МРТ. Его водорастворимые соли служат основой контрастирующих препаратов, для того чтобы хорошо кровоснабжаемые структуры и внутренние органы стали более заметными. Вещество вводится внутривенно в виде особых соединений — комплексов с органическими кислотами (хелатов), что делает его безвредным.

При диагностике ИРП особенно важно то, что в ходе МРТ с контрастным усилением хорошо визуализируются утолщение перикарда, обусловленное воспалительными изменениями, а также накопление гадолиния. Это обеспечивается как раз благодаря так называемому позднему усилению перикарда гадолинием (*англ.* late gadolinium enhancement, LGE).

— **Правильно ли я понимаю, что современный кардиолог лечит перикардит под контролем именно этих параметров?**

— Не совсем. В настоящее время используется комплексный персонализированный подход к оказанию медицинской помощи. В соответствии с ним врач должен интерпретировать и клиническую картину, и данные лабораторных (включая белки острой фазы воспаления и общий анализ крови) и инструментальных исследований. При этом для оценки показателей гемодинамики и перикардального выпота, если таковой имеется, часто используется ЭхоКГ, в то время как с целью повышения точности уже применяется визуализация с помощью МРТ/LGE.

— **Что сегодня известно о патогенезе ИРП?**

— На сегодняшний день доминирует гипотеза о том, что ИРП — аутоиммунная и аутовоспалительная болезнь. Одна из ее причин — патологический иммунный ответ, индуцируемый рядом антигенов, в основном вирусных.

Что же касается неинфекционных причин ИРП, то к ним относят другие заболевания аутоиммунного (системная красная волчанка (СКВ), ревматоидный артрит) или аутовоспалительного характера, например семейную средиземноморскую лихорадку (ССЛ), васкулиты, постперикардиотомный синдром и постинфарктный синдром Дресслера, амилоидоз, онкопатологию, дисметаболические состояния.

Из всех вышеперечисленных факторов следует подробнее обсудить проблемы иммунитета. Для возникновения аутоиммунных или аутовоспалительных заболеваний необходима активация адаптивной иммунной системы, или, иначе говоря, приобретенного иммунитета. Такой процесс характеризуется

повышением активности В- и Т-лимфоцитов, которая отражается на реализации сигнальных путей. Последние, в свою очередь, в значительной степени контролируются интерфероном I типа. Чрезмерная активность приобретенного звена иммунитета вызывает формирование аутоиммунных расстройств, например синдрома Шегрена и целого ряда других заболеваний, среди которых, возможно, и ИРП.

— **А какие сигнальные пути имеет врожденная иммунная система?**

— Их достаточно много; к ним, например, относят инфламмосомы. Эти мультибелковые комплексы активируются экзо- или эндогенными сигналами «опасности» и отвечают за активацию воспалительного ответа. Наиболее подробно описана инфламмосома NLR (*англ.* NOD-Like Receptor, NOD-подобный рецептор)¹, содержащая пириновый домен 3 (NLRP3). Сборка инфлам-

“ ИРП может рассматриваться как аутовоспалительное заболевание, обусловленное патологией врожденного иммунитета

матомы NLRP3 происходит в макрофагах, главным образом в эндотелии сосудов.

В состав инфламмосомы могут входить такие белки, как PYCARD, каспазы и другие. В частности, цитозольный адаптерный протеин PYCARD — это продукт одноименного гена. Белок включает два домена: N-концевой домен PYD и C-концевой — CARD. Оба они входят в большую группу состоящих из 6 спиралей так называемых доменов смерти, которые опосредуют формирование крупных мультимолекулярных сигнальных комплексов, активирующих каспазу и играющих, таким образом, важную роль в активации воспаления и апоптозе.

— **Способны ли инфламмосомы выработать какие-то молекулы?**

— Ключевыми продуктами инфламмосом являются провоспалительные цитокины: IL-1 β и 18. Их секреция вызывает пироптоз — особый вид программируемой клеточной гибели, выступающий защитным механизмом врожденного иммунитета с ограничением размножения внутриклеточных патогенов. Подчеркну, что именно с учетом центральной роли инфламмосомы нарушения врожденной иммунной системы относятся к аутовоспалительным, а не к аутоиммунным. Генетические же мутации этого иммунного звена ассоциированы с несколькими синдромами, отличающимися характерными рецидивами, периодической лихорадкой, широким спектром проявлений полиорганным воспалением.

— **Приведите, пожалуйста, примеры таких болезней иммунной системы.**

— ССЛ — классическое аутовоспалительное заболевание. Это первое изученное расстройство, позволившее предположить связь между аутовоспалением и ИРП. Семейная лихорадка характеризуется рецидивами гипертермии, артрита и серозита, часто — что особенно важно — включая перикардит.

ССЛ вызывается мутацией в гене *MEFV*, который кодирует пирин — белок, активирующий каспазу-1. Последняя затем расщепляет неактивный про-IL-1 β с образованием его активной формы. От этой точки и запускается каскад воспалительных реакций.

Положительный ответ на ГКС, иммунодепрессанты (такие как азатиоприн), иммуномодулирующие препараты, а также на внутривенные иммуноглобулины представляет собой еще один важный ключ к подтверждению гипотезы о дисбалансе адаптивного иммунитета при ИРП.

— **Отличается ли лечение ИРП от терапии первого эпизода ОП?**

— Отличие есть, но оно не столь велико. Согласно клиническим рекомендациям ESC препараты 1-й линии терапии — это НПВС и колхицин. Прежде всего ESC предлагает назначать ибупрофен, индометацин и ацетилсалициловую кислоту.

— **Обратимся теперь, если можно, к системным глюкокортикостероидам (СГК).**

— Их использование при ИРП остается спорным. На фоне подобной терапии увеличивается риск стероидной зависимости. Более того, к сожалению, несмотря на лечение препаратами этой группы, у многих пациентов после его прекращения болезнь рецидивирует. К тому же длительный прием СГК чреват многими побочными эффектами. Именно поэтому назначение таких лекарств следует ограничить аутоиммунными вариантами перикардита или формами, в том числе аутовоспалительными, при которых НПВС и колхицин оказались неэффективными и одновременно имеются противопоказания к ингибиторам IL-1.

Итак, СГК являются препаратами выбора 2-й или 3-й линии терапии ИРП. Однако при определенных обстоятельствах (беременность, прием антикоагулянтов, прогрессирующее хроническое заболевание почек, сердечная недостаточность, непереносимость ацетилсалициловой кислоты и других НПВС) или в случае перикардита, ассоциированного с аутоиммунными заболеваниями, представители этой фармгруппы рассматриваются в рамках 1-й линии лечения, но в комбинации с другими средствами.

Таким образом, согласно рекомендациям ESC, при развитии стероидрезистентности/стероидозависимости целесообразно комбинированное лечение. Рекомендовано сочетать низкие дозы СГК с азатиоприном, внутривенными иммуноглобулинами и блокаторами IL-1 β .

— **Расскажите, пожалуйста, об этих лекарствах.**

— Азатиоприн — антиметаболит пуриновых оснований, блокирующий синтез ДНК и РНК. При ИРП препарат можно использовать в рамках комбинированной

терапии, что позволяет снизить дозу ГКС. Азатиоприн хорошо переносится и имеет хорошие показатели эффективности.

Имуноглобулины, предназначенные для внутривенного введения при аутоиммунных заболеваниях, таких как (ауто)иммунная тромбоцитопеническая пурпура, синдром Гийена–Барре, а также у беременных с СКВ, доказали свою эффективность. Такие лекарственные средства назначают в дозе 400–500 мг на 1 кг массы тела однократно в день на протяжении 5 дней подряд.

Трициклический алкалоид колхицин — ключевое средство для лечения ССЛ, эффективно снижающее частоту последующих рецидивов. В основе его действия лежит подавление врожденного иммунитета с помощью нескольких механизмов (в т.ч. ингибирование клеточного деления, предотвращение дегрануляции нейтрофилов).

Особенности применения этих препаратов при ИРП еще не вполне изучены, хотя уже накапливаются обнадеживающие данные. Таким образом, необходимы новые клинические испытания по использованию указанных средств в борьбе с перикардитом.

— **Разрабатываются ли сегодня новые подходы к терапии обсуждаемого нами заболевания?**

— Да, конечно. Например, недавно предложены и уже показали свою эффективность конкурентные ингибиторы короткого действия, предотвращающие взаимодействие IL-1 α и 1 β с рецептором IL-1. Последний продуцируется главным образом клетками врожденного иммунитета, включая макрофаги, моноциты и дендритные клетки. Взаимодействуя с указанным рецептором, оба цитокина проявляют провоспалительные эффекты путем связывания домена рецептора IL-1 в цитоплазматической части и запуска передачи соответствующего сигнала. Таким образом, IL-1 стал чрезвычайно эффективной мишенью при лечении опосредованных им аутовоспалительных расстройств.

На сегодняшний день для терапии ИРП применяются три антагониста IL-1: рилонацепт, анакинра и гофликцепт. Все они зарегистрированы в России и доступны нашим пациентам, но, к сожалению, в льготные списки эти лекарства не входят. В механизмах действия этих препаратов существуют некоторые различия.

Первым из блокирующих IL-1 α и 1 β препаратов, одобренным Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) для лечения ИРП, стал рилонацепт. Он демонстрирует быстрое и клинически значимое снижение уровня СРБ уже после первого введения, устранение перикардальных явлений и улучшение качества жизни больных. Нагрузочная доза составляет 4,4 мг/кг (суммарно до 320 мг), затем необходимо перейти на дозу 2,2 мг/кг — до 160 мг в неделю с последующим ее снижением в течение 6 месяцев на фоне мониторинга симптомов.

Другой представитель ингибиторов рецепторов IL-1 — анакинра. В настоящее время данный препарат применяется для лечения нескольких моногенных и многофакторных аутовоспалительных заболеваний и уже не одно десятилетие — при рефрактерных формах перикардита. Анакинра не требует коррекции дозы в зависимости от возраста, пола или индекса массы тела. Однако такая коррекция нужна больным

с нарушением функции почек со скоростью клубочковой фильтрации менее 50 мл/мин/1,73 м².

Исследование AIRSTRIP доказало, что у пациентов с колхицинрезистентным и глюкокортикоидзависимым ИРП, получавших анакинру, наблюдался быстрый ответ, подтвержденный как снижением показателей воспаления, так и разрешением перикардального выпота в течение 1 недели. Более того, у всех участников удавалось постепенно снижать дозу ГК вплоть до их полной отмены на протяжении 2 месяцев.

— Эффективны ли рилонацепт и анакинра в профилактике рецидивов ИРП и сокращении числа госпитализаций?

— Профилактика рецидивов с помощью анакинры оказалась настолько действенной, что позволила существенно снизить экономическое бремя, связанное с госпитализацией. Это подтверждают данные исследования IRAP, включавшего более 200 больных с глюкокортикоидзависимым и колхицинрезистентным ИРП. Во время приема анакинры частота рецидивов ИРП снижалась на 83 %. По сравнению с периодом до начала ее назначения количество обращений в отделения неотложной помощи и запросов на госпитализацию сократилось на 91 и 86 % соответственно. Большинство пациентов прекратили активное лечение препаратом, но при этом у 74 % из них по-прежнему не было рецидивов после 18-месячного наблюдения.

“ При приеме гофликицепта продемонстрировано снижение содержания СРБ, сопровождающееся заметным уменьшением боли в грудной клетке и перикардального выпота. На фоне лечения существенно снижались и концентрации ИЛ-1 и 6. Ответ на терапию зарегистрирован у 98 пациентов

— Показывает ли гофликицепт столь же хорошие результаты, как анакинра и рилонацепт?

— Я бы сказала — сопоставимые, но необходимы дополнительные исследования. Этот антагонист ИЛ-1 структурно схож с рилонацептом, однако имеет меньшую молекулярную массу. При приеме гофликицепта продемонстрировано снижение содержания СРБ, сопровождающееся заметным уменьшением боли в грудной клетке и перикардального выпота. Кроме того, на фоне лечения существенно снижались концентрации ИЛ-1 и 6. Ответ на терапию зарегистрирован у 98 % пациентов. Рецидив ИРП в группе плацебо произошел у 90 % больных, а среди получавших гофликицепт эпизодов рецидива в течение 24 недель не наблюдалось. Это замечательные показатели! К тому же терапия гофликицептом позволила отменить другие виды лечения ИРП, включая ГКС.

— Насколько серьезны побочные эффекты антагонистов ИЛ-1?

— Самые частые из них — это реакции в месте инъекции, возникающие при

введении анакинры у 70 % пациентов и проявляющиеся ощущением жжения в первые 1–2 недели терапии. Большинство таких расстройств протекает в легкой или средней тяжести, что приводит к отмене лечения менее чем в 5 % случаев. Для облегчения этих явлений можно рекомендовать немного согреть шприц перед инъекцией, а также положить на ее место прохладный пакет на несколько минут до и после введения препарата. Иногда наблюдаются и отсроченные реакции — сыпь, отек, зуд и локальная болезненность в области инъекции. Их можно облегчить с помощью местных ГКС или антигистаминных средств.

К другим нежелательным явлениям, возникающим при применении анакинры и рилонацепта, — правда, достаточно редко, — можно отнести бактериальные инфекции: целлюлит, остеомиелиты и артриты, пневмонию. Поскольку оба препарата могут достаточно быстро снижать выраженность иммунной реакции на инфекционные возбудители, вопрос об отмене лечения следует рассматривать оперативно и индивидуально для каждого пациента. В целом же

профиль безопасности таких лекарств считается приемлемым.

Итак, инновационные генно-инженерные препараты против ИЛ-1 стали важным достижением в медикаментозном лечении ИРП. Их применение знаменует собой смену парадигмы в отношении этой патологии, позволяя проводить более целенаправленную и персонализированную терапию у пациентов с тяжелым течением перикардита, когда традиционный подход оказывается безрезультатным.

— У вас есть опыт лечения ИРП, в том числе с использованием антагонистов ИЛ-1?

