

ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ  
С ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЕЙ,  
НЕ ДОСТИГШИХ ЦЕЛЕВОГО  
УРОВНЯ ХС-ЛПНП  
НА МОНОТЕРАПИИ  
СТАТИНОМ

МОЩНОЕ ЛЕЧЕНИЕ,  
НАПРАВЛЕННОЕ НА СНИЖЕНИЕ ХС-ЛПНП,  
УСИЛЕННОЕ ДВОЙНЫМ МЕХАНИЗМОМ ДЕЙСТВИЯ<sup>1,2</sup>

## ЭЗЕТРОЛ® + статин КОМБИНИРОВАННАЯ терапия



**ЭЗЕТРОЛ**  
(эзетимиб, MSD)

### Краткая информация о безопасности препарата

#### Противопоказания

- Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата
- При назначении препарата Эзетрол в комбинации со статином необходимо следовать инструкции назначенного статина
- Эзетрол не рекомендуется пациентам с умеренной и тяжелой степенью печеночной недостаточности (7-9 и более баллов по шкале Чайлд-Пью)
- Детский возраст до 18 лет
- Непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция

#### С осторожностью, специальные предупреждения

**Скелетная мускулатура:** Встречаются крайне редкие сообщения о развитии рабдомиолиза на фоне лечения Эзетролом в монотерапии и в комбинации Эзетрола с другими препаратами, применение которых ассоциируется с повышенным риском развития рабдомиолиза. При подозрении на рабдомиолиз следует немедленно прекратить прием Эзетрола, любого другого статина или любого другого препарата, прием которого ассоциируется с повышением риска рабдомиолиза. Все пациенты, которым назначается Эзетрол, должны быть осведомлены о риске развития миопатии и о необходимости

немедленно сообщить о возникновении болей в мышцах неясного генеза, болезненности или слабости мышц. В клинических исследованиях, как на фоне монотерапии Эзетролом, так и на фоне приема Эзетрола со статином, наблюдалось повышение креатинфосфокиназы (КФК) > 10 x ВГН (верхняя граница нормы).

**Печеночные ферменты:** В клинических исследованиях при совместном применении Эзетрола со статином наблюдалось нарастающее повышение уровня печеночных трансаминаз ( $\geq 3 \times$  ВГН). При назначении Эзетрола в комбинации со статином следует проводить мониторинг печеночных трансаминаз до начала лечения и далее, согласно тактике контроля показателей на фоне лечения статином.

#### Печеночная недостаточность:

Эзетрол не рекомендуется пациентам с умеренной (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) или выраженной (> 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) печеночной недостаточностью.

**Фибраты:** Безопасность и эффективность Эзетрола при назначении с фибратами не изучена.

**Циклоспорин:** При начале терапии Эзетролом у пациентов,

принимающих циклоспорин, следует тщательно мониторировать состояние пациента и концентрацию циклоспорина.

#### Беременность и лактация

**Беременность:** Клинических данных о применении Эзетрола у беременных нет. Эзетрол следует назначать беременным женщинам только при очевидной необходимости. Применение Эзетрола при беременности не рекомендуется.

**Лактация:** Применение Эзетрола при лактации не рекомендуется.

#### Нежелательные эффекты

В клинических исследованиях наиболее часто встречающимися побочными эффектами (с частотой  $\geq 1/100$  и < 1/10) на фоне терапии Эзетролом (в монотерапии) были боль в животе, диарея, метеоризм и слабость. Наиболее часто встречающимися побочными эффектами при назначении Эзетрола в комбинации со статином были повышение АлАТ и/или АсАТ, головная боль и миалгия.

Для получения более подробной информации о показаниях, противопоказаниях, побочных эффектах, пожалуйста, обратитесь к полной инструкции по применению препарата.



ООО «МСД Фармасьютикалс»: 115093, Москва, Россия, ул. Павловская, дом 7, стр. 1, Бизнес - центр «Павловский».  
Тел.: +7 495 916 7100. Факс: +7 495 916 7094

www.msd.com

ЭЗЕТРОЛ – зарегистрированная торговая марка MSP Singapore Company, LLC. CARD-1013973-0035

Перед назначением ЭЗЕТРОЛА следует руководствоваться инструкцией по применению, предоставленной компанией-производителем данного препарата.

ООО «МСД Фармасьютикалс» не рекомендует применение лекарственных препаратов компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.

Источники: 1. Shepherd J. The role of the exogenous pathway in hypercholesterolaemia. Eur Heart J Suppl. 2001; 3 (suppl E): E2 – E5. 2. Bays H. Ezetimibe. Expert Opin Investig Drugs. 2002; 11(11): 1587–1604.

Пожалуйста, посетите сайт: [www.msd.com](http://www.msd.com)



# БЮЛЛЕТЕНЬ ФЦСКЭ им. В. А. Алмазова

№ 2 (13)

Апрель 2012

Цуринова Е.А., Трешкур Т.В., Тихоненко В.М., Попов С.В., Шляхто Е.В.  
Первый опыт клинического применения многосуточного мониторингирования ЭКГ с телеметрической передачей данных.

Конради А.О., Емельянов И.В.  
Модуляция барорефлекса в лечении резистентной артериальной гипертензии.

Баженов А.Н., Баженова О.П.  
Внезапная сердечная смерть при системных ревматических заболеваниях.

Титов В.Н.  
Современная филогенетическая теория патологии, патогенез эссенциальной артериальной гипертензии и единый алгоритм поражения органов-мишеней.

Дикарев К.В.  
Клинико-морфологический анализ злокачественных опухолей сердца.

Тулинцева Т.Э., Цуринова Е.А., Трешкур Т.В., Пармон Е.В., Ильина Д.Ю.  
Желудочковая аритмия и повышенный уровень тревожности, возможности терапии анксиолитиками.

Казидаяева Ю.Н., Вeneвцева Ю.Л.  
Особенности циркадианной ритмики артериального давления у лиц молодого возраста с мягкой артериальной гипертензией.

Лышова О.В., Харина Н.В.  
Дыхание Чейна-Стокса с центральным апноэ у больного с пароксизмальной неустойчивой желудочковой тахикардией.

Маслова А.П., Либис Р.А.  
Влияние лечения на внутри сердечную гемодинамику, сократимость миокарда и качество жизни у больных с хронической сердечной недостаточностью и постоянной формой фибрилляции предсердий.

Кондратьева Д.С., Афанасьев С.А., Козлов Б.Н., Попов С.В.  
Функциональная недостаточность саркоплазматического ретикулума кардиомиоцитов при хронических патологиях сердца.

Титов В.Н.  
Филогенетическая теория патологии. Общность становления в филогенезе патогенеза эссенциальной артериальной гипертензии и синдрома резистентности к инсулину.

Пенин И.Н., Колесова Е.П., Маслянский А.Л., Чешуина М.Д., Конради А.О.  
Структура кардиоваскулярной патологии и механизмы ее развития у больных системной склеродермией.

ISSN 2078-8150



# БЮЛЛЕТЕНЬ

ФЦСКЭ им. В. А. Алмазова

Проект реализован при финансовой поддержке Комитета  
по науке и высшей школе Правительства Санкт-Петербурга

Санкт-Петербург  
2012

БЮЛЛЕТЕНЬ  
ФЕДЕРАЛЬНОГО ЦЕНТРА СЕРДЦА, КРОВИ И ЭНДОКРИНОЛОГИИ им. В.А. АЛМАЗОВА

---

Главный редактор

Е.В. Шляхто

Editor-in-Chief

E. Shlyakhto

Зам. главного редактора

А.О. Конради

М.А. Карпенко

Vice-editors

A. Konradi

M. Karpenko

Секретарь

Н.Г. Авдонина

Secretary

N. Avdonina

Члены редакционной коллегии

Е.И. Баранова (Санкт-Петербург)

Е.Р. Баранцевич (Санкт-Петербург)

В.А. Барт (Санкт-Петербург)

О.А. Беркович (Санкт-Петербург)

В.Н. Вавилов (Санкт-Петербург)

М.М. Галагудза (Санкт-Петербург)

Е.Н. Гринева (Санкт-Петербург)

М.Л. Гордеев (Санкт-Петербург)

И.Е. Зазерская (Санкт-Петербург)

А.Ю. Зарицкий (Санкт-Петербург)

Э.В. Земцовский (Санкт-Петербург)

Д.О. Иванов (Санкт-Петербург)

Т.Л. Каронова (Санкт-Петербург)

М.А. Карпенко (Санкт-Петербург)

А.А. Костарева (Санкт-Петербург)

Д.И. Курапеев (Санкт-Петербург)

О.М. Моисеева (Санкт-Петербург)

А.О. Недошивин (Санкт-Петербург)

А.В. Рудакова (Санкт-Петербург)

Г.Н. Салогуб (Санкт-Петербург)

В.Н. Солнцев (Санкт-Петербург)

Л.А. Сорокина (Санкт-Петербург)

В.А. Цырлин (Санкт-Петербург)

Editorial board

E. Baranova (St. Petersburg)

E. Barancevich (St. Petersburg)

V. Bart (St. Petersburg)

O. Berkovich (St. Petersburg)

V. Vavilov (St. Petersburg)

M. Galagudza (St. Petersburg)

E. Grineva (St. Petersburg)

M. Gordeev (St. Petersburg)

I. Zazerskaya (St. Petersburg)

A. Zaritskii (St. Petersburg)

E. Zemtsovskiy (St. Petersburg)

D. Ivanov (St. Petersburg)

T. Karonova (St. Petersburg)

M. Karpenko (St. Petersburg)

A. Kostareva (St. Petersburg)

D. Kurapeev (St. Petersburg)

O. Moiseeva (St. Petersburg)

A. Nedoshivin (St. Petersburg)

A. Rudakova (St. Petersburg)

G. Salogub (St. Petersburg)

V. Solntsev (St. Petersburg)

L. Sorokina (St. Petersburg)

V. Tsirlin (St. Petersburg)



Федеральный Центр  
сердца, крови и эндокринологии  
им. В. А. Алмазова

Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Подача рукописей и переписка  
с авторами, размещение рекламы  
и подписка e-mail:  
bulleten@almazovcentre.ru

Издательство:  
«ФОНД ВЫСОКИХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ»  
Адрес: 194156, Санкт-Петербург, пр. Пархоменко,  
д. 15, лит.Б.  
Телефоны издательства: (812) 702 37 16, 702 37 34

Тираж 1100 экз.

ISSN 2078–8150

Верстка  
и оригинал макет

ООО „Инфо–РА“

Бюллетень зарегистрирован  
в Государственном комитете РФ по печати.  
Свидетельство о рег.  
ПИ № ФС77–38713 от 22.01.2010 г.

Тематическая рассылка по специалистам.

Подписка по каталогу агентства "Роспечать"-  
подписной индекс 57992

Все права защищены. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в бюллетене, допускается только с письменного разрешения редакции.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

## СОДЕРЖАНИЕ

<i>Цуринова Е.А., Трешкур Т.В., Тихоненко В.М., Попов С.В., Шляхто Е.В.</i> Первый опыт клинического применения многосуточного мониторинга ЭК с телеметрической передачей данных .....	5
<i>Конради А.О., Емельянов И.В.</i> Модуляция барорефлекса в лечении резистентной артериальной гипертензии .....	15
<i>Баженов А.Н., Баженова О.П.</i> Внезапная сердечная смерть при системных ревматических заболеваниях .....	21
<i>Титов В.Н.</i> Современная филогенетическая теория патологии, патогенез эссенциальной артериальной гипертензии и единый алгоритм поражения органов-мишеней .....	28
<i>Дикарев К.В.</i> Клинико-морфологический анализ злокачественных опухолей сердца .....	38
<i>Тулинцева Т.Э., Цуринова Е.А., Трешкур Т.В., Пармон Е.В., Ильина Д.Ю.</i> Желудочковая аритмия и повышенный уровень тревожности, возможности терапии анксиолитиками .....	43
<i>Казидаева Ю.Н., Веневцева Ю.Л.</i> Особенности циркадианной ритмики артериального давления у лиц молодого возраста с мягкой артериальной гипертензией .....	49
<i>Лышова О.В., Харина Н.В.</i> Дыхание Чейна–Стокса с центральным апноэ у больного с пароксизмальной неустойчивой желудочковой тахикардией .....	54
<i>Маслова А.П., Либис Р.А.</i> Влияние лечения на внутри сердечную гемодинамику, сократимость миокарда и качество жизни у больных с хронической сердечной недостаточностью и постоянной формой фибрилляции предсердий .....	57
<i>Кондратьева Д.С., Афанасьев С.А., Козлов Б.Н., Попов С.В.</i> Функциональная недостаточность саркоплазматического ретикулула кардиомиоцитов при хронических патологиях сердца .....	61
<i>Титов В.Н.</i> Филогенетическая теория патологии. Общность становления в филогенезе патогенеза эссенциальной артериальной гипертензии и синдрома резистентности к инсулину .....	66
<i>Пенин И.Н., Колесова Е.П., Маслянский А.Л., Чешуина М.Д., Конради А.О.</i> Структура кардиоваскулярной патологии и механизмы ее развития у больных системной склеродермией .....	76





### *Глубокоуважаемый читатель!*

Вы держите в руках выпуск, приуроченный к VIII Международной научно-практической конференции «Внезапная смерть: от оценки риска к профилактике». Эта конференция – большое событие в жизни нашего Центра, всей медицинской общественности. Целью конференции, как и раньше, является совершенствование критериев риска, диагностических и лечебных стандартов, разработка комплекса мероприятий по профилактике внезапной смерти.

В этом году мы постарались сделать интересной эту конференцию не только узким специалистам, научным сотрудникам, но и врачам широкого профиля поликлиник, стационаров. Для этого мы проводим в рамках конференции Школу практической аритмологии и проведем показательные операции при нарушениях ритма сердца с участием ведущих специалистов России, Швейцарии, США, будут прочитаны лекции как

отечественных, так и зарубежных ведущих специалистов, проведены практические занятия и мастер-классы.

В программе конференции широкий круг вопросов связанных с проблемой раннего выявления критериев риска и профилактикой внезапной смерти: нарушения ритма сердца и их хирургическое лечение, новые технологии в кардиологии и аритмологии, инфаркт миокарда и острый коронарный синдром, синкопальные состояния и другие.

Надеемся на конференции будет сделан еще один шаг к решению проблемы №1 современной медицины – проблемы внезапной сердечной смерти.

Ответственный секретарь конференции,  
заведующий научно-исследовательским отделом  
интервенционной аритмологии  
ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова, д.м.н. *Д.С. Лебедев.*

## ПЕРВЫЙ ОПЫТ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ МНОГОСУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ ЭКГ С ТЕЛЕМЕТРИЧЕСКОЙ ПЕРЕДАЧЕЙ ДАННЫХ

*Е.А. Цуринова, Т.В. Трешкур, В.М. Тихоненко, С.В. Попов, Е.В. Шляхто*

*Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия*

**Цуринова Елена Александровна** – научный сотрудник лаборатории электрофизиологии сердца; **Трешкур Татьяна Васильевна** – к.м.н., заведующая лабораторией электрофизиологии сердца ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития России, доцент кафедры факультетской терапии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова; **Тихоненко Виктор Михайлович** – д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории электрофизиологии сердца ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития, генеральный директор ЗАО «Институт кардиологической техники (ИНКАРТ)»; **Попов Сергей Валерьевич** – младший научный сотрудник ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития; **Шляхто Евгений Владимирович** – д.м.н., профессор, академик РАМН, директор ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития; заведующий кафедрой факультетской терапии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

**Контактная информация:** ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. E-mail: tsurinov@gmail.com (Цуринова Елена Александровна).

### Резюме.

Испытывался новый метод непрерывного многосуточного мониторинга ЭКГ с телеметрическим контролем в целях диагностики нарушений ритма и подбора антиаритмической терапии с помощью программно-аппаратного комплекса «Кардиотехника-07» и беспроводными каналами связи стандарта GSM, G3, G4 с передачей на кардиосервер в любое время текущей и сохраненной ЭКГ. На примере 42 больных показана высокая эффективность метода в выявлении редко возникающих нарушений ритма/проводимости, дифференциальной диагностике синкопальных состояний и оптимизации подбора антиаритмической терапии.

**Ключевые слова:** непрерывное многосуточное мониторирование ЭКГ, телеметрический контроль, редкие пароксизмальные нарушения ритма/проводимости, синкопе, подбор антиаритмической терапии.

## THE FIRST EXPERIENCE OF CLINICAL APPLICATION OF MULTIDAILY ELECTROCARDIOGRAM MONITORING WITH TELEMETRIC DATA TRANSMISSION

*E.A. Tsurinova, T.V. Treshkur, V.M. Tichonenko, S.V. Popov, E.V. Shlyakhto*

*Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Saint-Petersburg, Russia*

**Corresponding author.** Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Akkuratova str., 2, Saint-Petersburg, Russia, 197341. E-mail: tsurinov@gmail.com (E.A. Tsurinova).

**Abstract.** The new method of multidaily continuous electrocardiogram monitoring with telemetric control was tested to assess its efficiency in diagnostic of the seldom arrhythmic paroxysms, different blockades, in differential diagnostics of syncope and in a selection and optimization of antiarrhythmic therapy by means of hardware-software a complex «Kardiotekhnika-07» with wireless communication channels of the GSM standard, G3, G4 with transfer on a cardioserver the flowing and kept electrocardiogram. On an example of 42 patients high efficiency of a method is shown.

**Key words:** multidaily continuous electrocardiogram monitoring ECG, telemetric control, seldom arrhythmic paroxysms and different blockades, syncope, selection and optimization of antiarrhythmic therapy.

Прогресс медицинских технологий, включающих современные методы диагностики и лечения распространенных заболеваний, неразрывно связан с достижениями фундаментальных наук биомедицинского профиля, а также смежных наук – химии, физики, прикладной математики. На рубеже веков появилось новое научное направление – трансляционная медицина, призванная сократить, и в идеале, ликвидировать существующий разрыв между инновационными разработками, изобретениями и повседневной медицинской практикой [1].

Телемедицина является именно таким направлением на стыке нескольких областей: медицины, телекоммуникаций, информационных технологий, образования. С точки зрения Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): «Телемедицина – это комплексное понятие для систем, услуг и деятельности в области здравоохранения, которые могут дистанционно передаваться средствами информационных и телекоммуникационных технологий, в целях развития всемирного здравоохранения, контроля над распространением болезней, а также образования, управления и исследований в области медицины» [2]. Предлагаемая и разработанная концепция телемедицины, заключается в том, что ей суждено стать ключевым инструментом в достижении ВОЗ своей общей цели – «здоровья для всех» в 21 веке. Телемедицина подразумевает использование телекоммуникаций для связи медицинских специалистов с клиниками, больницами, врачами, оказывающими первичную помощь пациентам, находящимся на расстоянии – с целью диагностики, лечения, консультации и непрерывного обучения. Попытки исследования возможностей использования каналов связи для оказания медицинской помощи на расстоянии предпринимались еще в первой четверти двадцатого века. В настоящее время в мире насчитывается более 250 телемедицинских проектов и программ, которые по своему характеру делятся на клинические (подавляющее большинство), образовательные, информационные и аналитические [2]. В России история телемедицины ведет отсчет с момента возникновения космической медицины – в 60-х годах применялись биотелеметрические методы контроля параметров жизнедеятельности летчиков и космонавтов. В 1965 году была состоялась первая передача ЭКГ по телефону академиком З.И. Янушкевичусом, а в 1978 году был образован первый в России дистанционный диагностический центр. Далее во многих крупных городах России была создана сеть центров дистанционной кардиологической диагностики «ЭКГ по телефону», которые можно считать прямым прообразом телемедицинских центров (ТМЦ). В 1991 году в России уже насчитывалось 354 центра, что свидетельствовало о большой востребованности передачи ЭКГ на расстояние. Над проблемой телемедицины в нашей стране работали академик З.И. Янушкевичус, профессора Э.Ш. Халфен, Т.С. Виноградова, П.Я. Довгалецкий, Л.В. Чирейкин [3]. На рубеже веков телемедицина получила развитие в целом ряде регионов России. В России создано более 40 региональных ТМЦ. С 1 января 2006 года реализуется национальный проект «ЗДОРОВЬЕ» – один из четырех приоритетов государственной политики России, взятых под личный контроль Президента страны. Национальный

проект «ЗДОРОВЬЕ» направлен в значительной степени на повышение доступности квалифицированной медицинской помощи для всех слоев населения, независимо от места их проживания. Решение этой задачи во многих районах России достигается с помощью телемедицинских технологий [2].

Телеметрия, являясь составной частью телемедицины, прежде всего призвана решить одну из самых актуальных задач практической кардиологии – проблему диагностики нарушений ритма (НР) и подбора антиаритмической терапии (ААТ).

Помимо холтеровского мониторингирования (ХМ) – «золотого стандарта» в диагностике аритмий, используются различные виды кардиорегистраторов, которые могут зафиксировать ЭКГ в момент возникновения кардиологического (аритмического) события. Имеются как неимплантируемые, так и имплантируемые устройства. Они выполняют регистрацию ЭКГ в результате детекции аритмического события, либо активируются самим пациентом [4].

Однако, несмотря на разнообразие методов регистрации ЭКГ, многие проблемы, связанные с диагностикой редковозникающих НР, выяснения причин синкопальных и пресинкопальных состояний, подбора ААТ, остаются трудно разрешимыми. Невозможность зарегистрировать ЭКГ во время «приступа» значительно затрудняет своевременную постановку диагноза, требует дополнительных методов исследования, нередко госпитализаций. Во всех подобных ситуациях на помощь приходит телеметрия.

Как свидетельствуют результаты проведенных исследований, телеметрические технологии обеспечивают: простоту связи с врачом-консультантом, быстрое получение и анализ ЭКГ, мониторинг ЭКГ в любое время суток и при любом виде деятельности (как в клиниках, так и в амбулаторных условиях), а также способствуют улучшению качества диагностики, снижению её стоимости, позволяют начать лечение в более ранние сроки, тем самым улучшить выживаемость больных [5, 6].

Регистрация аритмического события и быстрая обратная связь, т.е. немедленная реакция врача – гарантия профилактики внезапной сердечной смерти (ВСС), т.к. вклад различных НР в причину смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) очень велик. [7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14]. Самый плохой прогноз при синкопальных состояниях, возникающих у больных с заболеваниями сердца. Летальность в этом случае уже в первый год составляет от 18 до 33%.

Основным методом диагностики НР и проводимости остается ХМ ЭКГ [15, 16, 17]. Однако установить четкую связь указанных выше жалоб с нарушениями ритма и проводимости (особенно редко возникающих) при обычном ХМ ЭКГ не всегда представляется возможным, т.к. велика вероятность, что они не будут иметь место во время проведения исследования.

Предлагаемый нами неинвазивный способ – многосуточное мониторингирование ЭКГ с телеметрическим контролем (ММ ЭКГ), соединяет достоинства холтеровского мониторингирования и телеметрии, позволяя с одной стороны осуществлять непрерывное (а не фрагментарное) наблюдение, а с другой – давая возможность оперативной

обратной связи между пациентом и врачом. Выявлению преимуществ такого подхода для диагностики и подбора ААТ и посвящено данное исследование.

В клинической практике после решения первой задачи – диагностики аритмии и, главным образом, доказательств связи аритмического события с клиническими данными, незамедлительно следует вторая – лечение, подбор эффективной и патогенетически обоснованной терапии. Какими бы способами не лечили аритмии: консервативным (медикаментозным, психофизиологическим) или хирургическим (с помощью радиочастотной катетерной абляции (РЧКА), имплантации электрокардиостимулятора/кардиовертера-дефибриллятора (ЭКС/ИКД)) [14,18], необходимо объективно контролировать как эффективность терапии, так и возможные проаритмогенные или побочные эффекты антиаритмических препаратов (ААП). К началу 21-го века уже остался в прошлом эмпирический способ, основанный только на опыте врача и данных литературы о механизме действия препарата – слишком длительный, малоэффективный и небезопасный [19]. Достоверно доказаны недостатки и тестирования ААП с помощью острых лекарственных проб для выбора наиболее оптимального средства [12, 13, 20, 21] в силу высокой вариабельностью аритмий, необходимости специально оборудованного кабинета и врача, владеющего основами реанимации.

Как уже упоминалось, до совсем недавнего времени «золотым стандартом» проверки результатов ААТ считался метод ХМ ЭКГ. Почти «идеальным» был способ непрерывного мониторингирования ЭКГ в течение 1-3 суток до лечения и столько же на фоне ААТ [17, 22]. Такая методика предусматривала назначение каждого последующего ААП не ранее, чем через пять периодов полувыведения предыдущего. Метод требовал продолжительного и многократного проведения мониторингирования ЭКГ, был утомительным и дорогостоящим [12, 19, 23].

В качестве альтернативы существовала методика подбора ААП, когда «нагрузочная» доза каждого последующего препарата назначалась через промежуток времени, равный длительности действия предыдущего средства [19, 23]. Так как в настоящее время при ХМ ЭКГ чаще всего используются критерии оценки эффективности ААТ при сравнении результатов двухсуточных записей ЭКГ, выполненных в коротком промежутке времени, то даже довольно незначительная разница в результатах холтеровских исследований, проведенных с интервалом в 1–3 дня, существенно увеличивается при промежутке между исследованиями более, чем 1–2 недели. При промежутке больше 3 месяцев эта разница становится настолько значительной, что оценка эффективности ААТ у большинства исследуемых больных не будет достоверной [12]. Есть еще одно ограничение метода ХМ ЭКГ – результаты могут быть получены только по окончании периода наблюдения, а это не позволяет врачу оперативно реагировать на изменения состояния больного и появление возможных осложнений ААП. С помощью мониторингирования ЭКГ с телеметрической передачей данных результаты могут быть переданы и получены немедленно (например, при возникновении приступа сердечбиения), причем передается не только ЭКГ во время приступа, но и вся предшествующая информа-

ция (фон, на котором возник данный приступ, его начало и окончание). Несмотря на то, что метод стал использоваться недавно, уже получены убедительные сведения, что применение телемедицинских технологий способствует улучшению качества диагностики, уменьшению количества повторных госпитализаций, оптимизации лечения и снижению его стоимости [5, 16, 24].

Целью настоящей работы явилась оценка эффективности метода ММ ЭКГ с телеметрическим контролем. Одной из задач работы была диагностика редко возникающих НР, выявление аритмической причины синкопальных состояний, другой – определение возможностей оптимальной по срокам коррекции диагностированных НР/проводимости.

### Материалы и методы

В исследовании участвовало 42 пациента (30 женщин и 12 мужчин) в возрасте от 1 до 80 лет (в среднем 50,3 года,  $\pm 22,6$ ), которые были разделены на 2 группы:

I группа (23 пациента) – ММ ЭКГ проводилось в диагностических целях;

II группа (19 больных) – ММ ЭКГ использовалось для подбора ААТ (табл. 1).

Таблица 1

#### Характеристика обследованных больных

Диагноз	Количество больных	
	I группа	II группа
ИБС	10	7
Врожденный СУИ QT	1	1
Системная дисплазия соединительной ткани	1	2
Кардиомиопатия (неуточненная)	2	2
ДКМП	1	1
ГКМП	1	1
Идиопатическая легочная гипертензия	1	1
Гипертоническая болезнь	2	1
Идиопатические НР	4	3

До ММ ЭКГ ни у одного пациента во время ХМ, которое проводилось от 3 до 6 раз (в среднем 4), не были документированы аритмии, связанные с симптоматикой.

Показаниями к проведению ММ ЭКГ у пациентов I группы были:

- синкопальные/пресинкопальные состояния – у 3;
- симптомные перебои в работе сердца и сердцебиение, которые не удавалось зарегистрировать – у 12;
- синкопальные/пресинкопальные состояния в комбинации с перебоями в работе сердца, сердцебиением – у 8 человек.

Указанные жалобы возникали у всех больных не ежедневно, но не реже 1 раза в месяц, (от 1 раза в 2–3 дня до 1 раза в месяц), что не позволяло зарегистрировать ЭКГ в момент «приступа во время ХМ, но давало основания предположить возможность регистрации во время ММ ЭКГ.



21 больной находился на амбулаторном лечении, двоим ММ ЭКГ проводилось в стационаре.

Показаниями к проведению ММ ЭКГ для подбора ААТ у больных II группы послужили:

- неустойчивая желудочковая тахикардия (ЖТ) – у 9 больных;
- пароксизмальная форма фибрилляции предсердий (ФП) – у 4;
- персистирующая форма ФП – у 3;
- появление синкопальных состояний на фоне уже проводимой ААТ по поводу лечения других НР – у 3 пациентов.

18 пациентов находились на амбулаторном лечении, одному ММ ЭКГ проводилось в стационаре.

Длительность выбора оптимального по эффективности ААП составила от 4 до 30 суток, (в среднем – 11,3).

### Методика проведения ММ ЭКГ

Нами использовался программно-аппаратный комплекс «Кардиотехника – 07» для ММ ЭКГ с беспроводными каналами связи стандарта GSM, G3, G4 с передачей на кардиосервер в любое время текущей и сохраненной ЭКГ. ТУ 9441-007-15192471-2006; регистрационное удостоверение № ФСР 2008/01748. Одноразовые электроды Unilect™ для длительного мониторингирования ЭКГ [25, 26].

До начала ММ ЭКГ весьма важным являлся анализ данных суточных мониторов, проведенных ранее, что позволяло врачу определиться в отношении всех аритмий, зарегистрированных при предыдущих обследованиях. Далее пациенту устанавливался ММ ЭКГ с телеметрическим контролем, в котором использовалась система 3-канальной записи (V4, Y, V6) ЭКГ с 7 грудными отведениями. Пациенту выдавался программно-аппаратный комплекс (ноутбук), с помощью которого он должен был передавать ЭКГ на сервер. Врач получал информацию с кардиосервера через Интернет на рабочий компьютер и анализировал ее с помощью программы «KTResult 3».

Пациенту проводился подробный инструктаж: выдавалась инструкция по передаче ЭКГ по каналам «Интернет», дневник для регистрации субъективных ощущений, дополнительные электроды для замены, стандартная схема расположения электродов на грудной клетке, давались рекомендации по образу жизни и ФН во время ММ ЭКГ. При необходимости пациент мог отклеить электроды на некоторое время (на время водных процедур) и затем наклеить их вновь по схеме, которая выдавалась больному.

Далее следовал этап наблюдения и диагностики. Пациент (или его родственник) передавали запись ЭКГ на сервер с установленной врачом периодичностью или после возникновения симптомов, по поводу которых он обследовался. Врач ежедневно связывался с пациентом по телефону или через Интернет для получения сведений об его самочувствии. После обработки полученной информации врач сообщал пациенту о результатах анализа переданных данных мониторингирования и при необходимости вносил коррективы в поведение больного. Решение о дальнейшем продолжении наблюдения принимал врач.

В I группе исследование продолжалось до получения следующих результатов:

- зарегистрированы эпизоды НР/проводимости сердца (с соответствующими жалобами), по поводу которых пациент обследуется;
- подтверждена/опровергнута связь НР/проводимости с симптомами, в частности, с синкопальными или пресинкопальными состояниями.

Во II группе ААТ подбирались по методике, которая состояла из нескольких этапов.

Первый этап – этап наблюдения и диагностики без лечения или без изменения имеющейся (ранее назначенной врачом) терапии. Первая запись ЭКГ передавалась пациентом на сервер через сутки. Полученная с кардиосервера через Интернет на рабочий компьютер врача информация, обрабатывается с помощью программного обеспечения комплекса «Кардиотехника-07».

Продолжительность данного этапа, как правило, составляла от 1 до 3 суток. Передача ЭКГ осуществлялась в основном 1 раз в сутки.

Второй, основной этап, заключался в собственно подборе ААТ. С учетом характера НР/проводимости и индивидуальных особенностей больного, результатов предыдущих обследований (нагрузочные и ментальные тесты) назначался ААП и давалась четкая инструкция о дне, времени начала приема лекарства и его дозе. Запись ЭКГ на монитор продолжалась непрерывно. Если у больного появлялись какие-то новые жалобы, то он сообщал об этом врачу, и ЭКГ передавалась раньше намеченного времени. Все результаты мониторингирования анализировались в сравнении с данными, полученными до начала второго этапа. После оценки действия вновь назначенного средства с учетом времени начала его действия, пика его эффекта, длительности действия ААП принималось решение о продолжении лечения этим препаратом, об увеличении, уменьшении или сохранении его дозы. Подбор дозы ААП (при отсутствии нежелательных явлений) продолжался в течение времени, необходимом для окончательного заключения об эффективности или неэффективности лекарства. При неэффективности выбранного средства или появлении нежелательных явлений препарат отменялся и через соответствующее время, равное времени действия этого лекарства, назначался другой ААП. В случае невозможности подбора эффективного и безопасного ААП (или сочетания ААП) решался вопрос о немедикаментозной терапии.

### Результаты и обсуждение

В I группе в ходе обследования были выявлены следующие НР/проводимости:

- ЖТ – у 11 пациентов (1 – устойчивая, 10 – неустойчивых ЖТ);
- пароксизмальная форма ФП – у 7;
- преходящая субтотальная АВ-блокада – у 1;
- синусовая тахикардия – у 3;
- у одного больного в момент обморока изменений на ЭКГ не было.

Длительность обследования пациентов I группы составила от 4 до 15 суток (в среднем – 7, 9 суток).

Подтвердить связь синкопальных и пресинкопальных состояний с НР/проводимости удалось у 2 из 11 пациентов. В первом случае во время обморока был зарегистрирован пароксизм устойчивой разнонаправленной ЖТ, во втором – на фоне предобморочного состояния была определена пауза длительностью 5558 мс. Оба пациента были экстренно госпитализированы в ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» для лечения.

У оставшихся 9 пациентов связь синкопальных и пресинкопальных состояний с выявленными НР/проводимости была отвергнута, и они были направлены на консультации к другим специалистам. Один из таких случаев иллюстрирован клиническим примером (№ 3).

Связь жалоб на ощутимые перебои в работе сердца и сердцебиение с НР выявлена у 17 из 20 больных, у остальных 3 пациентов на фоне сердцебиения была зарегистрирована синусовая тахикардия.

С учетом данных проведенного ММ ЭКГ общая диагностическая эффективность метода в I группе составила 100%, т. е. у всех исследуемых пациентов была зарегистрирована ЭКГ в момент «приступа» и выявлена связь (или отсутствие связи) аритмии с симптоматикой.

Таким образом, только с помощью ММ ЭКГ у всех 23 пациентов I группы, ранее обследованных традиционным образом, удалось правильно поставить диагноз.

Во II группе длительность подбора ААТ составила от 4 до 30 суток, (в среднем – 11,3). Следует отметить, что оценка эффективности лечения производилась по общепринятым критериям: уменьшение числа одиночных ЖЭК более, чем на 75%, парных ЖЭК на 90%, а эпизодов неустойчивой ЖТ на 65–100% [20]; исчезновение пароксизмов ФП; исчезновение обмороков и предобморочных состояний, если их причиной являлась аритмия.