— Да, конечно, два года я работала кардиологом в профильном отделении ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. В числе моих пациентов были страдающие ИРП.

— Применяли ли вы антагонисты ИЛ-1 и если да, то какое впечатление осталось у вас от назначения этих препаратов?

— Да, я использовала эти лекарства. У меня осталось хорошее впечатление от них. Такие средства показывают высокую эффективность. Но применять их надо только с учетом коморбидной патологии, особенно если больной в ее рамках находится в состоянии суб- или декомпенсации.

Подготовил Александр Рылов, к.м.н.

² NOD-подобный рецептор (англ. NOD — Nucleotide-Oligomerizing Domain, нуклеотид-связывающий олигомеризующий домен) — цитозольный сенсор микробных молекул или молекулярных структур, образующихся при повреждении ткани (Прим. ред.).

Арцерикс — первый в России препарат для терапии идиопатического рецидивирующего перикардита¹



Инструкция по применению препарата Арцерикс®

Общая характеристика лекарственного препарата Арцерикс (гофликицепт)

Действующее вещество: гофликицепт

Каждый мл раствора для подкожного введения содержит 40 мг гофликицепта, каждый флакон раствора для подкожного введения объемом 2 мл содержит 80 мг гофликицепта.

Фармакотерапевтическая группа: иммунодепрессанты, ингибиторы интерлейкинов.

Механизм действия: Гофликицепт представляет собой гибридный белок, селективно связывающий и ингибирующий интерлейкин-1 бета (ИЛ-1β), с меньшим средством гофликицепт связывается с интерлейкином-1 альфа (ИЛ-1α) и антагонистом к рецептору интерлейкина 1 (ИЛ-1РА).

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность подкожного введения гофликицепта в дозе 80 мг каждые 2 недели (к2н) и с применением нагрузочно-индукционного режима 160 мг-80-80 и далее каждые 2 недели изучалась в двойном-слепом, плацебо контролируемом исследовании с периодом рандомизированной отмены.

Критерием разрешения рецидива заболевания являлось наличие всех следующих признаков одновременно:

балл интенсивности боли в грудной клетке по ЦРШ ≤ 3 и уровень СРБ ≤ 5 мг/л и отсутствие или малый (< 10 мм) выпот в полость перикарда в диастолу по данным Эхо-КТ

Критерием развития рецидива заболевания являлось появление как минимум двух из следующих признаков:

балл интенсивности боли в грудной клетке по ЦРШ ≥ 3 (при отсутствии других возможных причин повышения интенсивности боли);

уровень СРБ > 5 мг/л (при отсутствии других возможных причин повышения уровня СРБ);

перикарда в диастолу по данным Эхо-КТ;

появление нового или прогрессирование имевшегося выпота в полости перикарда в диастолу по данным Эхо-КТ.

Анализ основного критерия эффективности — времени (количество дней) до рецидива в течение 24 недель периода рандомизированной отмены при применении гофликицепта в сравнении с плацебо у пациентов с идиопатическим рецидивирующим перикардитом показал, что применение гофликицепта позволяет контролировать заболевание и статистически значимо снижает риск рецидива. На протяжении 24 недель наблюдения не было зарегистрировано ни одного рецидива в группе гофликицепта, при этом в группе плацебо рецидив был зарегистрирован у 9 из 10 пациентов. На фоне терапии гофликицептом было показано снижение интенсивности боли в грудной клетке, уровня С-реактивного белка, а также уменьшение размера перикардального выпота.

Показания к применению

Патогенетическая терапия идиопатического рецидивирующего перикардита у пациентов 18 лет и старше.

Режим дозирования и способ применения

Нагрузочный режим: в дозе 160 мг (однократно — День 0) с последующими введениями в дозе 80 мг в День 7, День 14 подкожно.

Поддерживающий режим: в дозе 80 мг 1 раз в 2 недели подкожно.

Длительность терапии: Длительность применения препарата Арцерикс определяется индивидуально.

Пропуск дозы: При пропуске дозы во время нагрузочно-индукционного режима: если была пропущена инъекция 80 мг в День 7, необходимо проинструктировать пациента ввести 80 мг как можно быстрее в течение последующих 7-ми дней, затем 80 мг в День 14 от первого введения, и далее проводить последующие инъекции по 80 мг каждые 2 недели.

При пропуске дозы во время поддерживающего режима: Если была пропущена доза 80 мг при поддерживающем режиме (80 мг каждые 2 недели), необходимо ввести пропущенную дозу, как только пациент вспомнит об этом, затем проводить введение последующих доз согласно первичному плану лечения.

Противопоказания: Противопоказания к применению препарата Арцерикс:

Повышение билирубина показателем функции печени, соответствующее следующим условиям: повышение активности АЛТ и/или АСТ более чем в 8 раз от верхней границы нормы, повышение активности АЛТ и/или АСТ более чем в 5 раз от верхней границы нормы в течение 2 последовательных недель, повышение активности АЛТ и/или АСТ более чем в 3 раза от верхней границы нормы в сочетании с повышением уровня билирубина более чем в 2 раза от верхней границы нормы, повышение активности АЛТ и/или АСТ более чем в 3 раза от верхней границы нормы в сочетании с желтухой, слабостью, тошнотой, рвотой, болью/тяжестью в подреберье, повышенной температурой, появлением сыпи, и/или ознобом/лихорадкой.

У пациента наблюдаются любые из перечисленных ниже лабораторных отклонений: Абсолютное количество нейтрофилов <500×10⁶/л (<500 /мм³), количество тромбоцитов <50×10⁹/л (<50000 /мм³ или <50000×10⁶/л), количество лимфоцитов по результатам двух последовательных анализов <500×10⁶/л (<500 /мм³).

Подтвержденная беременность во время терапии препаратом Арцерикс (см. раздел 4.6 «Фертильность, беременность и лактация»).

Тяжелая или угрожающая жизни инфекция.

Особые группы пациентов:

Пациенты пожилого возраста (> 65 лет): Коррекция дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек: коррекция дозы не требуется. Безопасность и эффективность препарата Арцерикс у пациентов с почечной недостаточностью не изучалась. Данные по применению отсутствуют.

Пациенты с нарушением функции печени: Безопасность и эффективность препарата Арцерикс у пациентов с печеночной недостаточностью не изучалась. Данные по применению отсутствуют. Коррекция дозы не требуется.

Дети: Безопасность и эффективность препарата Арцерикс у детей и подростков младше 18 лет на данный момент не установлены. Данные по применению отсутствуют.

Противопоказания:

Гиперчувствительность к гофликицепту или к любому из вспомогательных веществ, тяжелые и/или острые инфекции, беременность, период грудного вскармливания.

Особые указания и меры предосторожности при применении

Блокада интерлейкина-1 (ИЛ-1) может влиять на иммунный ответ на инфекции, в связи с чем у пациентов, получающих иммуносупрессивные препараты, такие как ингибиторы ИЛ-1, отмечается более высокая частота инфекций.

Следует проводить медицинское наблюдение пациентов для выявления симптомов инфекции, развивающихся на фоне лечения препаратом Арцерикс. Лечение препаратом Арцерикс не следует начинать у пациентов с активной инфекцией, в том числе с туберкулезной инфекцией, в том числе ее латентной формы. При выявлении туберкулезной инфекции не следует начинать или продолжать лечение препаратом Арцерикс.

При развитии серьезных инфекций терапию препаратом Арцерикс следует прекратить. Серьезные инфекции, которые были зарегистрированы на фоне лечения гофликицептом, включали пневмонию и сепсис. Пациентов, принимающих препарат Арцерикс, следует проинструктировать о возможных признаках и симптомах развития инфекции, требующих немедленного обращения к врачу.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Специальные клинические исследования лекарственных взаимодействий гофликицепта не проводились. Применение препарата Арцерикс с ингибиторами ФНО не рекомендовано в связи с увеличением риска развития серьезных инфекций. Применение препарата Арцерикс с другими блокаторами ИЛ-1 не изучалось, поэтому совместное применение не рекомендовано.

При терапии препаратом Арцерикс следует уделять пристальное внимание эффективности или токсичности, применяемых пациентом сопутствующих лекарственных препаратов, которые, по имеющимся данным, метаболизируются/выводятся с участием CYP1A1/2, 2B6, 2C9, 2C19, 3A4/5 и NTCP; кроме того, может потребоваться коррекция дозы сопутствующих лекарственных препаратов.

Резюме профиля безопасности

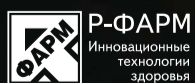
Большинство нежелательных явлений в клинических исследованиях были представлены повышением активности трансаминаз (АЛТ — 7,2%, АСТ — 5,6%), головной болью (6,3%), реакциями в месте инъекции (4,3%). Большинство этих явлений были легкой или средней степени тяжести, кроме повышения трансаминаз тяжелой степени у одного пациента.

Более подробно с информацией по препарату Вы можете ознакомиться на сайте <https://grfs.mindzdrav.ru>

За любой информацией о препарате, а также в случаях возникновения претензий следует обращаться к держателю регистрационного удостоверения: Российская Федерация, АО «Р-Фарм», Адрес: 123154 Москва, ул. Бездарина, д.19, корпус 1, Тел.: +7 (495) 956-79-37; +7 (495) 956-79-38; Адрес электронной почты: info@rpharm.ru

АРЦЕРИКС®

гофликицепт



Р-ФАРМ
Инновационные
технологии
здоровья

Всем
сердцем!

«Осложнение на сердце»: миокардит и его негативные последствия

Миокардит — коварное и трудное для диагностики заболевание сердца, чаще всего связанное с инфекционно-аутоиммунным поражением сердечной мышцы.



Алексей Юрьевич ФЕДОРОВ

К.м.н., сердечно-сосудистый хирург, врач высшей квалификационной категории, Москва

Более широкое определение болезни подразумевает поражение миокарда различного (а не только воспалительного, как следует из названия) характера — инфекционной, аутоиммунной, аллергической, лекарственной, токсической и неустраненной этиологии, приводящее к временному, длительному или постоянному снижению насосной функции сердца. Проще говоря, если врач сталкивается с симптомами острого разрушения кардиомиоцитов либо с его последствиями в виде формирующейся дилатационной кардиомиопатии (ДКМП), аритмических нарушений, а данных за ишемическую болезнь сердца, включая инфаркт миокарда (ИМ), в анамнезе не прослеживается, то с большой вероятностью речь идет о «свежем» или перенесенном миокардите.

Весьма широк и спектр клинических проявлений заболевания: от бессимптомного течения или невыраженной одышки и нечетких болевых ощущений в области левой половины грудной клетки до интенсивных болей, имитирующих ИМ (псевдоишемических), признаков острой либо прогрессирующей хронической сердечной недостаточности (СН).

ОСТРЫЙ, ОПАСНЫЙ, БЛАГОПРИЯТНЫЙ

Наиболее редким, но и столь же опасным является так называемый молниеносный, или фульминантный миокардит (ФМ). В его основе практически всегда лежит прямое инфекционное поражение кардиомиоцитов, чаще всего вирусной этиологии (грипп, парагрипп, вирусы Коксаки и другие). Начало болезни острое, с внезапного подъема температуры тела $>38^{\circ}\text{C}$, значительной интоксикации, параллельно с которыми появляются сильные боли в левой половине грудной клетки, одышка и более выраженные признаки острой СН. При физикальном обследовании больного можно услышать разнохарактерные шумы и перебои в работе сердца, на ЭКГ возможно появление инфарктоподобных изменений и различных аритмий. Анамнестически

прослеживается отчетливая связь с перенесенной 1–2 нед назад ОРВИ или кишечной инфекцией. Пациенты с указанными жалобами нередко попадают в блок интенсивной терапии с предварительным диагнозом «острый коронарный синдром» (ОКС). В анализе крови у них определяется значительное повышение уровня тропонина, что лишь усиливает подозрение на ИМ, однако по данным коронарографии не удается обнаружить никаких признаков коронарного атеросклероза и/или тромбоза. Основным диагностическим методом, позволяющим прояснить клиническую картину, является ЭхоКГ, выявляющая специфическое утолщение миокарда (отек) без дилатации камер сердца и значительное снижение его насосной функции.

ФМ недаром принимают за ОКС: если не учитывать этиологию, то патофизиологические механизмы обоих заболеваний, равно как и их клинические признаки, весьма схожи. Поэтому методы лечения оказываются во многом идентичными; главное отличие состоит в необходимости дополнительного назначения нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) в случае ФМ. Основная задача — обеспечение адекватной работы сердца; нередко возникает необходимость подключения больного к аппарату ИВЛ, лекарственной и механической поддержки кровообращения. Летальность при этой форме миокардита достигает 35%. Тем не менее в результате успешной интенсивной терапии болезнь часто завершается без серьезных последствий и насосная функция сердца практически полностью восстанавливается.

ПОДОСТРЫЙ И УГРОЖАЮЩИЙ

Для подострого миокардита характерны стертые клинические проявления: спустя некоторое время после респираторной или кишечной инфекции заболевшего начинают беспокоить нечеткие боли в левой половине грудной клетки, ощущение перебоев в работе сердца, затем присоединяются одышка и другие признаки недостаточности кровообращения. В ходе обследования выявляются расширение легочного рисунка, правосторонний гидроторакс; в плазме крови значительно повышаются показатели маркеров СН (прежде всего мозгового натрийуретического пептида — NT-proBNP). По данным ЭхоКГ обнаруживаются расширение полостей сердца и значительное снижение его сократительной способности (фракции выброса левого желудочка) — признаки формирующейся

либо уже сформировавшейся ДКМП, которой нередко заканчивается подострый миокардит.

ХРОНИЧЕСКИЙ МИОКАРДИТ

Эта форма включает в себя хронический активный и хронический персистирующий миокардит, разница между которыми зачастую определяется лишь по морфологической картине биоптатов. Клинически оба варианта протекают со стертым дебютом и появлением неспецифических жалоб по мере прогрессирования хронической СН. У некоторых больных усиление воспалительной активности сопровождается появлением тянущих болей в левой половине грудной клетки; у других заболевших подобного не отмечается и выраженные изменения сердечной мышцы оказываются случайной находкой на ЭхоКГ. Однако в прогнозе двух вариантов хронического миокардита есть значимые отличия. При хроническом активном миокардите часто развивается ДКМП, в то время как при персистирующем течении прогноз более благоприятный: снижения сократительной функции миокарда не происходит, показатели фракции выброса часто не достигают низких значений, в ряде случаев наступают регресс заболевания и улучшение насосной функции сердца.

БОЛЬШАЯ ПРОБЛЕМА

Основной проблемой в диагностике различных форм миокардита является необходимость гистологического подтверждения типичных воспалительных изменений для

верификации окончательного диагноза. При этом биопсия миокарда — инвазивная процедура, которую проводят в рентген-операционной. Часть пациентов отказываются от столь серьезного, по их мнению, вмешательства, а в случае острого ФМ тяжесть состояния больного нередко служит противопоказанием для транспортировки в операционную и непосредственного выполнения манипуляции. В то же время при подостром миокардите могут быть обнаружены лишь последствия заболевания в виде ДКМП, а результаты биопсии не выявляют типичных для миокардита изменений. Тем не менее биопсия миокарда остается обязательной опцией, так как позволяет выявить редкие варианты болезни (гигантоклеточный, эозинофильный и т.д.), требующие расширения диагностического поиска и особой схемы лечения, а также имеет существенное значение в определении показаний к пересадке сердца.

Несмотря на различного рода сложности диагностики, в национальных клинических рекомендациях 2020 г. четко обозначено, что первое клиническое предположение и постановка предварительного (направительного) диагноза «миокардит» остаются за участковым врачом-терапевтом или специалистом общей практики.

НЕ ПРОПУСТИТЬ БОЛЕЗНЬ

Однако, чтобы заподозрить миокардит, врачу первичного звена необходимо за время приема выяснить небольшие, но важные детали анамнеза и правильно интерпретировать предъявляемые

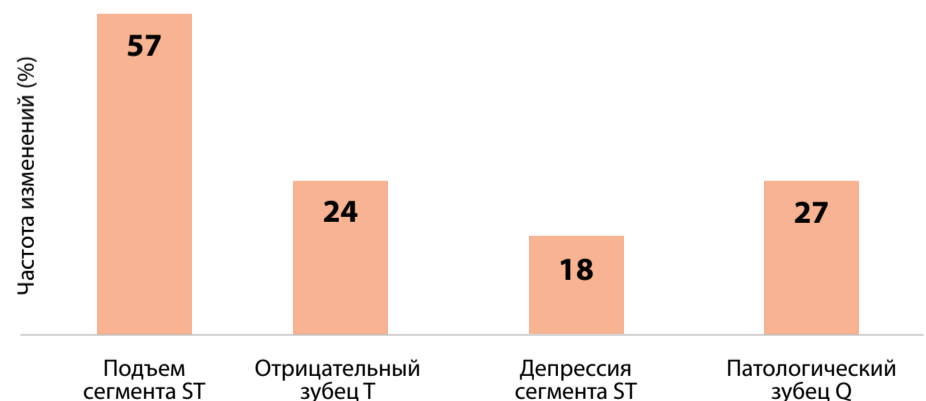


Рисунок. Наиболее частые изменения на ЭКГ у больных миокардитом

Три варианта дебюта миокардита:

- под маской острого коронарного синдрома
- под маской сердечной недостаточности
- под маской жизнеугрожающих нарушений ритма и проводимости

пациентом жалобы. Миокардиту больше подвержены люди молодого и среднего возраста. В большинстве случаев оперативно или ретроспективно удается выявить связь появления первых жалоб с перенесенной респираторной или кишечной инфекцией. Во время болезни, а чаще через 1–2 нед после ее дебюта появляются жалобы на учащенное сердцебиение, ощущение перебоев в работе сердца, одышку на фоне привычной физической нагрузки или даже в покое, неприятные ощущения в левой половине грудной клетки, включая область сердца. Иногда единственной жалобой является прогрессирующая общая слабость, когда пациент замечает, что ему трудно становится делать ранее привычные дела: возникают апатия, сонливость — то есть налицо первые признаки скрытой хронической СН. При отсутствии же четкой связи с ОРВИ важно уточнить наличие других провоцирующих факторов: недавней вакцинации, токсического воздействия, начала приема нового лекарственного препарата, аллергической реакции. Некоторую диагностическую информацию может предоставить ЭКГ-исследование, хотя возможные изменения неспецифичны (рисунок).

Данные наблюдательных и эпидемиологических исследований позволили установить, что в дебюте болезни чувство нехватки воздуха испытывают 68,6 % пациентов, боли в области сердца — 34,1 %, сердцебиение — 32,8 %, приступы удушья — 5,97 %, головокружение — 2,9 % больных. Лихорадка имеет место в 29,8 % случаев, нарушения ритма — в 16,4 %, кровохарканье — в 11,9 %, кашель — в 8,9 %, синкопальные состояния — в 1,5 % и артралгии — в 1,5 % случаев.

Таблица. Риск развития ДКМП при миокардите

| Низкий риск | Промежуточный риск | Высокий риск |
|--|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> Боли в грудной клетке Суправентрикулярные нарушения ритма АВ-блокады Сохраненная сократительная функция сердца Быстрый (в течение 1–4 нед) ответ на проводимую терапию | <ul style="list-style-type: none"> Сохраняющиеся умеренно выраженные структурные и функциональные изменения миокарда Нестойкие желудочковые аритмии Позднее накопление гадолиния (Gd) в миокарде на фоне отсутствия ремоделирования камер сердца при МРТ с контрастированием Отсутствие жизнеугрожающих нарушений ритма и проводимости Отсутствие синкопальных состояний | <ul style="list-style-type: none"> Стойкая декомпенсация кровообращения Выраженная стойкая дисфункция левого желудочка Жизнеугрожающие аритмии Стойкие АВ-блокады на фоне выраженной дисфункции левого желудочка Рецидивирующие синкопальные состояния |
| Прогноз благоприятный | Прогноз неопределенный («серая зона») | Прогноз неблагоприятный |
| Примечание: АВ — атриовентрикулярный, МРТ — магнитно-резонансная томография. | | |

ГЛАВНОЕ — ПРОГНОЗ

Наконец, всегда остается основной вопрос, с которым приходится сталкиваться терапевту или кардиологу на амбулаторном приеме: каков ближайший и долгосрочный прогноз пациента? Опираясь на результаты длительных клинических наблюдений, специалисты клиники Мэйо (США) разработали прогностическую таблицу риска трансформации миокардита в ДКМП в зависимости от дебюта заболевания.

При этом, даже несмотря на наличие подобной градации, течение и вероятный исход миокардита в ряде клинических ситуаций по-прежнему остаются труднопрогнозируемыми. На фоне положительной тенденции происходит ослабление симптомов СН — в большинстве случаев они исчезают полностью.

При миокардитах средней тяжести полное выздоровление может наступить в интервале от 1 до 6 мес от начала болезни; для периода выздоровления характерна астенизация больного различной степени

выраженности. У 1/3 пациентов проявления недостаточности кровообращения сохраняются с тенденцией к прогрессированию и последующему доминированию в клинической картине. В этих случаях неминуем переход заболевания в ДКМП: необходимы комплексная поддерживающая терапия хронической СН, а также рассмотрение вопроса о длительной механической поддержке кровообращения и кардиотрансплантации.

ЛЕЧЕНИЕ

Окончательная диагностика и лечение миокардита — непростые задачи, решить которые под силу лишь в условиях специализированного стационара. Как уже указывалось, острый миокардит нередко требует лечения в хорошо оснащенном реанимационном отделении с возможностью подключения механической поддержки кровообращения (экстракорпоральная мембранная оксигенация, обход левого желудочка), а для верификации диагноза проводится биопсия миокарда в условиях рентгеноперационной.

Подострое и хроническое течение миокардита также предполагает полное обследование и подбор терапии под контролем лечащего врача. Применяются препараты для лечения хронической СН (диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и т.д.), антиаритмические средства (β-адреноблокаторы, амиодарон и др.). По показаниям назначаются ивабрадин, валсартан/сакубитрил, а также НПВС, глюкокортикостероиды, симптоматические средства. Кроме того, изучается применение препарата анакинра (антагонист рецепторов интерлейкина 1), в частности при остром ФМ у детей.

Миокардит как нозологическая форма отличается неоднородностью и многообразием клинического «наполнения». Во многом поэтому важно — на фоне безусловного преобладания коронарогенной патологии — всегда учитывать вероятность наличия у пациента этого заболевания.

НОВОСТИ

Скрининг болезни Фабри: возможности генотипирования

Только своевременная диагностика болезни Фабри (БФ) позволяет пациентам избежать преждевременной смерти от тяжелых сердечно-сосудистых и почечных осложнений. И сейчас, когда в России стартовал масштабный проект скрининга этого заболевания, такая задача может быть решена. Для молекулярно-генетического анализа достаточно образца сухой капли крови. Программа, инициированная Медико-генетическим научным центром имени академика Н.П. Бочкова в сотрудничестве с компанией «Петровакс», позволяет не только быстро выявить болезнь в группах риска, но и провести семейный скрининг. Методам диагностики и лечения кардиальных поражений при БФ был посвящен симпозиум в рамках Российского национального конгресса кардиологов, прошедшего в Санкт-Петербурге 26–28 августа 2024 г.

Эта редкая генетически детерминированная патология, относящаяся к группе лизосомальных болезней накопления, характеризуется недостаточностью лизосомного фермента α-галактозидазы из-за мутации соответствующего гена GLA. Дефицит фермента приводит к избыточному отложению гликофинголипидов в кардиомиоцитах, эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов, нефронов, а также в ЦНС, приводя к ранним сердечно-сосудистым осложнениям и смерти больных. Сегодня, по словам выступавшего на симпозиуме заместителя директора Университетской клиники МГУ им. М.В. Ломоносова, чл.-корр. РАН, проф. С.Т. Мацкеплишвили, есть реальный шанс помочь пациентам с БФ — внедрение в клиническую практику генетического тестирования.

БФ характеризуется разнообразием неспецифических симптомов. Важно, что многие из них встречаются при ряде других патологических процессов, что часто затрудняет диагностику. Среди факторов риска — гипертрофическая кардиомиопатия (КМП) и/или гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) (>12 мм) неясного генеза в совокупности с одной или несколькими следующими патологиями: почечная недостаточность неясного происхождения, нейропатическая боль в кистях и стопах, ангиокератомы (мелкие красновато-фиолетовые безболезненные папулы на коже), гипо/ангидроз (нарушение или отсутствие потоотделения), плохая переносимость

жары), «мутноватое» помутнение роговицы (воронкообразная/вихревидная кератопатия).

Говоря о поражениях органов кровообращения при БФ, С.Т. Мацкеплишвили отметил, что у детей они чаще выражаются в нарушении атриовентрикулярной проводимости (укорочение интервала PQ), аритмиях. При прогрессировании нарастает дисфункция миокарда с развитием жизнеугрожающих нарушений ритма, ГЛЖ, фиброза и сердечной недостаточности. Вовлечение в процесс почек характеризуется протеинурией, снижением скорости клубочковой фильтрации и терминальной почечной недостаточностью. У молодых пациентов могут также развиваться выраженная КМП, ранние транзиторные ишемические атаки и инсульты.

Кардиоваскулярные симптомы — наряду с почечной недостаточностью, нейропатической болью в кистях и стопах, ангиокератомами, гипо/ангидрозом и «мутноватой» кератопатией — должны служить «красными флагами» БФ, при подозрении на которую врач обязан направить пациента на лабораторные и генетические исследования. При наличии этих факторов риска у больных с гипертрофической КМП и/или ГЛЖ (>12 мм) неясного генеза специалисту достаточно позвонить по горячей линии 8 (800) 511-87-66 для заказа бесплатного молекулярно-генетического анализа.

Значительного эффекта в установлении БФ можно достичь в ходе реализации скрининговых программ.

Они включают главным образом представителей групп высокого риска, куда входят пациенты на диализе и перенесшие трансплантацию почки, а также наблюдающиеся у кардиолога по поводу ГЛЖ неустановленного генеза. Однако наиболее существенная (>4 %) доля больных выявляется при скрининге лиц с анамнезом инсульта в молодом возрасте. Молекулярно-генетическое тестирование позволяет диагностировать БФ не только у пациента с развернутыми клиническими проявлениями, но и у ближайших его родственников, особенно у пробандов женского пола. Это способствует определению в среднем еще 5 носителей поврежденного гена.

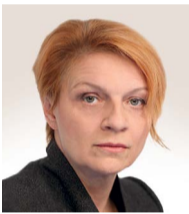
Об эффективности скрининговой программы диагностики орфанных заболеваний рассказал заведующий кафедрой поликлинической терапии РГМУ им. И.П. Павлова, проф. Е.В. Филиппов. По его словам, в Рязанской области на молекулярно-генетическое исследование направлены 120 пациентов с ГЛЖ неясного генеза. В результате выявлено по 2 случая семейной и спорадической форм БФ. У одного из больных, наблюдавшегося кардиологом на протяжении 12 лет, симптоматика первоначально ограничивалась редкими пресинкопальными состояниями на фоне контролируемой артериальной гипертензии. Установить правильный диагноз удалось лишь при генотипировании, после чего была назначена заместительная терапия.

Ферментозаместительная терапия препаратами агалсидазы альфа и бета способна замедлить прогрессирование сердечно-сосудистых осложнений и увеличить продолжительность жизни при БФ. Локализация этих лекарственных средств в РФ позволит значительно повысить доступность лечения для большего числа больных. Фабагал® — первый пример локализации в России производства орфанного препарата по полному циклу, включая синтез субстанции. Ранняя диагностика и начало терапии БФ — это реальная возможность сохранить и улучшить жизнь пациентов.