Подобрать ААП удалось у 16 больных, т. е. эффективность метода в подборе медикаментозной терапии составила 84,2%. У троих пациентов с неустойчивой ЖТ ни один из назначаемых ААП не был результативен – пациенты были направлены на хирургическое лечение. Проведенная РЧКА была эффективна во всех 3 случаях.

Таким образом, подобрать эффективную ААТ (как медикаментозную, так и немедикаментозную) удалось у всех пациентов II группы, что позволяет оценить эффективность метода подбора терапии как эффективного в 100% случаев.

У 6 пациентов использовался только 1 ААП, который сразу продемонстрировал свою эффективность и отсутствие побочных эффектов, требующих отмены. Подбирались дозы препарата, время приема, отслеживались в динамике изменения ЧСС, интервалов PQ, QT, ширина комплекса QRS, чтобы убедиться в отсутствии нежелательных эффектов лекарства.

У 9 пациентов потребовалось применить последовательно 2 ААП, у 4 – 3 ААП, чтобы добиться эффекта. 5 пациентов нуждались в применении одновременно двух ААП. Эффективность подобранных лекарств, доз и времени их приема проверялась не менее, чем в течение 3 суток после достижения результата лечения.

Побочные эффекты примененных ААП отмечались у 6 больных, при этом потребовалось отменить препарат из-за этих эффектов только у 3 человек. Проаритмогенный эффект отмечен только у 1 больного. Возможности

ММ ЭКГ в скорейшей диагностике побочных и проаритмогенных эффектов ААП, что позволило быстро изменить терапию и избежать серьезных осложнений, продемонстрированы в клинических примерах.

Осложнений при использовании ММ ЭКГ не наблюдалось. 2 (4,8%) пациента отметили умеренно выраженное раздражение в месте наложения электродов (гиперемия участков кожи), которые быстро прошли при перестановке электродов на соседние участки и обработки кожи антигистаминной мазью.

Клинические примеры, приведенные ниже, иллюстрируют эффективность применения метода ММ ЭКГ для диагностики редко возникающих НР/проводимости.

### **Клинический пример № 1**

Пациентка К., 6 лет на момент осмотра жалоб не предъявляла.

Из анамнеза: С 3 лет синкопальные состояния, связанные с ФН, повторяющиеся примерно 1–2 раза в месяц.

Случаев внезапной смерти в семье не было. В результате обследования в детской городской больнице в январе 2010 г. был поставлен диагноз: Эпилепсия (назначен депакин в дозе 450 мг/сут. в течение 6 мес). На фоне лечения синкопе сохранялись. Через 6 месяцев при очередной съемке ЭКГ было обращено внимание на удлинение интервала QT (443 мс при QTc 521 мс). Был заподозрен СУИ QT, однако во время ХМ, проведенного 6 раз с интервалом 7–15 дней, никаких патологических данных зафиксировано не было (ЧСС min – 72 уд./мин, max – 124 уд./мин, ЧСС ср. – днем 94 уд./мин; ночью – 70 уд./мин), но и обмороков в момент ХМ также не было.

Для уточнения диагноза пациентка направлена в ФГУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» (на консультацию к детскому аритмологу Васичкиной Е.С.) с рекомендацией выполнить ММ ЭКГ для уточнения причин обморочных состояний. В научно-исследовательской лаборатории электрофизиологии сердца ребенку был поставлен ММ ЭКГ с телеметрическим контролем. На 9-е сутки мониторинга ЭКГ во время прогулки во дворе дома на фоне ФН у нее развилось синкопальное состояние длительностью около 1 минуты с судорожным синдромом, акроцианозом и непроизвольным мочеиспусканием, после чего пациентка самостоятельно пришла в сознание. Мать девочки немедленно связалась по телефону с врачом, проводившим мониторинг, и сообщила об обмороке. Через 20 минут ЭКГ была передана на сервер – зарегистрирован пароксизм устойчивой (67 секунд) двунаправленной веретенообразной ЖТ (или полиморфной ЖТ типа «пируэт»), сопровождавшийся синкопе, с ЧСЖ более 300 уд./мин (рис. 1).

В экстренном порядке пациентка была госпитализирована в «ФЦ СКЭ им. В.А. Алмазова» для лечения. Уточненный диагноз: Врожденный СУИ QT. Пароксизмальная двунаправленная веретенообразная ЖТ с синкопальными состояниями.

Заведующим научно-исследовательским отделом интервенционной аритмологии, д.м.н. Лебедевым Д.С. девочке была проведена операция – ИКД «Biotronik Linx S 65».

На фоне проводимой терапии в течение 11 месяцев самочувствие пациентки удовлетворительное, срабатывание ИКД имело место только на первой неделе после

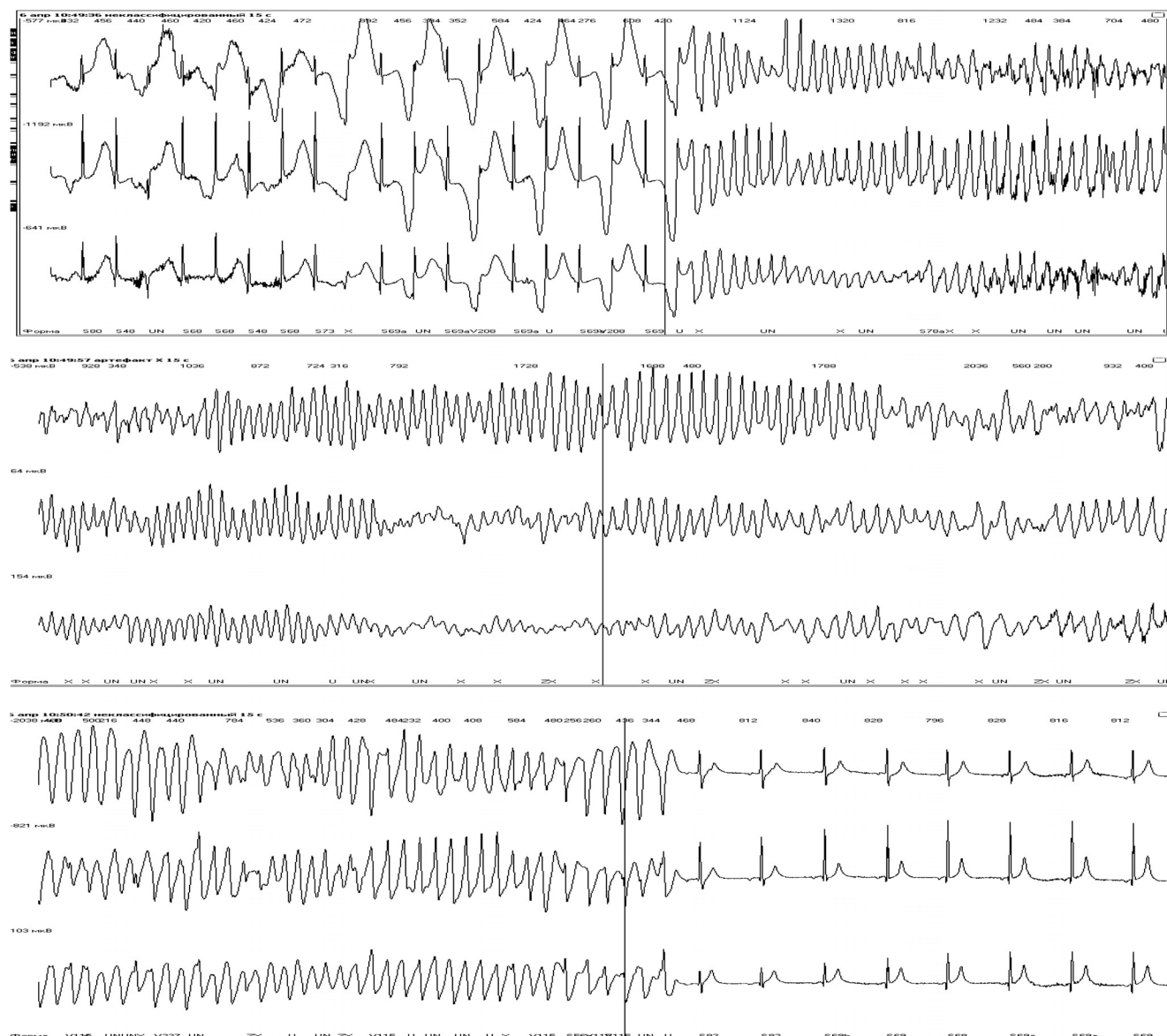


Рис. 1. Фрагменты ММ ЭКГ (9-й день наблюдения) в момент обморока. Объяснение в тексте. Страница 19.

операции. Во время повторного ММ ЭКГ была подобрана поддерживающая терапия – обзидан 10 мг × 4 раза в сутки, после чего срабатываний ИКД не было.

### Клинический пример № 2

Пациентка Ш. 59 лет, страдала повышением АД (180–190/100–110 мм рт. ст.) в течение 5 лет, регулярно не лечилась.

При обращении в ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» жаловалась на предобморочные состояния, выраженное головокружение с периодичностью 1–2 раза в неделю на фоне ФН, которые появились 4 недели тому назад. Отмечала редкие боли за грудиной длительностью до 10 минут давящего характера, возникающие также во время ФН, несколько превышающей повседневную, проходящие через 2–3 мин после ее прекращения.

Диагноз: ИБС. Стенокардия напряжения II–III ФК. Гипертоническая болезнь III ст. Риск 4.

Осложнения: ПБЛНПГ.

По данным ЭКГ: Синусовый ритм, ЧСС 60 уд./мин, ПБЛНПГ с QRS 120 мс. По данным ХМ, проведенного

с диагностической целью 3 раза за 14 дней, НР/проводимости не зарегистрированы, ПБЛНПГ в течение всего времени наблюдения, самочувствие не менялось, однако синкопе случилось в промежутке между мониторингированием. Для верификации диагноза ИБС пациентке планировалось проведение стресс-ЭХОКГ.

Для уточнения причин предобморочных состояний и головокружения пациентка направлена в ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» для выполнения ММ ЭКГ с телеметрическим контролем. На 10-е сутки ММ ЭКГ во время повседневной ФН на фоне синусового ритма с ЧСС 78 уд./мин, был зарегистрирован эпизод преходящей субтотальной АВ блокады с проведением 7:1 и паузой длительностью 5558 мс (без выскальзывающих комплексов), сопровождавшийся пресинкопальным состоянием (рис. 2).

Большая экстренно была госпитализирована в ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» на отделение рентгенохирургии аритмий и электрокардиостимуляции (руководитель д.м.н. Лебедев Д.С.) где ей был имплантирован постоянный ЭКС. В течение года после операции обмороков не было.

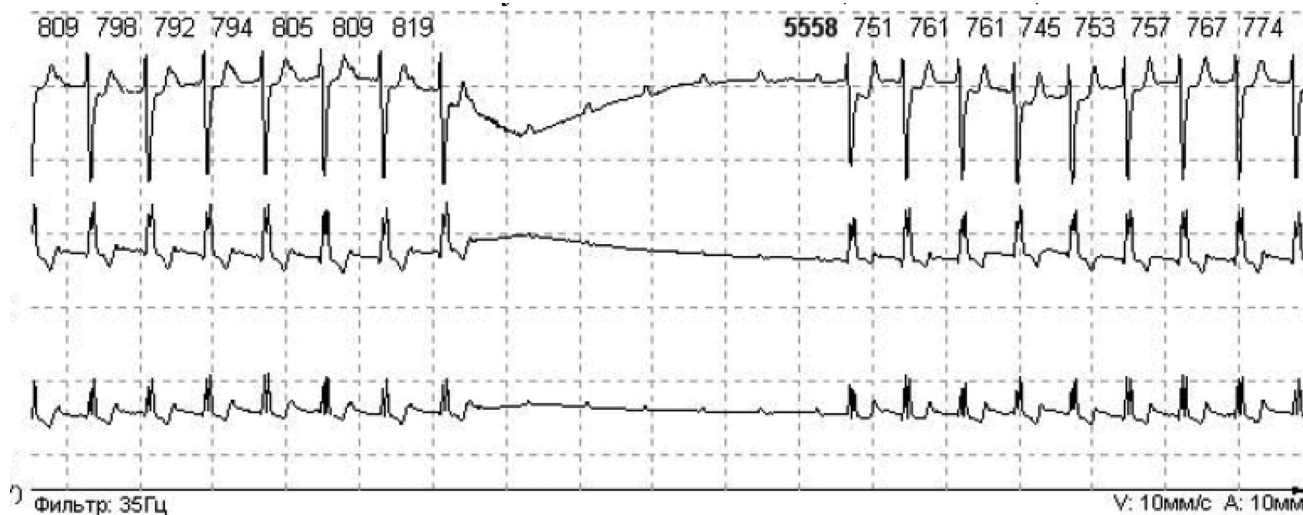


Рис. 2. Эпизод субтотальной АВ блокады 7:1 и паузой 5558 мсек, зарегистрированный во время пресинкопального состояния. Страница 21

### Клинические примеры, иллюстрирующие эффективность применения ММ ЭКГ для подбора ААТ

#### Клинический пример № 3

В ФГБУ «ФЦСКЭ им.В.А.Алмазова» обратился пациент С. 61 года с жалобами на частые перебои, сердцебиение, одышку при минимальной ФН, слабость, которые беспокоили его около года. За десять месяцев до обращения больной лечился в районной поликлинике, где был поставлен диагноз: ИБС, желудочковая экста-

систолия. В связи с неэффективностью терапии (бета-адреноблокаторы и нитраты в различных дозировках) был направлен на консультацию в ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова», где был обследован (в том числе ЭКГ, ЭХО КГ, ХМ ЭКГ, проба с ФН). Данных за ИБС получено не было. Во время ХМ выявлены частые ЖЭК: одиночные, парные; пароксизмы мономорфной неустойчивой ЖТ (рис. 3).

Кардиологом Центра в течение 1,5 месяцев амбулаторно проводилась терапия ритманормом, дифенином, соталолом под контролем ХМ (6 исследований). Перед назначением амиодарона при УЗИ щитовидной железы

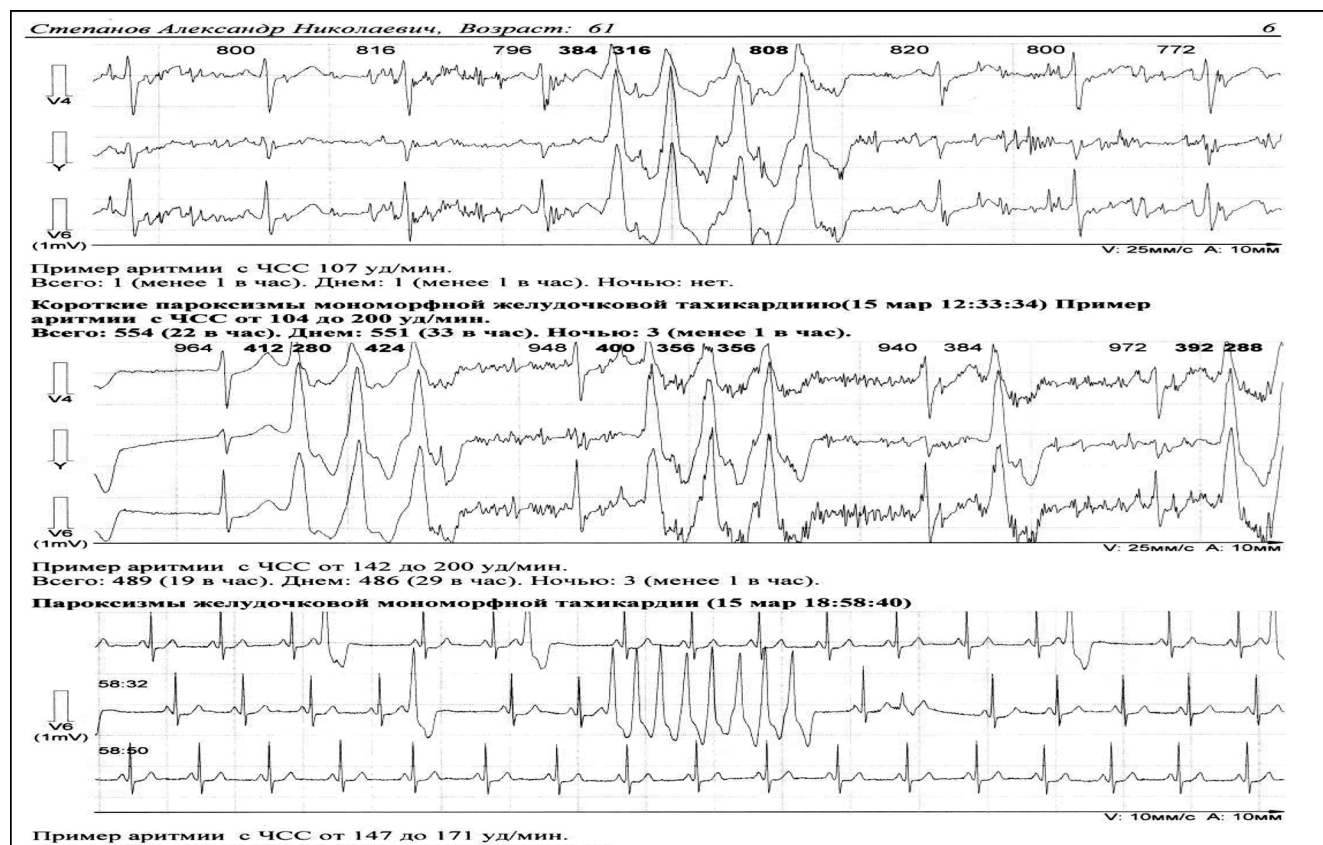


Рис. 3. Фрагменты ММ ЭКГ больного С. 61 г. на первом этапе мониторинга. Страница 22



у пациента был диагностирован рак щитовидной железы, однако онкологическая операция откладывалась из-за «жизнеопасных нарушений ритма». Больной был госпитализирован в кардиологическое отделение ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» для ускорения подбора ААТ. От предложенной ему операции РЧКА эктопического очага больной категорически отказывался. В течение следующих 5 суток подбор ААТ проводился с помощью ММ ЭКГ с телеметрическим контролем.

На первом этапе многосуточного мониторирования ХМ ЭКГ наблюдение проводилось без отмены терапии (соталол, 160 мг в сутки). За первые сутки было зарегистрировано 17 550 одиночных ЖЭК и 38 пароксизмов неустойчивой ЖТ. На вторые сутки был зарегистрирован эпизод синоатриальной (СА) блокады – пауза 2512 мс. Соталол был отменен ввиду его неэффективности и появления побочного эффекта. Еще через сутки после отмены был назначен Э. 75 мг/сут. В течение 3 суток приема Э. наметилась тенденция к уменьшению количества ЖЭК и особенно ЖТ. Самочувствие больного улучшилось – перебои и сердцебиение почти не беспокоили. Однако на 4 сутки приема Э. была зарегистрирована более продолжительная пауза – 3344 мс (рис. 4). Медикаментозная ААТ признана бесперспективной. Больного удалось убедить в необходимости оперативного лечения аритмии. На отделении интервенционной аритмологии ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» была проведена успешная РЧКА эктопического очага; локализация очага – выходной тракт правого желудочка, задняя стенка, парасептально.

Желудочковые аритмии на контрольном ХМ ЭКГ не регистрировались.

Таким образом, попытки подобрать ААТ в течение 1,5 месяцев под контролем 6 ХМ не увенчались успехом. Применение ММ ЭКГ позволило в более короткие сроки выработать правильную тактику ведения больного, избежать серьезных осложнений ААТ. Успешное хирургическое лечение ЖА снизило риск осложнений во время онкологической операции, которая была выполнена через 2 недели. При отсутствии ММ ЭКГ с телеметрическим контролем эпизоды длительных пауз, как осложнение терапии ААП, могли быть не зарегистрированы, так как отмечались не ежедневно и были бессимптомными. Э. мог быть рекомендован для постоянного приема, что существенно увеличило бы риск синкопальных состояний (рис. 4).

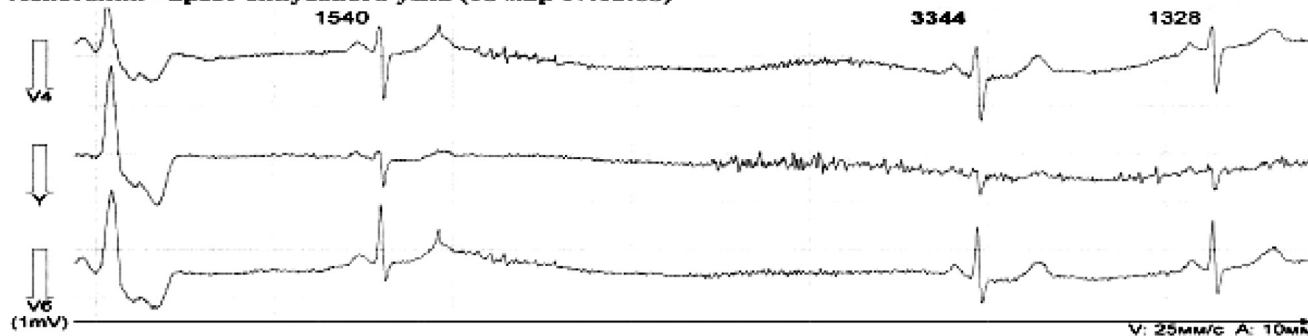
#### Клинический пример № 4

Больной М. 51 года обратился к кардиологу в консультативный центр ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» по поводу приступов перебоев, сердцебиения, болей в грудной клетке и частых (до 6 раз в неделю) полуобморочных состояний. Болен в течение 1,5 лет, однако к врачам не обращался. 35 дней тому назад был экстренно госпитализирован в городскую больницу в связи с внезапно возникшей одышкой, болями в грудной клетке, кровохарканьем. Поставлен диагноз: тромбоэмболия ветвей легочной артерии, инфаркт-пневмония. Во время госпитализации обследован, диагноз подтвержден данными МРТ. Получал терапию конкором 5 мг, варфарином под контролем МНО. На фоне улучшения был выписан на амбулаторное лечение.

Уже на амбулаторном этапе (на ХМ зарегистрированы пароксизмы ФП) кардиологом ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» был направлен на ММ ЭКГ с телеметрическим контролем в связи с неэффективностью проводимой терапии и сохранением полуобморочных состояний. На 1-м этапе (наблюдение) в течение 2 суток зарегистрированы частые пароксизмы ФП (от 4 до 11 за сутки) с аберрацией комплексов QRS по левой ножке пучка Гиса (рис. 5, 6), частые предсердные экстрасистолы, в том числе аберрантные – одиночные, парные; пароксизмы неустойчивой предсердной тахикардии. Было обращено внимание, что связь между пароксизмами ФП и пресинкопальными состояниями отсутствует. Во время полуобморочного состояния, которое испытал пациент во время мониторирования, не были обнаружены клинически значимые паузы как на фоне синусового ритма, так и на фоне ФП. Так как были указания на связь полуобморочных состояний с длительным стоянием на ногах (пациент участвовал в церковных мероприятиях), больной был направлен на тест с пассивным ортостазом (tilt-test). При выполнении tilt-test'a был диагностирован вазовагальный обморок (за счет снижения артериального давления до 80/50 мм рт. ст.). В дальнейшем пациенту были даны рекомендации, выполнение которых позволило устранить полуобморочные состояния.

Одновременно с диагностическими поисками причины полуобморочных состояний проводился подбор ААП по поводу пароксизмов ФП. Сначала был назначен соталол с постепенным увеличением дозы, что не привело

Асистолия - арест синусового узла (16 мар 17:12:08)



Пример аритмии с продолжительностью 3344 мсек.  
Всего: 1 (менее 1 в час). Днем: 1 (менее 1 в час).

Оценка ишемических изменений

Рис. 4. Фрагмент ММ ЭКГ больной С. 61 года. Пауза 3344 мс на 4-е сутки терапии этацизином. Страница 24

## Статистика нарушений ритма сердца

Название	всего	за	в	RR (мс)			Длина (компл.)			ЧСС (уд/мин)		Продолжительность	
Период		1000	час	мин.	макс.	средн.	от	до	средн	мин.	макс.	минимум	максимум
<b>--- Одиночная желудочковая экстрасистола 1-го типа</b>													
всё измер.	56	0	2	460	1032	612							
бодр.	56	0	2	460	1032	612							
физическая	2	0	1	776	852	814							
<b>--- Одиночные предсердные aberrантные экстрасистолы</b>													
всё измер.	3519	28	99	276	880	623							
бодр.	3519	28	99	276	880	623							
физическая	3	0	1	276	556	455							
<b>-- Групповые предсердные экстрасистолы</b>													
всё измер.	86	1	2	396	944	578	3	4	3	83	134	1 с	2 с
бодр.	86	1	2	396	944	578	3	4	3	83	134	1 с	2 с
<b>--- Эпизод предсердного ускоренного ритма</b>													
всё измер.	2	0	0	400	1332	622	5	6	6	89	108	2 с	4 с
бодр.	2	0	0	400	1332	622	5	6	6	89	108	2 с	4 с
<b>--- Пароксизм передсердной неустойчивой тахикардии</b>													
всё измер.	4	0	0	412	748	519	5	38	15	113	121	2 с	19 с
бодр.	4	0	0	412	748	519	5	38	15	113	121	2 с	19 с
<b>- Пароксизмы фибрилляции-трепетания предсердий (МА)</b>													
всё измер.	11	0	0	240	1700	671	10	1482	193	81	124	6 с	00:18:16
бодр.	11	0	0	240	1700	671	10	1482	193	81	124	6 с	00:18:16

Рис. 5. Фрагмент заключения ММ ЭКГ – «Статистика нарушений ритма» больного М. 51 г.  
до начала подбора ААТ. Страница 26

к устранению пароксизмов ФП. После его отмены через 30 часов был назначен пропафенон в постепенно возрастающих дозировках (до дозы 150 мг 3 раза в сутки). На этом фоне пароксизмы ФП стали не ежедневными, но сохранялись. Было замечено, что при учащении синусового ритма отмечались эпизоды учащения предсердной экстрасистолии, а она, в свою очередь, предшествовала пароксизмам ФП. К терапии был добавлен эгилок-ретард, были отработаны доза и время приема. Результатом терапии явилось полное исчезновение пароксизмов ФП в течение контрольных 5 дней наблюдения (рис. 5).

Обследование с помощью ММ ЭКГ позволило подобрать эффективные средства, отработать дозы лекарств, время их приема, диагностировать истинную причину пресинкопальных состояний и дать правильные рекомендации по их профилактике. Подбор терапии продолжался в течение 19 дней амбулаторно – все это время

пациент продолжал работать. Пять раз ему понадобилась смена электродов (он сделал это самостоятельно). За 19 дней пациент два раза посетил кабинет ХМ: один раз ему поставили монитор и проинструктировали, 2 раз он пришел его сдать, 3 раза пациент побывал у врача-кардиолога – получал рецепт на ААП. Связь с лечащим врачом, который проводил ММ ЭКГ и подбор терапии, была в основном по телефону и интернету (рис. 6).

## Заключение.

Мы надеемся, что наш первый опыт применения ММ ЭКГ, убедительные клинические примеры позволили продемонстрировать, что ММ ЭКГ позволяет ускорить диагностику серьезных НР/проводимости сердца, помогает исключить аритмический генез обморочных состояний, а так же быстро, эффективно и безопасно подобрать



Рис. 6. Фрагмент ММ ЭКГ пациента М. 51 г. Пароксизм ФП с абберацией комплексов QRS. Страница 27

ААП. Важно, что метод дает возможность наблюдать пациента амбулаторно в условиях привычного для него образа жизни, что приводит к улучшению его психологического статуса и уменьшению стоимости как диагностики, так и лечения.

# Список литературы

1. Шляхто Е.В. Трансляционная медицина // Сборник научных трудов / Под ред. Е.В. Шляхто. – СПб.: ООО Типография НПИ-ПРИНТ, 2010. – С. 16–17.
2. Леванов В.М., Переведенцев О.В., Орлов О.И. Основы аппаратно-программного обеспечения телемедицинских услуг. – М.: Слово, 2006. – <http://www.telemed.ru/>.
3. Чирейкин Л.В., Довгалецкий П.Я. Дистанционные диагностические кардиологические центры. – СПб., 1995. – С. 3–4.
4. Шубик Ю.В., Медведев М.М., Апарина И.В., Гордеева М.В. Различные способы регистрации электрокардиосигнала в диагностике симптомных аритмий // Вестник Аритмологии. – 2011. – № 64. – С. 71–80.
5. Chachques J. C., Bilich C., Figueroa M. Home Monitoring in cardiology including radar technology // Abstract of the ISHING Congress. – 2011. – P. 22.
6. Sack S. A novel Tele-ECG system for event recording and emergencies in cardiovascular patients // Abstract of the ESC Congress. – 2004. – P. 385.
7. Zheng Z.J., Croft J.B., Giles W.H., Mensah G.A. Sudden cardiac death in the United States, 1989 to 1998 // Circulation. – 2001. – 104 (2158). – P. 63.
8. Kannel W.B., Wilson P.W., D'Agostino R.B., Cobb J. Sudden coronary death in women // Am Heart J. – 1998. – 136 (2051). – P. 2.
9. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation // Europace. – 2006. – Sep. – 8 (9). – P. 651–745.
10. Lown B. Sudden cardiac death: the major challenge confronting contemporary cardiology // Am.J.Cardiol. – 1979. – Vol. 43. – № 2. – P. 313–328.
11. Руксин В.В. Неотложная кардиология // СПб.: Невский диалект, 1997. – 471 с.
12. Bigger J.T., Weld E.M. Analysis of prognostic significance of ventricular arrhythmias after myocardial infarction: shortcomings of Lown grading system // Brit. Heart J. – 1981. – Vol. 45. – № 6. – P. 717–724.
13. Янушкевичус З.И., Бредикис Ю.Ю., Лукошавичюте А.И., Забела П.В. Нарушения ритма и проводимости сердца // М.: Медицина, 1984. – 287 с.
14. Бокерия Л.А., Ревиншвили А.Ш., Оганов Р.Г., Шубик Ю.В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению

пациентов с фибрилляцией предсердий // Вестник Аритмологии. – 2010. – № 59. – С. 53–77.

15. Шубик Ю.В. Суточное мониторирование ЭКГ при нарушениях ритма и проводимости сердца // СПб.: Инкарт. – 2001. – С. 2–15.

16. Тихоненко В. М. Холтеровское мониторирование (методические аспекты) // СПб.: Инкарт. – 2006. – 46 с.

17. Иванов С.Ю. Многосуточное мониторирование ЭКГ в диагностике и лечении ИБС и нарушений ритма сердца // Дисс. канд. мед. наук. 14.00.06 – кардиология. НИИ Кардиологии МЗ РФ – СПб. – 1990. – 157 с.

18. Кушаковский М.С. Аритмии сердца // СПб.: Гиппократ. – 1992. – С. 64–65, 99.

19. Апарина И.В. Подбор антиаритмической терапии при желудочковой экстрасистолии у больных ишемической болезнью сердца с помощью многосуточного мониторирования // Дис. ... канд. мед. наук. 14.00.25 – фармакология, клиническая фармакология. 14.00.06 – кардиология. ГОУВПО «Санкт-Петербургская государственная медицинская академия имени И.И. Мечникова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию». Санкт-Петербург. 2005. – 24 с.

20. Голицын С.П. Грани пользы и риска при лечении желудочковых нарушений ритма сердца // Междунар. журн. мед. практики. – 2000. – № 10. – С. 56–64.

21. Шугушев Х.Х. Сопоставление результатов фармакодинамики и фармакокинетики этагизина при разовом внутривенном введении // Кардиология. – 1985. – Т. 25, № 4. – С. 32–40.

22. Голицын С.П. Принципы фармакотерапии желудочковых нарушений ритма сердца // Клинич. фармакология и терапия. – 1997. – № 3. – С. 14–38.

23. Шубик Ю.В., Апарина И.В., Лондоно О. Многосуточное мониторирование ЭКГ при подборе антиаритмической терапии у больных с ИБС и желудочковой экстрасистолией // Научно-практическая конференция «Новые медицинские технологии в кардиологии»: Тез. докл. – СПб. – 2001. – С. 4–5.

24. Сметнев А.С., Шевченко Н.М., Гросу А.А. Практические аспекты диагностики и лечения нарушений ритма сердца // Терапевт. арх. – 1987. – Т. 59, № 5. – с. 1381–42.

25. Попов С.В., Трешкур Т.В., Цуринова Е.А., Тихоненко В.М. Способ диагностики жизнеопасных редко возникающих нарушений ритма и проводимости с помощью многосуточного мониторирования ЭКГ с телеметрическим контролем. Разрешение ФС № 2011/442 от 23.12.2011 г.

26. Цуринова Е.А., Трешкур Т.В., Тихоненко В.М., Попов С.В. Способ подбора антиаритмической терапии с помощью многосуточного холтеровского мониторирования ЭКГ с телеметрическим контролем. Разрешение ФС № 2011/443 от 23.12.2011 г.

## МОДУЛЯЦИЯ БАРОРЕФЛЕКСА В ЛЕЧЕНИИ РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

*А.О. Конради, И.В. Емельянов*

*Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия.*

**Конради Александра Олеговна** – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научно-исследовательской работе, заведующая НИО артериальных гипертензий ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» МЗ РФ; **Емельянов Игорь Витальевич** – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НИЛ патогенеза и терапии артериальных гипертензий, НИО артериальных гипертензий ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» МЗ РФ.

**Контактная информация:** ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. Тел.: (812) 701-37-33.

### Резюме.

В обзоре представлены данные о применении искусственной модуляции артериального барорефлекса для лечения резистентной АГ. Обсуждаются теоретические основы и результаты клинического использования имплантации устройства для стимуляции барорефлекса.

**Ключевые слова:** резистентная артериальная гипертензия, барорефлекс, стимуляция.

## BAROREFLEX ACTIVATION FOR RESISTANT HYPERTENSION TREATMENT

*A.O. Konradi, I.V. Emelyanov*

*Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Saint-Petersburg, Russia.*

**Corresponding author:** Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 2 Akkuratova st., Saint-Petersburg, Russia, 197341. Tel.: (812) 702-37-33 (Alexandra O. Konradi -MD, professor, research work vice-director, head of research department of arterial hypertension of Almazov Federal heart, blood and Endocrinology centre).

### Abstract.

The paper reviews a novel approach to resistant hypertension treatment – implantation of device for baroreflex activation. The theoretical basis and current clinical implications of the method are discussed.