Татьяна Шмелева

Модификация факторов риска и профилактика развития тромбоэмболических событий при фибрилляции предсердий

Несмотря на современные диагностические и лечебные методы, фибрилляция предсердий (ФП) остается одной из основных причин госпитализации пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также инвалидизации и смертности, во многом обусловленных возникающими осложнениями. Поэтому весьма значимым и перспективным направлением является профилактика тромбоэмболических осложнений (ТЭО), которая предполагает модификацию соответствующих факторов риска (ФР).



Ольга Дмитриевна Остроумова

Д.м.н., профессор, заведующая кафедрой терапии и полиморбидной патологии им. акад. М.С. Вовси ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

ФП — одно из наиболее распространенных нарушений ритма сердца, которое встречается у 1–3 % всего населения. В основном это пожилые пациенты (8–10 %), часто с сопутствующими хроническими заболеваниями, оказывающими влияние на клиническое течение ФП. У 98 % больных помимо ФП встречается как минимум одно сопутствующее заболевание, а у 63 % — ≥4.

ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ И АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ: ЕСТЬ ЛИ СВЯЗЬ?

Один из основных модифицируемых ФР, играющих ведущую роль в патогенезе ФП и ее осложнений, — артериальная гипертензия (АГ), отмечающаяся, по данным исследований, у ~80–90 % пациентов с ФП.

Общее количество страдающих АГ в мире насчитывает ~1,13 млрд человек, и, согласно прогнозам, эта цифра к 2025 г. возрастет на 15–20 %. Повышенный уровень артериального давления (АД) и наличие АГ в целом увеличивают риск возникновения ФП в 2 раза, что, в частности, связано с развитием гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) и дилатации левого предсердия (ЛП), а также активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Согласно результатам исследований, длительно сохраняющиеся значения систолического АД (САД) 128–138 и ≥140 мм рт. ст. сопровождаются 1,5-кратным (95 % доверительный интервал (ДИ): 1,10–2,03) и 1,6-кратным (95 % ДИ: 1,15–2,21) повышением риска ФП соответственно. При изначальном уровне диастолического АД (ДАД) ≥80 мм рт. ст. риск развития возрастает ФП в 1,79 раза (95 % ДИ: 1,28–2,59). При этом каждое повышение САД на 1 мм рт. ст. приводит к увеличению этого риска на 1,8 %. Неудовлетворительный контроль АД снижает эффективность лечения у таких коморбидных пациентов. Это в наибольшей степени обусловлено прогрессированием диастолической дисфункции ЛЖ, перегрузкой ЛП и, соответ-

ственно, ремоделированием миокарда. Структурное ремоделирование, в свою очередь, оказывает влияние и на электрическую активность, что сказывается на контроле ритма у лиц с ФП в виде частого перехода ее пароксизмальной формы в постоянную.

Важно отметить, что длительный анамнез АГ значимо ассоциирован с повышением риска ТЭО (скорректированное отношение рисков (сОР) 1,08; 95 % ДИ: 1,07–1,09). Механизмы, лежащие в основе данного явления, многофакторны. Длительная АГ, особенно при неоптимальном контроле, может привести к гипертрофии ЛЖ, дилатации ЛП и диастолической дисфункции, что способствует увеличению частоты дебрюта/пароксизмов ФП и, как следствие,

возрастанию риска ишемического инсульта (ИИ) в 6–10 раз, а также вероятности некардиоэмболического инсульта. Более того, у пациентов с ФП отсутствие антигипертензивного лечения ассоциировалось с высоким риском развития кровотечения, в том числе геморрагического инсульта, вне зависимости от назначения антикоагулянтной терапии. Риск же ИИ и/или системной эмболии (СЭ) увеличивался на 6–7 % на каждые 10 мм рт. ст. повышения САД. Так, уровень САД ≥150 мм рт. ст. был ассоциирован с ростом частоты как инсульта/СЭ (ОР 1,74; 95 % ДИ: 1,08–2,72), так и «больших» кровотечений (ОР 2,01; 95 % ДИ: 1,21–3,23). Достижение целевых значений АД является независимым предиктором снижения риска

пароксизмов ФП и, следовательно, ассоциированных с ней осложнений (ОР 0,93; 95 % ДИ: 0,88–0,97; $p = 0,003$).

АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ТЕРАПИЯ И РИСКИ СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Известно, что антигипертензивное лечение значительно уменьшает риск инсульта у пациентов с АГ, а вероятность его возникновения при ФП можно снизить с помощью антикоагулянтной терапии. При решении вопроса о начале последней клинические рекомендации МЗ РФ предписывают тщательно оценить риски как ТЭО, так и кровотечений. Для этого разработаны и широко применяются в клинической практике шкалы CHA₂DS₂-VASc (табл. 1) и HAS-BLED (табл. 2) соответственно. Следует подчеркнуть, что наличие АГ у больных с ФП доказанно увеличивает риск развития не только ИИ и/или СЭ, но и «больших» кровотечений, что нашло отражение в указанных шкалах.

Постоянный прием пероральных антикоагулянтов с целью профилактики ТЭО предписывается клиническими рекомендациями МЗ РФ мужчинам с суммой баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc ≥2 и женщинам — с суммой баллов ≥3. Кроме того, имеющим сумму баллов равную 1 для мужчин и 2 для женщин, также рекомендована антикоагулянтная терапия с учетом индивидуальных особенностей и предпочтений пациента. Стоит отметить, что в обновленных рекомендациях Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) по ФП от 2024 г. предлагается использовать шкалу CHA₂DS₂-VA, без учета женского пола как фактора риска ТЭО/инсульта. Однако это положение пока не нашло отражения в отечественных дациях — возможно, из-за ограниченных данных в когорте российских пациентов.

Вместе с тем, присутствие АГ, в особенности неконтролируемой, как фактора риска ТЭО/геморрагических событий в вышеупомянутых шкалах диктует необходимость выбора в рамках рациональной фармакотерапии в пользу антикоагулянта, продемонстрировавшего, по данным исследований, большую эффективность в отношении профилактики ТЭО и меньший риск кровотечений.

В качестве препаратов 1-й линии целесообразно назначение прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) — апиксабана,

Таблица 1. Шкала CHA₂DS₂-VASc

| Параметр | Количество баллов |
|---|-------------------|
| Сердечная недостаточность или систолическая дисфункция левого желудочка (ФВ ЛЖ <40 %) | 1 |
| Артериальная гипертензия | 1 |
| Возраст ≥75 лет | 2 |
| Сахарный диабет | 1 |
| Инсульт, транзиторная ишемическая атака или другие эмболические осложнения | 2 |
| Сосудистое заболевание (перенесенный инфаркт миокарда, атеросклероз периферических артерий и/или аорты) | 1 |
| Возраст от 65 до 74 лет | 1 |
| Женский пол | 1 |

Таблица 2. Шкала HAS-BLED

| Параметр | Количество баллов |
|---|-------------------|
| Артериальная гипертензия (систолическое АД выше 160 мм рт. ст.) | 1 |
| Нарушенная функция почек (диализ, трансплантация почки или креатинин сыворотки >200 мкмоль/л) | 1 |
| Нарушенная функция печени (тяжелое хроническое заболевание или повышение уровня билирубина в ≥2 раза выше ВГН в сочетании с повышением активности АСТ/АЛТ в ≥3 раза выше ВГН) | 1 |
| Инсульт | 1 |
| Кровотечение в анамнезе и/или предрасположенность к кровотечениям (в т. ч. анемия) | 1 |
| Лабильное МНО (нестабильное/высокое или находящееся в терапевтическом диапазоне <60 % времени) | 1 |
| Возраст >65 лет | 1 |
| Злоупотребление алкоголем | 1 |
| Прием препаратов, повышающих риск кровотечения (антиагреганты, НПВС) | 1 |

Примечание: АД — артериальное давление, АСТ — аспартатаминотрансфераза, АЛТ — аланинаминотрансфераза, ВГН — верхняя граница нормы, МНО — международное нормализованное отношение, НПВС — нестероидные противовоспалительные средства.

¹ Фибрилляция и трепетание предсердий у взрослых. Клинические рекомендации МЗ РФ, 2020. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/382_1.

Таблица 3. Дозы и показания к их снижению для дабигатрана, ривароксабана и апиксабана у пациентов с неклапанной формой фибрилляции предсердий

| | Апиксабан | Дабигатрана этексилат | Ривароксабан |
|---------------------------|--|--|---|
| Полная доза | 5 мг 2 р/сут | 150 мг 2 р/сут | 20 мг 1 р/сут |
| Сниженная доза | 2,5 мг 2 р/сут | 110 мг 2 р/сут | 15 мг 1 р/сут |
| Показания к снижению дозы | <ul style="list-style-type: none"> у пациентов с хронической болезнью почек и величиной клиренса креатинина 15–29 мл/мин в случае наличия у пациента ≥ 2 из следующих признаков: <ul style="list-style-type: none"> возраста ≥ 80 лет, массы тела ≤ 60 кг или величины креатинина ≥ 133 мкмоль/л | <ul style="list-style-type: none"> возраст пациента ≥ 80 лет сопутствующий прием верапамила повышенный риск геморрагических осложнений (особенно желудочно-кишечных кровотечений) у пациентов с клиренсом креатинина < 50 мл/мин при повышенном риске кровотечений, сопутствующем приеме амиодарона или хинидина | <ul style="list-style-type: none"> при значении клиренса креатинина 15–49 мл/мин |

«больших» кровотечений была существенно ниже относительно варфарина при одинаковой частоте ЖКТ в обеих группах лечения² (рис. 2).

Необходимо подчеркнуть, что в отличие от исследований эффективности других ПОАК только апиксабан достоверно превосходил варфарин по снижению уровня смертности от всех причин (табл. 4). Последний при приеме дабигатрана в дозе 150 мг 2 р/сут был ниже по абсолютной величине, чем на фоне назначения варфарина, но разница была на грани статисти-

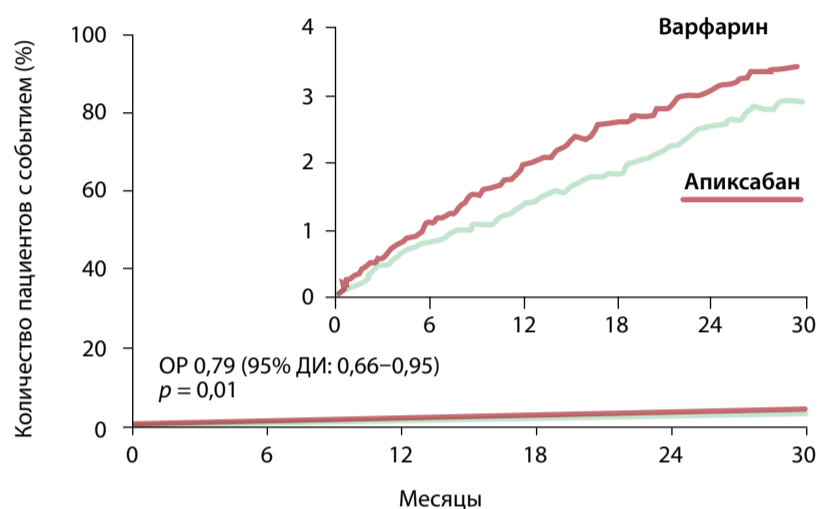


Рисунок 1. Оценка эффективности апиксабана и варфарина (риск инсульта/системной эмболии)

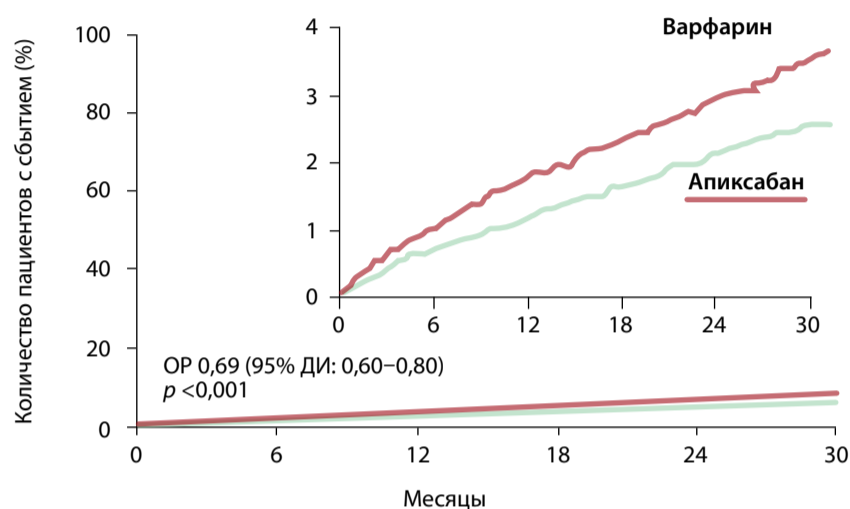


Рисунок 2. Оценка безопасности апиксабана и варфарина (риск «больших» кровотечений)

дабигатрана этексилата или ривароксабана (исключая больных с митральным стенозом умеренной или тяжелой степени либо с механическим искусственным клапаном сердца)¹. В табл. 3 представлены дозы и критерии их снижения для основных ПОАК.

ЧТО ПОКАЗАЛИ ИССЛЕДОВАНИЯ

К настоящему моменту накоплен большой опыт применения ПОАК, прочно зарекомендовавших свое превосходство перед варфарином в клинических испытаниях и в реальной клинической практике.

Согласно проведенным исследованиям (подробные статистические данные которых представлены в табл. 4), апиксабан (рис. 1) и дабигатран в дозе 150 мг 2 р/сут отличались лучшим профилем эффективности в отношении инсульта и СЭ, чем варфарин, а дабигатран 110 мг 2 р/сут и ривароксабан оказались в равной степени эффективными по сравнению с варфарином. Ключевым преимуществом всех ПОАК стал лучший профиль безопасности в плане снижения частоты внутричерепных кровоизлияний, которые при назначении дабигатрана

150 мг 2 р/сут и 110 мг 2 р/сут, ривароксабана и апиксабана встречались реже на 59, 70, 33 и 58 % соответственно, чем при использовании варфарина. С другой стороны, прием дабигатрана в дозе 150 мг 2 р/сут был ассоциирован со значительно более высоким риском желудочно-кишечных кровотечений (ЖКТ) в сравнении с назначением варфарина, а на фоне ривароксабана у большего числа пациентов зафиксированы случаи кровотечений, требующих проведения гемотрансфузий, и в том числе ЖКТ. В то же время у апиксабана частота

стической значимости ($p = 0,051$), в то время как дабигатран в дозе 110 мг 2 р/сут и ривароксабан по этому показателю были аналогичны варфарину.

Возвращаясь к проблеме коморбидности ФП и АД, хотелось бы рассмотреть результаты субанализа рандомизированного клинического испытания (РКИ) ARISTOTLE (Apixaban for Reduction of Stroke and Other Thromboembolism Events in Atrial Fibrillation) среди пациентов с сопутствующей АГ или повышенным АД³. Из 18201 участников 15916 (87,5 %) имели в анамнезе гипертоническую болезнь (ГБ), требующую фармакологического лечения. У 50 % пациентов в некоторый момент исследования наблюдалось повышенное АД (среднее значение двух предыдущих измерений с САД ≥ 140 мм рт. ст. и/или ДАД ≥ 90 мм рт. ст.). После корректировки на базовые характеристики повышение АД в любой момент на протяжении исследования было ассоциировано с последующим увеличенным риском инсульта или СЭ (ОР 1,53; 95 % ДИ: 1,25–1,86) и геморрагического инсульта (ОР 1,85; 95 % ДИ: 1,26–2,72) (рис. 3). Тем не менее преимущества апиксабана по сравнению с варфарином в снижении риска инсульта/СЭ, смертности от всех причин и «больших» кровотечений были постоянными независимо от анамнеза АГ, повышенного АД на момент включения и его повышения при измерении в ходе исследования. Учитывая, что неконтролируемое повышение АД — это ФР внутричерепного кровоизлияния, а находящиеся на антикоагулянтной терапии пациенты имеют высокую вероятность кровотечений,

Таблица 4. Сравнение эффективности дабигатрана, ривароксабана и апиксабана для профилактики инсульта при фибрилляции предсердий в рандомизированных клинических испытаниях

| РКИ | RE-LY | | ROCKET-AF | ARISTOTLE |
|---------------------------------------|---|--|---|---|
| | Дабигатрана этексилат 110 мг 2 р/сут vs варфарин | Дабигатрана этексилат 150 мг 2 р/сут vs варфарин | Ривароксабан 20 мг 1 р/сут vs варфарин | Апиксабан 5 мг 2 р/сут vs варфарин |
| Количество пациентов | 18 113 | | 14 246 | 18 201 |
| Дизайн | Открытое, отсутствие сравнительного превосходства | | Двойное слепое, отсутствие сравнительного превосходства | Двойное слепое, отсутствие сравнительного превосходства |
| Средний возраст, годы | 72 | | 73 | 70 |
| Медиана наблюдения, годы | 2,0 | | 1,9 | 1,8 |
| Препараты и дозы | Дабигатрана этексилат 110 мг 2 р/сут vs варфарин / Дабигатрана этексилат 150 мг 2 р/сут vs варфарин | | Ривароксабан 20 мг 1 р/сут vs варфарин | Апиксабан 5 мг 2 р/сут vs варфарин |
| Конечные точки (%/год; ОтнР; 95 % ДИ) | | | | |
| Инсульт или системная эмболия | 1,53 vs 1,69; 0,91; 0,74–1,11; $p = 0,34$ | 1,11 vs 1,69; 0,66; 0,53–0,82; $p < 0,001$ | 2,12 vs 2,42; 0,79; 0,66–0,96; $p = 0,117$ | 1,27 vs 1,60; 0,79; 0,66–0,95; $p = 0,010$ |
| Внутричерепное кровоизлияние | 0,23 vs 0,74; 0,31; 0,20–0,47; $p < 0,001$ | 0,30 vs 0,74; 0,40; 0,27–0,60; $p < 0,001$ | 0,49 vs 0,74; 0,67; 0,47–0,93; $p = 0,019$ | 0,33 vs 0,80; 0,42; 0,30–0,58; $p < 0,001$ |
| «Большое» кровотечение | 2,71 vs 3,36; 0,80; 0,69–0,93; $p = 0,003$ | 3,11 vs 3,36; 0,93; 0,81–1,07; $p = 0,310$ | 3,60 vs 3,45; незначимый; $p = 0,576$ | 2,13 vs 3,09; 0,69; 0,60–0,80; $p < 0,001$ |
| Желудочно-кишечное кровотечение | 1,12 vs 1,02; 1,10; 0,86–1,41; $p = 0,43$ | 1,51 vs 1,02; 1,50; 1,19–1,89; $p < 0,001$ | 3,15 vs 2,16; незначимый; $p < 0,001$ | 0,76 vs 0,86; 0,89; 0,70–1,15; $p = 0,370$ |
| Смертность от всех причин | 3,75 vs 4,13; 0,91; 0,80–1,03; $p = 0,13$ | 3,64 vs 4,13; 0,88; 0,77–1,00; $p = 0,051$ | 1,87 vs 2,21; 0,85; 0,70–1,02; $p = 0,073$ | 3,52 vs 3,94; 0,89; 0,80–0,99; $p = 0,046$ |

Примечание: ARISTOTLE — Apixaban for Reduction of Stroke and Other Thromboembolism Events in Atrial Fibrillation; RE-LY — Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulant therapy; ROCKET-AF — Rivaroxaban Once daily oral direct Factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonist for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation; ДИ — доверительный интервал; ОтнР — относительный риск; РКИ — рандомизированное клиническое испытание.

Окончание на с. 9

² Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J., et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(11):981–92. doi: 10.1056/NEJMoa1107039

³ Rao M.P., Halvorsen S., Wojdyla D., et al. Blood Pressure Control and Risk of Stroke or Systemic Embolism in Patients With Atrial Fibrillation: Results From the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Trial [published correction appears in *J Am Heart Assoc.* 2021 Feb 16;10(4):e014653. doi: 10.1161/JAHA.119.014653]. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(12):e002015. Published 2015 Dec 1. doi: 10.1161/JAHA.115.002015

«Синдром разбитого сердца»: диагноз установлен – что дальше?

В «Современной Кардиологии» № 2 2024 г. мы рассказывали об этиологии синдрома такоубо (СТ), или стресс-индуцированной кардиомиопатии (КМП), и основных методах диагностики¹. Предлагаемый сегодня материал посвящен рассмотрению патогенеза и современных направлений лечения этой патологии.



**Наргиз
Магомедгусенова
АБДУЖАМАЛОВА**

К.м.н., врач-кардиолог, Москва

ПОЧЕМУ «РАЗБИВАЕТСЯ» СЕРДЦЕ?

Патогенез СТ представляет собой совокупность сложных и многофакторных процессов (рис. 1), взаимодействие которых до настоящего времени окончательно не установлено. Тем не менее можно выделить несколько ключевых составляющих: гиперпродукция катехоламинов (КХА), спазм коронарных артерий и микрососудистая дисфункция.

Согласно современным представлениям, деятельность симпатической нервной системы (СНС) имеет определяющее значение в возникновении СТ. В ответ на действие эмоционального и/или физического стресса (как наиболее частого триггера) происходит активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси с запуском синтеза и секреции КХА — норадреналина (НА) и адреналина (Адр) — в мозговом веществе надпочечников. Кроме того, на фоне стресса НА в большом количестве высвобождается из симпатических адренергических нервных терминалей, плотность которых максимальна именно в апикальных отделах левого желудочка (ЛЖ). В исследовании I.S. Wittstein и соавт. у пациентов с СТ уровень Адр в крови составлял 1264 пг/мл, тогда как у больных с острым инфарктом миокарда — 376 пг/мл; содержание же НА было равным 2284 и 1100 пг/мл соответственно. Известно, что высокая концентрация Адр в крови оказывает отрицательный инотропный эффект, однако при нормализации уровня нейромедиатора до референсных значений сократительная способность кардиомиоцитов восстанавливается. Этим можно объяснить преходящую дисфункцию миокарда ЛЖ при стресс-индуцированной КМП.

Одним из механизмов формирования СТ считается *прямое токсическое действие КХА на миокард*. Оно реализуется посредством избыточной стимуляции β -адренорецепторов кардиомиоцитов, в результате чего повышается активность аденилатциклазы за счет активации синтеза стимулирующего Gs-белка. Далее происходит трансформация аденозинтрифосфата (АТФ) в циклический

аденозинмонофосфат (цАМФ), который активирует протеинкиназу С, фосфорилирующую кальциевые каналы, что способствует их открытию. Возникающий избыток ионов Ca^{2+} в кардиомиоцитах содействует ускорению окислительных процессов, накоплению активных форм кислорода. В результате развиваются апоптоз/некроз кардиомиоцитов и, как следствие, — сократительная дисфункция миокарда.

В качестве второго патогенетического пути предполагается так называемое *катехоламиновое оглушение*, впервые описанное в начале 2000-х гг. Суть механизма заключается в том, что в ответ на гиперпродукцию НА/Адр возникает десенсibilизация β -рецепторов. В ответ на это синтезируется не Gs-, а ингибирующий Gi-белок, что ведет

эндотелиальных клеток мелких сосудов при гистологическом исследовании миокардиальных биоптатов пациентов с СТ. В пользу данной теории свидетельствует и общность черт стресс-индуцированной КМП и микрососудистой стенокардии (МС), в основе которой лежат микроваскулярная дисфункция и нарушения перфузии миокарда. Оба заболевания наблюдаются преимущественно у женщин в постменопаузе, а провоцирующим фактором болевого приступа при МС часто служат отрицательные эмоции; кроме того, как при СТ, так и при МС обструктивное поражение коронарных артерий зачастую отсутствует.

Учитывая тот факт, что СТ страдают главным образом женщины в постменопаузальном периоде, нельзя не сказать

Уменьшение концентрации эстрогенов приводит к ослаблению вагусного влияния на вегетативный центр гипоталамуса, что повышает чувствительность СНС при ее активации. Ряд публикаций свидетельствуют о том, что женщины >55 лет имеют 5-кратно повышенный риск развития стресс-индуцированной КМП по сравнению с более молодыми. В настоящее время в научной среде ведутся исследования эффектов заместительной гормональной терапии в плане предотвращения развития кардиоваскулярных заболеваний. Тем не менее на данный момент убедительные доказательства ее положительного влияния отсутствуют.

Следует подчеркнуть, что действие КХА занимает ведущее место среди патофизиологических звеньев СТ. Таким образом, его патогенез можно рассматривать как совокупность реакций со стороны сердечно-сосудистой системы в ответ на катехоламиновый шторм. Это подтверждается наблюдениями, в которых СТ возникает у пациентов с феохромоцитомой, а также в условиях острого повреждения головного мозга: оба патологических состояния также ассоциированы с избытком КХА. Кроме того, описаны случаи ятрогенного СТ после введения симпатомиметических препаратов в больших количествах (например, добутамин при стресс-ЭхоКГ; высоких доз Адр). Однако все еще остается открытым вопрос о том, почему в одних ситуациях стресс провоцирует СТ, в других же — при наличии даже сильного стрессового воздействия рассматриваемая патология не развивается. По-видимому, в подобных случаях имеет значение генетическая предрасположенность к возникновению заболевания.



Рисунок 1. Важнейшие звенья патогенеза синдрома такоубо

к снижению насосной функции миокарда и одновременно его защиты от токсического воздействия КХА. Последние помимо влияния на β -рецепторный аппарат кардиомиоцитов принимают участие в формировании оксидативного и нитросативного стресса, воспалительных изменений и нарушений внутриклеточных метаболических процессов, на фоне чего образуется дефицит энергии в кардиомиоцитах. Все это также вносит вклад в снижение сократительной способности миокарда.

Большое внимание уделяется также феномену *микрососудистого спазма*. В ряде исследований продемонстрировано повышение при СТ содержания эндотелина — неселективного вазоконстриктора, способного провоцировать спазм коронарных сосудов с последующими ишемией и «оглушением» миокарда. Роль микровасоспазма подтверждается выявлением КХА-индуцированного апоптоза

о патогенетической роли эстрогенов. Хорошо известно, что эти гормоны обладают кардиопротективными свойствами, которые достаточно подробно изучены.

КАК НУЖНО ЛЕЧИТЬ?

На сегодняшний день не существует установленных клинических рекомендаций по лечению СТ. Терапевтические подходы

Таблица. Шкала GEIST риска внутрибольничных осложнений при синдроме такоубо

| Факторы риска внутрибольничных осложнений | | Баллы | | |
|---|--------|--------------|---------|--|
| Мужской пол | | +20 | | |
| Неврологические нарушения в анамнезе | | +20 | | |
| Поражение ПЖ | | +30 | | |
| Значение ФВ ЛЖ | | –10 × ФВ ЛЖ* | | |
| Категория риска | Низкий | Средний | Высокий | |
| Общее количество баллов | <20 | 20–40 | >40 | |
| Частота внутрибольничных осложнений, % | 13 | 24 | 59 | |

* значение от 0,15 до 0,70
Примечание: СТ — синдром такоубо, ПЖ — правый желудочек, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

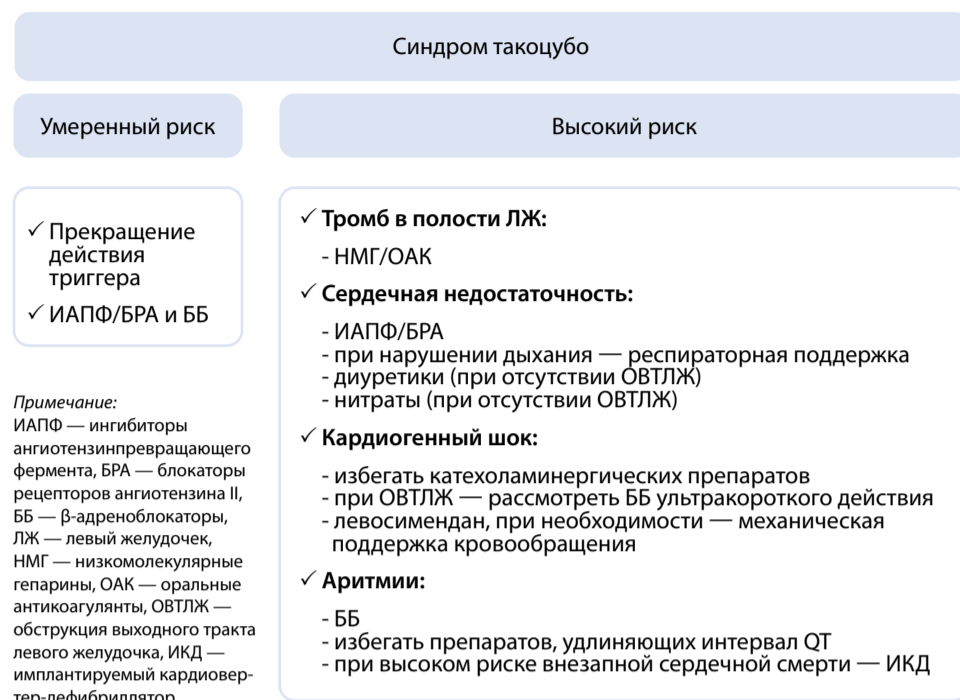
¹ Абдужамалова Н.М. Как не пропустить «синдром разбитого сердца»? «Современная Кардиология», № 2 (30), 2024. С. 3–4.