**Key words:** resistant hypertension, baroreflex, stimulation.

*Статья поступила в редакцию: 05.03.2012, принята к печати 15.03.2012*

### Введение

Несмотря на еще до конца неисчерпанные возможности современной антигипертензивной терапии с использованием новых препаратов и их комбинаций в достижении целевого АД, по-прежнему остается доля больных, составляющая менее 1% всех пациентов с АГ и около 15–30% больных с резистентной АГ, которым не удастся снизить уровень АД до приемлемых значений даже при использовании всех возможных медикаментозных подходов и хорошую приверженность к лечению. Лечение таких пациентов представляет собой большую проблему и в настоящее время рассматривается в качестве показателя для применения альтернативных нефармакологических подходов, обеспечивающих снижение

АД. Сегодня наиболее активно входят в клиническую практику два метода, основанные на общем принципе – уменьшения симпатической гиперактивности. Один из них основан на локальной денервации – проведении радиочастотной абляции почечных симпатических нервов. Подробное описание данного подхода опубликовано нами в 2011 году [1]. Другой подход основан на снижении общей активности симпатической нервной системы (СНС) путем искусственной активации каротидного барорефлекса.

Понимание этиопатогенетической роли активации СНС в развитии АГ длительное время претерпевало эволюцию в нашем сознании от безусловного детерминизма до полного отрицания. В настоящее время имеется отчетливое понимание того, что активация СНС



и барорефлекторная дисфункция присутствуют на самых ранних этапах формирования АГ и активно участвуют в ее прогрессировании и развитии органических поражений [2]. Благодаря современным методам исследований четко показано увеличение симпатической импульсации к почке и сердцу при АГ, в том числе и при резистентной АГ [3]. Более того, в последние годы показано, что барорефлекторная регуляция имеет значение не только в краткосрочной, но и в долгосрочной регуляции уровня АД [4]. Эти данные стали теоретической основой для разработки альтернативных подходов к лечению резистентной АГ.

### **Теоретическое обоснование применения технологий. Физиология и патофизиология каротидных барорецепторов**

Каротидный барорефлекс представляет собой важнейшую часть нейрогенного контура регуляции кровообращения, включая собственно уровень артериального давления [5]. Барорецепторы правого и левого каротидного синусов – это классические рецепторы, реагирующие на растяжение. Эфферентный сигнал поступает в мозг по глоссофарингеальному нерву. Ядро солитарного тракта является центральным звеном восприятия стимулов, далее импульсы передаются на вентролатеральные отделы продолговатого мозга в координационный сосудодвигательный центр, откуда поступают импульсы, регулирующие симпатическую активность во всем организме. Реально организация барорефлекса значительно сложнее, чем коротко описано выше, так как существует немало перекрестов, анатомических шунтов и переключений с одних нейронов на другие, которые осуществляются посредством множества нейропептидов с активирующими и ингибирующими функциями. Более того, противоречивость ряда данных по физиологии барорефлекса свидетельствует о нашей ограниченности понимания его функционирования [6]. Тем не менее, независимо от интимных механизмов реализации рефлекса на уровне ЦНС, конечным результатом активации барорецепторов неизбежно является снижение тонуса СНС, что и используется как основная задача данной технологии для лечения резистентной АГ.

### **Экспериментальные данные**

Идея активации барорефлекса в лечении АГ возникла достаточно давно, в 50-60 годы 20 века. Первыми, кто создал устройство для стимуляции барорефлекса, были Bilgutay и Lillehei в 1965 году [7]. Их разработка представляла собой компактный имплантируемый прибор с двумя дискоидными стальными электродами, имплантируемыми прямо в каротидный синус. Устройство управлялось при помощи автоматизированной детекции R зубца с поверхностного сердечного электрода. Авторы провели множество экспериментов на собаках по снижению АД и показали огромный потенциал данного подхода. Другая группа в 1964 году параллельно [8] также разработала устройство с биполярными электродами для стимуляции каротидного синуса, которое также вызывало острый гипотензивный эффект на собаках с быстрым

повышением АД после прекращения стимуляции. Несколько лет спустя группой Neistadt and Schwartz [9] этот результат был воспроизведен еще раз уже в хроническом эксперименте.

В большинстве исследований показано, что денервация барорефлекса у животных сопровождается изменениями уровня АД [10–11]. Имеются ограниченные наблюдения по каротидной денервации у людей в случае ятрогенного повреждения каротидного синуса при хирургическом лечении опухолей данной зоны, каротидной эндалтерэктомии, а также после лучевой терапии на область шеи. В большинстве случаев отмечено, что при этом не происходит значимого повышения АД в отдаленном периоде, а лишь транзиторный незначительный его подъем [12, 13]; однако есть данные и о формировании стойкой АГ в отдаленном периоде [14].

### **Данные клинических исследований**

Первой демонстрацией эффекта стимуляции барорефлекса на человеке в 1958 году была работа Carlsten с соавторами [15]. В ней изучались больные с опухолями шеи, у которых имелась необходимость хирургических манипуляций в области каротидного синуса. Электрическая стимуляция каротидного синуса вызывала типичный гемодинамический ответ: падение АД и ЧСС. В 1965 Bilgutay and Lillehei [16] опубликовали первую работу о наблюдении за пациентами, которым стимуляция барорефлекса проводилась в течение 12 месяцев. Из двух пациентов у одного был достигнут стойкий эффект по снижению АД, у второго наблюдалось ускользание эффекта. Примерно в это же время Schwartz с соавторами опубликовали [17] результаты хронической стимуляции барорефлекса у 11 пациентов длительностью от 5 месяцев до 2,5 лет со снижением АД от 30 до 110 мм рт. ст. для систолического и от 24 до 80 мм для диастолического. При этом у двух пациентов не было эффекта, а один пациент погиб после операции от почечной недостаточности (подробнее см. табл. 1).

Всего за короткий период было опубликовано 64 случая применения электрической активации барорефлекса [18–20]. Из них в 44 случаях отмечено существенное снижение АД, при длительности наблюдения от 1 до 37 месяцев, а у 8 пациентов вообще удалось отменить антигипертензивную терапию [21]. У 4 больных эффект был минимален или отсутствовал, у 16 эффект наблюдался в начальном периоде, но в дальнейшем они либо умерли, либо с ними была утрачена связь; 2 пациента умерло от инсульта, 2 от почечной недостаточности, 2 от ТЭЛА и 1 от желудочковых нарушений ритма [18]. Только 3 больных отказались от лечения из-за побочных эффектов, и лишь в одном случае потребовалась деимплантация стимулятора.

В то время техника стимуляции была иной и основывалась на принципе внешнего генератора, имплантируемого ресивера импульсов (с антенной) и стимулирующих электродов. Теоретической основой метода было ожидание того, что постоянные сигналы с нервов будут восприниматься ЦНС как признак повышения АД и реализовываться в снижении активности СНС. Интересно, что эффект наблюдался достаточно долго, вплоть до

Таблица 1

## Результаты основных исследований о применении активации барорефлекса в лечении АГ

Год публикации	Авторы	Количество больных	Длительность наблюдения	Результат
1966	Bilgutay & Lillehei [7]	2	12	1 – значимое снижение, 1 – не известно
1967	Schwartz et al. [34-35]	11	5–30	6 – существенное снижение, 3 – незначительный эффект, 3 – потеря наблюдения
1968	Khatri & Cohn [19]	1	Не известно	Существенное снижение
1969	Rothfeld et al. [13]	2	3	Существенное снижение
1969	Warembourg et al. [36]	3	5–8	Существенное снижение
1970	Kaufmann et al. [37]	1	1	Существенное снижение
1970	Torresani et al. [20]	3	12–15	Существенное снижение у 2
1972	Brest et al [21]	8	7–16	Существенное снижение у 6
1972	Tuckman et al. [18]	12	4–37	Существенное снижение у 7
1973	Ernst et al. [39]	5	5–10	Существенное снижение у 3, 2 – нет ответа
1973	Wagner et al. [39]	5	2–18	Существенное снижение у 4
1980	Saadjan et al. [40]	7	10–36	Существенное снижение у 5

12 лет наблюдения. Имплантируемая система, носящая название CSNS (carotid sinus nerve stimulation), использовавшаяся до 80-х годов имела ряд недостатков, основными из которых была низкая емкость батареи, требующая частой реимплантации, а также технические проблемы с электродами, вызывающие стимуляцию мышц и нервов, а также повреждение самого синуса при их имплантации.

В итоге ряд побочных эффектов и техническое несовершенство предложенных устройств быстро привели к потере интереса к данной методике по мере совершенствования лекарственных подходов к снижению АД.

### Современная технология стимуляции каротидных барорецепторов

Реализация принципа стимулирования барорецепторов каротидной зоны с целью лечения резистентной АГ на современном этапе представляет собой устройство Rheos (CVRx, Maple Grove, Minn), которое осуществляет стимуляцию рецепторов по принципу хронической активации эфферентного звена барорефлекса. Совокупность методик лечения различных патологических состояний при помощи данной технологии получила название в литературе Baroreflex Activation Therapy (BAT) [22–24]. Помимо резистентной АГ данная технология активно изучается при хронической сердечной недостаточности, патологии почек и др.

Устройство состоит из генератора импульсов, электродов, имплантируемых периваскулярно в каротидные синусы, и программатора. Имплантация устройства осуществляется аналогично имплантации искусственных водителей ритма под стандартной анестезией. Процедура предполагает наличие опытной команды, включающей хирурга, анестезиолога и специалиста в области АГ.

В данной системе были обеспечены важные технические преимущества, которые определили хорошую эффективность, техническую простоту и отсутствие побочных эффектов лечения. Во-первых, импланта-

ция стимулирующих электродов в периваскулярное пространство исключает повреждение нервной дуги при вмешательстве на каротидном синусе, исключает сопутствующую активации каротидных хеморецепторов, которая может вызывать нежелательную активацию симпатической нервной системы. Подобная имплантация возможна при стандартных инвазивных процедурах на сонных артериях и не требует специальной подготовки. Генератор импульсов имплантируется подкожно, поскольку имеет миниатюрную конфигурацию подобно стандартным кардиостимуляторам. Для его программирования используются программаторы также аналогичные работающими со стандартными искусственными водителями ритма, что обеспечивает полный контроль параметров стимуляции (амплитуда, частота, продолжительность) и возможность изменять параметры стимуляции в течение дня. Наконец, современные технологии изготовления электродов не дают проблем, связанных с побочными эффектами стимуляции, а именно стимуляции мышц, болевые ощущения и т.д. Специальная форма электродов в виде перчатки

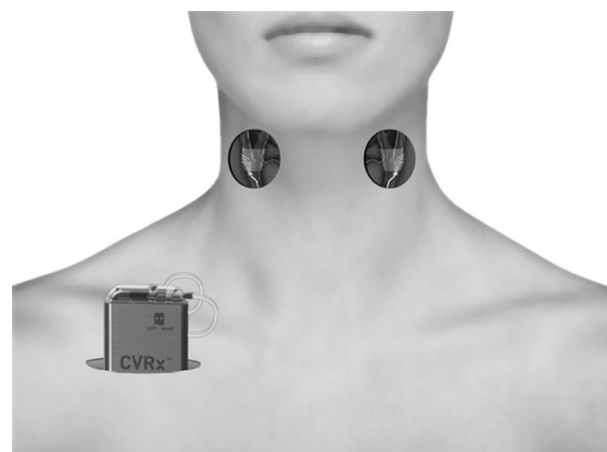


Рис. 1. Схема имплантации Rheos

и техника имплантации с расположением петель электродов по окружности позволяет избежать негативных последствий и селективно стимулировать лишь барорецепторы.

Большие преимущества обеспечиваются также программным обеспечением, которое может задавать 4 различных варианта стимуляции в течение суток. Так, например, доза стимуляции может быть запрограммирована более высокой в утренние часы, если у пациента имеется утренний подъем АД и уменьшаться ночью, при сохранном циркадном ритме АД.

Экспериментальные исследования данного устройства были чрезвычайно успешны и последовательно показали эффективность в снижении АД у собак с нормальным АД [25] и при АГ, ассоциированной с ожирением. Однако при АГ, вызываемой введением ангиотензина II эффекты были значительными, что может свидетельствовать о том, что значимая активация РАС препятствует реализации нормотензивного действия подавления СНС. Эти данные навели исследователей на мысль о необходимости параллельного назначения блокаторов РАС при применении данной технологии, что до сих пор еще не тестировалось в клинических исследованиях.

Чрезвычайно интересные данные получены при сочетанном использовании этого подхода до и после денервации почек [26]. Проведение симпатической денервации почки никак не сказывалось на гипотензивном эффекте стимуляции барорефлекса. Это дает основания предполагать, что почечное звено регуляции АД не имеет существенного значения в реализации барорефлекторной регуляции. Во всех экспериментальных работах было показано снижение уровня норадреналина на фоне лечения.

Первые данные об эффективности использования данного подхода у людей были продемонстрированы при сочетанных операциях на сонных артериях. Целый ряд публикаций исследований, выполненных на небольших группах пациентов, создали основу для планирования большого клинического исследования. В 2003, 11 пациентов с нормальным АД было включено в исследование Baroreflex Activation System Study (BRASS) [27]. Каротидные барорецепторы стимулировались под местной анестезией в течении 1-минутных интервалов. Среднее снижение АД составило со 144 до 131 мм рт. ст. сразу после стимуляции.

Первое крупное исследование на больных с АГ получило название Device based therapy of hypertension (DEBuT-HT). Оно включало 45 больных с РАГ, для которых было показано значимое снижение АД с самого начала лечения до 4 лет наблюдения [28]. Относительно недавно были опубликованы данные отдаленных результатов DEBuT-HT, которые оценивали результаты такого лечения через 4 года наблюдения, и было показано снижение АД на фоне хронической работы Rheos на 53 мм рт. ст. (со 193 до 140 мм рт. ст.). Важно, что значимое снижение АД наблюдалось каждый последующий год наблюдения с максимальным эффектом в конце 4 года. Большинство больных даже достигли целевого уровня АД, а некоторым удалось уменьшить число принимаемых препаратов. В среднем число препаратов по группе уменьшилось с 5 в начале исследования до 3, 4 через 4 года.

Более того, активация барорефлекса обеспечила улучшение переносимости нагрузок и уменьшение выраженности гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ). Доля больных с ГЛЖ сократилась за 12 месяцев с 85 до 43%. Более того, отмечено улучшение диастолической функции ЛЖ и уменьшение размеров левого предсердия, а также изменения геометрии ЛЖ с увеличением доли больных с нормальной геометрией против концентрической ГЛЖ. Не было также отмечено каких-либо признаков повреждения сонных артерий или формирования их стеноза [29]. В одном из исследований было показано уменьшение жесткости сосудистой стенки на фоне ВАТ терапии [30]. Показана безопасность сочетанного применения с кардиостимуляторами. Доказана также безопасность процедуры в отношении сохранности функции почек, в том числе при длительном наблюдении.

Механизмы реализации эффекта также многообразны, лишь часть из них изучена, в том числе на человеке. Так, аналогично экспериментальным моделям, стимуляция барорефлекса уменьшала активность СНС, в том числе по данным микронейрографии [31] и анализе вариабельности сердечного ритма [31–33]. Отключение стимулятора приводит к резкому повышению симпатической активности, а возобновление его работы к очередному снижению [31]. Длительное лечение приводило к уменьшению низкочастотного компонента спектра ВСП (симпатический компонент) и повышению высокочастотного (вагусная активность) [33]. Динамика симпатовагального индекса четко коррелировала со степенью снижения АД.

В США было включено 16 больных в исследование US Feasibility Study, с таким же дизайном как DEBuT-HT, которое продемонстрировало аналогичные результаты.

Сегодня применение искусственной стимуляции барорефлекса имеет большую доказательную базу, в том числе, с применением двойного слепого метода. Это было реализовано в исследовании PIVOTAL которое завершило наблюдение за пациентами лишь в 2011 году. Помимо вводного периода открытой терапии исследование сопровождалось двойным слепым периодом, в котором у группы плацебо имплантированный стимулятор был отключен в отличие от сохраняющейся стимуляции в основной группе. Всего в исследование было включено 322 пациента. В группе активной терапии было отмечено не только снижение АД, но и уменьшение частоты гипертонических кризов на 43%; и почти 40% снижение риска осложнений за 6 месяцев наблюдения. Это исследование сегодня является единственным по применению новых технологий в лечении АГ с доказанным влиянием на жесткие конечные точки.

Что касается осложнений, то они наблюдаются при имплантации данного устройства редко, но чаще чем при денервации почечных артерий. К типичным осложнениям относятся повреждения нервов (9%), хирургические осложнения и раневая инфекция (2–5%), пульмонологические осложнения (2%). Описано развитие отека Квинке в ходе выполнения процедуры (введение контраста), несколько случаев нагноения ложа стимулятора.

Особое внимание исследователи уделяли оценке динамики состояния сонных артерий в отдаленном периоде. С этой целью было организовано динамическое дуплекс-

сное сканирование сонных артерий через 3 и 12 месяцев лечения у 40 пациентов. У 83% пациентов не наблюдалось никакой динамики состояния сонных артерий, у 7% увеличилась степень стеноза, у 10% – уменьшилась. Никому не потребовалось вмешательства по поводу стеноза артерий.

Еще одним важным аспектом является возможность изменения адаптивных реакций вегетативной нервной системы, в частности, ортостатической устойчивости. С целью оценки этого эффекта пациенты обследовались на предмет ортостатической толерантности. Среди 61 пациента ни у одного не наблюдалось ортостатической гипотонии при незначительном нарастании ЧСС в ортостазе [30].

### Заключение

Таким образом, активация каротидного барорефлекса приводит к снижению симпатической активности и уровня АД у пациентов с резистентной АГ. Имеющиеся в настоящее время экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о высокой эффективности данного метода и относительной безопасности в лечении резистентной АГ. Однако широкое внедрение технологии требует дальнейших исследований с анализом отдаленных последствий.

В настоящее время продолжается совершенствование технических систем для осуществления каротидной стимуляции. Так, на смену Rheos компанией CVRX внедряется система Barostim neo, которая работает по принципу односторонней стимуляции с применением электродов размеров всего 1 мм и меньший размер самого имплантируемого генератора при большей емкости его батареи. В настоящее время проведено первое открытое исследование эффективности данного устройства в ходе открытого многоцентрового исследования, в которое включено 40 пациентов из 10 центров. В этом исследовании было зафиксировано всего два осложнения процедуры (одна гематома ложа стимулятора и один случай раневой инфекции). При этом эффективность по первым 12 пациентам в плане снижения АД была сопоставима с данными исследования Feasibility и Pivotal (данные с официального сайта компании CVRX). Хорошие результаты пилотного исследования послужили основой для начала более крупного рандомизированного исследования, в котором пациенты с резистентной АГ рандомизировались 1 : 1 на группы Barostim и только медикаментозной терапии (данные еще не опубликованы).

### Список литературы

1. Конради А.О., Емельянов И.В. Симпатическая денервация почки – инновация в лечении резистентной артериальной гипертензии // Бюллетень Федерального центра сердца, крови и эндокринологии. – 2011. – № 4 (9). – С. 48–52.
2. Esler M. The sympathetic system and hypertension// American Journal of Hypertension. – 2000. – 13(6). – P. 99–105.
3. Epstein M. Resistant hypertension: prevalence and evolving concepts// Journal of Clinical Hypertension. – 2007. – 9 (1). – P. 2–6.
4. Osborn J. W. et al. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. – 2005. – P. 846–855.

5. Cowley A.W., Jr., Liard J.F., Guyton A.C. Role of baroreceptor reflex in daily control of arterial blood pressure and other variables in dogs. Circulation Research. 1973. – 32 (5). – P. 564–576.
6. Doumas M., Douma S. Interventional management of resistant hypertension// The Lancet. – 2009. – 373 (9671). – P. 1228–1230.
7. Bilgutay A.M., Lillehei C.W. Surgical treatment of hypertension with reference to baropacing// Am J Cardiol. – 1966. – 17. – P. 663–667.
8. Griffith L.S., Schwartz S.I. Reversal of renal hypertension by electrical stimulation of the carotid sinus nerve. Surgery. – 1964. – 56. – P. 232–239.
9. Neistadt A., Schwartz S.I. Effects of electrical stimulation of the carotid sinus nerve in reversal of experimentally induced hypertension// Surgery. – 1967. – 61. – P. 923–931.
10. Thrasher T.N. Effects of chronic baroreceptor unloading on blood pressure in the dog // American Journal of Physiology. – 2005. – P. 863–871.
11. Chapleau M.W., Hajduczuk G., Abboud F.M. Mechanisms of resetting of arterial baroreceptors: an overview// American Journal of the Medical Sciences. – 1988. – 295 (4). – P. 327–334.
12. Parsonnet V., Rothfeld E.L., Raman K.V., Myers G.H. Electrical stimulation of the carotid sinus nerve// Surg Clin North Am. – 1969. – 49. – P. 589–596.
13. Rothfeld E.L., Parsonnet V., Raman K.V. et al. The effect of carotid sinus nerve stimulation on cardiovascular dynamics in man // Angiology. – 1969. – 20. – P. 213–218.
14. Brest A.N. Carotid sinus nerve stimulation // Am J Cardiol. – 1970. – 26. – P. 328–329.
15. Carlsten A., Folkow B., Grimby G. et al. Cardiovascular effects of direct stimulation of the carotid sinus nerve in man // Acta Physiol Scand. – 1958. – 44. – P. 138–145.
16. Bilgutay A.M., Lillehei C.W. Treatment of hypertension with an implantable electronic device // JAMA. – 1965. – 191. – P. 649–653.
17. Schwartz S., Griffith L., Neistadt A., Hagfors N. Chronic carotid sinus nerve stimulation in the treatment of essential hypertension // Am. J Surg. – 1967. – 114. – P. 5–15.
18. Tuckman J., Reich T., Goodman B. et al. Effects of radio frequency carotid sinus nerve stimulators in patients with severe hypertension [abstract]. – Circulation 1966, 33 (Suppl III). – III. – P. 231.
19. Khatiri I.M., Cohn J.N. Cardiac and peripheral vascular effects of carotid sinus nerve stimulation in hypertension in man // Clin Res. – 1968. – 16. – P. 235.
20. Torresani J., Chevalier-Cholat A.M., Heuillet G. et al. Stimulation du nerf du sinus carotidien et hypertension artérielle. Acta Chir Belg. – 1970. – 69. – P. 33–41.
21. Brest A.N., Wiener L., Bachrach B. Bilateral carotid sinus nerve stimulation in the treatment of hypertension // Am J Cardiol. – 1972. – 29. – P. 821–825.
22. Braunwald E., Epstein S.E., Glick G. et al. Relief of angina pectoris by electrical stimulation of the carotid-sinus nerves // N Engl J Med. – 1967. – P. 1278–1283.
23. Grassi G. Sympathetic deactivation as a goal of nonpharmacologic and pharmacologic antihypertensive treatment: rationale and options// Curr Hypertens Rep. – 2003. – 5. – P. 277–280.
24. Scheffers I., Schmidli J., Kroon A.A. et al. Sustained blood pressure reduction by baroreflex hypertension therapy with a chronically implanted system: 2-year data from the Rheos DEBUT-HT study in patients with resistant hypertension// Journal of Hypertension. – 2008. – 26 (supplement 1). – P. 19.
25. Peters T.K., Koralewski H.E., Zerbst E. The principle of electrical carotid sinus nerve stimulation: a nerve pacemaker system for angina pectoris and hypertension therapy // Ann Biomed Eng. – 1980. – 8. – P. 445–458.



26. Lohmeier T.E., Irwin E.D., Rossing M.A. et al. Prolonged activation of the baroreflex produces sustained hypotension // *Hypertension*. – 2004. – 43. – P. 306–311.
27. Schmidli J., Savolainen H., Eckstein F., et al. Acute device-based blood pressure reduction: electrical activation of the carotid baroreflex in patients undergoing elective carotid surgery // *Vascular*. – 2007. – 15. – P. 63–69.
28. Scheffers I.J., Kroon A.A., Tordoir J.H., Leeuw P.W. Rheos Baroreflex Hypertension Therapy System to treat resistant hypertension // *Expert Rev Med Devices*. – 2008. – 5. – P. 33–39.
29. Sanchez L.A., Illig K., Levy M. et al. Implantable carotid sinus stimulator for the treatment of resistant hypertension: local effects on carotid artery morphology // *Annals of Vascular Surgery*. – 2010. – 24 (2). – P. 178–184.
30. Lovett E.G., Shaefer J., Kaifman C.L. Chronic activation by the Pheos system: an overview of results from European and North American feasibility studies // *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2009. – 2009. – P. 4626.
31. Lohmeier T.E., Dwyer T.M., Hildebrandt D.A., et al. Influence of prolonged baroreflex activation on arterial pressure in angiotensin hypertension // *Hypertension*. – 2005. – 46 (5). – P. 1194–1200.
32. Lohmeier T.E., Dwyer T.M., Irwin E.D., Rossing M.A., Kieval R.S. Prolonged activation of the baroreflex abolishes obesity-induced hypertension // *Hypertension*. – 2007. – 49 (6). – P. 1307–1314.
33. Lohmeier T.E., Lohmeier J.R., Haque A., Hildebrandt D.A. Baroreflexes prevent neurally induced sodium retention in angiotensin hypertension // *American Journal of Physiology*. – 2000. – 279 (4). – P. 1437–1448.
34. Schwartz S.I., Griffith L.S., Neistadt A., Hagfors N. Chronic carotid sinus nerve stimulation in the treatment of essential hypertension // *Am J Surg*. – 1967. – P. 5–15.
35. Schwartz S.I. Clinical applications of carotid sinus nerve stimulation // *Cardiovascular Clinic*. 1969. – 1 (supplement 3). – P. 208–222.
36. Warembourg H., Soots G., Pauchant M, et al. Le traitement de l'hypertension artérielle grave par la stimulation bilatérale du nerf du sinus carotidien. A propos de trois observations // *Lille Med*. – 1969. – 14. – P. 383–392.
37. Kaufmann H., Piwnica A., Larens P. et al. Traitement d'un cas d'hypertension artérielle par implantation d'un stimulateur sinu-carotidien // *Presse Med*. – 1970. – 78. – P. 35–36.
38. Ernst C.B., Hansson L., Hunyor S.N., Julius S. Stimulering av sinusnerverna med implanterad baropacer vid terapieresistent hypertension // *Lakartidningen*. – 1973. – 70. – P. 1166–1168.
39. Wagner J., Wilbrandt R., Kreutzberg B., Olnhoff U. Carotis-sinusnervenstimulation zur beeinflussung maligner hypertoniien // *Verh Dtsch Ges Inn Med*. – 1973. – 79. – P. 777–781.
40. Saadjian A., Torresani J., Puddu P.E. Clinical interest of carotid sinus nerve stimulation in man // *G Ital Cardiol*. – 1980. – P. 1578–1582.

## ВНЕЗАПНАЯ СЕРДЕЧНАЯ СМЕРТЬ ПРИ СИСТЕМНЫХ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

*А.Н. Баженов, О.П. Баженова*

*Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия*

**Баженов Александр Николаевич** – доктор медицинских наук, заведующий научным отделом, ведущий научный сотрудник НИЛ ревматологии ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ; **Баженова Ольга Петровна** – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научного отдела ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ.

**Контактная информация:** Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова, каб. 112, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. Тел.: (812) 702-37-87, факс: (812) 702-37-87, e-mail: bazhenov@almazovcentre.ru (Баженов Александр Николаевич).

### Резюме.

Обсуждается несколько возможных причин и их взаимосвязей, приводящих к увеличению риска кардиоваскулярных катастроф, в том числе внезапной сердечной смерти, на фоне ускоренного атеросклеротического поражения сосудов при системном ревматическом заболевании. Пациенты с ревматическим заболеванием представляют собой группу высокого риска в отношении развития атеросклероза и связанных с ним осложнений, в том числе внезапной сердечной смерти, что требует проведения профилактики атеросклеротического поражения сосудов, тщательного мониторинга состояния сердечно-сосудистой системы, а также контроля активности аутоиммунного воспалительного процесса, коррекции модифицируемых факторов риска, выработки тактики активной (агрессивной) терапии данных пациентов.

**Ключевые слова:** внезапная сердечная смерть, ревматическое заболевание, сердечно-сосудистый риск, атеросклероз.

### Аббревиатуры:

ВСС – внезапная сердечная смерть

РЗ – системное ревматическое заболевание

ССО – сердечно-сосудистое осложнение

ИМ – инфаркт миокарда

РА – ревматоидный артрит

СКВ – системная красная волчанка

ССД – системная склеродермия

ФР – фактор риска

МС – метаболический синдром

БПВП – базисный противовоспалительный препарат

ГКС – глюкокортикостероид

## SUDDEN CARDIAC DEATH IN SYSTEMIC RHEUMATIC DISEASES

*A.N. Bazhenov, O.P. Bazhenova*

*Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, St. – Petersburg, Russia*

**Corresponding author:** Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, St Petersburg, Russia, 2 Akkuratova str., Saint- Petersburg, 197341. Phone: (812) 702-37-87, Fax: (812) 702-37-87, E-mail: bazhenov@almazovcentre.ru (Alexandr N. Bazhenov – MD? Leading Researcher Laboratory of the rheumatology of the Institute of Hematology of Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre).

### Abstract.

Discusses several possible causes and their relationships that lead to increased risk of cardiovascular events including sudden cardiac death, in the face of accelerated atherosclerotic lesions of Rheumatoid disease of vascular system. Patients with rheumatic disease constitute a group at high risk for the development of atherosclerosis and its complications, including sudden cardiac death, which requires the prevention of atherosclerotic lesions of vessels, careful monitoring of the cardiovascular system, as well as monitoring activity of autoimmune inflammatory process, correct modifiable risk factors and developing tactics of active (aggressive) therapy patient data.

**Key words:** sudden cardiac death, rheumatic disease, cardiovascular risk, arteriosclerosis.

*Статья поступила в редакцию: 03.03.2012, принята к печати 18.03.2012.*

**Введение.** Сердечно-сосудистые катастрофы (инфаркт миокарда – ИМ, инсульт, внезапная сердечная смерть – ВСС) – одна из основных причин летальности при системных ревматических заболеваниях (РЗ), обусловленная ранним развитием и быстрым прогрессированием атеросклеротического поражения сердечно-сосудистой системы на фоне хронического воспалительного процесса [1–8].

Развитие атеросклероза и сердечно-сосудистых осложнений (ССО) при аутоиммунных заболеваниях определяется не только классическими факторами риска, но и иммуновоспалительными патогенетическими механизмами этих заболеваний [9]. Риск развития атеросклероза при ревматоидном артрите (РА) и системной красной волчанке (СКВ) остается высоким даже при исключении традиционных факторов риска (ФР). Это позволяет предположить, что факторы, обусловленные хроническим аутоиммунным воспалением, вносят свой вклад в ускоренное развитие атеросклероза [10–13].

**Обзор литературы.** Воспаление, с одной стороны, играет существенную роль в «дестабилизации» атеросклеротической бляшки и последующих атеротромботических осложнениях, с другой – усугубляет выраженность традиционных ФР [14]. Кроме того, атеросклеротические поражения при РЗ более подвержены разрыву, чем при обычных атеросклеротических поражениях. Хроническое воспаление играет важную роль и создает условие для разрыва атеросклеротических поражений [15], может повышать риск ВСС.

По сравнению со здоровыми лицами у больных РА и СКВ наблюдается увеличение концентрации маркеров гиперкоагуляции (фибриногена, тканевого активатора пламиногена, ингибитора тканевого активатора пламиногена типа 1, Д-димера и фактора фон Виллебранда), которые по данным эпидемиологических исследований ассоциируются с повышенным риском кардиоваскулярных осложнений [16, 17]. Ряд исследований [18–20] убедительно доказали, что ведущей причиной снижения продолжительности жизни при РЗ являются кардиоваскулярные осложнения, в том числе ВСС, связанные с тяжелым атеросклеротическим поражением сосудов, сопровождающимся ишемической болезнью сердца, и тромбозами.

Уровни сердечно-сосудистой заболеваемости и ВСС у больных РЗ существенно выше, чем в общей популяции [21], а продолжительность их жизни ниже на 5–10 лет [17]. Причем есть мнение, что традиционные кардиоваскулярные ФР не оказывают существенного влияния на этот показатель [22], так, например, у половины пациентов РА кардиоваскулярные осложнения развиваются в отсутствие «классических» ФР атеросклероза [23]. Согласно современным взглядам атеросклероз сосудов и аутоиммунные васкулиты при РЗ приводят к сходному поражению сосудистой стенки в виде воспаления, тромбоза, некроза и последующих склеротических изменений [24–26]. Считают, что основное значение имеет быстро прогрессирующий атеросклероз и атеротромбоз обусловленный особенностями течения самих РЗ [23].

В то же время в многочисленных исследованиях подчеркивается важная роль классических ФР в развитии атеросклероза у пациентов с РЗ. Доказано, что детерми-

нантами атеросклеротической бляшки и утолщения комплекса интима-медиа по данным ультразвукового исследования сонных артерий больных РА, СКВ и системной склеродермии (ССД) являются возраст, пол, курение, дислипидемия, артериальная гипертензия, инсулинорезистентность, избыточный вес, малоподвижный образ жизни, отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям [16, 27–29].

Сравнительно недавно была выявлена взаимосвязь активности воспаления и выраженности атеросклероза с наличием метаболического синдрома (МС), в том числе это оказалось справедливо и для РЗ [30, 31]. При СКВ мс встречается в 3 раза, при РА – в 2 раза чаще, чем в общей популяции [14]. У больных СКВ также была выше и частота отдельных компонентов МС: АГ, гипертриглицеридемия и гипоальбуминемия – по сравнению с лицами без РЗ. Была выявлена ассоциация МС с субклиническими проявлениями атеросклероза и маркерами воспаления [32].

В последние годы объектом интенсивных исследований являются иммунологические маркеры атеросклероза, в том числе белки острой фазы воспаления (С-реактивный белок, сывороточный амилоидный белок А), показатели активации иммунитета (провоспалительные цитокины, их растворимые рецепторы, неоптерин) и дисфункции эндотелия (клеточные молекулы адгезии, фактор Виллебранда и др.), органонеспецифичные аутоантитела (антитела к фосфолипидам, окисленному липопротеину низкой плотности, антилипопротеиновой липазе) и иммунные комплексы [8, 33–35]. В то же время выявлены существенные различия во влиянии традиционных ФР, особенностей течения воспалительного процесса, эпигенетических механизмов иммунной регуляции в зависимости от основного РЗ [36, 37]. Так многие из иммунологических маркеров атеросклероза, с одной стороны, являются «предикторами» кардиоваскулярных катастроф в популяции, а их уровень коррелирует с развитием АГ, резистентности к инсулину и другими классическими кардиоваскулярными ФР [35, 38], а с другой – отражают хронический воспалительный процесс со всеми нозологическими особенностями течения конкретного РЗ.