определяются конкретной клинической ситуацией и вероятностью развития осложнений (рис. 2). На базе данных международного многоцентрового регистра разработана балльная шкала GEIST, оценивающая риск возникновения внутрибольничных осложнений у пациентов со стресс-индуцированной КМП (табл.). В зависимости от количества баллов больных классифицируют на группы низкого (<20 баллов), среднего (20–40) или высокого (>40 баллов) риска таких осложнений.

Поскольку клиническая картина СТ часто напоминает таковую острого коронарного синдрома (ОКС) на его начальном этапе, рекомендуется вести пациентов согласно стандартам лечения, принятым для этой нозологической формы. После исключения ОКС, учитывая преимущественно обратимый характер стресс-индуцированной КМП, в большинстве случаев оказываются достаточными тщательное наблюдение в отделении интенсивной терапии на протяжении острого периода и мероприятия, направленные на поддержание основных жизненных функций.

Медикаментозное лечение СТ включает β-адреноблокаторы (ББ), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА). Кроме того, возможно назначение диуретических препаратов, нитратов и ингибиторов минералокортикоидов при наличии показаний. Следует заметить, что, хотя рационально считать ББ патогенетической терапией с учетом их способности предупреждать токсическое влияние КХА, до настоящего времени фактически отсутствуют данные, подтверждающие эффективность представителей этой фармгруппы как в остром периоде болезни, так и в долгосрочной перспективе. Так, С. Tempelin и соавт. (2015) выявили, что применение ИАПФ/БРА ассоциируется с улучшением выживаемости пациентов в течение 1 года, тогда как никаких доказательств преимуществ ББ получено не было.

В исследовании, проведенном Р. Retursson и соавт. (2024) с использованием данных регистра SWEDHEART (The Swe-



Примечание:
 ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, ББ — β-адреноблокаторы, ЛЖ — левый желудочек, НМГ — низкомолекулярные гепарины, ОАК — оральные антикоагулянты, ОВТЛЖ — обструкция выходного тракта левого желудочка, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор.

Рисунок 2. Основные направления лечения СТ в зависимости от риска его возникновения

dish Web-system for Enhancement and Development of Evidence-based care in Heart disease Evaluated According to Recommended Therapies; 1724 пациента), изучалось влияние различных опций медикаментозной терапии на показатели смертности при стресс-индуцированной КМП. Установлено, что назначение таких средств, как инотропы, дигоксин и диуретики, ассоциировалось с повышенной частотой смертности, в то время как прием ИАПФ, статинов и антикоагулянтов (нефракционированный гепарин и низкомолекулярные гепарины) — напротив, со снижением случаев летальных исходов. Вместе с тем ББ, БРА, а также антиромбоцитарные препараты не оказывали значимого влияния на уровень смертности пациентов с СТ. Анализируя полученные результаты, авторы подчеркивают, что инотропные средства (допамин, добутамин) были ассоциированы с самой высокой 30-суточной смертностью среди всех препаратов. Эти данные в очередной раз подтверждают значимую роль КХА в патогенезе заболевания. Считается, что у пациентов

со стресс-индуцированной КМП, нуждающихся в инотропной поддержке, наиболее рационально отдавать предпочтение левосимендану, поскольку он относится к сенситизаторам кальция и имеет иной механизм действия, либо использовать механическую поддержку кровообращения и дыхания (внутриаортальная баллонная контрпульсация, экстракорпоральная мембранная оксигенация, временное вспомогательное устройство для ЛЖ). Необходимо также напомнить, что у больных с СТ и обструкцией выходного тракта ЛЖ использование диуретиков, дигоксина, инотропных препаратов противопоказано. В таких случаях возможно назначение β₁-селективных ББ с коротким периодом полувыведения. Что касается статинов и антиагрегантов, то в настоящее время они считаются показанными при сопутствующей ИБС. На рис. 2 схематично представлено лечение стресс-индуцированной КМП.

В соответствии с имеющимися данными у страдающих «синдромом разбитого сердца» частота возникновения тромба в полости ЛЖ

варьирует от 2 до 8 %. Таким лицам рекомендована антикоагулянтная терапия в течение ≥3 мес до полного разрешения тромбоза. Некоторые исследователи считают целесообразным профилактическое назначение антикоагулянтов при наличии следующих критериев: апикальный вариант СТ, фракция выброса ЛЖ ≤30 %, наличие других сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе, повышенный уровень С-реактивного белка, уровень тропонина I >10 нг/мл и количество лейкоцитов при поступлении >10 × 10⁹/мл.

ЧЕГО ОЖИДАТЬ ДАЛЬШЕ?

Прогноз при СТ обычно благоприятный. Большинство пациентов полностью восстанавливаются в течение нескольких недель или месяцев. Однако важно помнить, что в острый период имеется серьезный риск развития внутрибольничных осложнений (жизнеугрожающие аритмии, кардиогенный шок и т.д.), аналогичных таковым при ОКС. Существует мнение, что одним из факторов, определяющих долгосрочный прогноз, служит характер триггера. Как уже указывалось, при спровоцированном физическим фактором СТ риск смертности в 3 раза выше, чем при его возникновении на фоне эмоционального стресса. Частота рецидивов по одним источникам составляет 11,4 % в течение 4 лет после первого обращения, согласно другим сведениям — 4,7–5,0 % на протяжении 10-летнего наблюдения. В этой связи отдельные авторы предлагают рассматривать наличие неврологического или психического заболевания в качестве предиктора рецидива стресс-индуцированной КМП.

Таким образом, СТ остается недостаточно изученной проблемой современной медицины, что указывает на необходимость дальнейших научных изысканий. Получение новых детальных знаний о патогенетических механизмах, лежащих в основе болезни, позволит разработать эффективную стратегию лечения, что, в свою очередь, поможет минимизировать риск осложнений.

Список литературы находится в редакции

МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА

Модификация факторов риска и профилактика развития тромбоэмболических событий при фибрилляции предсердий

◀ Окончание, начало на с. 6

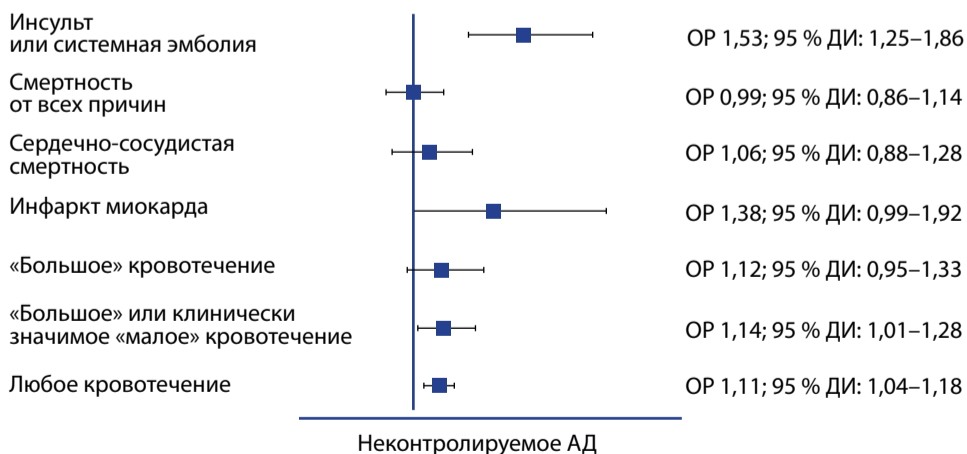


Рисунок 3. Отношение рисков и 95% доверительный интервал для оценки связи между повышением артериального давления в любой момент исследования и конечными точками эффективности и безопасности

указанные данные крайне важны: они демонстрируют, что больные с ФП и АГ получают пользу от ПОАК в такой же мере, как и не страдающие АГ.

Другим важным наблюдением авторов этого исследования является то, что 42 % пациентов с АГ в анамнезе имели повышенное АД на момент включения

в масштабное клиническое испытание, а у 50 % всех участников, как упоминалось выше, отмечалось повышение АД в некоторый момент времени на протяжении исследования. Это подтверждает факт недостаточного контроля течения АГ и необходимость сосредоточения на целевых уровнях АД у пациентов с ФП.

 Подводя итог, расставим акценты в вопросе о взаимодействии ФП и АГ:

- отличительной чертой пациентов с ФП является полиморбидность, в которой ведущей составляющей выступает АГ;
- наличие АГ ухудшает течение ФП и доказанно увеличивает риск не только ИИ и/или СЭ, но и «больших» кровотечений;
- во многих случаях даже при установленном диагнозе ГВ не удается достичь должного контроля АД;

- сочетание антигипертензивной терапии со строгим контролем АД для достижения его целевых значений наряду с назначением антикоагулянтов с целью профилактики ТЭО представляет собой рациональную лечебную тактику у данной когорты пациентов;
- ПОАК служат препаратами выбора при сочетании ФП и АГ;
- неконтролируемая АГ диктует необходимость выбора в клинической практике в пользу ПОАК с наиболее доказанными эффективностью и безопасностью;
- по данным субанализа РКИ ARISTOTLE аписабан был одинаково эффективен и безопасен у пациентов с наличием и отсутствием установленной АГ, а также в ситуациях независимости от повышенного АД на любом из этапов исследования.

Список литературы находится в редакции

Что может дать кардиологу внеклеточная ДНК?

Среди направлений медицинской науки последних лет важное место занимает адаптация для клинического применения различных биомаркеров, изменения которых характерны для тех или иных заболеваний. Одна из наиболее перспективных в этом отношении молекул — свободно циркулирующая, или внеклеточная ДНК (сцДНК)¹. В этом материале рассказывается о ее роли при сердечно-сосудистой патологии.

ЧТО ПРЕДСТАВЛЯЕТ СОБОЙ сцДНК

Наличие сцДНК в крови впервые установили французские ученые П. Мандель (P. Mandel) и П. Метэ (P. Métais) в 1948 г. — еще до открытия химической структуры нуклеиновых кислот. Это сильно фрагментированная двухцепочечная ДНК, присутствующая во внеклеточных средах: плазме/сыворотке, моче, слюне, ликворе, синовиальной и перитонеальной жидкостях. Такие фрагменты существуют в составе внеклеточных оргanelл (включая экзосомы), комплексов с другими веществами, а также в свободном виде. Понятие «внеклеточная ДНК» может также включать циркулирующую митохондриальную ДНК. Сходная с бактериальной молекулой, при нарушении аутофагии она может выступать провоспалительным фактором. Имеются данные о ее существенной роли в повреждении кардиомиоцитов.

Значительная часть сцДНК является результатом клеточной гибели. При апоптозе ядерная ДНК расщепляется ферментом ДНКазой, и в дальнейшем фрагменты нуклеиновой кислоты не подвергаются воздействию макрофагов. Некроз в норме вносит меньший вклад в количество сцДНК, увеличивая его при интенсивных продолжительных стрессах, тяжелых травмах. «Некротическая» сцДНК обнаруживается в виде более длинных — >10 тыс. пар нуклеотидов (т.п.н.) — участков в отличие от «апоптотической» (~150 п.н.). Дифференцировать их можно в полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Существуют и другие пути высвобождения внеклеточной ДНК. Так, при нетозе нейтрофилы формируют внеклеточные нейтрофильные ловушки (англ. neutrophil extracellular trap, NET; отсюда название NETosis) — сетеподобные структуры, задача которых состоит в дезактивации экзогенных патогенов. Последующая гибель нейтрофилов сопровождается выбросом ДНК, гистонов, ферментов и других белков во внеклеточное пространство. Нетоз может иметь патологический характер, способствуя возникновению тромбоза, кардиоваскулярных и других (в т.ч. онкологических) заболеваний.

Частично сцДНК образуется в результате секреции нормальными и опухолевыми клетками. Еще в 1972 г. доказан факт активного выделения ДНК лимфоцитами во внеклеточную среду. Наконец, по мнению некоторых исследователей, вероятным источником сцДНК в крови может быть ДНК, ассоциированная с мембраной диплоидных лимфоцитов человека. Этот тип цитоплазматической ДНК, открытый в 1971 г., до сих пор изучен недостаточно. Предположительно,

из таких молекул может формироваться некоторый объем сцДНК, отличающейся по своим свойствам от ядерной и митохондриальной (Туаева Н.О., Абрамова З.И., 2007).