Внезапная сердечная смерть вследствие фатальной аритмии является частой у больных СКВ и РА. Анализ предикторов риска ВСС выявляет связь со степенью вегетативной дисфункции [39]. Всесторонняя оценка состояния сердечно-сосудистой системы у 90 больных в исследовании случай-контроль, включавшем 52 (6 мужчин и женщин 46) больных СКВ, 38 (6 мужчин, 32 девушки с РА) и 41 (23 мужчин и 17 женщин) здоровых испытуемых [39] показала, что тяжелая вегетативная дисфункция более распространена при РА, хотя интервал QTc был более удлинён у больных СКВ. Оба заболевания были связаны со снижением вариабельности частоты сердечных сокращений, по сравнению с контролем, причем более выраженной у больных РА. У больных СКВ вегетативная дисфункция проявлялась преимущественно более высокой симпатической активностью, в то время как при РА было очевидно преобладание влияния вагуса. В целом, по данным исследователей [39], СКВ и РА ассоциировались с тяжелой вегетативной дисфунк-

цией и наличием значительного числа предикторов риска ВСС.

Известно [40], что нарушения ритма, проводимости и ВСС являются важными проявлениями сердечной патологии при РЗ. Причем нарушения проводимости при РЗ выявляются чаще, чем нарушения ритма. Так при РА отек атрио-вентрикулярного узла может привести к блокаде правой ножки Гиса у 35% больных, в то же время полная АВ блокада при РА редка [40].

При СКВ синусовая тахикардия, мерцательная аритмия и эктопические систолы предсердий – частые проявления сердечной аритмии, отражающие его поражение и риск ВСС. В некоторых случаях вовлечение сердца в патологический процесс может отражать только синусовая тахикардия. Васкулит мелких сосудов или активный миокардит с отеком предсердного или АВ узла при СКВ может привести к АВ блокаде первой степени у 34–70% больных [40]. При неонатальной волчанке у 3% новорожденных, у матерей которых имеются волчаночные антитела, развивается полная поперечная блокада проводящих путей сердца. Нарушения проводимости при СКВ могут регрессировать при эффективном контроле заболевания [40].

Основной причиной ВСС при РА является атеросклеротическая ишемическая болезнь сердца, приводящая к острому коронарному синдрому и желудочковым аритмиям [40], причем сам РА является независимым предиктором для заболевания коронарной артерией [41]. Однако трудно выделить последствия воспалительного процесса в сердечно-сосудистой системе при РА [42]. Считают, что патогенез ускоренного атеросклероза при РА, способствующего увеличению сердечно-сосудистой смертности, может быть связан и с такими традиционными ФР, как курение, гипертония, дислипидемия, ухудшение чувствительности к инсулину и менее традиционными ФР, таких как гипергомоцистеинемия, воспаление и эндотелиальная дисфункция [43]. Так увеличение концентрации СРБ и «атерогенный» профиль липидов выявляются у пациентов с РА до клинической манифестации заболевания [44].

Ведущей причиной снижения продолжительности жизни при РА являются кардиоваскулярные осложнения, связанные с атеросклеротическим поражением сосудов (ИМ, застойная сердечная недостаточность, ВСС) [45, 46]. При этом высокий риск ССО при РА регистрируется на 10 лет раньше, чем у лиц без ревматических заболеваний (РЗ). Увеличение риска ВСС у пациентов РА отмечено уже в дебюте заболевания и ассоциируется с тяжелой инвалидностью, экстраартикулярными (системными) проявлениями, а также активностью воспалительного процесса (стойкое увеличение СОЭ, С-реактивного белка и других маркеров воспаления) [10, 23], серопозитивностью и титром ревматоидного фактора [10, 22] и/или с гиперпродукцией антител к циклическому цитруллинированному пептиду [47–50]. Увеличение кардиоваскулярной заболеваемости и летальности имеет место не только у пациентов, длительно страдающих РЗ, но и в первые годы заболевания, например у женщин с РА, серопозитивных по РФ [51].

При проведении коронароангиографии у больных РА с большей частотой, чем в контрольной группе, выявля-

ется многососудистое атеросклеротическое поражение коронарных артерий [52]. У больных РА в 2 раза чаще, чем у больных без РА, развивается инфаркт миокарда и ВСС до развития клинических проявлений РА [47–50]. За 2 года до установления диагноза РА эти лица в 3 раза чаще госпитализируются по поводу острого коронарного синдрома, чем наблюдаемые в выборке из общей популяции [23]. Несмотря на то, что по данным патоморфологического исследования коронарных артерий больных РА, отмечен относительно низкий процент «критических» стенозов, выявляется высокая частота «ранимых» бляшек и более выраженные признаки воспаления сосудистой стенки [11]. Воспалительные клетки, инфильтрирующие бляшку, участвуют в процессах деградации экстрацеллюлярного матрикса путем фагоцитоза и секреции протеолитических ферментов (активаторы пламиногена, матричные металлопротеиназы), что может вызвать истончение фиброзного покрытия и явиться причиной разрыва атеросклеротической бляшки [53]. Установлено увеличение уровней матричных металлопротеиназ у больных РА по сравнению со здоровыми пациентами, что указывает на повышение риска нестабильности атеросклеротических бляшек у этих больных [16].

Метаанализ 17 проспективных исследований (n = 92 000) свидетельствует о повышении уровня сердечно-сосудистой смертности при РА на 60% по сравнению с общей популяцией, причем за последние 50 лет отсутствует тенденция к его снижению [54]. А у пациентов, страдающих «тяжелым» РА смертность такая же, как при трехсосудистом поражении коронарных артерий, лимфопролиферативных опухолях, инсульте и сахарном диабете 2 типа [55, 56]. Кроме того, проведенные недавно эпидемиологические исследования свидетельствуют о росте сердечно-сосудистой смертности больных с РА [57].

При СКВ также показано существенное увеличение риска сердечно-сосудистой летальности от 4 до 76% по данным разных авторов, что было особенно выражено у пациентов молодого и среднего возраста. Риск развития ИМ у больных СКВ в 5–9 раз выше, чем в общей популяции, а у женщин 35–44 лет – более чем в 50 раз [6, 14, 58]. По данным проспективных исследований, примерно у 10% пациентов с СКВ наблюдаются клинические проявления атеросклероза (стенокардия, инфаркт миокарда, поражение мозговых и периферических артерий), а при аутопсии атеросклероз выявляют более чем у половины пациентов [18]. Выявлялось также более распространенное и тяжелое поражение коронарных сосудов, чем в контрольной группе [59].

При системной склеродермии в течение последних нескольких десятилетий отмечают значительное увеличение уровня смертности от сердечно-сосудистой или цереброваскулярной патологии, что в настоящее время составляет 20–30% смертности при ССД [60]. Однако исследователи считают, что необходимо дальнейшее изучение различий между ССД и другими аутоиммунными РЗ в наличии и степени выраженности атеросклероза.

Наиболее частые нарушения сердечного ритма при ССД – преждевременные сокращения желудочков, часто как мономорфные, одиночные, так реже в виде бигеми-

нии, тригеминии или парных сокращений. Преходящие фибрилляции предсердий, трепетание или пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия описаны у 20–30% больных ССД [40]. Пароксизмальная желудочковая тахикардия была описана в 7–13% при РЗ, в то время как при ССД выявляется у 5–21% пациентов. Нарушения проводимости при ССД обусловлены фиброзом синоатриального узла, проявляющегося нарушениями на ЭКГ, блокадой ветвей и пучков и случаются у 25–75% больных [40].

В отношении еще одного аутоиммунного заболевания – псориатического артрита в настоящее время также известно, что он ассоциируется с ускоренным атеросклерозом, частой сердечно-сосудистой патологией и ВСС [61].

Определенную роль в прогрессировании сердечно-сосудистой патологии и внезапной сердечной смерти может играть применяемая при РЗ базисная и симптоматическая лекарственная терапия. Обсуждаются кардиоваскулярные эффекты глюкокортикостероидов (ГКС), лечение которыми сохраняет свою актуальность при РЗ. У пациентов с РА прием ГКС ассоциируется с нежелательными кардиоваскулярными и цереброваскулярными исходами, развитием сердечной недостаточности и увеличением риска острого коронарного синдрома. Известно, что глюкокортикостероидная терапия приводит к накоплению традиционных кардиоваскулярных факторов риска, таких как нарушение метаболизма глюкозы и инсулина, повышение артериального давления, увеличение массы тела [62–64].

В то же время имеются данные о том, что лечение ГКС в сочетании с базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) у пациентов с РА приводит к нормализации нарушенного соотношения ХС/ХС ЛПВП («атерогенный» индекс), параллельно со снижением активности РА [65], то есть оказывает «антиатерогенный» эффект. В этом контексте представляют интерес материалы 18-летнего проспективного наблюдения за 1240 пациентами с РА, в котором было показано, что лечение метотрексатом («золотой стандарт» применяемых в настоящее время БПВП) ассоциируется со снижением общей (на 60%) и кардиоваскулярной (на 70%) смертности [66], несмотря на способность препарата индуцировать гипергомоцистеинемию.

Представляют интерес сосудистые эффекты инфликсимаба (моноклональные антитела к ФНО-α) в лечении РА – наблюдается снижение риска первого кардиоваскулярного осложнения [67, 68]. Лечение инфликсимабом приводит к нормализации эндотелий-зависимой вазодилатации, что коррелирует со снижением воспалительной активности болезни [69], снижению резистентности к инсулину у пациентов с РА и анкилозирующим спондилитом [70], что может приводить к снижению риска кардиоваскулярной летальности [71]. В то же время у пациентов РА с сердечной недостаточностью инфликсимаб может приводить к декомпенсации [72].

Высказывается мнение [73], что у пациентов с РА должна проводиться такая же «агрессивная» профилактика и лечение кардиоваскулярных осложнений, как и при других заболеваниях, увеличивающих риск кардиоваскулярной летальности (сахарный диабет 2 типа и

др.). Статины, как весьма эффективные патогенетически обоснованные лекарственные средства при прогрессирующем атеросклерозе особенно показаны у пациентов с РА, имеющих кардиоваскулярные ФР или осложнения атеросклеротического поражения сосудов [73].

В настоящее время медикаментозное снижение холестерина крови рекомендуют рассматривать в стандарте терапии больных СКВ, особенно тех, кто имеет риск ССО, что может уменьшить вероятность прогрессирования атеросклероза, ССО или инсульта у этих больных [74], а значит и риск ВСС.

**Обсуждение.** Сама тактика терапии сердечно-сосудистых заболеваний в настоящее время требует пересмотра с учетом особенностей их течения при РЗ и тяжестью возможных ССО [75]. В то же время требуется ускорение разработки и осуществления стратегий, основанных на анализе имеющихся фактических данных, на фоне глобальной эпидемии сердечно-сосудистых заболеваний и необходимости поддержания высокого уровня инноваций в период финансовых ограничений и экономических потрясений [76].

В настоящее время можно считать обоснованным строгий контроль активности РЗ. Главный принцип 10 рекомендаций по управлению кардиоваскулярным риском у больных РА, анкилозирующим спондилитом и псориатическим артритом European League Against Rheumatism (EULAR) заключается в оценке и контроле всех компонентов кардиоваскулярного риска, включая проведение консультаций по курению, физической активности, питанию, снижению массы тела и контролю за АД. В то же время есть сложности в выявлении компонентов кардиоваскулярного риска, так имеются сведения, что наиболее распространенные факторы риска подчас не документируются в медицинских отчетах у больных РЗ [77], и здесь также предстоит немалая работа.

**Заключение.** Можно заключить, что профилактика ССО у больных с аутоиммунной патологией представляет сложную задачу и требует взаимодействия между врачами разных специальностей, как на этапе диагностики, так и лечения. На основании рекомендаций Европейской антиревматической лиги и результатов собственных исследований крупнейших российских ревматологов уже существуют рекомендации [14, 78, 79] по мероприятиям для снижения риска развития ССО, а значит и ВСС, у больных РЗ. Считают [79–82], что основные этапы профилактики и лечения для снижения риска ССО у больных с аутоиммунной патологией требуют проведения таких же агрессивных мероприятий, как и при других заболеваниях с высоким кардиоваскулярным риском (СД типа 2, АГ), и заключаются в оценке суммарного сердечно-сосудистого риска, мониторинге и коррекции традиционных ФР, эффективном и агрессивном контроле воспаления, рациональном использовании потенциально опасных препаратов, назначаемых для лечения РЗ (ГКС, нестероидные противовоспалительные препараты и т. д.).

Таким образом, в настоящее время в научной литературе обсуждается несколько возможных причин и их взаимосвязей, приводящих к увеличению риска кардиоваскулярных катастроф, в том числе ВСС, на фоне ускоренного атеросклеротического поражения сосудов при

РЗ [10, 12, 18, 47, 83–86]: 1) накопление классических кардиоваскулярных ФР; 2) общие иммуновоспалительные механизмы, лежащие в основе патогенеза РЗ и атеросклероза; 3) побочные эффекты лекарственной терапии (нестероидные противовоспалительные препараты, ГКС, БПВП); 4) недостаточное внимание к профилактике кардиоваскулярных осложнений при этих заболеваниях; 5) прогрессирование самого РЗ. Важно подчеркнуть, что пациенты с РЗ представляют собой группу высокого риска в отношении развития атеросклероза и связанных с ним осложнений, в том числе ВСС, а это диктует необходимость обязательного проведения профилактики атеросклеротического поражения сосудов у данной категории больных, тщательного мониторинга состояния сердечно-сосудистой системы и активности аутоиммунного воспалительного процесса, своевременного выявления и коррекции модифицируемых ФР, а также выработки тактики комплексной профилактики осложнений и активной (агрессивной) терапии данных пациентов.

### Список литературы

1. Sokka T, Abelson B, Pincus T. Mortality in rheumatoid arthritis: 2008 update // Clin Exp Rheumatol 2008; 26 (Suppl. 51): 35–61.
2. Gabriel S.E. Why do people with rheumatoid arthritis still die prematurely? // Ann Rheum Dis 2008; 67 (suppl. III): 30–34.
3. Avina-Zubieta J.A., Choi H.K., Sadatsafavi M. et al. Risk of Cardiovascular Mortality in Patients With Rheumatoid Arthritis: A Meta-Analysis of Observational Studies // Arthritis & Rheumatism. Arthr Care Res 2008; 59 (12): 1690–1697.
4. Bessant R., Hingorani A., Patel L. et al. Risk of coronary heart disease and stroke in a large British cohort of patients with systemic lupus erythematosus // Rheumatology (Oxford) 2004; 43: 924–929.
5. Fischer L.M., Schlienger R.G., Matter C. et al. Effect of rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus on the risk of first-time acute myocardial infarction // Am J Cardiol 2004; 93: 198–200.
6. Bjornadal L., Yin L., Granath F. et al. Cardiovascular disease a hazard despite improved prognosis in patients with systemic lupus erythematosus: results from a Swedish population based study 1964–95 // J Rheumatol 2004; 31: 713–719.
7. Wade N.S., Major A.S. The problem of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus: insights into a complex comorbidity // Thromb Haemost. 2011 Nov; 106 (5): 849–857.
8. Rodrigues C.E., Bonfó E., Carvalho J.F. Review on anti-lipoprotein lipase antibodies. Clin Chim Acta. 2010 Nov 11; 411 (21–22): 1603–1605.
9. Шилкина Н.П., Дряженкова И.В. Воспаление и артериальная гипертензия при ревматических заболеваниях // Клиническая медицина. – 2012. – № 1. – С. 13–16.
10. Maradit-Kremers H., Nicola P.J., Crowson C.S. et al. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study // Arthr Rheum 2005; 52: 722–732.
11. Aubry M.C., Maradit-Kremers H., Reinalda M.S. et al. Differences in atherosclerotic coronary heart disease between subjects with and without rheumatoid arthritis // J Rheumatol 2007; 34: 937–942.
12. Sattar N., McCarey D.W., Capell H. et al. Explaining how «high-grade» systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis // Circulation 2003; 108: 2957–2963.
13. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. N Engl J Med 1999; 340: 115–126.
14. Попкова Т.В., Новикова Д.С., Насонов Е.Л. Кардиоваскулярные факторы риска при ревматических заболеваниях: связь с воспалением // Consilium medicum ukraina. – 2011. – № 5 (<http://www.consilium-medicum.com.ua/issues/1/72/573/>).
15. Frostegard J. Cardiovascular co-morbidity in patients with rheumatic diseases // Arthritis Res Ther. 2011 Jun 30; 13 (3): 225.
16. de Leeuw K., Freire B., Smit A.J. et al. Traditional and non-traditional risk factors contribute to the development of accelerated atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus // Lupus. – 2006. – Vol. 15, № 10. – P. 675–682.
17. Hurlimann D., Enseleit F., Ruschitzka F. Rheumatoid arthritis, inflammation, and atherosclerosis // Rheumatol. – 2004. – Vol. 29, № 8. – P. 760–768.
18. Насонов Е.Л. Проблема атеротромбоза в ревматологии // Вестн. РАМН. – 2003. – № 7. – С. 6–10.
19. McMahon M., Hahn B.H. Atherosclerosis and systemic lupus erythematosus-mechanistic basis of the association // Curr Opin Immunol. 2007. – Vol. 19, № 6. – P. 633–639.
20. Inoue H., Kinoshita K., Sugiyama M., Funauchi M., Hanagama M., Nata M. Sudden death from ischaemic heart disease in a female patient with Sjögren syndrome: a case report // Med Sci Law. 2008 Jul; 48 (3): 261–265.
21. Grover S., Sinha R.P., Singh U. et al. Subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis in India // J Rheumatol. – 2006. – Vol. 33, № 2. – P. 201–203.
22. Del Rincon I.D., Williams K., Stern M.P. et al. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors // Arthritis Rheum – 2001. – № 44. – P. 2737–2745.
23. Maradit-Kremers H., Crowson C.S., Nicola P.J. et al. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study // Arthritis Rheum. – 2005. – Vol. 52, № 2. – P. 402–411.
24. Shilkina N.P. [Rheumatic diseases and atherosclerosis: a role of rheological and microcirculatory impairments]. [Article in Russian] // Angiol Sosud Khir. 2010; 16 (2): 23–29.
25. Pereira I.A., Borba E.F. The role of inflammation, humoral and cell mediated autoimmunity in the pathogenesis of atherosclerosis // Swiss Med Wkly. 2008 Sep 20; 138 (37–38): 534–539.
26. Ozgen M., Koca S.S., Aksoy K. et al. Visfatin levels and intima-media thicknesses in rheumatic diseases // Clin Rheumatol. 2011 Jun; 30 (6): 757–763.
27. Dessein P.H., Joffe B.I., Singh S. Biomarkers of endothelial dysfunction, cardiovascular risk factors and atherosclerosis in rheumatoid arthritis // Arthritis Res Ther. – 2005. – Vol. 7, № 3. – P. 634–643.
28. Frostegard J. SLE atherosclerosis and cardiovascular disease // J Intern Med. – 2005. – Vol. 257, № 6. – P. 485–495.
29. Maksimowicz-McKinnon K., Magder L.S., Petri M. Predictors of carotid atherosclerosis in systemic lupus erythematosus // J Rheumatol. – 2006. – Vol. 33, № 12. – P. 2458–2463.
30. Sidiropoulos P.I., Karvounaris S.A., Boumpas D.T. Metabolic syndrome in rheumatic diseases: epidemiology, pathophysiology, and clinical implications // Arthritis Res Ther. 2008; 10 (3): 207.
31. Santos M.J., Fonseca J.E. Metabolic syndrome, inflammation and atherosclerosis – the role of adipokines in health and in systemic inflammatory rheumatic diseases // Acta Reumatol Port. 2009 Oct-Dec; 34 (4): 590–598.
32. Попкова Т.В., Новикова Д.С., Герасимова Е.В. и др. Метаболический синдром у больных системной красной волчанкой // Науч.-практич. ревматол. 2008; 4: 14–20.
33. Насонов Е.Л. Иммунологические маркеры атеросклероза. Терапевт. Архив 2002; 5: 80–85.
34. Szmitko P.E., Wang C.H., Weisel R.D. et al. New markers of inflammation and endothelial cell activation, part I // Circulation 2003; 108: 1917–1923.

35. Szmítok P.E., Wang C.H., Weisel R.D. et al. New markers of inflammation and endothelial cell activation, part II // *Circulation* 2003; 108; 2041–2048.
36. Lypéz-Pedreña C., Pürez-Sónchez C., Ramos-Casals M. et al. Cardiovascular risk in systemic autoimmune diseases: epigenetic mechanisms of immune regulatory functions // *Clin Dev Immunol*. 2012; 974648. (Epub. 2011, Sep. 14).
37. Soltész P., Kerekes G., Dür H., Szécs G. et al. Comparative assessment of vascular function in autoimmune rheumatic diseases: considerations of prevention and treatment // *Autoimmun Rev*. 2011 May; 10 (7): 416–425.
38. Насонов Е.Л. Иммунологические маркеры атеросклероза. В кн: Антифосфолипидный синдром. – М.: Литтера, 2004. – С. 278–298.
39. Milovanović B., Stojanović L., Miličević N. et al. Cardiac autonomic dysfunction in patients with systemic lupus, rheumatoid arthritis and sudden death risk // *Srp Arh Celok Lek*. 2010 Jan-Feb; 138 (1-2): 26–32.
40. Seferović P.M., Ristić A.D., Maksimović R. et al. Cardiac arrhythmias and conduction disturbances in autoimmune rheumatic diseases // *Rheumatology (Oxford)*. 2006 Oct; 45 Suppl 4: iv39–42.
41. Hollan L., Mikkelsen K., Furre III. [Rheumatoid arthritis—a risk factor of ischemic heart disease]. [Article in Norwegian] // *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2005 Dec 1; 125 (23): 3259–3262.
42. Gerli R., Goodson N.J. Cardiovascular involvement in rheumatoid arthritis // *Lupus*. 2005; 14 (9): 679–682.
43. Boyer J.F., Cantagrel A., Constant A. Impact of traditional therapies and biologics on cardiovascular diseases in rheumatoid arthritis // *Curr Vasc Pharmacol*. 2008 Jul; 6 (3): 218–227.
44. Nielen M.J., van Halm V.P., Nurmohamed M.T. et al. Rheumatoid arthritis is preceded by a preclinical phase, characterized by increased C-reactive protein levels and a more atherogenic lipid profile // *Arthritis Rheum* 2003; 48: S344.
45. Van Dorum S., McColl G., Wicks I.P. Accelerated atherosclerosis. An extraarticular feature of rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum* 2002; 46: 862–875.
46. Kitis G.D., Erb N. Tackling ischemic heart disease in rheumatoid arthritis // *Rheumatology* 2003; 42: 607–613.
47. Goodson N. Coronary artery disease and rheumatoid arthritis // *Curr Opin Rheumatol* 2002; 14: 115–120.
48. Maradit Kremers H., Crowson C.S., Thorneau T.M. et al. High ten-year risk of cardiovascular disease in newly diagnosed rheumatoid arthritis patients. A population-based cohort study // *Arthr Rheum* 2008; 58; 8: 2268–2274.
49. Gonzalez-Gay M.A., Gonzalez-Juanatey C., Martin J. Rheumatoid arthritis: a disease associated with accelerated atherogenesis // *Semin Arthritis Rheum* 2005; 35: 8–17.
50. Gerli R., Bartoloni Bocci E., Sherer Y. et al. Association of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies with subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis // *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 724–735.
51. Goodson N.J., Wiles N.J., Lunt M. et al. Mortality in Early inflammatory polyarthritis. Cardiovascular mortality is increased in seropositive patients // *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2010–2019.
52. Warrington K.J., Kent P.D., Frye R.L. et al. Rheumatoid arthritis is an independent risk factor for multi-vessel coronary artery disease: a case control study // *Arthritis Res Ther*. – 2005. – № 7. – P. 984–991.
53. Насонов Е.Л. Циклооксигеназа 2 и кардиоваскулярная патология // *Сердце*. – 2004. – № 4. – С. 209–212.
54. Meune C., Touze E., Trinquart L. et al. Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies // *Rheumatology* 2009, doi: 10.1093/rheumatology/kep252.
55. Pincus T., Sokka T., Wolfe F. Premature mortality in patients with rheumatoid arthritis: evolving concepts // *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1234–1236.
56. van Halm, Peters V.P., Voskuyl M.J. et al. Rheumatoid arthritis versus type 2 diabetes as a risk factor for cardiovascular disease: a cross-sectional study // *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1395–1400.
57. Martinez-Calatrava M.J., Largo R., Herrero-Beaumont G. Improvement of experimental accelerated atherosclerosis by chondroitin sulphate // *Osteoarthritis Cartilage*. 2010 Jun; 18 Suppl 1: S12–16.
58. Westerweel P.E., Remco K.M., Luyten A.C., Koomans H.A. et al. Premature Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Systemic Lupus Erythematosus // *Arthr Rheum* 2007; 56 (5): 51384–51396.
59. Abu-Shakra M., Urowitz M.B., Gladman D.D. et al. Mortality studies in systemic lupus erythematosus: results from a single center. I. Causes of death // *J Rheumatology* 1995; 22: 1259–1264.
60. Nussinovitch U., Shoenfeld Y. Atherosclerosis and macrovascular involvement in systemic sclerosis: myth or reality // *Autoimmun Rev*. 2011 Mar; 10 (5): 259–266.
61. Ramonda R., Lo Nigro A., Modesti V. et al. Atherosclerosis in psoriatic arthritis // *Autoimmun Rev*. 2011 Oct; 10 (12): 773–778.
62. Bruce I.N. «Not only... but also»: factors that contribute to accelerated atherosclerosis and premature coronary heart disease in systemic lupus erythematosus // *Rheumatology (Oxford)*. – 2005. – Vol. 44. – № 12. – P. 1492–1502.
63. Dessein P.H., Norton G.R., Woodiwiss A.J. et al. Influence of nonclassical cardiovascular risk factors on the accuracy of predicting subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis // *Rheumatol*. – 2007. – Vol. 34, № 5. – P. 943–951.
64. Dessein P., Joffe B.I., Stanwix A.E. et al. Glucocorticoids and insulin sensitivity in rheumatoid arthritis // *J Rheumatol* 2004; 31: 867–874.
65. Boers M., Nurmohamed M.T., Doelman C.J.A., Lard L.R. et al. Influence glucocorticoids and disease activity on total and high density lipoprotein cholesterol in patients with rheumatoid arthritis // *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 842–845.
66. Choi K., Hernan M.A., Seeger J.D. et al. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis // *Lancet* 2002; 359: 1745–1750.
67. Насонов Е.Л. Применение инфликсимаба (моноклональные антитела к фактору некроза опухоли) в ревматологии: новые данные // *PMЖ* 2004; 20: 1123–1127.
68. Jacobsson L.T.N., Turesson C., Gulfe A. et al. Low incidence of first cardiovascular events in rheumatoid arthritis patients treated TNF-blockers // *Arthritis Rheum* 2003; 48: (Supl): S241.
69. Hurlimann D., Forster A., Noll G. et al. Antitumor necrosis factor- $\alpha$  treatment improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis // *Circulation* 2002; 106: 2184–2187.
70. Kiortsis D., Mavridis A.K., Vasakos S. et al. Effect of infliximab treatment on insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis // *Ann Rheum Dis*. 2005. May; 64 (5): 765–766.
71. Warrington K.J. Anti-tumor necrosis factor ? therapy in rheumatoid arthritis: hitting two birds with one stone? // *Arthritis Care&Res* 2004; 51: 309–310.
72. Khanna D., McMahon M., Furst D.E. Anti-tumor necrosis factor ? therapy and heart failure. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1040–1050.
73. Насонов Е.Л. Ревматоидный артрит – модель атеротромбоза // *PMЖ, Ревматология*. – 2005. – № 8. – С. 509–512.
74. Torres A., Askari A.D., Malemud C.J. Cardiovascular disease complications in systemic lupus erythematosus // *Biomark Med*. 2009 Jun; 3 (3): 239–252.
75. Баженов А.Н. Современное состояние проблемы диагностики и лечения артериальной гипертензии при ревматоидном артрите // *Артериальная гипертензия*. – 2010. – Т. 16, № 5. – С. 491–497.



76. *Lauer M.S.* Advancing cardiovascular research // *Chest*. 2012 Feb; 141 (2): 500–505.
77. *Keeling S.O., Teo M., Fung D.* Lack of cardiovascular risk assessment in inflammatory arthritis and systemic lupus erythematosus patients at a tertiary care center // *Clin Rheumatol*. 2011 Oct; 30 (10): 1311–1317.
78. *Peters M.J., Symmons P.M., McCarey D. et al.* EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis // *Ann Rheum Dis* 2009; doi: 10.1136/ard.2009.113696.
79. Ревматология: Клинические рекомендации / Под ред. акад. РАМН Е.Л. Насонова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 738 с.
80. *Atzeni F., Turiel M., Hollan I. et al.* Usefulness of cardiovascular biomarkers and cardiac imaging in systemic rheumatic diseases // *Autoimmun Rev*. 2010 Oct; 9 (12): 845–848.
81. *Symmons D.P., Gabriel S.E.* Epidemiology of CVD in rheumatic disease, with a focus on RA and SLE // *Nat Rev Rheumatol*. 2011 May 31; 7 (7): 399–408.
82. *Villa-Forte A., Mandell B.F.* [Cardiovascular disorders and rheumatic disease] // *Rev Esp Cardiol*. 2011 Sep; 64 (9): 809–17. [Article in Spanish]
83. Митьковская Н.П., Тябут Т.Д., Курак Т.А., Маслинская Л.Н. Кардиоваскулярный риск при ревматических заболеваниях. Белорусский государственный медицинский университет, Белорусская медицинская академия последипломного образования // Медицинский журнал ([http://www.bsmu.by/index.php?option=com\\_content&task=view&id=480&Itemid=52](http://www.bsmu.by/index.php?option=com_content&task=view&id=480&Itemid=52)).
84. Насонов Е.Л. Проблема атеротромбоза в ревматологии // *Вестник РАМН* 2003; 7: 6–10
85. *Manzi S., Wasko M.C.* Inflammation-mediated rheumatic disease and atherosclerosis // *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 321–325.
86. *Pasceri V., Yeh E.T.H.* A tale of two diseases. Atherosclerosis and rheumatoid arthritis // *Circulation* 1999; 100: 2124–2126.

# СОВРЕМЕННАЯ ФИЛОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕОРИЯ ПАТОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ЕДИНЫЙ АЛГОРИТМ ПОРАЖЕНИЯ ОРГАНОВ – МИШЕНЕЙ

**В.Н. Титов**

*ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздравсоцразвития РФ,  
Москва, Россия.*

**Титов Владимир Николаевич** – доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории клинической биохимии липидов и липопротеинов Института клинической кардиологии ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздравсоцразвития РФ.

**Контактная информация:** ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздравсоцразвития РФ, ул. Черепковская 3-я, д. 15А, Москва, Россия, 121552. Тел. (495) 414-63-10. E-mail: vn\_titov@mail.ru (Титов Владимир Николаевич).

## **Резюме.**

Раздельная регуляция функция двух отделов артериального русла: 1. филогенетически раннего дистального – артериол мышечного типа, миллионов локальных перистальтических насосов; 2. более позднего проксимального отдела, сердца и артерий эластического типа явилось основой того, что несогласованность их, сформированная на разных ступенях филогенеза, стала проявляться в форме функциональных нарушений в паракринных сообществах. На уровне организма мало способов оказать влияние на функцию паракринных сообществ клеток. Нарушения метаболизма в паракринных сообществах можно нормализовать путем использования биологической реакции артериального давления (АД). Основу патогенеза эссенциальной АГ составляют нарушения *in vivo* биологических функций гомеостаза, экзотрофии, эндоэкологии и , адаптации. При эссенциальной АГ первичные нарушения формируются на уровне паракринных сообществ органов в дистальном отделе артериального русла, но не в органах-мишенях. И только позже, когда компенсаторно происходит активация биологической реакции АД и формируется несоответствие регуляции на уровне паракринных сообществ и организма, в процесс вторично вовлекаются органы мишени: почки, легкие и головной мозг, имеющие собственные системы гемодинамики. Сердце является четвертым органом-мишенью при эссенциальной АД. Филогенетически обоснованное несоответствие регуляции метаболизма в паракринных сообществах клеток и на уровне организма составляет основу патогенеза эссенциальной АГ.

**Ключевые слова:** Р.Вирхов, патогенез, филогенез, артериальная гипертензия, биологические функции, биологические реакции.

# A MODERN PHYLOGENETIC THEORY OF PATHOLOGY, PATHOGENESIS OF ESSENTIAL ARTERIAL HYPERTENSION AND UNIVERSAL ALGORITHM OF DAMAGE TO THE TARGET ORGANS

**V.N. Titov**

*Russian Cardiology Research-and-Production Center, Ministry of Health, Moscow, Russia*

**Corresponding author:** Russian Cardiology Research-and-Production Center, Ministry of Health, 15 A Cherepkovskaya 3-ya street, Moscow, Russia, 121552. Tel. (495) 414-63-10. E-mail: vn\_titov@mail.ru (Vladimir N.Titov).

## **Abstract.**

Separate regulation of two arterial beds: 1. phylogenetically early muscle arterioles (millions of local peristaltic pumps) and 2. phylogenetically late proximal region, heart and elastic arteries is the basis for the phenomenon that their non-coordination formed at different stages of phylogenesis manifests itself in functional disorders in paracrine cell communities. There is a small number of means to produce any effect on the paracrine cell community function at the level of the organism. Metabolic disorders in these communities can be normalized via the biological reaction of arterial pressure (AP). Pathogenesis of essential arterial hypertension is based on *in vivo* disorders of the biological functions of homeostasis, exotrophy, endoecology and adaptation. In essential hypertension, primary disorders form at the paracrine cell community level in the distal area of arterial bed, but not in the target organs. Only later, after compensatory

activation of the biological reaction of AP and formation of discrepancy between regulations at the organism and paracrine cells communities, the process secondarily involves the target organs: kidneys, lungs and brains which have autonomous hemodynamics systems. The heart is the fourth target organ in essential hypertension. The pathogenesis of essential hypertension is based on phylogenetic discrepancy between metabolism regulation at the levels of the entire body and paracrine cell communities.

**Key words:** R. Virchow, pathogenesis, phylogenesis, arterial hypertension, biological functions, biological reactions.

*Статья поступила в редакцию: 01.03.2012, принята к печати 15.03.2012.*

## Введение

Прежде чем продолжить совершенствование медицинской науки в XXI веке, желательно сформировать в среде клинических специалистов понимание того, что медицинская наука это часть общей биологии, а человек *Homo sapiens* – один из видов млекопитающих, который обладает исключительным интеллектом, но процессы его метаболизма, по степени совершенства, уступают многим видам животных. Биологические, биохимические и физиологические процессы в организме человека сформировались на протяжении десятков, сотен миллионов лет жизни в водах трех последовательных мировых океанов и адаптации при выходе в четвертый мировой воздушный океан, на сушу [1]. Эти процессы являются во многом консервативными и очень непросто приспособились к жизни в условиях пятого мирового океана. Это оказался самый губительный для человека мировой океан – современные условия выраженного нарушения, в первую очередь, биологической функции трофологии (функции питания сотен миллионов человек кардинально не соответствует тем условиям, в которых произошло формирование основ биологических функций и биологических реакций. Однако не бывает интеллекта без сомы и о теле, соматическом здоровье, приходится думать. *Homo sapiens* в большой мере сам сформировал условия для становления болезней цивилизации и своим же интеллектом обязан в этом разобраться.

Характерной особенностью начала XXI века в медицине является то, что достижения биолого-медицинских, диагностических дисциплин в значительной мере опережают успехи клиницистов при лечении наиболее распространенных в популяции заболеваний. Это атеросклероз, резистентность к инсулину (ИНС) сахарный диабет, эссенциальная артериальная гипертензия и ожирение; их мы образно назовем «метаболическими пандемиями» [2]. Если ожидания практической реализации в клинике достижений генетики и геномики, полиморфизма генов себя не оправдали, то возможности метаболомики, липидомики [3] и протеомики столь велики, что использовать их в диагностике мы еще не начали. Мы не имеем для этого теоретической базы – современной теории патологии [4], понимания единого алгоритма становлении (патогенеза) заболевания вне зависимости от этиологических факторов.

### 1. Филогенетическая теория патологии, единый алгоритм патогенеза

Теория становления болезней, теория патологии, сформирована в 1824 году, более 150 лет назад, работами

К. Рокитанского и в 1849 г. Р. Вирхова. В настоящее время совершенствование медицинской науки и практики, тенденции развития общей биологии, физической химии и диагностических дисциплин требуют формирования новой теории патологии, теории XXI века. Желательно, чтобы такая теория вобрала: а) все положения гуморальной и клеточной патологии XIX века [5]; б) достижения патологии в XX веке [6]; в) все положения физической химии и г) новые методологические подходы общей биологии [7]. Мы предлагаем разобраться в общности и различии этиологии и патогенеза столь распространенных в популяциях XX и XXI века заболеваний, в частности, в эссенциальной артериальной гипертензии (АГ), частота которой в популяция развитых стран превышает 20–25%.

Любое биологическое исследование оправдано лишь в том случае, если оно имеет эволюционный выход [8]. Становление патофизиологии, патологии, формирование патогенеза «метаболических пандемий» происходило на разных ступенях филогенеза одновременно (параллельно) с физиологичным развитием и совершенствованием каждой из биологических функций и биологических реакций. Формирование их в филогенезе происходило далеко не одновременно. Между становлением на ступенях филогенеза биологической функции трофологии (питания) и биологической функции локомоции (движение за счет поперечнополосатых мышц) – дистанция в сотни миллионов лет. Если онтогенез это анамнез особи, то филогенез это единый анамнез последовательного становления на разных ступенях филогенеза физиологии, биохимии и патологии вида *Homo sapiens* [9].

Методологическими приемами общей биологии являются: 1) единение структуры и функции; 2) единение основных этапов филогенеза и онтогенеза; 3) единая технология становления в филогенезе функциональных систем и г) использование системного подхода для объяснения происходящего *in vivo* [10]. Мы предлагаем дополнить это еще двумя методологическими приемами: 4. преемственность становления в филогенезе биологических функций и биологических реакций и 5. прием биологической субординации. Становление биологических функций и биологических реакций в филогенезе происходило, главным образом, не путем частого формирования чего-то принципиально нового, что характерно для мутаций, а путем длительного, последовательного совершенствования того, что сформировано на более ранних ступенях. Согласно же приему биологической «субординации»: новый уровень регуляции *in vivo* органично надстраивается над ранее существующими, функционально с ними взаимодействует, но изменить регуляторное

действие филогенетически более ранних гуморальных медиаторов он не может. Мы полагаем, если частота заболевания в популяции человека превышает 5–7%: а) основу патогенеза его составляет нарушение биологических функций и биологических реакций и б) для каждого из них патогенез, да и методы профилактики, рационально выстраивать в аспекте филогенеза.

В основу филогенетической теории патологии (алгоритма становления патогенеза заболевания) мы заложили сформированную нами:

1) теорию биологических функций и биологических реакции *in vivo*;

2) регуляцию биологических функций и биологических реакций, процессов метаболизма на трех филогенетически разных уровнях: а) аутокринном, на уровне клетки; б) паракринном – на уровне клеточного сообщества и в) в целостном организме и

3) представления о параллельном, одновременном формировании физиологических и афизиологических процессов (заболеваний «цивилизации») на разных ступенях филогенеза [11].

## 2. Теория биологических функций и биологических реакций

В течение сотен миллионов лет на ступенях филогенеза, далеко не одновременно сформировались: 1) биологическая функция трофологии, функция питания; 2) биологическая функция гомеостаза (в межклеточной среде для каждой из клеток всегда, всего должно быть достаточно); 3) биологическая функция эндоэкологии (поддержания «чистоты» межклеточной среды); 4) биологическая функция адаптации (приспособляемость к изменениям условий внешней среды); 5) биологическая функция продолжения вида; 6) биологическая функция локомоции (движения) и 7) биологическая функция интеллекта. Между становлением отдельных функций, в филогенезе, порой, проходили миллионы лет. Все болезни по классификации ВОЗ, мы предлагаем рассматривать как нарушения биологических функций и биологических реакций. Это позволяет понять, почему столь часто при разных по этиологии заболеваниях мы выявляем одни и те же симптомы, количественные изменения одних и тех же физико-химических и биохимических параметров (аналитов) и сходные нарушения метаболизма [12].

### 2.1. Биологическая функция гомеостаза и трофологии

Биологическая функция гомеостаза призвана, мы полагаем, реализовать одну цель: в межклеточной среде *in vivo* для каждой из клеток всегда, всего должно быть достаточно. Функция гомеостаза, мы полагаем, призвана не допускать снижения концентрации субстратов или физико-химических параметров в межклеточной среде ниже нижней границы физиологического уровня. Реализуют функцию гомеостаза десятки специфических физико-химических и биохимических реакций. Они поддерживают концентрацию аналитов (вода, электролиты и протоны, микроэлементы, субстраты, метаболиты, вита-

мины и т. д.) выше нижней границы физиологического интервала. Длительная реализация биологической функции гомеостаза невозможно без нормальной биологической функции трофологии, функции питания. Существенные различия возникают при реализации: а) биологической реакции экзотрофии – при приеме пищи и метаболических превращения в клетках экзогенных субстратов и б) во время биологической реакции эндотрофии – при отсутствии приема пищи. В этот период снабжение клеток субстратами происходит за счет запасенных ранее *in vivo* жирных кислот (ЖК) в форме триглицеридов (ТГ) и локально депонированной в цитозоле клеток глюкозы (ГЛЮ).

### 2.2. Биологическая функция эндоэкологии

Эта функция, мы полагаем, призвана в физиологических условиях не допускать превышения верхнего предела физиологического уровня ни одним из аналитов и физико-химических параметров. Функция эндоэкологии рассматривает каждое превышение как нарушение «чистоты» межклеточной среды, «замусоривание» ее. Любой из аналитов, содержание которого превышает верхний предел физиологического интервала, *in vivo* расценивают как биологический «мусор». И если биологическую функцию гомеостаза реализуют десятки специфических реакций, то биологическую функцию эндоэкологии реализуют всего две неспецифические реакции: а) биологическая реакция экскреции и б) биологическая реакция воспаления [13]. Если мол. масса биологического «мусора» в межклеточной среде не выше 70 кДа (мол. масса альбумина, АЛБ), удаление его происходит при реализации биологической реакции экскреции в гломеруле нефрона путем выведения с мочой. Если же мол. масса эндогенных флогогенов (инициаторов воспаления) или экзогенных, инфекционных патогенов превышает эту величину, утилизация биологического «мусора» происходит *in situ* при реализации биологической реакции воспаления. Единственным условием активации *in vivo* биологической реакции воспаления является накопление в межклеточной среде разнообразного по этиологии биологического «мусора» (эндогенных протеинов и иммунных комплексов, экзогенных бактерий, вирусов и ксенобиотиков), мол. масса которых превышает 70 кДа. Эта величина определена размером отверстий в гломерулярной мембране между ножками подоцитами, клеточная мембрана которых имеет отрицательный заряд [14].

Со времени И.И. Мечникова неспецифичный фагоцитоз и утилизация чего-либо функциональными фагоцитами (оседлыми макрофагами, циркулирующими нейтрофилами и моноцитами), мы расцениваем как биологическую реакцию воспаления. Формально, в качестве биологического мусора в межклеточной среде, сенсорные системы воспринимают избыток воды, электролитов, ГЛЮ, гормонов, цитозольных ферментов, иммунных комплексов, фрагментов плазматических мембран, бактерий и вирусов, да и самих клеток при гибели их как по типу апоптоза, так и некроза. Независимо от этиологии, если в межклеточной среде накапливается большой по мол. массе «мусор», для утилизации его *in vivo* Толл-подобные рецепторы иммуннокомпетентных клеток

инициируют биологическую реакцию воспаления. Ее в клетках интерстициальной, рыхлой соединительной ткани (РСТ) осуществляют оседлые (резидентные) макрофаги и те, которые образуются из мигрировавших из кровотока моноцитов. Тест микроальбуминурия отражает «замусоривание» межклеточной среды малым биологическим «мусором», а повышение содержания в плазме крови членов семейства интерлейкинов, активация окисления белков активными формами  $O_2$  и повышение концентрации С-реактивного белка отражают «замусоривание» межклеточной среды большим биологическим «мусором». Если повышение содержания С-реактивного белка в плазме крови происходит при определении его только высокочувствительным методом, в интервале 0,3–10 мг/л, межклеточная среда «замусорена» эндогенными флогенами (инициаторами воспаления).

Биологическим реакциям, которые также задействованы в реализации *in vivo* биологической функции эндоекологии, являются: а) биологическая реакция гидродинамического (гидравлического) артериального давления (АД); б) биологическая реакция физиологичной денатурации эндогенных протеинов активными формами  $O_2$ ; в) биологическая реакция транцитоза; г) биологическая реакция гипертермии, д) реакция апоптоза [15], ж) биологическая реакция врожденного и з) приобретенного иммунитета [16]. Для активации биологической реакции экскреции, удаления из межклеточной среды малого биологического «мусора» в нефроне, необходимо увеличить гидравлическое давление над базальной мембраной гломерул]. В силу этого накопление в межклеточной среде малого биологического «мусора» всегда инициирует повышение АД [17]. Когда не сформировавшие апоВ-100 лиганд ЛПНП становятся в крови большим «мусором», они подлежат утилизации оседлыми макрофагами в локальном пуле интерстициальной РСТ. Эта ткань для внутрисосудистого пула межклеточной среды располагается в интима артерий эластического типа. Однако чтобы Толл-рецепторы на мембране макрофагов признали безлигандные липопротеины низкой плотности (ЛПНП) «не своими», их надо вначале физиологично денатурировать. Это функцию *in vivo* исполняют циркулирующие нейтрофилы в физико-химической реакции «респираторного взрыва» [18]. Клетки образуют и секретируют в межклеточную среду активные формы  $O_2$ , которые на поверхности цитозольных белков и апоВ-100 (липопротеинах низкой плотности, ЛПНП) в крови формируют афизиологичные, антигенные эпитоты, которые, в свою очередь, инициируют систему комплемента [19]. Это один из фрагментов биологической реакции воспаления, синдрома системного воспалительного ответа. Активация функции нейтрофилов и секреция активных форм  $O_2$  всегда вторична и зависит от количества «мусора» (субстрата) в межклеточной среде, который надо физиологично денатурировать.

В интиму артерий из кровотока безлигандные ЛПНП переносят клетки монослоя эндотелия при реализации биологической реакции транцитоза [20]. Она стала функционировать на поздних ступенях филогенеза, после формировании замкнутой системы кровообращения, путем объединения более ранних реакций эндо- и экзотоза на аутокринном уровне. Активация биологической

реакции транцитоза происходит пропорционально количеству в межклеточной среде эндогенных флогенов или экзогенных патогенов [21]. Активирует филогенетически позднюю реакцию транцитоза столь же поздняя биологическая реакция АД. Чем больше биологического «мусора» надо вывести из сосудистого русла в интиму, в пул РСТ, тем больше повышается АД в пределах физиологичных значений и выше. Ранее не было упоминаний о такой биологической функции как эндоекология [22], однако, можно полагать, что сходное понятие положено К. Рокитанским в основу гуморальной теории патологии [23]. Согласно этому, причиной многих болезней является нарушения состава крови – дискразия; патоморфологические изменения же являются результатом сосредоточения дисказий в органах и тканях. Дискразии образовывали вторичный патологический очаг – «местную» болезнь, которая и определяла все клинические проявления. «Место сосредоточения кразы зависит от особенностей ее отношения к известным органам и тканям, при содействии со стороны нервной системы: форма, в которой сосредотачивается кразы – есть гиперемия и застой ...» [24]. Мы полагаем, что «кразами» могут быть разные по этиологии эндогенные флогены и инфекционные патогены, которые из межклеточной среды собирают и утилизируют пулы интерстициальной РСТ в разных органах, в том числе и в интима артерий эластического типа. Вероятно со времени и дискразий в клинику вошел термин дизрегуляция [25, 26].

### 2.3. Биологическая функция адаптации

Реализуют эту функцию: а) биологическая реакция стресса; б) биологическая реакция компенсации и в) биологическая реакция врожденного и приобретенного иммунитета. Филогенетически раннюю, биологическую реакцию стресса гуморально регулировали клетки на аутокринном уровне. Биологические реакции компенсации *in vivo* многообразны и реализованы как на уровне клеток, так и организма [27]. В реализации биологической функции адаптации задействован и синдром компенсаторной противовоспалительной защиты [28], который *in vivo* контролирует соответствие биологической реакции воспаления степени действия инициирующих факторов – эндогенных флогенов или экзогенных патогенов. Биологической реакцией является и синтез клетками семейство белков теплового шока, белков-шаперонов с целью сохранения третичной (и четвертичной) структуры физиологично наиболее важных протеинов при биологической реакции стресса. После каждой реакции даже эмоционального стресса, остается шлейф белков-шаперонов большой мол массы, которые клетки РСТ утилизируют путем биологической реакции воспаления. И это не могло быть принято во внимание при формировании почти сто лет назад Г.Ф. Лангом нейрогенной теории АГ [29].

Биологическая реакция врожденного иммунитета задействованы в реализации как биологической функции эндоекологии, так и адаптации. Связывание липополисахаридов – токсинов Грамм-отрицательных бактерий с липополисахарид связующим белком есть реакция врожденного иммунитета, но далее удаление из межкле-

точной среды образованного биологического «мусора» осуществляют биологические реакции биологической функции эндозологии. Биологическая реакция патологической компенсации составляет, мы полагаем, основу патогенеза атеросклероза [30]. При алиментарном дефиците эссенциальных полиеновых ЖК или при блокаде биодоступности их для РСТ, клетки начинают компенсаторный синтез *in vivo* эйкозаноидов не из физиологических эйкозапентаеновой и арахидоновой эссенциальных полиеновых ЖК, а из эндогенной ненасыщенной дигомо- $\gamma$ -линоленовой ЖК [31]. Такие простаглицлины, тромбоксаны и лейкотриены первого типа являются афизиологичными; это биологическая реакция патологической компенсации нарушает регуляцию каждой из клеток *in vivo*; это и есть атеросклероз с его многообразными клиническими проявлениями. Основным симптомом атеросклероза является формирование атероматоза интимы артерий эластического типа [32].

#### **2.4. Биологическая функция локомоции и филогенез артериального русла**

Сформировалась эта функция далеко не на ранних ступенях филогенеза, а тогда, когда гуморальная регуляция метаболизма, в основном, была завершена. В ходе становления функции локомоции сформировалась: а) замкнутая система кровообращения, сердце и артерии эластического типа; б) скелетные поперечнополосатые миоциты; в) специализированные адипоциты и г) система ИНС. Биологическая роль ИНС – обеспечение энергией биологической функции локомоции. ИНС, действуя только на уровне организма, органично надстроился над аутокринной и паракринной регуляцией, тесно с ними взаимодействует, но повлиять на процессы регуляции, которые сформировались на более ранних ступенях филогенеза, ИНС не может. ИНС стал: а) активировать синтез и запастись субстраты для выработки клетками энергии (синтеза АТФ); б) блокировать пассивное поглощение клетками незатерифицированных ЖК (НЭЖК) из ассоциатов с АЛБ в межклеточной среде [33]; в) активировать синтез гликогена; г) усиливать ферментные реакции липогенеза. Одновременно ИНС блокирует липолиз, гидролиз ТГ с освобождением НЭЖК и  $\beta$ -окисление их в митохондриях. Несмотря на многостороннее действие, ИНС обеспечивает энергией биологическую функцию локомоции. При этом эссенциальная АГ, ожирение, резистентность к ИНС, метаболический синдром атеросклероз и неалкогольная жировая болезнь печени, по большому счету, это нарушения одной биологической функции – функции локомоции.

#### **3. Паракринные сообщества клеток и уровни регуляции метаболизма**

В раннем филогенезе, при развитии многоклеточных, в начале функциональной специализации клеток *in vivo*, стало происходить формирование ассоциатов клеток как паракринных, локально, самостоятельно гуморально регулируемых сообществ. Как только сформировался пул межклеточной жидкости, встали вопросы: а) как клеткам реализовать биологическую функцию трофологии, био-

логическую реакцию экзотрофии; б) как поддерживать «чистоту» межклеточной среды и в) как организовать циркуляцию межклеточной среды – локальную гидродинамику [34]. Согласно целлюлярной теории патологии Р. Вирхова, все, что происходит *in vivo*, мы рассматриваем как функцию клеток. Регуляция каждой клетки происходит на аутокринном уровне; каждая даже специализированная клетка *in vivo* сохранила все функции, которые она реализовала, будучи одноклеточной [35]. В теории патологии Р. Вирхова о паракринных сообществах упоминания нет, хотя и указано, что между клетками и органами существуют структуры, «которые также составлены из клеточных элементов и представляют собой, опять-таки, множественные единицы» [36]. Этими-то элементами, структурными и функциональными единицами каждого из органов, мы полагаем, и являются филогенетически ранние паракринные, саморегулируемые сообщества клеток.

Паракринное сообщество, в нашем представлении это функциональные ассоциаты трех видов клеток: а) специализированные клетки, которые определяют специфическую функцию сообщества; б) клетки локального перистальтического насоса (эндотелий+гладкомышечные клетки), которые обеспечивают локальную гидро-, лимфо-, гемо-лимфо и гемодинамику и в) клетки РСТ, которые реализуют биологическую функцию эндозологии и г) регулируют процессы метаболизма на паракринном уровне. Субстраты для биологической функции трофологии и гомеостаза клетки сообщества поглощают из межклеточной среды. Ранними гуморальными медиаторами паракринных сообществ стали производные  $\omega$ -3 С 20 : 5 эйкозапентаеновой эссенциальной полиеновой ЖК – простаглицлины: простаглицлины, тромбоксаны и лейкотриены типа 3; они же регулируют и функцию локальных перистальтических насосов, инициируя синтез оксид азота (NO) как вазодилатора и феномен поляризации клеток. Функциональные потребности паракринных сообществ составили основу гуморальной регуляции и параметров перфузии отдельно в каждом сообществе. Паракринные сообщества не были отделены друг от друга и чтобы гуморальные медиаторы проявляли активность в пределах одного сообщества, время их действия ограничено долями секунды [37]. *In vivo* нет ни одного гуморального медиатора, ни одного гормона, кроме ИНС, действие которых не было бы отработано на уровне паракринных сообществ. Так, после аутокринной регуляции, *in vivo* произошло формирование второго уровня регуляции метаболизма – уровня паракринных сообществ и позже органов.

Примером паракринного сообщества является нефрон – функциональное единение трех видов клеток: а) функционально дифференцированный эпителий капилляра нефрона, б) афферентная и эфферентная артериолы – локальный перистальтический насос и в) паратубулярная РСТ. Клетки юкстагломерулярного аппарата и *macula densa* – филогенетически более поздние элементы нефрона. Из паракринных сообществ состоят все органы *in vivo*; при этом принципы гуморальной, локальной регуляции гемодинамика во всех сообществах *in vivo* одинаковы. Миллионы лет, паракринные сообщества функционировали в условиях незамкнутого кровообращения

в едином пуле межклеточной среды; перфузию и реализацию функций обеспечивали локальные перистальтические насосы – артериолы мышечного типа. Они не имели интимы и их функцию регулировали гуморально сами паракринные сообщества. Это продолжалось пока не началось формирование биологической функции локомоции, функции движения. В биологической функции локомоции произошло формирование замкнутой системы кровообращения, сосудисто-сердечной системы.

Произошло это путем объединения миллионов локальных перистальтических насосов, артериол мышечного типа при формировании артерий эластического типа и центрального насоса замкнутой системы – сердца [38]. Если быть внимательным, сердце – многокамерный, клапанный, циклический, конструктивно совершенный и саморегулирующийся насос. В принципе, это до неузнаваемости в филогенезе измененная, но все-таки артериола мышечного типа. При этом артериальное русло стало состоять из двух функционально разных частей: а) филогенетически позднего, проксимального отдела (сердце и артерии эластического типа) и б) филогенетически раннего – дистального отдела, артериол мышечного типа, которые не имеют интимы. Функцию проксимального отдела регулируют ядра сосудодвигательного центра продолговатого мозга; тестом оценки его функции является величина АД. Филогенетически ранний, дистальный отдел регулируют гуморальные медиаторы паракринных сообществ; тестом его функции является величина эндотелий, NO-зависимой (поток зависимой) вазодилатации. Пул интерстициальной РСТ для замкнутого внутрисосудистого пула межклеточной среды оказался локализован в интима артерий эластического типа. В замкнутой системе большой «мусор» из сосудистого русла в интиму артерий эластического типа переносят клетки монослоя эндотелия путем биологической реакции транцитоза, фагоцитируют же и утилизируют «мусор» оседлые макрофаги интимы.

#### **4. Филогенетически ранний дистальный и поздний проксимальный отдел артериального русла; единый патогенез эссенциальной АГ**

Вне реализации биологической функции локомоции (в покое) сердце в проксимальном отделе артериального русла, артериях эластического типа, призвано докачать кровь до дистального отдела, до артериол мышечного типа. Далее паракринные сообщества *in vivo*, локальные перистальтические насосы сами осуществляют: а) перераспределение кровотока (перфузии) между отдельными тканями и органами; б) сформируют объем артериального русла и в) величину периферического сопротивления кровотоку. Согласно описанного нами методологическому приему биологической «субординации», филогенетически более позднее сердце и сосудодвигательный центр не могут оказать гуморальное, дифференцированное влияние на функцию дистального отдела артериального русла, функцию локальных перистальтических насосов. В каждый момент состояние дистального отдела артериального русла отражает функциональную активность органов и тканей, оптимальную величину перфузии,

включая физиологичную, динамичную величину периферического сопротивления кровотоку. В дистальном отделе артериального русла, в паракринных сообществах клеток, физиологичным для перистальтических насосов состоянием является сокращение, которое инициирует локальный, гуморальный вазоконстриктор эндотелин. Его постоянно синтезируют и секретируют клетки эндотелия независимо от секреции NO; между секрецией монослоем эндотелия вазоконстриктора эндотелина и вазодилатора NO существуют реципрокные взаимоотношения. По причине этого, полный объем дистального отдела артериального русла, равный примерно 20 литрам, удастся заполнить в 3–4 раза меньшим объемом крови. При этом объем проксимального отдела только в малой степени может повлиять на объем всего сосудистого русла [39].

При реализации биологической функции локомоции, функции интенсивного движения, доминирует проксимальный отдел артериального русла и сердца. В этих условиях артерии и артериолы мышечного типа функционируют синхронно с сокращениями миокарда. Когда пульсовая волна достигает дистального отдела, артериол мышечного типа, срабатывают механизмы паракринной регуляции кровообращения, механизмы поток зависимой вазодилатации [40]. Используя реакцию сдвига на эндотелии, инициированную пульсовой волной, клетки эндотелия формируют волну вазодилатации [41], усиления синтеза NO, которая опережает пульсовую волну и сопровождает ударный объем крови, доводя его до малых по диаметру артериол и обменных капилляров. Вне физической активности, согласно методологическому приему биологической субординации филогенетической теории патологии, параметры гемодинамики и АД в проксимальном отделе артериального русла определяет функция дистального отдела артериального русла, т. е. состояние кровотока в паракринных сообществах. Именно они формируют такие параметры, как объем сосудистого русла и величина периферического сопротивления кровотоку.

При формировании локальных патологических процессов на уровне отдельных паракринных сообществ клеток, функциональные взаимоотношения регуляции в дистальном и проксимальном отделах артериального русла, становятся не столь безоблачными. При разных по этиологии локальных нарушениях биологических функций трофологии, гомеостаза, эндоэкологии и адаптации в паракринных сообществах и органах, формирование локальной биологической реакции воспаления, меняет параметры дистального отдела артериального русла. Активация продукции клетками РСТ активных форм  $O_2$  в очаге воспаления *in situ* блокирует доступность NO для гладкомышечных клеток, локально превращая NO в ионы нитрозила, и ингибирует реакцию эндотелий зависимой вазодилатации. Как следствие этого, увеличивается периферическое сопротивление кровотоку в дистальном отделе артериального русла.

Для того чтобы перфузия клеток и в «воспаленных» сообществах клеток оставалась на физиологичном уровне, сердцу приходится увеличивать АД в проксимальном отделе артериального русла; происходит это пропорционально нарушению реакции эндотелий зависимой ва-



зодилатации в дистальном отделе артериального русла. Это можно расценивать как реакцию компенсации, как биологическую функцию адаптации. И если биологическая реакция воспаления в каких-то паракринных сообществах или органе длиться долго, компенсация центральным насосом нарушенной функции периферических насосов становится постоянной. Стабильным становится и повышение уровня АД с развитием разных форм симптоматической АГ [42].

Однако реальна и иная возможность, когда в нескольких паракринных сообществах, далеко не первых по функциональному значению *in vivo*, при действии разных этиологических факторов произошло нарушение перфузии, биологической функции гомеостаза и клетки испытывают дефицит, к примеру,  $O_2$  или ГЛЮ. При этом, можно полагать, на уровне организма, интероцептивная эфферентная сигнализация по волокнам вегетативной нервной системы достигает ядер продолговатого мозга и сосудодвигательного центра. В ответ симпатическая, афферентная иннервация из ядер продолговатого мозга, достигает сердца, инициирует увеличение ударного объема и частоту сердечных сокращений, повышая АД в пределах физиологических величин в проксимальном и, далее, дистальном отделе артериального русла. Увеличение перфузии, активация биологической функции адаптации, биологической реакции компенсации «устраняет» нарушение биологических функций трофологии, гомеостаза, эндоекологии и адаптации.

Однако если системная компенсация нарушенной перфузии в единичных паракринных сообществах, увеличение АД в проксимальном отделе артериального русла продолжается длительно, это нарушает: а) локальную гидродинамику в физиологично функционирующих паракринных сообществах почек, в нефроне; б) в сообществах клеток головного мозга и в) функциональных сообществах клеток легких. Нарушение функции происходит в тех паракринных сообществах и органах, которые имеют собственные, локальные системы гидродинамики. В филогенезе эти системы сформировались на многие миллионы лет раньше замкнутой системы гидродинамики. Они то и становятся органами-мишенями, поражение которых можно наблюдать в клинике у пациентов с АГ. Почему же и как происходит поражение органов-мишеней?

Повышение АД в афферентной артериоле нефрона над базальной мембраной может увеличить фильтрацию в такой степени, что она превысит возможности пассивной реабсорбции субстратов из локального пула первичной мочи в проксимальных канальцах нефрона. В конечном итоге, это может привести к потере части локального пула первичной мочи и единого пула межклеточной среды. Диагностическим тестом превышения активной гломерулярной фильтрации над пассивной реабсорбцией субстратов в проксимальных канальцах нефрона, является микроальбуминурия. Это тест не патологии, а нарушения физиологии функционально сопряженных процессов. Чтобы этого далее не происходило, на уровне регуляции нефрона как паракринного сообщества, происходит активация филогенетически ранней, гуморальной тубуло-гломерулярной обратной связи. Реализует это обратную связь в нефроне конечный продукт каскада реакций протеолиза: ренин  $\rightarrow$  ангиотензиноген  $\rightarrow$  ангио-

тензин превращающий фермент  $\rightarrow$  ангиотензин I  $\rightarrow$  ангиотензин II. Последний, будучи активным вазоконстриктором и действуя на паракринном уровне, понижает гидродинамическое давление над базальной мембраной гломерул путем спазмирования локального перистальтического насоса нефрона – афферентной артериолы.

Действие ангиотензина II нормализует гломерулярную фильтрацию, локальную гидродинамику и функцию нефрона. Однако при этом происходит увеличение периферического сопротивления кровотоку и сердце в большей мере повышает АД в проксимальном и, далее, в дистальном отделе артериального русла. Так формируется прочный круг, который может существовать долго, но, в конце концов, происходит склероз афферентных артериол, гломерул (гломерулосклероз) и гибель нефронов. В течение длительной и выраженной микроальбуминурии (содержание в моче АЛБ в интервале 20–150 мг/л), проксимальные канальцы реабсорбируют увеличенное количество АЛБ, который в кровоток не возвращается. В то же время, лизосомы эпителия проксимальных канальцев реализуют функцию жизнеобеспечения эпителия, а не производственную функцию, не протеолиз реабсорбированных протеинов. Поэтому поглощенный из первичной мочи белок клетки эпителия проксимальных канальцев, используя биологическую реакцию транскитоza, выводят за базолатеральную мембрану, в пул РСТ паракринного сообщества нефрона. В нем АЛБ поглощают функциональные фагоциты, оседлые макрофаги и, осуществляя протеолиз, формируют биологическую реакцию воспаления и тубуло-интерстициальный нефроз.

Чем больше белка реабсорбируют клетки эпителия из проксимальных канальцев, тем в большей мере развивается тубуло-интерстициальное воспаление. Несогласованность регуляторных процессов на уровне паракринных сообществ нефрона и в проксимальном отделе артериального русла на уровне организма и является причиной гломерулосклероза и интерстициального нефрита [43]. При эссенциальной АГ, в отличие от симптоматической АГ, необратимое поражение нефрона, происходит не первично, что характерно для симптоматической, почечной гипертензии, а вторично, как следствие повышения гидродинамического давления в проксимальном отделе артериального русла, реализации биологической реакции гидродинамического давления, АД.

Подобное же несоответствие механизмов регуляции АД на уровне организма и в филогенетически ранних паракринных сообществах происходит и в легких. Повышение АД в проксимальном отделе артериального русла и далее в дистальном, увеличивает скорость кровотока в артериолах и обменных капиллярах паракринных сообществ клеток в легких, в стенке альвеол. Однако параллельно с увеличением скорости кровотока снижается диффузия газов –  $O_2$  и  $CO_2$  через бислой клеток эндотелий-пневмоциты с развитием гипоксии и гиперкапнии. И опять-таки, используя приемы единой технологии становления в филогенезе функциональных систем, механизмы обратной связи на уровне паракринных сообществ легких, используя тот же гуморальный медиатор ангиотензин II, спазмируют легочные артериолы мышечного типа (локальные перистальтические насосы), восстанавливая собственную гидродинамику, нормализуют в крови легочных вен парциальное давление  $O_2$  и  $CO_2$ . Однако при этом происходит

повышение периферического сопротивления кровотоку в дистальном отделе и ожидаемая реакция сердца и проксимального отдела артериального русла. В организме реализация биологической реакции АД происходит с целью компенсации первичного патологического процесса на периферии *in situ*, а в конце концов развивается нарушение функции иного органа – органа мишени. Так постепенно развивается легочная гипертензия.

Сходные патофизиологические изменения происходят и в паракринных сообществах головного мозга в ответ на увеличение АД в проксимальном отделе артериального русла. Повышение АД в артериолах мышечного типа паракринных сообществах нейронов приведет к повышению давления спинномозговой жидкости; паракринные сообщества нейронов будут этому усиленно противостоять, сокращая гладкомышечные клетки локальных перистальтических насосов – артериол мышечного типа. При этом происходит формирование синдрома Кушинга, согласно которому повышение АД в проксимальном отделе артериального русла вызывает падение скорости кровотока в артериолах мозга [44]; этот феномен известен с 1903 года. Р. Вирхов также писал, что «в количественном и качественном отношении питание является результатом деятельности клетки, причем, разумеется, она находится в зависимости от количества и качества достижимого для нее питательного материала. Но при этом она несколько не принуждена принимать в себя все, что бы и сколько бы к ней не притекало».

##### **5. Афизиологичное влияние биологической реакции системного, гидродинамического – артериального давления**

Еще Р. Вирхов обратил внимание на то, «что увеличение притока крови или повышение давления крови в сосудах, не только не приводит к улучшению питания, но напротив, может вызвать его глубокие расстройства» [36]. Этими словами, в плане активного и пассивного поглощения клетками разных субстратов, выражена реализация разных биологических функций: биологической функции трофологии, функции гомеостаза и эндоекологии. Согласно методологическому принципу единой технологии становления в филогенезе функциональных систем, механизмы регуляции перфузии во всех паракринных сообществах *in vivo* одни и те же: это каскад реакции протеолиза ренин → ангиотензин II. К какому же разделу диагностики в клинической медицины относится рассмотрение величины биологической реакции гидродинамического давления, АД? На основании того, что АД является одной из основных в реализации биологических функций гомеостаза, эндоекологии и адаптации, повышение АД в проксимальном отделе сосудистого русла относится ко всем, без исключения, разделам клинической медицины, но измеряют АД чаще кардиологи; поэтому АД относят к кардиологии. Вместе с тем, биологическая реакция АД, в первую очередь, является тестом нарушенного метаболизма; АД это та биологическая реакция, которая призвана компенсировать разные нарушения метаболизма путем усиления перфузии [45].

Раздельная регуляция функция двух отделов артериального русла: 1) филогенетически раннего дистально-

го – артериол мышечного типа, миллионов локальных перистальтических насосов; 2) более позднего проксимального отдела, сердца и артерий эластического типа явилось основой того, что несогласованность их, сформированная на разных ступенях филогенеза, стала проявляться в форме функциональных нарушений в паракринных сообществах. На уровне организма мало способно оказать влияние на функцию паракринных сообществ клеток. Их всего два: биологическая реакция АД и биологическая реакция гипертермии [46]. И если нарушения метаболизма в паракринных сообществах можно нормализовать путем использования биологической реакции АД, на уровне организма это всегда будет сделано. Основу патогенеза эссенциальной АГ составляют нарушения *in vivo* биологических функций гомеостаза, экзотрофии, эндоекологии, адаптации и функции продолжения вида. Именно поэтому столь велика частота эссенциальной артериальной гипертензии во всех развитых странах мира [47].