Интенсивное высвобождение сцДНК посредством экзосом, нетоза или везикулярного транспорта связано с активацией иммунных клеток, повышением концентраций цитокинов, хемокинов и матриксных металлопротеиназ (ММП). В 2018 г. экспериментально установлено, что при ВИЧ-инфекции у нечеловекообразных приматов происходит гиперактивация нейтрофилов и механизмов нетоза. В результате развивается массивная гибель CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов, В-клеток и моноцитов, захваченных нейтрофильными сетя-

недостаточность (ХСН), а также при инсульте и венозной тромбоземболии (ВТЭ) сцДНК может высвобождаться из поврежденных тканей. До настоящего времени окончательно не ясно, в какой степени этот процесс является частью патогенеза, а в какой — служит индикатором выраженности болезни. Вероятнее всего, при каждой нозологической форме это соотношение различно.

Для сцДНК в целом характерно преобладание пар гуанин-цитозин (ГЦ), более устойчивых к разрушению нуклеазами по сравнению с аденин-тиминовыми участками. Наличие АГ, ИБС, сопровождающихся активацией клеточной гибели, ведет к увеличению содержания ГЦ-богатых маркерных

сцДНК И АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

В ряде исследований подтверждено, что одной из независимых детерминант повышенного уровня внеклеточной ДНК выступает неоптимально контролируемая АГ. Избыток нуклеотидных фрагментов связан с множественными кардиометаболическими факторами риска. Это усиление системного неспецифического воспаления (высокие уровни С-реактивного белка (СРБ), провоспалительных цитокинов — интерлейкина (ИЛ) 6 и фактора некроза опухоли альфа (TNF-α)), окислительный стресс, значительные концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности и триглицеридов, а также более высокое систолическое артериальное (АД) и пульсовое давление. Повреждение геномной ДНК на фоне оксидативного стресса может способствовать увеличению общего пула сцДНК в кровотоке с последующей эндотелиальной дисфункцией (ЭД) и ростом АД.

Показано, что у пациентов с АГ, коморбидных по сахарному диабету, большие концентрации сцДНК могут быть ассоциированы со снижением эластичности стенок артерий. У женщин в постменопаузе, не получающих заместительную гормональную терапию, избыточное содержание сцДНК также указывает на более высокие индекс артериальной жесткости, модуль упругости Юнга и меньшую податливость сонной артерии. Наряду с этим присутствуют проявления системного воспаления, нарушение метаболизма глюкозы и повышенное АД (Jylhava J. и соавт., 2014).

В исследовании О.В. Мячиной и соавт. (2024) из 20 пациентов с АГ II стадии, 20 — III стадии и 20 условно здоровых (контрольная группа) у всех установлено наличие в плазме крови сцДНК и кислоторастворимых нуклеотидов. Среди больных с АГ II–III стадий содержание сцДНК оказалось достоверно ($p < 0,05$) более высоким в сравнении с практически здоровыми. Эти и другие данные указывают на то, что повышенный уровень сцДНК может свидетельствовать о сохраняющейся ЭД. Таким образом, определение этого маркера может служить опцией мониторинга АГ на молекулярном уровне.

сцДНК И АТЕРОСКЛЕРОЗ

Японскими учеными (в частности, М. Ishida и соавт., 2022) продемонстрировано, что внеклеточная ДНК способствует персистенции воспалительных реакций в стенках артерий в результате опосредованного высвобождения ИЛ-6 и TNF-α. Вследствие этого дополнительно активируется образование атеросклеротических бляшек. Кроме того, обнаружено, что увеличение содержания циркулирующих комплексов ДНК-миелопероксидаза специфично для

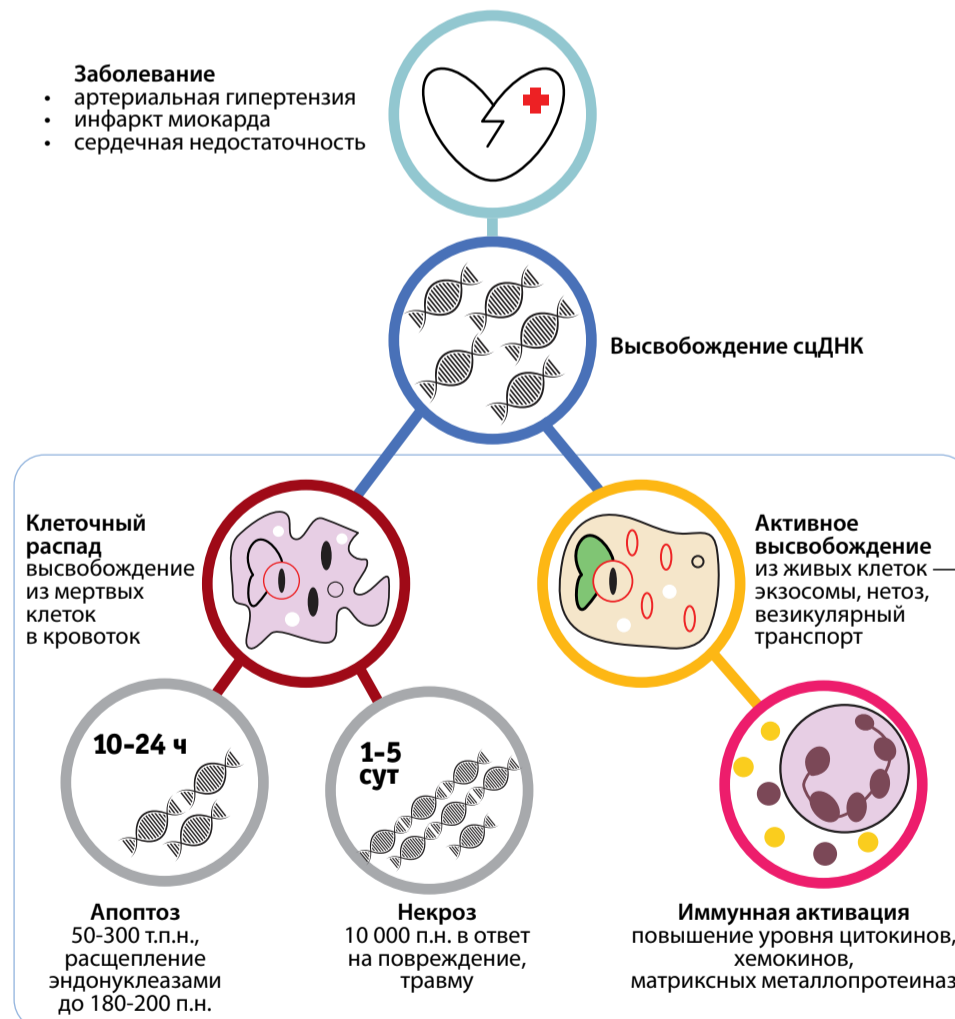


Рисунок. Участие сцДНК в патогенезе кардиоваскулярных заболеваний

ми, и формируется сопутствующая сердечно-сосудистая патология.

В норме содержание внеклеточной ДНК возрастает при физических нагрузках и у пожилых лиц. На фоне заболеваний сердца и сосудов, включая артериальную гипертензию (АГ), ишемическую болезнь сердца (ИБС) (инфаркт миокарда (ИМ), острый коронарный синдром (ОКС)), хроническую сердечную

последовательностей во внеклеточной ДНК в ≥ 10 раз. Детекция таких фрагментов и выделение подтипов сцДНК со специфическими характеристиками могут нести важную диагностическую информацию и иметь существенное прогностическое значение.

На рисунке суммированы важнейшие механизмы участия сцДНК в развитии болезней системы кровообращения.

¹ англ. cell-free DNA, cfDNA.

активации нейтрофилов у страдающих тяжелым коронарным атеросклерозом (Borissoff J.I. и соавт., 2013). Поэтому сцДНК может быть не только диагностическим маркером, но и потенциальной терапевтической целью. Одним из возможных направлений лечения может стать блокирование рецепторов, активируемых сцДНК, с последующим снижением выраженности воспаления и замедлением развития и/или прогрессирования атеросклероза.

сцДНК И ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗнь СЕРДЦА

Содержание сцДНК с учетом времени высвобождения значительно возрастает при ИМ в первые 2 ч после появления за грудины болей, а у перенесших его может регистрироваться выраженный (вплоть до 50-кратного) рост концентрации внеклеточной ДНК по сравнению со здоровыми. При этом кардиотропонин обнаруживается в плазме уже через 6 ч после ИМ, а повышенный уровень этого маркера может сохраняться до 14 ч. В то же время сравнение количества тропонина и кардиоспецифической сцДНК в 57 образцах миокарда пациентов с ИМ показало сильную связь между обоими параметрами ($p < 0,0001$). Большинство (79 %) исследованных фрагментов тканей были положительными как на тропонин, так и на кардиоспецифическую сцДНК, 7 % — отрицательными в обоих случаях; в 11 % образцов наблюдалась изолированная положительная реакция на тропонин, а в 4 % — слабopоложительная реакция только на сцДНК (Zemtour H. и соавт., 2018).

У больных с ИМ показатели внеклеточной ДНК в различной степени коррелируют со значениями других биомаркеров некроза: МВ-КФК, СРБ, а также с изменениями фракции выброса (ФВ). Это явление может указывать на зависимость объема высвобождаемой сцДНК от тяжести миокардиального повреждения. Тот факт, что содержание кардиоспецифической сцДНК оказывается повышенным при ИМ с нормальным (<200 мкг/л) уровнем МВ-КФК, свидетельствует о большей чувствительности рассматриваемого теста. Вероятно, внеклеточная ДНК может быть более отчетливым и информативным параметром, чем некоторые из используемых в настоящее время. При этом быстрые изменения ее концентрации (в соответствии с периодом полувыведения 4–30 мин) являются в данном случае важным для ургентной медицины преимуществом, позволяя оценивать непосредственную эффективность того или иного вмешательства в минимальном временном промежутке.

сцДНК И ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

В случае наличия ХСН, также сопровождающейся апоптозом и некрозом кардиомиоцитов, характер изменений сцДНК во многом зависит от характера основного заболевания. В настоящее время изучаются главным образом молекулярные нарушения при сердечной недостаточности на фоне ИБС (ИМ, коронарный атеросклероз). Традиционно в качестве основного лабораторного показателя ХСН рассматривается концентрация мозгового натрийуретического пептида NT-проBNP. Однако этот параметр не обладает абсолютной специфичностью и может меняться при различных состояниях: заболеваниях почек, ожирении, на фоне химиотерапии, а также с возрастом. Одновременное же использование нескольких маркеров повышает диагностическую точность исследования.

T. Yokokawa и соавт. (2020) анализировали у пациентов с ХСН уровни общей сцДНК и ее кардиоспецифической фракции, содержание которой было значительно повышенным в группе больных в сравнении со здоровыми добровольцами; при этом данный показатель коррелировал с уровнем тропонина, но не NT-проBNP.

Величина ФВ также служит критерием тяжести ХСН, однако корреляция между сцДНК и NT-проBNP у лиц со сниженной ФВ демонстрирует необходимость учета сократительной способности миокарда для более точной оценки взаимосвязи лабораторных и инструментальных показателей. В проспективном наблюдательном исследовании, проведенном Е.В. Колесниковой и соавт. (2023), приняли участие 67 больных (41 мужчина, 26 женщин) с ХСН; 23 человека без диагностированных хронических заболеваний составили контрольную группу. Во всех случаях определяли характер липидного профиля, значения глюкозы и креатинина сыворотки, NT-проBNP и внеклеточной ДНК. Установлены статистически значимые различия в концентрации сцДНК в крови при разной ФВ (<40, 40–49 и >50 %). Выявлена обратная зависимость между показателями сцДНК и ФВ, с одной стороны, и уровнями NT-проBNP и ФВ — с другой. Кроме того, доказано положительное влияние медикаментозного лечения на содержание сцДНК и NT-проBNP в группе с ФВ <40 %. Таким образом, прогрессирующее снижение сократительной

Таблица. Преимущества и недостатки внеклеточной ДНК в качестве биомаркера сердечно-сосудистых заболеваний

| Заболевание | Преимущества | Ограничения |
|--------------------------|--|---|
| Артериальная гипертензия | <ul style="list-style-type: none"> Может быть ранним предиктором осложнений вследствие участия сцДНК в патогенезе ЭД | <ul style="list-style-type: none"> Короткий период полураспада/малое «диагностическое окно» Низкая концентрация сцДНК в крови при заболевании Невысокая чувствительность |
| Инфаркт миокарда | <ul style="list-style-type: none"> Возможность раннего выявления болезни Достаточная чувствительность Большая по сравнению с другими тестами восприимчивость к изменениям в течении заболевания Высокая надежность и хорошая воспроизводимость | <ul style="list-style-type: none"> Короткий период полураспада/малое «диагностическое окно» Отсутствие долгосрочных наблюдений и данных о связи концентрации сцДНК с осложнениями болезни |

Примечание: ЭД — эндотелиальная дисфункция.

способности сердечной мышцы сопровождалось сочетанным повышением исследуемых маркеров, что отражало тяжесть состояния больного.

сцДНК И КАРДИОТРАНСПЛАНТАЦИЯ

Изучение внеклеточной ДНК у реципиентов сердца направлено на мониторинг состояния трансплантата и раннее выявление реакций отторжения. При этом речь идет о донорспецифической сцДНК. Так, по данным О.Е. Гичкун и соавт. (2023), у 5 исследуемых с морфологическими признаками отторжения (острого клеточного, гуморального и хронического) доля донорспецифической сцДНК в плазме составила от 0,01 до 5,0 %. К более отдаленной перспективе относится ранняя диагностика посттрансплантационных осложнений инфекционного характера — инвазивных микозов, эндокардитов и др.

сцДНК И ВЕНОЗНАЯ ТРОМБОЭМБОЛИЯ

Содержание сцДНК коррелирует с параметрами коагуляции и потребления тромбоцитов, а также с маркерами клеточного повреждения и размерами ишемических поражений, что подтверждает возможное значение внеклеточной ДНК как суррогатного маркера тромбообразования. Кроме того, это позволяет предположить, что сцДНК при ВТЭ происходит не из нейтрофильных ловушек, а высвобождается из поврежденных органов (M. Jiménez-Alcázar и соавт., 2017).