При эссенциальной АГ первичные нарушения формируются на уровне паракринных сообществ органов в дистальном отделе артериального русла, но не в органах-мишенях. И только позже, когда в порядке компенсации происходит активация биологической функции АД и формируется несоответствие регуляции на уровне паракринных сообществ и организма, в процесс вторично вовлекаются органы мишени; ими являются почки, легкие, головной мозг и сердце [48]. Миокард, который призван компенсаторно реализовать биологическую реакцию гидродинамического давления АД, вынужден работать «на износ». Сердце является четвертым органом-мишенью, поражение которого формируется при эссенциальной АД. Филогенетически обоснованное несоответствие регуляции метаболизма в паракринных сообществах клеток и на уровне организма есть основу патогенеза «метаболической пандемии» как эссенциальная АД.

##### **6. Филогенетические основы диагностики и профилактики эссенциальной артериальной гипертензии**

После формирования биологической реакции локомоции и когнитивной функции (интеллекта) стало ясно, что возможностей филогенетически поздней регуляции метаболизма на уровне организма, которые не сформированы ранее в паракринных сообществах, не столь уж много [49]. Это, главным образом, не химические и биохимические, а физико-химические факторы, которыми являются: а) системное повышение гидродинамического, АД; б) температура тела и гипертермия и в) электрическое проведение сигнала по нервным волокнам вегетативной нервной системы и г) активация транзитоза – способа взаимодействия между локальными пулами межклеточной среды. Возможно, существуют еще и иные физические способы регуляции, о которых мы пока только догадываемся. Физиологичный уровень биологической реакции АД означает, что: а) *in vivo* нет клеток в состоянии гипоксии и нарушенного метаболизма; б) в межклеточной среде не происходит накопление малого и большого биологического «мусора» (эндогенных флогенов и экзогенных, инфекционных патогенов);

в) нет усиления гломерулярной фильтрации; г) нет активации биологической реакции воспаления; д) нет нарушения проницаемости бислойных структур клеток на границе локальных пулов межклеточной среды (эндотелий-подоциты, эндотелий-астроциты, – пневмоциты, – трофобласты и эндотелий – матриксы интимы) и ж) нет гиперсекреции филогенетически более ранних, чем ИНС, гормональных медиаторов в паракринных сообществах клеток и на уровне организма.

Часто можно прочесть о соматических органах, которые регулируют АД, в частности, о функции почек [50]. С позиций филогенетической теории патологии, биологическую реакцию АД на уровне организма инициирует нарушение биологических функций трофологии, гомеостаза, эндэкологии и адаптации и не более. Не первично сморщенная почка регулирует АД, а компенсаторные процессы на уровне организма, используя биологическую реакцию АД, пытаются восстановить процесс фильтрации в гломерулах, чтобы помочь почке хотя бы минимально: а) восстановить реализацию биологической функции эндэкологии, биологической реакции экскреции и б) понизить в крови содержание токсичного биологического «мусора» малой мол. массы – каталитов белков и уремических токсинов. Это состояние патологической компенсации, с одной стороны, приводит к гипертрофии миокарда и последующей сердечной недостаточности, с другой – к прогрессированию гломерулосклероза, тубуло-интерстициального нефроза и хронической почечной недостаточности [51].

Начальным проявлением эссенциальной АГ является активация тубуло-гломерулярной обратной связи в условиях микроальбуминурии [52], которую реализует каскад протеолиза ренин → ангиотензин II или ренин → ангиотензин II → альдостерон. Второй вариант регуляции предполагает, что если фильтрация в клубочках превысит уровень пассивной реабсорбции в проксимальных канальцах и начнется потеря с мочой воды из единого пула межклеточной среды, в реакцию компенсации будут вовлечены и филогенетически ранние дистальные канальцы [53]. Однако мало вероятности, что филогенетически более поздние проксимальные канальцы регулируют функцию филогенетически более ранних дистальных канальцев и активность альдостерона. Гормон регулирует в дистальных канальцах нефрона реабсорбцию ионов  $\text{Na}^+$ , но сенсоры секреции альдостерона расположены не в почках, а в едином пуле межклеточной среды [54]. Биологическая роль альдостерона – не допустить *in vivo* уменьшения объема единого пула межклеточной среды. Именно альдостерон позволяет всем животным жить на суше, а всем клеткам, как и сотни миллионов лет ранее, жить в водной среде [55].

### Заключение.

Каковы же ближайшие перспективы в совершенствовании диагностики эссенциальной АГ и замене многочисленных вариантов симптоматической терапии на патогенетически обоснованную? Сложность состоит в выявлении конкретных этиологических факторов, патологических процессов, которые развиваются с уровня паракринных сообществ и компенсация которых *in vivo* на уровне организма происходит путем активации биологической реакции гидродинамического, АД. Пытаться выявлять какие-то различия в клинических проявлениях

заболевания у пациентов с начальными стадиями АД, даже при использовании всех методов функциональной диагностики, маловероятно, что будет успешным. Генетические основы столь широко распространенного заболевания так же мало вероятны [56, 57]. Из филогенетической теории патологии следует, что биологическая реакция АД реализуемая *in vivo* на уровне организма, предназначена для компенсации нарушения биологических функций трофологии, гомеостаза, эндэкологии и адаптации. Полагаем целесообразно, используя современные методы протеомики, метаболомики и липидомики [58], составить достоверные диагностические кластеры тестов наруженного метаболизма, которые позволят пул пациентов с начальными формами АГ дифференцировать на четыре группы в зависимости от преобладания нарушения биологической функции трофологии, гомеостаза, эндэкологии или адаптации. После такого деления на основе нарушения метаболизма, попытаться уяснить функциональные и клинические различия и хотя бы на шаг приблизиться к обоснованию патогенетической терапии [59, 60], когда лечение первично патологии приведет в снижению АД без блокады системы ренин → ангиотензин II, когда не нужным окажется блокада физиологических компенсаторных реакций во имя здоровья. Это нелегкая работа, но ее надо начинать и в совместно с иными институтами отрабатывать как скрининг-процедуру. Поскольку только так можно, формируя новые возможности диагностики и широкой профилактики, снизить заболеваемость эссенциальной АГ, которая одинаково высока в популяции всех развитых стран мира.

### Список литературы

1. Тутов В.Н. Синтез насыщенных, моноеновых, ненасыщенных и полиеновых жирных кислот в филогенезе, эволюционные аспекты атеросклероза // Успехи совр. биол. – 2012. – Т. 132, № 2. – С. 181–199.
2. Царегородский Г.И. Методологические проблемы этиологии // Вестник РАМН. – 2003. – № 3. – С. 36–39.
2. Quehenberger O., Dennis E.A. The human plasma lipidome // N. Engl. J. Med. – 2011. – Vol. 365. – P. 1812–1823.
3. Парахонский А.П. Теория современной патологии в аспекте учения В.И. Вернадского о ноосфере // Успехи соврем. естествознания. – 2006. – № 9. – С. 85–87.
4. Повзун С.А., Мальков П.Г., Франк Г.А. Целлюлярная патология и революция научной медицины (к 190-летию со дня рождения Рудольфа Вирхова) // Архив патологии. – 2010. – № 1. – С. 6–11.
5. Давыдовский И.В. Вопросы локализации и органопатологии в свете учения Сеченова-Павлова-Введенского. – М.: Медгиз, 1954. – С. 5–36.
6. Тутов В.Н. Теория биологических функций и ее применение при выяснении патогенеза распространенных заболеваний человека // Успехи соврем. биологии. – 2008. – Т. 128, № 5. – С. 435–452.
7. Тимофеев-Ресовский Н.В., Воронцов Н.Н., Яблоков А.В. Краткий очерк теории эволюции. М.: Наука, 1977. – 300 с.
8. Карпин В.В. Основания теории патологии: философско-методологические аспекты. Автореф. дисс. д.ф.н. 09.00.09. Новосибирск. 2009.
9. Kitano H. Systems biology: a brief overview // Science. – 2002. – Vol. 295. – P. 1662–1664.
10. Климов С.В. Пути адаптации растений к низким температурам // Успехи совр. биол. – 2001. – Т. 121, № 1. – С. 3–22.
11. Loscalzo J., Kohane I., Barabasi A.L. Human disease classification in the postgenomic era: a complex systems approach to human pathobiology // Mol. Syst. Biol. – 2007. – Vol. 3. – P. 124–132.

12. Robins H.J., Longo W. Whole body hyperthermia: simple complexities. *Intensive // Care. Med.* – 1999. – Vol. 25. – P. 898–900.
13. Тумов В.Н. Анатомические и функциональные основы эндотелий-зависимой вазодилатации, оксид азота и эндотелин. Артериолы мышечного типа как перистальтические насосы // *Успехи совр. биол.* – 2010. – Т. 130, № 4. – С. 360–380.
14. Moley K.H., Mueckler M.M. Glucose transport and apoptosis // *Apoptosis.* – 2000. – Vol. 5. – P. 99–105.
15. Zak D.E., Aderem A. Systems biology of innate immunity // *Immunol. Rev.* – 2009. – Vol. 227, № 1. – P. 264–282.
16. Gupta V., Sachgeva S., Khan A.S., Hague S.F. Endothelial dysfunction and inflammation in different stages of essential hypertension // *Saudi. J. Kidney. Dis. Transpl.* – 2011. – Vol. 22, № 1. – P. 97–103.
17. Dmitriev L.F., Titov V.N. Lipid peroxidation in relation to ageing and role of endogenous aldehydes in diabetes and other age related diseases // *Ageing. Res. Rev.* – 2010. – Vol. 9, № 2. – P. 200–210.
18. Кашкин К.П., Дмитриева Л.Н. Белки системы комплемента; свойства и биологическая активность // *Клин. лаб. диагност.* – 2000. – № 7. – С. 25–32.
19. Muller-Marschhausen K., Waschke J., Drenckhahn D. Physiological hydrostatic pressure protects endothelial monolayer integrity // *Am. J. Physiol. Cel. Physiol.* – 2008. – Vol. 34. – P. 324–332.
20. Finlay D., Cantrell D.A. Metabolism, migration and memory in cytotoxic T cells // *Nature. Rev. Immunol.* – 2011. – Vol. 11. – P. 109–117.
21. Розенберг Г.С. О путях построения теоретической экологии // *Успехи совр. биол.* – 2005. – Т. 125, № 1. – С. 14–27.
22. Сточик А.М., Пальцев М.А., Затравкин С.Н., Сточик А.А. Опровержение традиционных представлений о болезни и возникновение естественно-научных основ патологии (XVII–XIX века) // *Вестник. Росс. АМН.* – 2011. – № 2. – С. 40–52.
23. Рокитанский К. Руководство к общей патологической анатомии. – М. Медгиз, 1949.
24. Чазов Е.И. История изучения атеросклероза: истины, гипотезы, спекуляции // *Тер. архив.* – 1998. – № 9. – С. 9–16.
25. Бокарев И.Н., Шубина О.И. Дизметаболическая симптоматическая артериальная гипертензия и дизметаболическая болезнь // *Клин. мед.* – 2009. – № 8. – С. 67–71.
26. Avery S.V., Lloyd D., Hawood J.L. Temperature-dependent changes in plasma-membrane lipid order and the phagocytotic activity of the amoeba *acanthamoeba castellanii* are closely correlated // *Biochem. J.* – 1995. – Vol. 312. – P. 811–816.
27. Marks A.R. Physiological systems under pressure // *J. Clin. Invest.* – 2008. – Vol. 118, № 2. – P. 41–413.
28. Исторические заметки. А.Л. Мясников и Г.Ф. Ланг (по воспоминаниям А.Л. Мясникова) // *Вестник кардиол. центра.* – 2006. – № 25. – С. 3–6.
29. Тумов В.Н. Атеросклероз – проблема общей биологии: нарушение биологических функций питания и эндоэкологии // *Успехи совр. биол.* – 2009. – Т. 129, № 2. – С. 124–143.
30. Ramsey S.A., Gold E., Aderem A. A systems biology approach to understanding atherosclerosis // *EMBO Mol. Med.* – 2010. – Vol. 2, № 3. – P. 79–89.
31. Жданов В.С. Роль гиперплазии интимы артерий в атерогенезе у человека // *Архив патологии.* – 1998. – № 6. – С. 3–8.
32. Steinberg H.O., Tarshoby M., Monestel R., Hook G., Crolin J., Johnson A., Bayazeed B., Baron A.D. Elevated circulating free fatty acid levels impair endothelium-dependent vasodilation // *J. Clin. Invest.* – 1997. – Vol. 100. – P. 1230–1239.
33. Тумов В.Н. Теория «периферического сердца» и становления в филогенезе сердечно-сосудистой (сосудисто-сердечной) системы // *Вестник Санкт-Петербургского университета.* – 2010. – Т. 11, № 2. – С. 5–22.
34. Porta A., Eletto A., Torok Z., Francescheli S., Glatz A., Vigh L., Maresca B. Changes in membrane fluid state and heat shock response cause attenuation of virulence // *J. Bacteriol.* – 2010. – Vol. 192, № 7. – P. 1999–2005.
35. Вирхов Р. Целлюлярная патология как учение, основанное на физиологической и патологической гистологии. – СПб., 1871.
36. Вельков В.В. Новые представления о молекулярных механизмах эволюции: стресс повышает генетическое разнообразие // *Мол. биология.* – 2002. – Т. 36, № 2. – С. 1–9.
37. Яновский М.В. О функциональной способности артериального периферического сердца // *Научная медицина.* – 1923. – № 1. – С. 126–133.
38. Тумов В.Н. Филогенетические, структурные и патогенетические основы классификации форм артериальной гипертензии // *Артериальная гипертензия.* – 2009. – Т. 15, № 3. – С. 389–400.
39. Хаятин В.М., Лукошкова Е.В., Рогоза А.Н., Никольский В.П. Отрицательные обратные связи в патогенезе первичной артериальной гипертензии: механочувствительность эндотелия // *Физиол. журнал.* – 1993. – Т. 79, № 8. – С. 1–13.
40. Мелькумянц А.М., Балашов С.А. Механочувствительность артериального эндотелия. – Тверь: Триада, 2005. – 29 с.
41. Тумов В.Н. Анатомические и функциональные основы эндотелий-зависимой вазодилатации, оксид азота и эндотелин. Артериолы мышечного типа как перистальтические насосы // *Успехи совр. биол.* – 2010. – Т. 130, № 3. – С. 237–257.
42. Gupta V., Sachgeva S., Khan A.S., Hague S.F. Endothelial dysfunction and inflammation in different stages of essential hypertension // *Saudi. J. Kidney. Dis Transpl.* – 2011. – Vol. 22, № 1. – P. 97–103.
43. Dickinson J. The resistance of small cerebral arteries in patients with essential hypertension // *J. Hypertens.* – 2009. – Vol. 27. – P. 1923–1925.
44. Тумов В.Н. Биологическая реакция артериального давления и патогенез «запрограммированной» (?) формы артериальной гипертензии // *Артериальная гипертензия.* – 2011. – Т. 17, № 6. – С. 538–549.
45. Bartfai T., Conti B. Fever // *Sci. World. J.* – 2010. – Vol. 10. – P. 490–503.
46. Шляхто Е.В. Роль барорефлекторных механизмов в регуляции кровообращения при гипертонической болезни и ишемической болезни сердца // *Артериальная гипертензия.* – 2001. – Т. 7, № 1. – С. 7–9.
47. Johnson R.J., Feig D.I., Nakagawa T. et al. Pathogenesis of essential hypertension: historical paradigms and modern insights // *J. Hypertens.* – 2008. – Vol. 26, № 3. – P. 381–391.
48. Гогин Е.Е., Мартынов И.В. Артериальная гипертензия или гипертоническая болезнь: аргументы в пользу нозологического диагноза // *Тер. архив.* – 2000. – № 4. – С. 5–8.
49. Carretero O.A., Oparil S. Essential hypertension. Part I: definition and etiology // *Circulation.* – 2000. – Т. 101. – С. 329–335.
50. Engstrom G., Janzon L., Berglund G. et al. Blood pressure increase and incidence of hypertension in relation to inflammation-sensitive plasma proteins // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2002. – Vol. 22. – P. 2054–2058.
51. Weir M.R. Microalbuminuria and cardiovascular disease // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2007. – Vol. 2. – P. 581–590.
52. Paul M., Mehr A.P., Kreutz R. Physiology of local rennin-angiotensin systems // *Physiol. Rev.* – 2006. – Vol. 86. – P. 747–803.
53. Jansen P.M., Danser A., Imholz B.P., Meiracker A.H. Aldosterone-receptor antagonism in hypertension // *J. Hypertens.* – 2009. – Vol. 27. – P. 680–691.
54. Тумов В.Н. Биологические функции (экзотрофия, гомеостаз, эндоэкология), биологические реакции (экскреция, воспаление, транзитоз) и патогенез артериальной гипертензии. – М. – Тверь: ООО «Изд-во Триада», 2009. – 440 с.
55. Маркель А.Л. Генетика артериальной гипертензии // *Вестник РАМН.* – 2008. – Т. 78, № 3. – С. 235–246.
56. Mei H., Rice T.K., Gu D. et al. Genetic correlation of blood pressure responses to dietary sodium and potassium intervention and cold pressor test in Chinese population // *J. Human Hypertens.* – 2011. – Vol. 25. – P. 500–508.
57. Тумов В.Н., Дугин С.Ф., Крылин В.В. Протеомика, метаболомика и будущее клинической лабораторной диагностики (лекция) // *Клин. лаб. диагностика.* – 2007. – № 1. – С. 23–34.
58. Сковорова В.И., Боцина А.Ю., Кольцова К.В. и др. Артериальная гипертензия и головной мозг // *Журнал неврологии и психиатрии.* – 2006. – № 10. – С. 68–78.
59. Oparil S., Zaman M.A., Calhoun D.A. Pathogenesis of hypertension // *Ann. Intern. Med.* – 2003. – Vol. 139. – P. 761–776.

## КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ СЕРДЦА

*К. В. Дикарев<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup> Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> СПб ГУЗ Городское патологоанатомическое бюро, Санкт-Петербург, Россия

**Дикарев Константин Валерьевич** – докторант ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова», к.м.н., врач-патологоанатом Калининского централизованного патологоанатомического отделения Городского патологоанатомического бюро.

**Контактная информация:** <sup>1</sup> ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ, Санкт-Петербург, Россия, 197341. Тел. +7 (821) 7026829. Калининское ЦПАО ГУЗ ГПАБ: 195287, Санкт-Петербург, ул. Вавиловых -14 (ул. Ак. Байкова 16-Д). Тел (факс) – +7 (812) 555-96-88. E-mail: konstantindikarev@live.ru

### Резюме.

Приведены литературный обзор и клинико-морфологический анализ 29 злокачественных опухолей сердца: 10 первичных и 19 вторичных (метастатических). Первичные опухоли представлены разными группами сарком: лейомиосаркома (1), рабдомиосаркома (2), ангиосаркома (1), липосаркома (1), злокачественная опухоль из оболочек периферического нерва (1), мезенхимомы, незрелая тератома. Вторичные опухоли представлены метастазами рака легкого, тимуса, предстательной железы, злокачественной меланомы, холангиокарциномы печени, дерматофибросаркомы, рака почки, молочной железы, псевдимиомы брюшины и перикарда. Освещены диагностические трудности прижизненной верификации опухолей.

**Ключевые слова:** новообразования сердца, опухоли, саркомы сердца.

## CLINIC AND MORPHOLOGICAL ANALYSIS MALIGNANT TUMORS OF THE HEART

*K. V. Dikarev<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup> Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup> St. Petersburg Pathology Bureau, Saint-Petersburg, Russia

**Corresponding author:** Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 2 Akkuratova st., 197341. St. Petersburg Pathology Bureau, 194354, St. Petersburg. E-mail: konstantindikarev@live.ru.

### Abstract.

The review of literature, clinical analysis, gross and microscopy features of the heart 29 malignant tumors are presented. 10 primary malignant tumors had histological structure like leiomyosarcoma, rhabdomyosarcoma (2), angiosarcoma (1), liposarcoma (1), malignant peripheral nerve sheath tumor (1), mesenchymoma (1), immature teratoma (1). Second tumors was presented by metastatic cancers of lung, thymus, prostate, mammas, kidney, malignant melanoma, dermatofibrosarcoma, cholangiocarcinoma, lymphoma and leukemia, pseudomyxoma. The problems of diagnostic have also described.

**Key words:** tumors of the heart, tumors, sarcomas of the heart.

*Статья поступила в редакцию 01.03.2012, принята к печати 08.03.2012.*

Опухоли сердца являются сборной группой по биологической сущности, морфогенезу и гистогенезу. Их редкость, стертость клинических проявлений, возможность длительного бессимптомного течения определяют трудность прижизненной диагностики и частое выявление болезни в терминальной стадии. Без лечения прогноз даже доброкачественных новообразований неблагоприятный. Гистогенез многих опухолей остается спорным и требует дальнейшего изучения. Отсутствие единой

клинико-морфологической классификации определяет противоречивость данных о частоте их встречаемости на операционном и секционном материале.

Злокачественные опухоли сердца подразделяются на первичные (ПЗОС) и вторичные (метастатические). По данным патологоанатомических и судебно-медицинских вскрытий первичные опухоли сердца регистрируют в 0,0017–0,14%. Частота их встречаемости в кардиохирургических стационарах значительно выше: от

0,05 до 1,19% от общего числа всех прооперированных больных. Вторичные опухоли (метастатические) встречаются чаще: по данным ВОЗ – 1,23% от числа всех аутопсий [14], от 0,3 до 27% от числа всех умерших от злокачественных новообразований [5]. У детей первичные опухоли сердца встречаются намного чаще, чем метастатические [9].

ПЗОС составляют от 5 до 20% среди всех опухолей сердца (0,002–0,28% всех злокачественных опухолей). Выделяют несколько групп ПЗОС.

Саркомы составляют три четверти ПЗОС [6, 8, 13]. Гистогенез их может быть связан с любым клеточным элементом стенки сердца. По гистологическому строению разные авторы выделяют среди сарком сердца от 9 до 11 нозологических единиц [4, 14].

Первичные лимфомы составляют 1,3% от всех первичных новообразований сердца, и 0,5% от всех экстранодулярных лимфом. Наиболее часто встречается диффузная В – крупноклеточная лимфома. 60% больных умирают в первые 2 месяца после выявления заболевания [14].

Опухоли стромы полового тяжа встречаются в перикарде и представлены семиномами (дисгерминомами), эмбриональным раком, опухолью желточного мешка, хорионкарциномой и тератомами. Они диагностируются в любом возрасте, 75% тератом выявляется у детей до 15 лет. Гисто- и морфогенетически их возникновение связано с нарушением миграции примордиальных гонадцитов из желточного мешка в период эмбриогенеза [14]. Гистологическое строение тератом представлено производными всех 3 зародышевых листков. Сплошные участки опухоли содержат зрелую или незрелую нервную и глиальную ткани, структуры щитовидной и поджелудочной железы, гладкую или поперечнополосатую мускулатуру, фокусы хряща и кости. Наличие незрелых тканей не влияет на прогноз, который остается благоприятным при своевременной операции [10, 11].

Злокачественная мезотелиома перикарда составляет 0,7% от всех злокачественных мезотелиом. Средний возраст больных составляет 45 лет. Прогноз крайне серьезен: 50% пациентов погибают в течение 6 месяцев [14].

По локализации ПЗОС могут быть внутриполостными, внутримиокардиальными, эпикардиальными, а также врастать в перикард. Это во многом определяет клиническую симптоматику. В патологический процесс могут вовлекаться все отделы сердца, однако, наиболее часто встречается поражение предсердий: левого в 77,8%, правого в 11,1% [5].

Клиническая симптоматика ПЗОС неспецифична, часто развивается постепенно, маскируясь под другую сердечную патологию, полностью отсутствует у 0,7% больных [5]. Развернутая клиническая картина, как правило, характерна для поздних стадий болезни и включает следующие симптомы.

Быстро прогрессирующая сердечная недостаточность, рефрактерная к лекарственной терапии. Ее степень определяется главным образом размерами опухолевого узла и интенсивностью внутриполостного роста.

Боли в сердце постоянного характера и разной степени выраженности могут носить стенокардитический характер, вплоть до развития инфаркта миокарда из-за

сдавления коронарных артерий, или эмболии опухолевых фрагментов. Боли могут возникать в результате инвазии в перикард с развитием реактивного перикардита [3, 5]. В таких случаях может отмечаться усиление боли при вдохе и ее уменьшение при изменении положения тела.

Эмболический синдром может развиваться спонтанно, особенно у больных молодого и среднего возраста, часто не связан с нарушениями сердечного ритма, клинически может проявляться разными признаками эмболии по большому и малому кругам кровообращения, давать клинику тромбоэмболии легочной артерии, острого инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения [3].

Нарушения сердечного ритма и проводимости проявляются в виде синусовой тахикардии, экстрасистолии, мерцательной аритмии, экстрасистолии, реже – полной атриовентрикулярной блокады. Обращают на себя внимание внезапность возникновения и различная степень выраженности нарушений сердечного ритма в зависимости от изменений положения тела больного. Этот признак возникает при относительной подвижности опухолевого узла. Аритмии обычно рефрактерны к лечению, могут послужить причиной внезапной сердечной смерти [5].

Общая реакция организма встречается у 57–90% больных, проявляется в виде лихорадки до 38–40 °С, иногда с ознобами, похудания, генерализованной артралгии и/или миалгии. Лихорадка может появляться внезапно и не купируется медикаментозными средствами. В анализах крови часто выявляется гемолитическая анемия, тромбоцитопения, увеличение СОЭ. Могут также наблюдаться лейкоцитоз, диспротеинемия, повышение С-реактивного белка. Эти признаки, являющиеся проявлением паранеопластического синдрома, часто имитируют инфекционный эндокардит и поэтому могут быть неправильно интерпретированы только в сочетании с другими клиническими симптомами и данными объективного обследования [1, 3, 5, 12].

Диагностика ПЗОС основана на комплексном инструментальном обследовании: ЭКГ, ЭХО-КГ, компьютерной и/или магнитно-резонансной томографии. Кроме правильного диагноза эти методы позволяют точно определить топографию опухоли с местом ее фиксации [3, 5]. По соглашению Американской Ассоциации сердца, Американского колледжа кардиологов и Европейского общества кардиологов подозрение на опухоль сердца (кроме миксомы) является абсолютным показанием к проведению эндомиокардиальной биопсии [2].

Радикальное лечение ПЗОС – хирургическое, с применением аппарата искусственного кровообращения. Наибольшая эффективность хирургического лечения отмечается при внутриполостном расположении опухолей, наихудшая – при внутримиокардиальной локализации, что связано с техническими сложностями и высоким риском рецидива. Такая локализация определяет целесообразность проведения химио- и радиотерапии [3, 5, 13].

Метастатические опухоли сердца у взрослых встречаются в 20–40 раз чаще, чем первичные. По данным ВОЗ около 14% удаленных хирургически опухолей сердца являются вторичными. Обычно у больного имеется

развернутая клиническая картина прогрессии первичной опухоли с метастатическим поражением других органов, особенно грудной клетки. Редко клиническая картина метастатического поражения сердца может быть первым проявлением опухоли иной локализации. Увеличение показателя метастатического поражения сердца отражает повышение сроков выживаемости больных в связи с эффективностью противоопухолевой терапии. Преобладают метастазы рака легкого, лимфом, молочной железы, лейкозов, меланомы [7, 14]. Правые отделы сердца поражаются в 20–30%, левые отделы – в 10–30%, билатеральное поражение – 35%. Наиболее часто поражается перикард, дальше по частоте следует миокард. Эндокард и сердечные клапаны поражаются реже. Карциноматоз перикарда может быть ошибочно принят за первичную мезотелиому или фибринозный перикардит [12].

Клинические проявления имеются у 10% больных, они такие же, как и при ПЗОС. Лечение метастатических опухолей сердца обычно симптоматическое, к хирургическому удалению опухоли прибегают редко [7].

### Материалы и методы исследования

Нами исследовано 29 злокачественных опухолей сердца по архивам патологоанатомических отделений различных лечебных учреждений Санкт-Петербурга и Городского патологоанатомического бюро за 10-летний

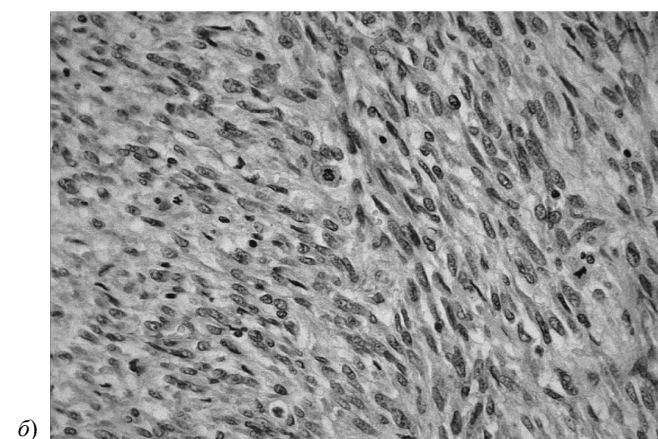
период. ПЗОС составили 10 наблюдений (34,5%). 3 наблюдения ПЗОС представлены операционным материалом, 7 – секционным. Возраст больных – от 14 до 73 лет ( $\pm 43,7$ ); 5 мужчин и 5 женщин. Интервал от начала клинических проявлений до морфологической верификации процесса – до 1 года.

### Результаты исследования

В 5 наблюдениях диагноз был заподозрен или установлен при жизни, остальные опухоли явились находкой при аутопсии. Среди клинических симптомов наиболее часто встречались прогрессирующая сердечная недостаточность, нарушения сердечного ритма, тромбоэмболические осложнения, метастазы в легкие. В 3 наблюдениях опухоли прорастали все слои стенки сердца с развитием гемоперикарда, летальным исходом в 2 случаях. В 1 наблюдении отмечалась внезапная сердечная смерть на фоне «полного здоровья» (крупная злокачественная опухоль из оболочек периферических нервов у мальчика 14 лет, масса которой превышала массу самого сердца). В 1 наблюдении небольшая ПЗОС, локализуемая в эпикарде с незначительной инвазией в миокард не имела значения в танатогенезе. По гистологическому строению изученные ПЗОС представлены разными видами сарком: лейомиосаркома (рис. 1, а, б), рабдомиосаркома (рис 2, а, б), ангиосаркома, липосаркома злока-



а)

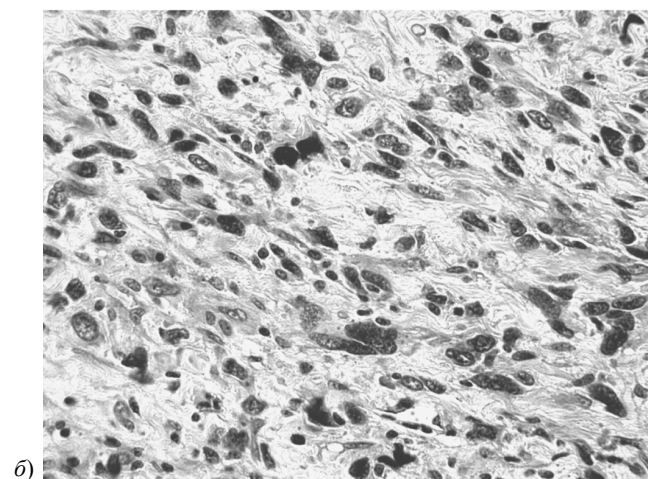


б)

Рис. 1. Лейомиосаркома миокарда левого предсердия ж, 49 лет: а – макроскопическая картина; б – гистологическое строение. Опухоль представлена преимущественно веретеновидными клетками с гиперхромными ядрами, патологическими митозами. Окраска гематоксилином и эозином. X280



а)



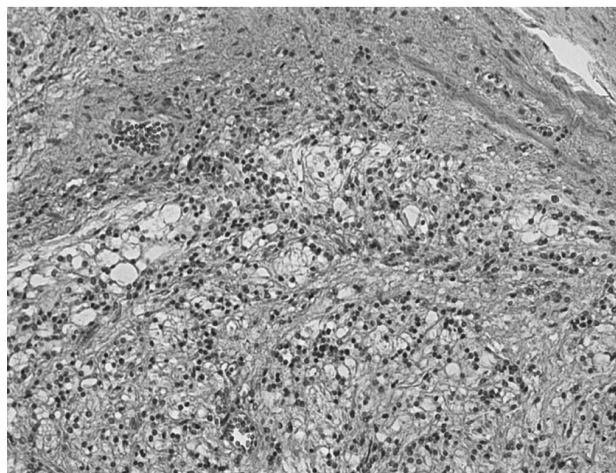
б)

Рис. 2. Рабдомиосаркома миокарда ж, 21 лет: а – внешний вид; б – гистологическое строение: анапластические гигантские клетки с наличием поперечной исчерченности в цитоплазме, окраска гематоксилином и эозином. X280





а)



б)

Рис. 3. Злокачественная опухоль из оболочек периферического нерва в области левого предсердия, м, 15 лет:

а – внешний вид; б – гистологическое строение. Окраска гематоксилином и эозином. X280



а)



б)

Рис. 4. Метастатические опухоли сердца:

а – метастазы рака предстательной железы в эпиекард, миокард, эндокард, симулировавшие клинически острый коронарный синдром; б – метастаз холангиокарциномы печени в правое предсердие с полной облитерацией просвета

чественная опухоль из оболочек периферических нервов (рис. 3, а, б), злокачественная мезенхимом, незрелая тератома, мезотелиома перикарда. Гистогенез сарком был подтвержден иммуногистохимически. 2 из 5 больных с прижизненно установленным диагнозом и своевременным лечением живы более 1 года (больной с незрелой тератомой клинически здоров, больной со злокачественной мезотелиомой перикарда – без прогрессии опухоли на фоне проводимых курсов химиотерапии).

Метастатические опухоли сердца представлены 19 наблюдениями (65,5%). Наиболее часто встречались метастазы и врастание извне рака легкого (5), реже – злокачественные новообразования средостения и тимуса (3), по 2 наблюдения метастазов рака предстательной железы, меланомы, системных заболеваний крови, по 1 наблюдению составили метастазы холангиокарциномы печени, дерматофибросаркомы, рака почки и молочной железы. В одном наблюдении встретилось поражение перикарда при псевдомиксоме брюшины и плевры. Метастатические опухолевые узлы наиболее часто локализовались в перикарде, встречался и внутрисердечный рост (рис 4, а, б).

Клиническая симптоматика в большинстве случаев определялась генерализацией опухолевого процесса. Тем не менее, в 2 наблюдениях у больных клинически

был заподозрен острый коронарный синдром и констатирована внезапная сердечная смерть. На аутопсии обнаружено сдавление метастазами извне крупных ветвей коронарных артерий. В 4 наблюдениях больные погибли от нарастания хронической сердечной недостаточности, в развитии которой метастатическое поражение сердца сыграло определенную роль. Нарушения сердечного ритма встретились у 5 пациентов в виде мерцательной аритмии и предсердной экстрасистолы. В 1 случае смерть больного наступила внезапно из-за гемотампонады перикарда, развившейся вследствие прорастания опухолевым узлом стенки легочной вены.

### Выводы.

Таким образом, ПЗОС относятся к редкой, но постоянно встречающейся патологии этого органа, которая все чаще диагностируется не только на аутопсии, но и прижизненно. Гистогенетические и классификационные критерии этой группы требуют дальнейшего изучения. Клиническая картина их часто протекает под маской других заболеваний (ишемическая болезнь сердца, инфекционный эндокардит и др.), часто правильный диагноз ставится поздно, когда лечение мало эффективно или невозможно. Такие больные составляют группу

риска внезапной сердечной смерти. Вместе с тем, в настоящее время возможна точная своевременная диагностика этой патологии при помощи неинвазивных и малоинвазивных методов (МРТ, ультразвуковое исследование, эндомиокардиальная биопсия). Последующее адекватное хирургическое и/или медикаментозное лечение (химиотерапия) ведет к полному выздоровлению больного (при ПЗОС) или к улучшению качества жизни. Это определяет необходимость и важность как можно более ранней верификации диагноза в клинике.

#### Список литературы

1. Кнышов Г.В., Витовский В.П., Захарова В.П. Опухоли сердца Проблемы диагностики и хирургического лечения. Киев. – 2005. – 254 с.
2. Митрофанова Л.Б., Карев В.Е. Миокардиты. Научно-практический журнал Библиотека патологоанатома // Под ред. проф. Ковальского Г.Б. – СПб.: ГПАБ. – 2010. – Вып. 115. – 52 с.
3. Моисеев В.С., Моисеев С.В., Колабава Ж.Д. Болезни сердца. – М. – МИА, – 2008. – 528 с.
4. Пальцев М.А. Аничков Н.М. Атлас патологии опухолей человека. М.: Медицина. – 2005 – Т. – 424 с.
5. Петровский Б.В. Первичные опухоли сердца. – М.: Медицина. – 1997. – 149 с.
6. Погос К.А. Морфология, гистогенез и дифференциальная диагностика миксомы сердца // Дис. ... докт. мед. наук. – М., 2003.
7. Руководство по кардиологии / Под ред. проф. Е.И. Чазова // М.: Медицина. – 1982. – Т. 3. – 621 с.
8. Ichiro Takeuchi, Takeo Kawaguchi, Yuichiro Kimura et al. Primary Cardiac Osteosarcoma in a Young Man with Severe Congestive Heart Failure // Intern. Med. 2007. – 46 (10). – P. 649–651.
9. Isaac H Jr. Fetal and Neonatal Cardiac Tumors. Pediatric Cardiology. – Springer. – 2004. – P. 1007.
10. Jaswinder Singh, Sandeep Singh Rana, Amulyajit Kaur et al. Intrapericardial teratoma presenting as recurrent pericardial tamponade: Report of a case // Surgery Today. – Vol. 39, № 8 – P. 700–704.
11. Kalavrouziotis G, Konstantopoulou G, Stefanaki K et al. Intrapericardial teratoma in a premature neonate: pre-delivery and successful surgical removal // Hellenic J. Cardiol. – 2010. – Vol. 51. – P. 278–80.
12. Lori D. Conkin, MD, M.J. Reardon. Autotransplantation of the Heart for Primary Cardiac Malignancy // Texas heart Inst. J. – 2002. – № 29 (2). – P. 105–108.
13. Shanda H. Blackmon, Ashish R. et al. Cardiac Autotransplantation for Malignant or Complex Primary Left-Heart Tumors // Tex. Heart Inst. J. – 2008. – № 35 (3). – P. 296–300.
14. WHO Classification Tumors of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Ed. by William D. Travis, Elisabeth Brambilla, H. Konrad Muller-Hermelink et al. – Lyon: IARC Press. – 2004. – P. 341.

## ЖЕЛУДОЧКОВАЯ АРИТМИЯ И ПОВЫШЕННЫЙ УРОВЕНЬ ТРЕВОЖНОСТИ, ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ АНКСИОЛИТИКАМИ

*Т.Э. Тулинцева, Е.А. Цуринова, Т.В. Трешкур, Е.В. Пармон, Д.Ю. Ильина*

*Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия*

**Тулинцева Татьяна Эдуардовна** – к.м.н., старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории электрофизиологии сердца (НИЛ ЭФС) ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития; **Цуринова Елена Александровна** – научный сотрудник НИЛ ЭФС ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития; **Трешкур Татьяна Васильевна** – к.м.н., заведующая НИЛ ЭФС ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития, доцент кафедры факультетской терапии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова; **Пармон Елена Валерьевна** – к.м.н., ведущий научный сотрудник НИЛ ЭФС, директор научно-образовательного Центра ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития; **Ильина Дарья Юрьевна** – младший научный сотрудник НИЛ ЭФС ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития.

**Контактная информация:** ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ, ул. Аккуратова, д.2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. Тулинцева Т.Э. E-mail: tulinta@mail.ru.

**Резюме.** Из 59 лиц с некоронарогенными желудочковыми аритмиями на основании данных психологического и ментального тестирования был отобран 21 пациент с выраженными тревожными расстройствами, у которых было доказано, что психогенный фактор играет существенную роль в генезе желудочковых аритмий. Это послужило основанием для назначения анксиолитика адаптола, который оказал достоверно значимый антиаритмический эффект при лечении некоронарогенных ЖА у пациентов с повышенным уровнем тревожности.

**Ключевые слова:** некоронарогенные желудочковые аритмии, высокий уровень тревожности, психологические тесты, ментальный стресс-тест, анксиолитик адаптол.

## VENTRICULAR ARRHYTHMIA AND HIGH LEVEL ANXIETY, ANXIOLITIC THERAPY POSSIBILITIES

*T.E. Tulintseva, E.A. Tsurinova, T.V. Treshkur, E.V. Parmon, D. Y. Ilyina*

*Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, St Peterburg, Russia*

**Corresponding author:** Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 2 Akkuratova str., St Peterburg, Russia, 197341. E-mail: tulinta@mail.ru (Tatyana E. Tulintseva – PhD, Senior Researcher of the Laboratory of Heart Electrophysiology, Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre).

### Abstract.

From 59 patients with non-coronarogenic ventricular arrhythmias 21 patients with high-grade anxiety disorders based on the results of psychological and mental tests were selected. It was proved that psychological factor was playing considerable role in the origin of ventricular arrhythmias. It was a reason to use anxiolytic Adaptol which showed significant antiarrhythmic effect in the therapy of non-coronarogenic ventricular arrhythmias in patients with high level anxiety.

**Key words:** non-coronarogenic ventricular arrhythmia, high level anxiety, psychological and mental tests, anxiolytic Adaptol

*Статья поступила в редакцию 02.03.2012, принята к печати 08.03.2012.*

### Введение

Современные принципы лечения пациентов с желудочковыми аритмиями (ЖА), в первую очередь направленные на препятствие прогрессированию структурного заболевания миокарда, лежащего в основе ЖА, включают в себя медикаментозную, в том числе, антиаритмическую терапию (ААТ), хирургическую реваскуляризацию миокарда, радиочастотную катетерную абляцию и

имплантацию кардиовертера-дефибриллятора [1]. Рекомендации по ведению пациентов с ЖА, представленные Американской коллегией кардиологов (АСС) и Европейской ассоциацией кардиологов (ESC) появились относительно недавно (2006 год) [1]. Национальных рекомендаций по данной теме к 2012 г. нет.

Что касается некоронарогенных ЖА, то за последнее десятилетие на первый план среди методов лечения выходит хирургический – эффективность радиочастотной

аблации (РЧА) по разным данным достигает 74–97% [2–4]. Однако даже после успешной РЧА могут возникать рецидивы и формироваться новые очаги аритмогенеза. Существует мнение, и оно оправдано, что в первую очередь рекомендуется лечить основное заболевание, на фоне которого аритмия возникла (гипертоническая болезнь (ГБ), миокардит и др.), не прибегая к антиаритмическим препаратам (ААП) [5–7]. Однако как диагностический процесс, так и лечение болезни могут затянуться на длительное время. Кроме того не секрет, что и эта тактика недостаточно эффективна – при купировании симптомов основного заболевания аритмия часто сохраняется, нередко становясь причиной соматогенного невротического расстройства. Для терапии потенциально опасной, плохо переносимой ЖА рекомендуется выбор ААП с учетом взаимодействия очага желудочковой эктопии и автономной нервной системы (АНС), что бывает довольно успешным [8–10]. Так, эффективность лечения симпатозависимых или нагрузочных ЖА будет выше у препаратов с Я-адреноблолирующим, а вагусных или аритмий покоя – у ААП с холинолитическим действием [8, 5, 11]. Данный алгоритм помогает ускорить процесс подбора эффективного ААП [6]. Но и правильно подобранная ААТ таит в себе много неожиданностей: осложнения, проаритмогенность, эффект «ускользания» при длительном приеме [12].

Есть ли еще пути решения сложной проблемы – лечения ЖА? Учитывая значительный рост стрессогенности жизни, повышенное внимание уделяется психологическому фактору как возможному инициатору аритмий. Справедливости ради следует отметить, что стрессогенные влияния на нарушения ритма изучаются давно [13–15], предложен даже термин «психогенные (нейрогенные) аритмии», и доказано, что психосоциальные факторы вносят значительный вклад в аритмогенез [14, 16, 17].

Гораздо чаще пациенты с некоронарогенными аритмиями страдают тревожными, тревожно-фобическими невротическими расстройствами [14, 16, 18] в отличие от пациентов с ИБС, у которых в большинстве случаев встречаются депрессивные состояния [13]. Попытки лечить ЖА с помощью ряда психофармакологических средств предпринимались неоднократно, что, по-видимому, вполне патогенетически обосновано [19, 9, 20, 6, 21, 22]. Препарат Адаптол (meficarum, АО «Олайнфарм», Латвия) – анксиолитик и адаптоген, давно представлен на фармацевтическом рынке, однако его действие в группе аритмологических пациентов еще не изучалось. Он является близким по химической структуре к естественным метаболитам организма – его биоциклическая молекула состоит из двух метилированных фрагментов мочевины. В частности, адаптол действует на эмоциогенные зоны гипоталамуса, а также оказывает сбалансированное и интеграционное действие на все 4 основные нейромедиаторные системы. Успокаивающий эффект не сопровождается миорелаксацией и нарушением координации движений, не снижает умственную и двигательную активность, поэтому его можно применять в течение активного рабочего дня. Препарат не обладает снотворным действием, но улучшает сон при его нарушениях. Также адаптол оказывает но-

тропное действие. Среди показаний к использованию адаптола, главным образом указывается: беспокойство, тревога, страх, внутреннее эмоциональное напряжение и раздражительность [20, 15, 22].

Целью нашего исследования было оценить возможности коррекции аритмий при лечении адаптолом лиц с тревожными расстройствами.

### Материалы и методы

Критериями включения являлись: некоронарогенные ЖА в патологическом количестве, средний, высокий уровень тревожности и/или нервно-психического напряжения по данным психологического анкетирования при отсутствии депрессии. Критериями исключения были: ИБС, наличие сердечной недостаточности, значимые сопутствующие заболевания и другие состояния, которые могли помешать правильной интерпретации данных и повлиять на исход лечения.

На этапе скрининга обследовано 59 пациентов с ЖА (36 женщин и 23 мужчины) в возрасте от 23 до 63 лет. Пациентам проводилось клиническое и инструментальное обследование (сбор анамнеза, физикальных и лабораторных данных, ЭКГ, ЭХО-КГ, проба с физической нагрузкой (ФН)). Тредмил-тест по стандартному протоколу R. Bruce до достижения субмаксимальной ЧСС использовался как для исключения ишемических изменений, так и для оценки поведения ЖА во время ФН. Согласно дизайну исследования при скрининге и спустя 30 дней всем включенным пациентам проводилось: холтеровское мониторирование (ХМ) в 12 отведениях (ЗАО «Инкарт», Санкт-Петербург) для количественной оценки ЖА; ментальный тест Струпа (МТС); психологическое анкетирование; консультация медицинского психолога, и на основании полученных данных делалось заключение об отсутствии или наличии тревожного, тревожно-депрессивного или депрессивного расстройства. МТС использовался с целью моделирования нейрофизиологических процессов при эмоциональном стрессе применялся с одновременной записью ЭКГ и измерением артериального давления (АД) [23, 24].

Психологическое анкетирование проводилось по следующим анкетам: шкала ситуативной (реактивной) тревожности Спилберга Ч.Д. и Ханина Ю.Л.; шкала личностных проявлений тревоги Д. Тейлор; шкала нервно-психического напряжения Т.А. Немчин; методика дифференциальной диагностики депрессивных состояний В. Зунга [25].

По завершении скрининга в исследование был включен 41 пациент с некоронарогенной ЖА в патологическом количестве и тревожным невротическим расстройством. У всех больных ЖА сопровождалась субъективно плохой переносимостью (сердцебиение, перебои). Кроме того, всех беспокоили: тревога за свое здоровье и жизнь, снижение настроения, нарушение сна. По классификации В. Lowy, в модификации Ryan ЖА была II, III класса. По классификации J.T. Bigger [26] у всех пациентов ЖА была неопасной.

Включенные в исследование были разделены на две группы. I группу составил 21 больной (13 женщин и 8 мужчин, возраст от 25 до 60 лет ( $46,6 \pm 14,7$  лет)).

У большинства пациентов (14–66,7%) причина ЖА выявлена не была, у 5 (23,8%) была диагностирована ГБ I стадии, у 2 (9,5%) – постмиокардитический кардиосклероз.

В указанной группе был назначен адаптол в суточной дозе 1500 мг (500 мг 3 раза в течение 30 дней), из них 11 в качестве монотерапии и 10 в комбинации с получавшими ранее ААП. Так как одна пациентка через 5 дней отказалась от приема адаптола из-за появившейся сухости во рту и, соответственно, была исключена из исследования, то результаты лечения учитывались у 20 человек, из которых уже никто не прекратил приема препарата, хотя трое отметили неприятный горький вкус таблетки, одна пациентка – преходящую сонливость. Во II группу (группу сравнения) вошли 20 пациентов (11 женщин, средний  $45,2 \pm 11,3$  лет). Из них: у большинства ЖА носили также идиопатический характер (16–80%), 2 (10%) была ГБ I стадии, у 2 (10%) определялся гемодинамически незначимый пролапс митрального клапана I степени.

Обе группы были сопоставимы по основным клинико-антропометрическим, ЭКГ показателям и данным ХМ.

Статистическая обработка проводилась с помощью t-критерия Стьюдента и ф-критерий Фишера в тех случаях, когда в выборке присутствовали две единицы измерения. Критерий значимости статистических методов устанавливался на уровне  $p = 0,05$ .

## Результаты

На момент начала исследования почти половина (47,6%) пациентов в группе лечения адаптолом уже получала ААТ на протяжении 2–3 месяцев: 6 пациентов – Я-адреноблокаторы, 4 – ААП IC класса. Антиаритмический эффект от проводимой терапии был недостаточный (количество одиночных ЖЭК на фоне терапии уменьшилось менее, чем на 50%), однако пациенты считали, что на фоне ААТ они чувствовали себя лучше, чем без нее, поэтому перед назначением адаптола она не отменялась. В течение 3–4 недель до назначения адаптола количество ЖЭК, по данным ХМ, было стабильным.

В группе сравнения 8 (40%) пациентов получали ААТ (2 –  $\beta$ -адреноблокаторы, 6 – ААП IC класса) также без достаточного эффекта. Пациентам II группы никакой дополнительной терапии назначено не было, так как согласно международным рекомендациям неопасные ЖА лечения не требуют [1].

В I группе исходно, до назначения адаптола среднесуточное количество ЖЭК по данным первых двух ХМ составило  $11354,7 \pm 536,3$ /сутки, они были преимущественно дневного типа. В группе сравнения среднесуточное количество ЖЭК ( $12467,2 \pm 423,1$ /сутки), а также плотность и тип распределения по результатам ХМ значимо не отличалось. При проведении пробы с ФН у 12 (57,2%) пациентов из I группы и у 9 (45%) из II ЖА исчезали или их количество уменьшалось более, чем в 2 раза, у оставшихся – количество не менялось, прогрессирования ЖА ни у кого не было. У всех пациентов проба была отрицательная, толерантность к нагрузке средняя/выше средней, реакция АД на пробу нормотензивная, проба прекращалась при достижении субмаксимальной ЧСС.

Согласно результатам ХМ через 30 дней терапии адаптолом, у больных I группы среднесуточное и среднечасовое количество ЖЭК достоверно уменьшилось, в то время как в контрольной группе динамики не было.

По результатам психологического анкетирования в обеих группах у 100% определялся средний и высокий уровень ситуативной и/или личностной тревожности. Повышенное нервно-психическое напряжение у 9 (42,8%) пациентов I группы и у 6 (30%) пациентов II группы. На фоне лечения адаптолом количество пациентов со средней и высокой степенью ситуативной тревожности в I группе уменьшилось более, чем в 3 раза со 100 до 28%, что достоверно отличалось как от исходного уровня, так и от контрольной группы ( $f_{\text{эмп}} = 1,85$ ;  $p \leq 0,05$ ). Во II группе не проводилось каких-либо психотерапевтических воздействий, никто из пациентов не получал психотропных препаратов. Повторное обследование, проведенное через 30 дней, не выявило достоверных отличий с исходным уровнем. Исходно МТС был положительным у 12 (60%) пациентов из первой группы и у 13 (65%) из второй. Все обследуемые отмечали сложность заданий, выполнение теста часто сопровождалось неконтролируемыми движениями конечностей, потливостью, гиперемией (76,2% – I группа, 80% – II группа). Во время МТС разница между исходным систолическим АД (САД) и САД на высоте пробы составляла –  $10,6 \pm 5,1$  мм рт. ст. и  $11,3 \pm 6,2$  мм рт. ст. соответственно. На фоне лечения у подавляющего большинства больных (19–95%) МТС стал отрицательным, т.е. ЖА при его выполнении не провоцировалась ( $f_{\text{эмп}} = 3,1$ ;  $p \leq 0,01$ ). Пациенты отмечали, что выполнять тест стало легче. Значимо уменьшилась реакция АД на пробу: разница между САД исходным и САД во время пробы составила –  $8,1 \pm 3,2$  мм рт. ст. ( $f_{\text{эмп}} = 2,6$ ;  $p \leq 0,01$ ), уменьшилась вегетативная окраска. Во второй группе через 30 дней наблюдения, МТС оставался положительным у 9 пациентов, динамики реакции САД на пробу не отмечено.

15 пациентов (75%) I группы, по окончании курса лечения сообщили о положительной динамике общего самочувствия, что проявлялось в виде улучшения сна, уменьшения количества перебоев, снижения общей тревоги и напряжения, повышении настроения. Пять человек (25%) не заметили каких-либо изменений самочувствия. Однако у всех 5 пациентов была объективная положительная динамика: МТС у всех стал из положительного отрицательным, у троих количество ЖА уменьшилось в 2 раза ( $3708 \pm 456$ ). При этом данные анкетирования остались прежними. Пациенты II группы через 30 дней не отмечали каких-либо изменений в самочувствии.

## Обсуждение

Сравнительные результаты ХМ показали, что в I группе пациентов, которые принимали адаптол, отмечается значимое снижение среднего количества ЖЭК в час по данным ХМ ( $478,8 \pm 47,2$  до  $155,7 \pm 73,2$  в I группе и  $512,5 \pm 67,5$  до  $467,3 \pm 39,4$  во II). На фоне лечения адаптолом количество пациентов со средней и высокой степенью ситуативной тревожности уменьши-

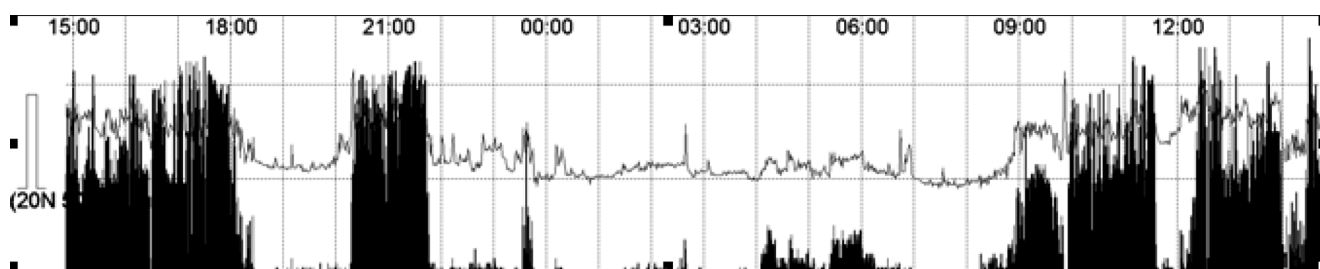


Рис. 1. Распределение ЖЭК в течение суток по данным ХМ ЭКГ у пациентки К. 27 лет до лечения. Страница 14

лось более, чем в 3 раза ( $\text{фемп} = 1,85$ ;  $p \leq 0,05$ ), у контрольной группы показатели достоверно не изменились. Обращает на себя внимание динамика МТС в группе пациентов, лечившихся адаптолом, которая еще раз подчеркивает значимость эмоционального фактора в генезе ЖА. Незначительное уменьшение количества пациентов с положительным МТС во II группе, может быть связано как с вариабельностью ЖЭК, так и с меньшим эффектом неожиданности при повторном выполнении заданий МТС.

В качестве клинического примера приводим один из наиболее показательных наблюдений.

Пациентка К. 27 лет обратилась к кардиологу ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А.Алмазова» с жалобами на эпизоды учащенного сердцебиения и «замирания сердца» при эмоциональных нагрузках. Из анамнеза: на протяжении последних 6 месяцев отмечает раздражительность, плаксивость, похолодание и потливость рук и ног, ощущения жара и нехватки воздуха во время эмоциональных переживаний, плохое засыпание, тревожный и прерывистый сон. Женщина заметила, что ухудшился аппетит, стала конфликтовать с членами семьи и сотрудниками, плохо переносить поездки в метро, во время которых все указанные симптомы обострялись. Появление такого самочувствия связывает с переходом на новую работу. В Центре им. В.А. Алмазова была обследована в НИЛ электрофизиологии сердца. Сопутствующих заболеваний не выявлено, вредных привычек нет, наследственность не отягощена. Объективный статус: состояние удовлетворительное, дефицит массы тела (ИМТ-16), выраженная эмоциональная лабильность, влажные кожные покровы. Пульс 86 уд./мин, АД 105/60 мм рт. ст. Границы относительной сердечной тупости в пределах нормы, тоны сердца ясные, чистые. По другим органам и системам без отклонений от нормы. По данным анализов крови (в том числе, гормонов щитовидной желе-

зы и тиреотропного гормона), анализа мочи, ЭКГ, ЭХО КГ, УЗИ щитовидной железы – патологии не выявлено. Результаты ХМ: синусовый ритм с ЧСС 78-134 уд./мин, средняя ЧСС днем – 95 уд./мин, ночью – 70 уд./мин. Одиночные ЖЭК в количестве 11724 в сутки (488 в час), из них 10989 днем (845 в час) и 735 ночью (73 в час). Распределение ЖЭК в течение суток во время ХМ у пациентки К. 27 лет до лечения показано на рис. 1. Изменений процессов реполяризации на ЭКГ не найдено.

На пике ФН (тредмил-тест – 8,3 МЕТ) достигнута ЧСС 179 уд./мин (93% от максимальной). Исходно и на первой ступени регистрировались редкие одиночные ЖЭК без тенденции к увеличению, после достижения ЧСС 110 уд./мин эктопические комплексы исчезли до 3-ей минуты восстановительного периода (ВП). На ЭКГ во время ФН и ВП без изменений. Реакция АД была нормотензивной, толерантность к ФН – выше средней.

Психологическое анкетирование свидетельствовало о высоком уровне ситуативной (50 баллов) и личностной (39 баллов) тревожности, чрезмерном уровне нервно-психического напряжения (74 баллов). До проведения МТС на ЭКГ покоя регистрировались одиночные мономорфные ЖЭК менее 3 в 1 мин (рис. 2).

На 1 ступени МТС при учащении ЧСС до 113 уд./мин ЖА исчезла (рис. 3), однако на 2-й и 3-й ступенях МТС (расценен как положительный) наблюдалось увеличение одиночных ЖЭК в 3 раза, эпизод мономорфной бигеминии при сохранении ЧСС 100-110 уд./мин (рис. 4).

Обращает на себя внимание, что во время тредмил-теста при достижении ЧСС 110 уд./мин ЖЭК исчезли, в то время как на фоне МТС, напротив, при ЧСС 100-110 уд./мин количество ЖЭК увеличилось. Таким образом, появление или исчезновение ЖЭК связано не с



Рис. 2. ЭКГ покоя пациентки К. 27 лет. Страница 15

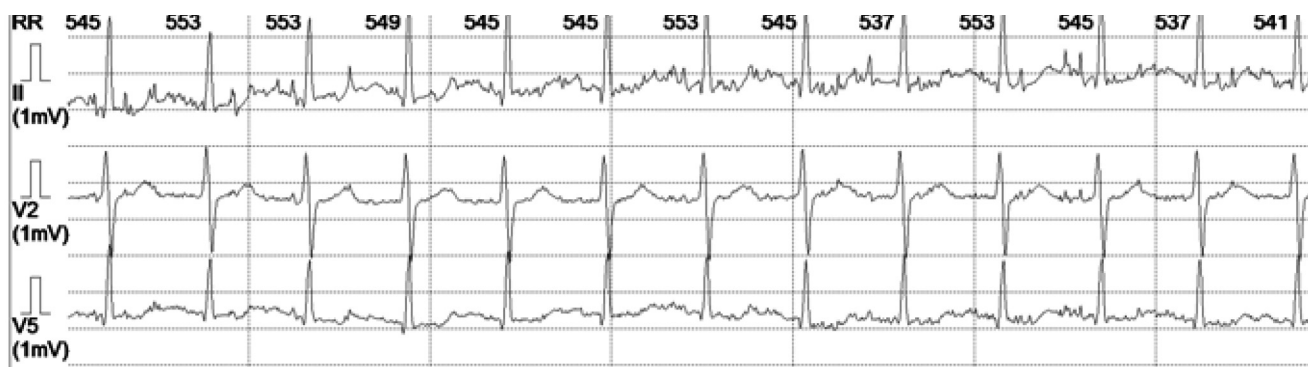


Рис. 3. ЭКГ в момент выполнения 1-й ступени МТС пациентки К. 27 лет (объяснение в тексте). Страница 15

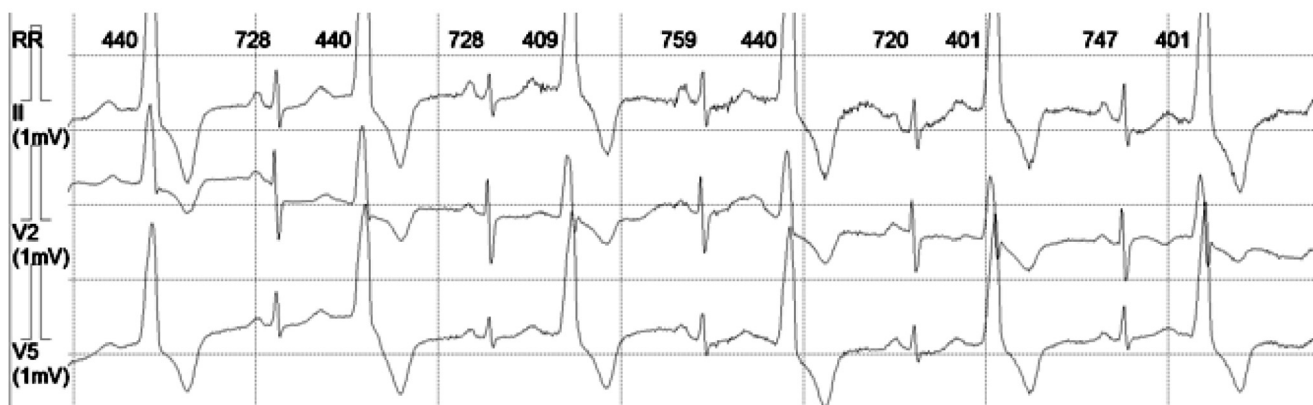


Рис. 4. ЭКГ в момент выполнения 3-й ступени МТС пациентки К. 27 лет. Появление мономорфной желудочковой бигеминии. Страница 15

достижением определенной ЧСС, а обусловлено типом нагрузки – физической или эмоциональной. Результаты двух тестов позволяют говорить о том, что психогенный фактор играет определяющую роль в генезе ЖА у данной пациентки.

Исходя из результатов обследования и консультации медицинского психолога был поставлен диагноз: Идиопатическая ЖА. Тревожное невротическое расстройство. ААП решено было не назначать ввиду преобладания психогенного фактора в генезе аритмий, «безопасного» характера аритмии по классификации J.T. Bigger, ввиду отсутствия органических заболеваний сердечно-сосудистой системы. Были определены показания к назначению анксиолитиков. На фоне 30-дневного приема адаптола в дозировке 1500 мг/сут у пациентки К. значительно улучшилось общее самочувствие и настроение, нормализовались отношения в семье и на работе. Поездки в метро перестали сопровождаться неприятными ощущениями. Прекратились приступы сердцебиения и «замирания сердца». При осмотре отмечено исчезновение эмоциональной лабильности, урежение пульса по сравнению с исходным осмотром до 64 уд./мин; нормализация температуры кожи ладоней и стоп, уменьшение потливости. На фоне терапии адаптолом результаты ХМ: синусовый ритм, с ЧСС 68-124 уд./мин, средняя ЧСС днем – 82 уд./мин, средняя ЧСС ночью – 68 уд./мин, зарегистрирован лишь 1 ЖЭК. Во время проведения МТС ЖА не регистрировались, проба расценена как отрицательная. По данным психологического анкетирования отмечена положительная динамика в виде снижения ситуативной тревожности (с 50 до 27 баллов) и нервно-психического на-

пряжения до низкого уровня (с 74 до 36 баллов). Пациентке рекомендовано продолжить терапию адаптолом в течение последующих 2 месяцев.

Выраженный антиаритмический эффект адаптола у данной пациентки с идиопатической ЖА можно объяснить тем, что, вероятно, ведущим в генезе аритмий был психогенный фактор. Таким образом, помимо выраженного субъективного улучшения и объективного уменьшения вегетативной симптоматики, снижения уровня ситуативной тревожности, нервно-психического напряжения, по данным ХМ отмечено практически полное исчезновение ЖА.

### Заключение

Таким образом, пациентам с некоронарогенными ЖА целесообразно проводить психологическое тестирование, ментальные стресс-тесты и консультирование у медицинских психологов для выявления тревожных невротических расстройств. Это, в свою очередь, поможет осуществить комплексный подход к лечению ЖА. Результаты терапии анксиолитиком адаптолом пациентов с некоронарогенными ЖА и высоким уровнем тревожности свидетельствуют о том, что психогенный фактор играет существенную, а иногда – определяющую роль в генезе некоронарогенных ЖА. Адаптол оказался эффективен в качестве монотерапии, а также в сочетании с ААП при лечении некоронарогенных ЖА у пациентов с повышенным уровнем тревожности.



# Список литературы

1. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death // J. Am. Coll. Cardiol. – 2006. – Vol. 48. – p. 1064–1108.
2. Ревизицки А.Ш., Рзаев Ф.Г., Носкова М.В., Артюхина Е.А. Электрофизиологические особенности и результаты радиочастотной абляции желудочковых аритмий из выводного отдела левого желудочка // Вестник аритмологии. – 2004. – № 35. – С. 32–37.
3. Татарский Р.Б., Лебедев Д.С., Лебедева У.В., Михайлов Г.В. Желудочковые тахикардии неишемического генеза // Материалы X Международного славянского Конгресса по электростимуляции и клинической электрофизиологии сердца «Кардиостим». – 2012.
4. Sacher F., Tedrow U.B., Field M.E. et al. Ventricular tachycardia ablation. Evolution of patients and procedures over 8 years // Circulation Arrhythmia and Electrophysiology. – 2008. – 1:3. – P. 153–161.
5. Кушаковский М.С. Аритмии сердца // СПб: Фолиант. 2007. – с. 197–220.
6. Пармон Е.В., Трешкур Т.В., Шляхто Е.В. Идиопатические желудочковые нарушения ритма (анализ проблемы) // Вестник аритмологии. – 2003. – № 31. – С. 60–72.
7. Pérez Dñez, D., Brugada, J. How to recognise and manage idiopathic ventricular tachycardia // Eur Heart J. – 2010. – 8. – P. 25.
8. Голицын С.П. Грани пользы и риска в лечении желудочковых нарушений ритма сердца // Сердце. – 2002. – Т. 2., № 2. – С. 57–64.
9. Капанадзе С.Т. Участие вегетативной нервной системы в генезе неишемических желудочковых аритмий и возможности их медикаментозной коррекции: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.06 / С.Т. Капанадзе. – Санкт-Петербург, 1998. – 19 с.
10. Стаценко М.Е., Спорова О.Е., Колодяжная О.И., Евтерева Е.Д. Эффективность применения адаптола в комплексной терапии у больных с тревожными расстройствами в раннем постинфарктном периоде // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2009. – № 5. – С. 18–22.
11. Трешкур Т.В. Дифференцированный подход к лечению желудочковых аритмий // Доктор Ру. – 2008. – № 3. – С. 14–19.
12. Fogoros, Richard N. Antiarrhythmic drugs: A practical guide // Blackwell Science. – 1997. – P. 168.
13. Алехин А.Н., Трифонова Е.А., Лебедев Д.С., Михайлов Е.Н. Психологические проблемы в аритмологии (на модели фибрилляции предсердий) // Вестник аритмологии. – 2011. – № 63. – С. 45–54.
14. Караськова Е.А., Завьялов В.Ю. Роль тревожных расстройств в генезе нарушений ритма сердца у пациентов аритмологического профиля // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2006. – № 4. – С. 79–87.
15. Мокина Т.В., Антипенко Е.А., Густов А.В. Применение адаптола при лечении астенического синдрома у больных дисциркуляторной энцефалопатией // Журнал неврологии и психиатрии. – 2009. – № 6. – С. 76–77.
16. Смулевич А.Б., Дробизев М.Ю. Депрессии при соматических заболеваниях (диагностика и лечение) // РМЖ. – 1996. – № 4. – 1. – С. 4–10.
17. Redmond D.E. New old evidence for the involment of brain norepinephrine system in anxiety. Phenomenology and treatment of Anxiety // Ed. Fann W.E. Jamaica, NY: Spectrum Press, 1994. – 34. – P. 256–267.
18. Трешкур Т.В., Пармон Е.В., Эртман А.Э. Грандаксин в лечении желудочковых нарушений ритма неишемической природы // Всероссийская научно-практическая конференция, посвященная 100-летию со дня рождения А.Л. Мясникова. – 1999. – С. 141.
19. Глазунова Е.В. Качество жизни, тревожные и депрессивные расстройства у больных с экстрасистолической аритмией и возможности их медикаментозной коррекции: автореф. дис. канд. мед. наук. / Е.В. Глазунова – Оренбург, 2007. – 25 с.
20. Мкртчян В.Р. Терапевтические возможности адаптола в лечении вегетативных нарушений у больных климактерической кардиомиопатией // Доктор Ру. – 2008. – № 6. – С. 1–9.
21. Эртман А.Э. Возможности применения нового антидепрессанта тианептина у пациентов с желудочковыми нарушениями ритма неишемического генеза // Вестник аритмологии – 2001. – № 21. – С. 43–45.
22. Чутко Л.С., Рожкова А.В., Сидоренко В.А., Суружская С.Ю., Турсинова К.Б. Генерализованное тревожное расстройство: психосоматические аспекты и подходы к лечению // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2012. – № 1. – С. 40–44.
23. Kello C.T., Plant D.C., Mac Whinney B. The task-dependence of staged us cascaded processing: An empirical and computational study of Stroop interference on speech production // JEP Gen. – 2000. – 128. – P. 340–360.
24. MacLeod C.M. The Stroop task: The «gold standart» of attentional measures // J Exper Psych General. – 1992. – 121. – P. 12–14.
25. Прохорова А.О. Практикум по психологии состояний // СПб: Речь. 2004. – С. 110–113.
26. Bigger J.T. Identification of patients at high risk for sudden cardiac death // Am. J. Cardiol. – 1984. – Vol. 54. – P. 3D–8D.