В исследовании Y. Zhang и соавт. (2022) вошли 107 пациентов с ВТЭ, проходивших

лечение в больнице г. Шицзячжуан (КНР) с мая 2019 г. по май 2021 г. Контрольную группу составили 110 условно здоровых. Сравнивали показатели плазменной сцДНК между группами и у больных с разной степенью тяжести болезни. Уровни внеклеточной ДНК в группе заболевания были более высокими, чем в контрольной ($p < 0,05$). Содержание сцДНК в группах умеренного и тяжелого течения превышало таковое среди участников с легким течением болезни, а концентрация внеклеточной ДНК при тяжелом течении ВТЭ была выше, чем при умеренном ($p < 0,05$ для всех случаев). Наконец, уровень сцДНК положительно коррелировал с тяжестью ВТЭ ($p < 0,05$). По мнению авторов, полученные данные могут служить основой для оценки тяжести течения заболевания.

сцДНК И СОСУДИСТЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Установлено, что при ишемическом инсульте (ИИ) продолжающаяся гибель клеток в зоне ишемии ведет к выбросу ими молекул и фрагментов ДНК в интерстициальное пространство. Концентрация внеклеточной ДНК у таких больных достоверно ($p < 0,001$) повышается непосредственно в день сосудистого события. Изменения уровня сцДНК позволяют статистически значимо ($p < 0,001$) дифференцировать ИИ с инсультоподобными состояниями (судороги, осложненная мигрень и др.), при которых имеется патологическая неврологическая симптомати-

ка (O'Connell G.C. и соавт., 2017). В экспериментах показана связь между количеством внеклеточной ДНК и объемом повреждения мозга, имеющая достоверный характер ($p < 0,0001$) (Vajreyee A. и соавт., 2018). Важно также, что накопление в крови сцДНК при некрозе клеток способно ухудшать состояние гемореологии и течение процессов тромболизиса.

Долгосрочные (≥ 3 мес) неврологические исходы коррелируют с концентрацией сцДНК после реканализации окклюзированной артерии. Нужно учитывать, что возобновление кровотока нередко приводит к реперфузионному синдрому с дополнительным повреждением ткани мозга и структур гематоэнцефалического барьера, а это, в свою очередь, может потенцировать рост содержания сцДНК в плазме.

сцДНК И ДРУГИЕ БОЛЕЗНИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Предстоит изучить значение определения сцДНК при миокардитах и перикардитах различной этиологии, миокардиодистрофиях, пороках сердца и др., равно как и после кардиохирургических операций (в т.ч. в педиатрической практике). Достижения в этой области до настоящего времени не столь значительны и связаны преимущественно с экспериментальными исследованиями.

ПРОБЛЕМЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ

На сегодняшний день используется ряд методик выделения и количественной

оценки внеклеточной ДНК: спектрофотометрическое/флуориметрическое определение ее концентрации, количественная ПЦР, выделение из плазмы с помощью колонок или органических растворителей. С целью повышения диагностической эффективности разработаны технологии капельной цифровой ПЦР и секвенирования нового поколения.

Тем не менее количественное определение сцДНК в клинической медицине пока используется весьма ограниченно. Имеющиеся результаты свидетельствуют о том, что внеклеточная ДНК в значительной степени сохраняет статус кандидатного биомаркера. Этому во многом способствуют разноречивые данные об условно нормальном количестве плазменной сцДНК. Приводятся значения, характеризующие содержание сцДНК по отношению к условной норме, варьирующие от нескольких нг/мл до ~1200 нг/мл. На вариабельность концентрации сцДНК влияют особенности забора биоматериала, значительная вариативность образцов на этапах экстракции и очистки, условия хранения и др. (Hegman D.S. и соавт., 2017). В дополнение к этому, как уже указывалось, содержание сцДНК у здорового человека может увеличиваться в несколько раз в зависимости от физической/эмоциональной нагрузки, возвращаясь через некоторое время (~60 мин) к исходной величине. Поэтому разработка и внедрение стандартов анализа

внеклеточной ДНК требуют пристального внимания исследователей. Помимо этого, непосредственный анализ сцДНК сопряжен с достаточно высокой стоимостью процедуры, и эту проблему также предстоит решать в ближайшем будущем.

Существенным шагом может стать разработка мультимаркерной диагностической панели (в первую очередь для ИМ и ХСН), включающей наряду с определением МВ-КФК и кардиотропонина показатели сцДНК. Такой тест дополняет клиническую информацию данными о воспалительном статусе пациента. Применение подобной панели позволит также рационально использовать различия в темпах высвобождения и клиренсах этих биомолекул. При этом необходимо учитывать имеющиеся преимущества и ограничения каждой методики (таблица).

В ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение связи внеклеточной ДНК и течения сердечно-сосудистых заболеваний важно во многих отношениях, включая развитие персонализированной медицины и реализацию пациентоориентированного подхода. Дальнейшая исследовательская работа и клинические испытания должны содействовать повышению роли сцДНК как полноценного биологического маркера с соответствующей диагностической и прогностической значимостью.

Юрий Никулин, к.м.н.

Список литературы находится в редакции

Клиническая задача

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ

Пациент С., 63 лет, обратился к кардиологу по месту жительства с жалобами на общую слабость, эпизоды учащенного сердцебиения, предобморочные состояния (головокружения, потемнение в глазах), снижение АД.

Анамнез

На протяжении длительного времени страдает гипертонической болезнью с максимальным повышением АД до 210/100 мм рт. ст. (адаптирован к 120–130/80 мм рт. ст.).

В течение последних 2-х лет отмечаются жалобы на перебои в работе сердца, периодическое потемнение в глазах, эпизоды предобморочного состояния при смене положения тела. По результатам обследования выявлены нарушения ритма и проводимости сердца: АВ-блокада I степени, переходящая АВ-блокада II степени Мобитц I, пароксизмальная форма фибрилляции предсердий (ФП), синдром слабости синусового узла (СССУ). В апреле 2023 г. проводилась РЧА устьев легочных вен по поводу пароксизмов ФП; после оперативного вмешательства стал отмечать урежение пульса до 30 в 1 мин, снижение АД, периодическую слабость. В мае 2024 г. имплантирован ЭКС в связи с нарушением проводимости сердца.

Настоящее ухудшение самочувствия на протяжении последнего месяца, когда появились эпизоды учащенного сердцебиения до 125 в 1 мин, сопровождающиеся снижением АД до 80/60 мм рт. ст., слабостью, предобморочными состояниями. Неоднократно вызывал бригаду скорой помощи, на регистрируемой ЭКГ — артериальный ритм.

Хронические заболевания: гипертоническая болезнь, атеросклероз брахиоцефальных артерий (стеноз до 25%), нарушения ритма сердца (АВ-блокада I степени, АВ-блокада II степени Мобитц I, пароксизмальная форма ФП), СССУ, дислипидемия, сахарный диабет 2-го типа, мочекаменная болезнь.

Эпизоды болей в груди, потери сознания отрицает. Статус курения: не курит.

Постоянно принимает азилсартан 40 мг + хлорталидон 12,5 мг (1 таб/сут), амлодипин 5 мг/сут, бисопролол 2,5 мг/сут, розувастатин 20 мг/сут, ривароксабан 20 мг/сут, дапаглифлозин 10 мг/сут, метформин 1000 мг/сут.

Семейный анамнез

случаи сердечно-сосудистых заболеваний у ближайших родственников отрицает.

Данные физикального обследования

Общее состояние относительно удовлетворительное. Сознание ясное, ориентирован в пространстве и времени. Кожный покров и видимые слизистые оболочки физиологической окраски. Температура тела в пределах нормальных значений. Рост 186 см, масса тела 112 кг, ИМТ 32 кг/м² (ожирение I степени). Грудная клетка правильной формы, ЧД 16 в 1 мин. Дыхание над легочными полями везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет. Область сердца не изменена. Границы относительной тупости сердца перкуторно расширены влево. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, шумы отсутствуют. ЧСС 60 в 1 мин, АД 110/70 мм рт. ст. Живот мягкий, при пальпации безболезненный во всех отделах. Печень, селезенка не увеличены. Физиологические отправления не нарушены. Периферических отеков нет.

На приеме снята ЭКГ (рисунок).



Рисунок. ЭКГ пациента С., 63 лет.

ВОПРОСЫ К ЗАДАЧЕ

1. С чем могут быть связаны имеющиеся жалобы?
2. Какие методы обследования показаны для уточнения диагноза?
3. Требуется ли пациенту коррекция терапии?
4. Какова оптимальная тактика ведения пациента в настоящее время?

Ответы на задачу вы найдете в следующем номере «Современной Кардиологии»

Ответ на клиническую задачу, опубликованную в газете «Современная Кардиология» № 3 (40) 2024

1. У пациента 69 лет, некурящего, с жалобами на одышку, снижением толерантности к привычной нагрузке диагностический поиск должен быть направлен прежде всего на исключение заболеваний сердечно-сосудистой и дыхательной систем. В первую очередь необходимо рассматривать ишемическую болезнь сердца (ИБС), гипертоническую болезнь, поствоспалительное поражение миокарда, легочную гипертензию, приобретенные пороки сердца, сердечную недостаточность. Можно также предполагать вовлечение органов дыхания (хронические обструктивные заболевания легких).

Другим состоянием, которое может стать причиной одышки, является анемия, наиболее часто железодефицитной природы. Симптоматическая анемия, в свою очередь, может присутствовать у пациента в рамках системного гематологического

заболевания (в том числе с поражением средостения).

Следует иметь в виду возможность поражений опорно-двигательного аппарата, таких как дорсопатия грудного отдела позвоночника, миофасциальный синдром. С позиций онкологической настороженности нужно принимать во внимание вероятность наличия новообразования, в первую очередь органов дыхания (гортани, бронхов, легких), средостения и ЖКТ (пищевода, желудка).

В случае исключения заболеваний, проявляющихся одышкой, чувством неполного вдоха, ощущением «кома» в горле, повышенной утомляемостью, дифференциальный диагноз должен включать функциональные состояния, соматоформные расстройства (например, тревожное расстройство).

2. В плане клинического обследования предусматриваются лабораторные методы — биохимическое исследование крови: определение ферритина и общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС), содержания гликированного гемоглобина, NT-proBNP, тиреотропного гормона (ТТГ), электролитов (K⁺, Na⁺, Cl⁻). Из инструментальных диагностических методик пациенту показана ЭхоКГ. Предтестовая вероятность ИБС (и одышки как ее возможного проявления) в рассматриваемом случае умеренная (27%), что предполагает дополнительное проведение пробы с физической нагрузкой (стресс-ЭхоКГ) с целью исключения скрытой коронарной недостаточности. Необходимы также рентгенография шейногрудного отдела позвоночника, ЭГДС.

Для выявления склонности к тревожному расстройству/депрессии возможно

выполнение теста с госпитальной шкалой тревоги и депрессии (HADS).

В соответствии с полученными результатами могут быть показаны консультации гастроэнтеролога, пульмонолога, невролога, онколога, психолога/психотерапевта.

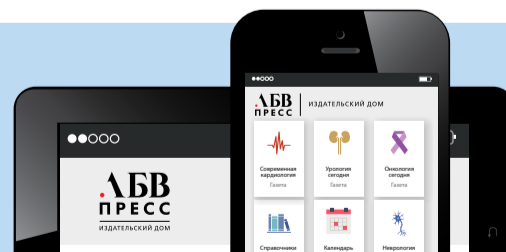
3. В настоящее время следует рекомендовать снижение массы тела за счет коррекции рациона: снижения общей калорийности питания, увеличения объема растительной пищи, соблюдения принципов «правила тарелки»¹. Дальнейшая лечебная тактика зависит от выявленных причин описываемых жалоб.

¹ «Правило тарелки» подразумевает разделение нутритивных составляющих в рамках каждого приема пищи. Например, 1/2 тарелки занимают содержащие клетчатку овощи, зелень, фрукты и ягоды; 1/4 — продукты, богатые растительным и животным белком, и 1/4 тарелки — цельнозерновые и бобовые (сложные «медленные» углеводы).

**АБВ
ПРЕСС**
ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ
www.abvpress.ru

Мобильное приложение

Бесплатно — для смартфонов и планшетов iOS и Android.



- ГАЗЕТЫ
- КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
- СПРАВОЧНИКИ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ
- УДОБНЫЙ ФУНКЦИОНАЛ: ВОЗМОЖНОСТЬ ЧТЕНИЯ ОФЛАЙН

Реклама

СОВРЕМЕННЫЙ И УДОБНЫЙ СПОСОБ ЧТЕНИЯ — ИНФОРМАЦИЯ ВСЕГДА ПОД РУКОЙ!

**СОВРЕМЕННАЯ
КАРДИОЛОГИЯ**

№ 4 (41) 2024
УЧРЕДИТЕЛЬ
ООО «ИД «АБВ-пресс»
Генеральный директор:
Наумов Леонид Маркович

РЕДАКЦИЯ
Главный редактор:
Палеев Филипп Николаевич
Шеф-редактор:
Гаспарян Арменуи Жораевна

Директор по рекламе: Петренко К.Ю.
Руководитель проекта и выпускающий редактор: Строковская О.А.
Редактор-корректор: Никулин Ю.А.
Дизайн и верстка: Крашенинникова С.С.

АДРЕС РЕДАКЦИИ И УЧРЕДИТЕЛЯ
115478, Москва, Каширское шоссе, 24, стр. 15;
тел.: +7 (499) 929-96-19;
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

ПЕЧАТЬ. Отпечатано в типографии
ООО «Юнион Принт». г. Нижний Новгород,
Окский съезд, д. 2, корп. 1.
Заказ № 243336.
Тираж 9000 экз.

РАСПРОСТРАНЕНИЕ. По подписке. Бесплатно.

Газета зарегистрирована Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор). Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-66671 от 27.07.2016. Категорически запрещается полная или частичная перепечатка материалов без официального согласия редакции. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов. Ответственность за достоверность рекламных объявлений несут рекламодатели.