## ОСОБЕННОСТИ ЦИРКАДИАНОЙ РИТМИКИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С МЯГКОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

*Ю.Н. Казидзева, Ю.Л. Вenevtseva*

*Медицинский институт ФГБОУ ВПО «Тульский государственный университет»*

**Казидзева Елена Николаевна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Медицинский институт ФГБОУ ВПО «Тульский государственный университет»; **Венеvцева Юлия Львовна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней, Медицинский институт ФГБОУ ВПО «Тульский государственный университет».

**Контактная информация:** Медицинский институт ФГБОУ ВПО «Тульский государственный университет», пр. Ленина, д. 92, г. Тула, Россия, 300012. Тел.: (4872) 351975. E-mail: el.kazidaeva@yandex.ru.

### Резюме.

С целью выявления особенностей функционального состояния юношей с прегипертензией или мягкой артериальной гипертензией, имеющих разный уровень ночного снижения (НС) артериального давления (АД), было обследовано 43 подростка и молодых человека 16–26 лет (средний возраст  $19,4 \pm 0,45$  года). Пациентам проводили суточное амбулаторное мониторирование ЭКГ и АД (Инкарт, СПб), а также трансторакальную Эхо-КГ.

Анализ данных ЭхоКГ показал, что у нон-дипперов индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) был достоверно больше ( $94,3 \pm 4,0$  г/м<sup>2</sup>), чем у овер-дипперов ( $77,8 \pm 2,7$  г/м<sup>2</sup>,  $P < 0,001$ ). В дневное время в этой группе была снижена вариабельность сердечного ритма (BCP) – как общая мощность спектра за счет всех трех диапазонов в дневное время, так и мощность волн VLF и LF – ночью.

Неустойчивость процесса реполяризации и синдром ранней реполяризации желудочков чаще регистрировались у овер-дипперов (66,7%;  $P < 0,01$ ), у которых среднее ДАД днем ( $79,1 \pm 2,6$  мм рт. ст.) было достоверно выше, чем в других группах. Число нарушений дыхания в виде апноэ сна у нон-дипперов и дипперов было больше ( $39,7 \pm 7,0$  и  $37,1 \pm 5,7$  эпизодов) относительно овер-дипперов ( $23,3 \pm 3,1$ ;  $P < 0,05$ ), у которых преобладали эпизоды гипопноэ. Индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ) во всех подгруппах оказался выше нормы и составил 10,4 – у нон-дипперов, 8,5 – у овер-дипперов и 8,4 – у дипперов.

**Заключение.** У лиц молодого возраста с мягкой АГ наблюдается зависимость массы миокарда левого желудочка от степени ночного снижения АД. Тип нон-диппер характеризуется теми же клинически неблагоприятными признаками, что и у более старших пациентов. Тип овер-диппер у подростков и молодых людей с пред- или мягкой АГ на фоне повышенной массы тела представляет собой самостоятельный паттерн нарушения адаптации, проявляющийся, в основном, особенностями процесса реполяризации.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, ночного снижение артериального давления, вариабельность сердечного ритма, апноэ сна.

## CIRCADIAN RHYTHM OF BLOOD PRESSURE IN YOUNG MEN WITH MILD HYPERTENSION

*E.N. Kazidaeva, Y.L. Venevtseva*

*Medical institute, Tula State University*

**Kazidaeva E.N.**, candidate of sciences (associate professor), Propedeutics of internal disease department, Medical institute, Tula State University; **Venevtseva Y.L.**, doctor of medicine, professor, Head of propedeutics of internal disease department, Medical institute, Tula State University

**Corresponding author:** Tula State University, Lenina str., 92, Tula, Russia, 300012. Tel.: (4872)351975. E-mail: el.kazidaeva@yandex.ru.

### Abstract.

Functional features of young men with prehypertension or soft arterial hypertension with different value of night decline of arterial blood pressure (BP) were examined in 43 adolescents and young men 16–26 years (mean age  $19,4 \pm 0,45$ ). All patients were undergone 24-hour monitoring (ECG, BP and breathing – respiratory inductance plethysmography; Incart, Russia) and echocardiography.

The analysis of echocardiography revealed that in non-dippers left ventricular (LV) myocardial mass index (MMI) was higher ( $94,3 \pm 4,0 \text{ g/m}^2$ ) than in over-dippers ( $77,8 \pm 2,7 \text{ g/m}^2$ ,  $P < 0,001$ ). In the day time non-dippers had lower heart rate variability (total power spectrum and power in all three bands) and power spectrum of VLF and LF bands at night.

Repolarization instability (transient T-wave inversion) and early repolarization syndrome were more often seen in over-dipper's group (66,7%;  $P < 0,01$ ). The day diastolic BP in this group was higher ( $79,1 \pm 2,6 \text{ mm Hg}$ ) than in the over groups. The number of breathing disturbances (sleep apnea) in non-dippers and dippers was higher ( $39,7 \pm 7,0$  and  $37,1 \pm 5,7$  episodes) than in over-dippers ( $23,3 \pm 3,1$ ;  $P < 0,05$ ). The last group had higher count of hypopnea. The apnea/hypopnea index (AHI) in all groups exceeded normal range ( $<5$ ) and was 10,4 – in non-dippers, 8,5 – in over-dippers and 8,4 – in dippers.

In conclusion, relationship between LV MMI and value of nocturnal BP dipping exists in young men with prehypertension or mild hypertension. Young non-dippers demonstrate the same clinical picture as the older ones. Over-dipper type in adolescents and young men with overweight and mild hypertension is the own functional pattern characterize predominantly by ECG repolarization abnormalities.

**Key words:** arterial hypertension, night decline of arterial blood pressure, heart rate variability, sleep apnea.

*Статья поступила в редакцию: 02.03.2012, принята к печати 13.03.2012.*

В последнее время в связи с «омоложением» артериальной гипертензии (АГ) возрастает интерес к изучению особенностей функционального состояния у лиц подросткового и юношеского возраста, имеющих повышенное артериальное давление [1–3]. Суточная динамика АД в значительной степени обусловлена ритмами функционирования эндокринной и вегетативной нервной системы. Общепринятым «золотым стандартом» оценки вегетативного тонуса и регуляции является исследование вариабельности ритма сердца (ВРС), при этом число опубликованных клинических работ по данной тематике ежегодно увеличивается [4].

Ночное снижение (НС) АД в пределах 10-20% у взрослых пациентов считается оптимальным, а суточный ритм АД – ненарушенным. Однако, потенциально опасными факторами, приводящими к повреждению органов-мишеней, а также к миокардиальным и церебральным катастрофам, являются как недостаточное, так и избыточное НС АД, а также устойчивое ночное повышение АД [5–7].

Так как клиническая значимость НС АД в настоящее время у молодых людей представляется недостаточно изученной, целью исследования явилось выявление особенностей функционального состояния юношей с пре-гипертензией или мягкой артериальной гипертензией в зависимости от величины НС АД.

### Материалы и методы исследования

В исследование было включено 43 подростка и молодых человека 16–26 лет с мягкой первичной артериальной гипертензией (средний возраст  $19,4 \pm 0,45$  года) без медикаментозной нагрузки, из них в возрасте 16–17 лет – 16 человек (37,2%), 18–19 лет – 8 человек (18,6%), 20–26 лет – 19 человек (44,2%). Все пациенты обследовались в терапевтическом отделении МУЗ «ГБ № 7» г. Тулы в период с января 2010 по декабрь 2011 года для определения годности к службе в армии с проведением трансторакальной ЭхоКГ и амбулаторного (в домашних условиях) суточного мониторирования ЭКГ или ЭКГ+АД (Инкарт, СПб).

Для статистической обработки использовали пакет анализа «Excel» 7.0 в среде Microsoft Office. Достоверность различий между группами оценивалась на основе расчета критериев t Стьюдента при доверительных интервалах 0,001–0,05. Данные представлены как  $M \pm m$ .

### Результаты и их обсуждение

Недостаточное НС АД («non-dipper» – менее 10%) выявлено у 18 человек (41,9%), повышенное – («over-dipper» – более 20%) – у 15 человек (34,9%) и нормальное (оптимальное) НС АД («dipper» – 10-20%) – у 10 человек (23,3%).

Антропометрические показатели (рост и вес) в выделенных подгруппах составили соответственно 177,8 см и 85,2 кг; 177,2 см и 80,7 кг и 180,0 см и 77,7 кг. У non-dippers индекс массы тела (ИМТ), который был равен  $27,3 \pm 1,3 \text{ кг/м}^2$ , оказался выше, чем у dippers ( $24,2 \pm 1,3 \text{ кг/м}^2$ ;  $P < 0,05$ ). Вместе с тем, у over-dippers средний показатель ИМТ также был выше нормы ( $26,2 \text{ кг/м}^2$ ), располагаясь в диапазоне избыточной массы тела.

Анализ данных ЭхоКГ показал, что у non-dippers индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) был достоверно больше ( $94,3 \pm 4,0 \text{ г/м}^2$ ), чем у over-dippers ( $77,8 \pm 2,7 \text{ г/м}^2$ ,  $P < 0,001$ ).

По данным суточного мониторирования ЭКГ, АД и дыхания, не было найдено различий в средней величине ЧСС днем (соответственно 88,4; 86,1 и 81,7 уд./мин). Однако ночью средняя ЧСС была достоверно выше у non-dippers ( $66,4 \pm 2,4 \text{ уд./мин}$ ), чем у over-dippers ( $57,5 \pm 2,4 \text{ уд./мин.}$ ;  $P < 0,01$ ) и dippers ( $59,4 \pm 3,1 \text{ уд./мин.}$ ;  $P < 0,05$ ). Соответственно, циркадианный индекс оказался достоверно выше в группе over-dippers ( $150,6 \pm 3,2\%$ ) относительно non-dippers ( $134,9 \pm 3,0\%$ ,  $P < 0,001$ ) и dippers ( $137,1 \pm 1,8\%$ ,  $P < 0,001$ ). Таким образом, у over-dippers имеется усиление циркадного профиля ЧСС, что может быть связано с повышением чувствительности миокарда к симпатическим влияниям в дневное время [8].

Спектральный анализ ВРС показал, что у non-dippers была снижена мощность волн очень низкой частоты – VLF ( $P < 0,05$ ) как днем, так и ночью, что может отражать уменьшение влияния медленнодействующих гуморальных структур в регуляции сердечного ритма на протяжении длительных промежутков времени. Этот факт представляется крайне важным, так как в некоторых зарубежных работах именно снижение мощности волн VLF повышало риск внезапной сердечной смерти и неблагоприятных сердечных событий [9–11].

Кроме того, у non-dippers отмечалось уменьшение мощности низкочастотного спектра LF в дневное время по сравнению с другими группами ( $P < 0,05$ ), а в ночное

время – относительно подгруппы с нормальным НС АД ( $P < 0,05$ ). Мощность высокочастотного компонента HF в дневном спектре у нон-дипперов ( $P < 0,05$ ) также была ниже, что свидетельствует об уменьшении парасимпатических влияний. Таким образом, в группе нон-дипперов наблюдается снижение общей мощности спектра в течение суток за счет всех трех диапазонов, что характерно для выраженной сердечной недостаточности [9, 10].

Определенный интерес представляет выявленный факт достоверно более частого выявления неустойчивости процесса реполяризации, проявляющейся вариабельностью амплитуды, а иногда и полярности зубца Т в течение суток и, вероятно, отражающей повышенную чувствительность миокарда к катехоламинам, в группе овер-дипперов (66,7%) по сравнению с дипперами (20,0%;  $P < 0,01$ ).

Синдром ранней реполяризации желудочков (СРРЖ, преимущественно в ночное время) реже всего был зарегистрирован у нон-дипперов (в 27,8% случаев) и достоверно чаще – у овер-дипперов (66,7%;  $P < 0,01$ ). По литературным данным, СРРЖ часто сочетается с наджелудочковыми нарушениями сердечного ритма [12]. В последних опубликованных работах его распространенность была выше среди лиц без органической патологии в регистре CASPER, выживших после фибрилляции желудочков и остановки сердца [13], а также среди их родственников [14].

Результаты мониторингирования АД в дневное время в нашей выборке показали отсутствие различий в средних значениях САД во всех трех подгруппах. Однако, если у дипперов САД находилось на верхней границе нормы, составляя 135,6 мм рт. ст., то в остальных группах – выше пороговых значений и равнялось 139,6 мм рт.ст у нон-дипперов и 140,1 мм рт.ст у овер-дипперов.

Средняя величина ДАД днем у овер-дипперов была равна  $79,1 \pm 2,6$  мм рт. ст. и оказалась достоверно выше, чем у нон-дипперов ( $73,3 \pm 2,2$  мм рт. ст.,  $P < 0,05$ ) и дипперов ( $72,1 \pm 3,2$  мм рт. ст.,  $P < 0,05$ ). Вероятно, в этой подгруппе повышение ДАД в дневное время может быть связано с неадекватной реактивностью ВНС и тенденцией к спастическим реакциям в ответ на стрессовые ситуации во время бодрствования, что вызывает нарушение диастолы обоих желудочков.

Число нарушений дыхания в виде апноэ сна у нон-дипперов и дипперов было высокодостоверно больше ( $39,7 \pm 7,0$  и  $37,1 \pm 5,7$  эпизодов) относительно овер-дипперов ( $23,3 \pm 3,1$ ;  $P < 0,05$ ). Индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ) во всех подгруппах оказался выше нормы (до 5 событий/час) и составил 10,4 – у нон-дипперов, 8,5 – у овер-дипперов и 8,4 – у дипперов. Выявленный факт указывает на то, что у подростков с нестойким повышением АД в дневное время вне зависимости от характера его ночного снижения имеется склонность к повышенной аритмии дыхания во сне, в ряде случаев сопровождающихся гипоксемией и гипоксией. Это может являться дополнительным фактором, способствующим возникновению нарушений ритма сердца [15].

Корреляционный анализ взаимосвязей между уровнем НС АД и показателями ВСР показал, что у нон-дипперов% снижения САД был положительно связан с па-

расимпатической активностью днем ( $nHF\%_{д}$ ,  $r = 0,518$ ;  $P < 0,05$ ), в то время как у дипперов на этот показатель влияла дневная мощность спектра всех трех диапазонов ( $VLF_{д}$ ,  $r = 0,642$ ;  $LF_{д}$ ,  $r = 0,690$ ;  $HF_{д}$ ,  $r = 0,723$ ;  $P < 0,05$ ) и мощность волн высокой частоты ночью ( $HF_{н}$ ,  $r = 0,700$ ;  $P < 0,05$ ). В группе овер-дипперов значимых корреляций с ВСР не выявлено. Вероятно, умеренные физические нагрузки, положительно влияющие на увеличение ВСР, будут более полезны молодым людям с недостаточным ночным снижением АД.

У нон-дипперов ИАГ увеличивался при повышении мощности ночного спектра всех трех диапазонов ( $VLF_{н}$ ,  $r = 0,514$ ;  $LF_{н}$ ,  $r = 0,487$ ;  $HF_{н}$ ,  $r = 0,716$ ;  $P < 0,05$ ) и волн высокой частоты днем ( $HF_{д}$ ,  $r = 0,644$ ;  $P < 0,05$ ). Это указывает на возможное рассогласование функционирования ВНС и системы поддержания АД. В то же время у дипперов на ИАГ влияли только мощности волн очень низкой и высокой частоты ночью ( $VLF_{н}$ ,  $r = 0,697$ ;  $HF_{н}$ ,  $r = 0,701$ ;  $P < 0,05$ ). У овер-дипперов ИАГ имел тесную прямую связь только со средней величиной САД днем ( $r = 0,532$ ;  $P < 0,05$ ).

Таким образом, у подростков с мягкой АГ имеются особенности функционирования не только барорефлекторных механизмов, которые участвуют в поддержании нормального уровня АД, но и хеморецепторных зон, обеспечивающих согласованность функционирования кровообращения и дыхания. Выход показателей САД и ДАД в течение суток за пределы физиологической нормы, а также увеличение аритмии дыхания во время сна могут указывать на напряженность, а в отдельных случаях и на срыв в функционировании регуляторных систем и снижение уровня адаптации целостного организма. Последующие исследования, выполненные на более обширном клиническом материале, позволят подтвердить или опровергнуть полученные результаты.

## Выводы

1. Уже у подростков и молодых людей с пред- или мягкой АГ наблюдается зависимость массы миокарда ЛЖ от степени ночного снижения АД: у нон-дипперов индекс ММЛЖ был выше, чем у дипперов и овер-дипперов.

2. Тип нон-диппер у молодых пациентов характеризуется теми же клинически неблагоприятными признаками, что и у лиц среднего и старшего возраста: повышением ИМТ, снижением спектральной мощности волн всех трех диапазонов сердечного ритма днем и волн VLF и HF – ночью, а также увеличением аритмии дыхания во сне преимущественно за счет апноэ.

3. Тип овер-диппер у подростков и молодых людей с пред- или мягкой АГ и избыточной МТ, представляет самостоятельный паттерн нарушения уровня адаптации. Он включает усиление циркадианного профиля ЧСС за счет относительной брадикардии ночью, преходящее нарушение процесса реполяризации в виде неустойчивости или негативизации зубца Т в течение суток, более частый СРРЖ, а также повышение уровня дневного ДАД. Ночная аритмия дыхания у овер-дипперов проявляется преимущественно эпизодами гипопноэ при относительном уменьшении апноэ.

Таблица 1

Спектральные характеристики variability сердечного ритма в разные периоды суток, М ± т

	Нон-дипперы (n = 18)	Овер-дипперы (n = 15)	Дипперы (n = 10)
	1	2	3
Ср.ЧСС/день, уд./мин	88,4 ± 1,8	86,1 ± 3,1	81,7 ± 4,0
Ср.ЧСС/ночь, уд./мин	66,4 ± 2,4	57,5 ± 2,4** (1-2)	59,4 ± 3,1* (1-3)
Циркадианный индекс	134,9 ± 3,0*** (2-3)	150,6 ± 3,2	137,1 ± 1,8*** (2-3)
VLFд, мс <sup>2</sup>	2044,8 ± 280,3	3385,6 ± 455,5** (1-2)	4097,3 ± 789,0* (1-3)
LFд, мс <sup>2</sup>	1812,4 ± 278,9	2642,1 ± 308,9* (1-2)	2732,0 ± 396,9
HFд, мс <sup>2</sup>	530,3 ± 133,1	966,7 ± 141,4* (1-2)	1261,3 ± 287,6* (1-3)
nHF%д	21,4 ± 2,3	26,3 ± 1,8	26,8 ± 3,2
VLFн, мс <sup>2</sup>	4987,3 ± 837,3	7077,4 ± 943,9* (1-2)	6657,7 ± 913,9
LFн, мс <sup>2</sup>	2890,4 ± 460,6	3536,7 ± 398,3	4828,6 ± 691,0* (1-3)
HFн, мс <sup>2</sup>	1605,9 ± 445,7	2191,5 ± 370,0	2785,4 ± 463,2* (1-3)
nHF%н	30,9 ± 3,1	35,5 ± 2,9	36,2 ± 3,1

Достоверность различий: \* – при P < 0,05; \*\* – при P < 0,01; \*\*\*- при P < 0,001.

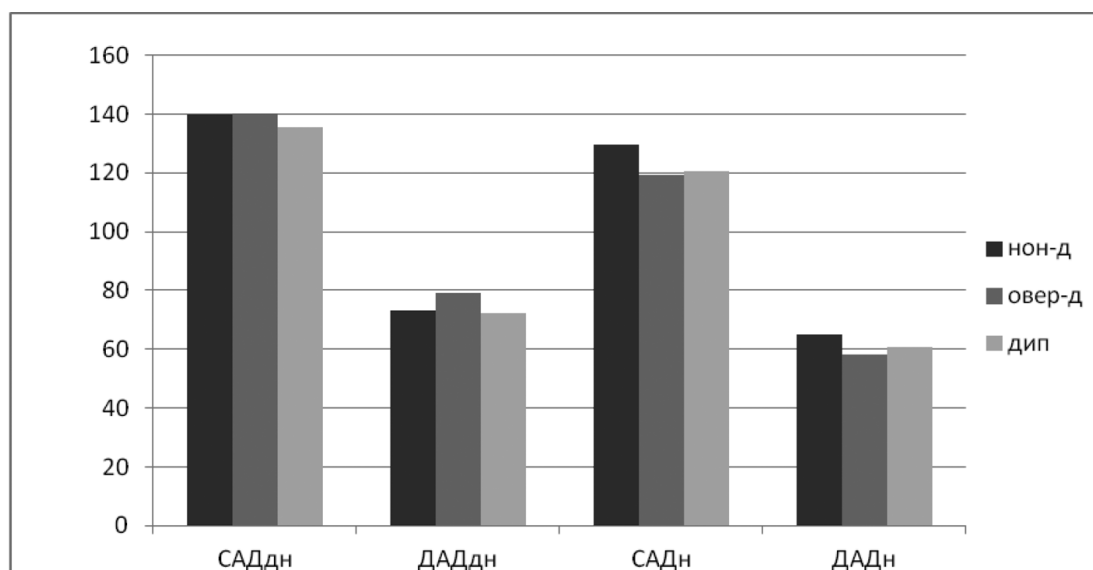


Рис. 1. Показатели средних величин артериального давления в исследуемых группах в разное время суток

Список литературы

1. Александров А.А. Повышенное артериальное давление в детском и подростковом возрасте (ювенильная артериальная гипертензия) // Рос.мед.журнал. – 1997. – № 9. – С. 559–565.
2. Кисляк О.А. Артериальная гипертензия в подростковом возрасте / О.А. Кисляк. М.: Миклош. – 2007. – 288 с.
3. Клубене Ю. Динамика артериального давления и прогнозирования артериальной гипертензии: данные 20-летнего наблюдения детской когорты / Ю. Клубене, Ж. Милашаускене, И. Мисявичене и др. // Кардиология. – 2004. – № 2. – С. 30–34.

4. Баевский Р.М. Вариабельность сердечного ритма и донозологическая диагностика // Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и клиническое применение: материалы V Всеросс. Симп / Отв. ред. Р.М. Баевский, Н.И. Шлык; Ижевск: Изд-во «Удмуртский университет». – 2011. – С. 487–491.
5. Ohkubo T., Imai Y., Tsuji I. et al. Nocturnal decline in blood pressure, in combination with 24-h blood pressure better predicts future death: The Ohasama Study // Am. J. Hypertens. – 1998. – Vol. 16., Suppl. 2. – P. 35.
6. Pierdomenico S., Lapenna D., Guglielmi M. et al. Arterial disease in dipper and nondipper hypertensive patients // Am. J. Hypertens. – 1997. – Vol. 10. – P. 511–518.

7. *Sega R., Corrao G., Bombelli M. et al.* Blood pressure variability and organ damage in a general population: results from the PAMELA Study. *Hypertension*. – 2002. – Vol. 39 – P. 710–714.
8. *Макаров Л.М.* Холтеровское мониторирование. 3-е изд. – М.: ИД «Медпрактика-М». – 2011. – 456 с.
9. *Guzzetti S., La Rovere M.T., Pinna G.D. et al.* Different spectral components of 24h heart rate variability are related to different modes of death in chronic heart failure // *Eur. Heart J.* – 2005. – Vol. 26, № 4. – P. 357–362.
10. *Lucreziotti S., Gavazzi A., Scelsi L. et al.* Five-minute recording of heart rate variability in severe chronic heart failure: correlates with right ventricular function and prognostic implications // *Am Heart J.* – 2000. – Vol. 139, № 6. – P. 1088–1095.
11. *Scholz U.J., Bianchi A.M., Cerruti S. et al.* Vegetative background of sleep: spectral analysis of the heart rate variability // *Physiol. Behav.* – 1997. – Vol. 62, № 5. – P. 1037–1043.
12. *Скоробогатый А.М.* Электрокардиографическая диагностика и классификация синдрома ранней реполяризации желудочков // *Клинич. Медицина*. – 1985. – Т. 63, № 1. – С. 47–51.
13. *Derval N., Simpson C.S., Birnie D.H. et al.* Prevalence and characteristics of early repolarization in the CASPER registry: cardiac arrest survivors with preserved ejection fraction registry // *J Am Coll Cardiol.* – 2011. – Vol. 58, № 7. – P. 722–728.
14. *Nunn L.M., Bhar-Amato J., Lowe M.D. et al.* Prevalence of J-point elevation in sudden arrhythmic death syndrome families // *J Am Coll Cardiol.* – 2011. – Vol. 58, № 3. – P. 286–290.
15. *Busek P., Vankov J., Opavsk J. et al.* Spectral analysis of the heart rate variability in sleep // *Physiol Res.* – 2005. – Vol. 54, № 4. – P. 369–376.

# ДЫХАНИЕ ЧЕЙНА-СТОКСА С ЦЕНТРАЛЬНЫМИ АПНОЭ У БОЛЬНОГО С ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ НЕУСТОЙЧИВОЙ ЖЕЛУДОЧКОВОЙ ТАХИКАРДИЕЙ

*О.В. Лышова<sup>1</sup>, Н.В. Харина<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия имени Н.Н. Бурденко»

Минздравсоцразвития РФ,

<sup>2</sup> ФКУЗ «Медико-санитарная часть МВД России по Воронежской области», госпиталь, Воронеж, Россия

**Лышова Ольга Викторовна** – профессор кафедры факультетской терапии Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Воронежская государственная медицинская академия имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, д.м.н., профессор; **Харина Наталья Вячеславовна** – врач-терапевт терапевтического отделения ФКУЗ «Медико-санитарная часть МВД России по Воронежской области», госпиталь, заочный аспирант кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО ВГМА им. Н.Н. Бурденко Минздравсоцразвития России.

**Контактная информация:** ВГМА им. Н.Н. Бурденко, кафедра факультетской терапии, ул. Студенческая, д. 10, г. Воронеж, Россия, 394036. E-mail: dr-lyshova@mail.ru (Лышова Ольга Викторовна).

## Резюме.

Представлен клинический случай регистрации периодического дыхания Чейна-Стокса с центральными апноэ на протяжении дневного и ночного сна у больного, имеющего высокий риск внезапной смерти. В анамнезе: Q-инфаркт миокарда, сахарный диабет 2 типа, хроническая систолическая сердечная недостаточность II ФК по NYHA, пароксизмы неустойчивой желудочковой тахикардии. Обсуждаются результаты краткосрочной СИПАП-терапии в автоматическом режиме со снижением давления на выдохе.

**Ключевые слова:** дыхание Чейна-Стокса, центральное апноэ сна, хроническая систолическая сердечная недостаточность, неустойчивая желудочковая тахикардия, СИПАП-терапия в автоматическом режиме.

# CHEYNE-STOKES RESPIRATION WITH CENTRAL SLEEP APNEA IN PATIENTS WITH PAROXYSMAL INSTABILITY VENTRICULAR TACHYCARDIA

*O.V. Lyshova<sup>1</sup>, N.V. Kharina<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> Burdenko Medical Academy,

<sup>2</sup> Russian Interior Ministry Hospital in Voronezh region, Voronezh, Russia

**Corresponding author:** Burdenko Medical Academy, Department of Therapy, Studencheskay st., 10, Voronezh, Russia, 394036. E-mail: dr-lyshova@mail.ru (Olga V. Lyshova, MD, PhD, Professor, Professor at the Department of Therapy at Burdenko Medical Academy).

## Abstract.

In patients with high risk of sudden cardiac death recorded Cheyne-Stokes respiration with central sleep apnea during daytime and nighttime sleep. In history: non-Q and Q-myocardial infarction, diabetes mellitus, mild systolic heart failure, paroxysmal instability ventricular tachycardia. Discusses the results of short-term noninvasive auto-CPAP-therapy with a reduction in pressure on expiration.

**Key words:** Cheyne-Stokes respiration, central sleep apnea, systolic heart failure, instability ventricular tachycardia, auto-CPAP-therapy

Статья поступила в редакцию 03.03.2012, принята к печати 09.03.2012.

Как известно, смертность больных, выживших после фибрилляции желудочков, возникшей в острый период инфаркта миокарда, в последующем остаётся высокой, а у подавляющего большинства из них могут иметь место и другие прогностически неблагоприятные факторы.

Например, снижение фракции выброса до 40% и менее, снижение вариабельности сердечного ритма, частые желудочковые аритмии, дыхание Чейна-Стокса с центральными апноэ, сахарный диабет. Лечебная тактика и долгосрочный прогноз таких пациентов остаются до конца

не ясными. Приводим клинический случай наблюдения пациента, имевшего все вышеперечисленные признаки.

Больной Е., 60 лет, обратился за медицинской помощью с жалобами на чувство нехватки воздуха, возникающее в покое, а также при подъёме по лестнице на 2-й этаж и ходьбе по ровной местности до 500 м; ощущение частых перебоев в работе сердца вне связи с физической нагрузкой (каждый третий удар ощущался пациентом как дискомфорт за грудиной). Вышеуказанные жалобы беспокоили больного на протяжении последних 2-х месяцев.

В анамнезе: сахарный диабет 2 типа (с 2007 г.), стадия компенсации, два non-Q инфаркта миокарда (1993 и 1994 гг.) и один Q-инфаркт миокарда передне-перегородочно-верхушечной области левого желудочка (2004 г.), осложнённый желудочковой полиморфной тахикардией, фибрилляцией желудочков и состоянием клинической смерти. Регулярно принимает бисопролол (конкор) 5 мг/сут, эналаприл 2,5 мг/сут, изосорбида-динитрат (кардикет) 40 мг/сут, кардиомагнил 75 мг/сут, глидиаб.

Результаты обследования показали повышенный уровень глюкозы, общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности; снижение фракции выброса левого желудочка до 40%; частую желудочковую одиночную (190 на 1000 комплексов) и парную (1 на 1000 комплексов) полиморфную экстрасистолию на протяжении периода бодрствования, пароксизмы неустойчивой мономорфной и полиморфной желудочковой тахикардии (6 днем, 5 ночью), пограничное число одиночных, парных и групповых наджелудочковых экстрасистол.

По данным кардиореспираторного исследования (Кардиотехника 04-3Р(М), ИНКАРТ, СПб.) во время дневного и ночного сна регистрировались эпизоды периодического дыхания типа Чейна–Стокса с центральными сонными апноэ (ЦСА), кроме того отмечались апноэ обструктивного типа; индекс дыхательных расстройств (ИДР) составил 37/ч. Только 1% эпизодов апноэ сопровождался храпом. Базовый уровень сатурации кислорода ( $O_2$ ) 94,6%, минимальный уровень – 85,6%, средний уровень  $O_2$  в эпизодах десатурации 89,0%.

На фоне медикаментозной терапии (эналаприл, бисопролол, аторвастатин, препараты калия и магния, ацетилсалициловой кислоты, сахаропонижающих средств), в условиях стационара больному проводилась неинвазивная вентиляция лёгких положительным давлением в автоматическом режиме, со снижением давления на выдохе (SOMNObalance e, Weinmann, Германия), на протяжении 7 дней. Терапевтическое давление составляло от 3,7 до 9,3 гПа (в среднем 5,1 гПа).

На фоне аппаратного лечения дыхание типа Чейна–Стокса с ЦСА сохранялось, в то время как число эпизодов апноэ обструктивного типа резко уменьшилось. В разные дни значения ИДР колебались в пределах от 18 до 27/ч, при этом желудочковые аритмии участились (до 250 на 1000 комплексов) и регистрировались не только во время бодрствования, но и во время сна, пароксизмы неустойчивой желудочковой мономорфной и полиморфной тахикардии сохранялись (9 днём).

Вместе с тем, через 7 дней от начала лечения, пациент субъективно отметил улучшение общего состояния: чувство нехватки воздуха и перебои в работе сердце перестали беспокоить; повысилась толерантность к физической нагрузке, проявления общей слабости уменьшились. Несмотря на это, принято решение воздержаться от продолжения проведения аппаратного лечения в указанном режиме.

Дыхание Чейна–Стокса, описанное в первой половине XIX века шотландским врачом J. Cheyne (1777–1836) и подробно изученное ирландским врачом W. Stokes (1804–1878), представляет собой периодическое дыхание, при котором поверхностные и редкие дыхательные движения постепенно учащаются и углубляются и, достигнув максимума вновь ослабевают и урежаются, после чего наступает дыхательная пауза. Возникающая при этом дыхательная пауза – это апноэ центрального типа, характеризующееся отсутствием ороназального потока воздуха и дыхательных движений грудной клетки и брюшной стенки. Этот дыхательный паттерн представлен на рис. 1.

Дыхание Чейна–Стокса с ЦСА считается доказанным маркёром степени тяжести хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1]. По статистике, встречаемость дыхания Чейна–Стокса с ЦСА колеблется в пределах 30–80% среди пациентов, страдающих ХСН [1, 2, 3], и достигает 45% у больных, ожидающих трансплантацию сердца [4]. По некоторым данным, имплантация искусственного левого желудочка не оказывает существенного влияния на тонкие механизмы, лежащие в основе развития данного вида нарушения регуляции дыхания при декомпенсированной сердечной недостаточности [5].

Предрасполагающими факторами возникновения дыхания Чейна–Стокса с ЦСА при ХСН являются: повышенное конечно-диастолическое давления в полости левого желудочка, застой в малом круге кровообращения, активация рецепторов растяжения, гипокания, колебания парциального давления  $CO_2$ , хроническая гипервентиляция, микропробуждения и избыточная активация симпатoadреналовой системы [6, 7, 8].

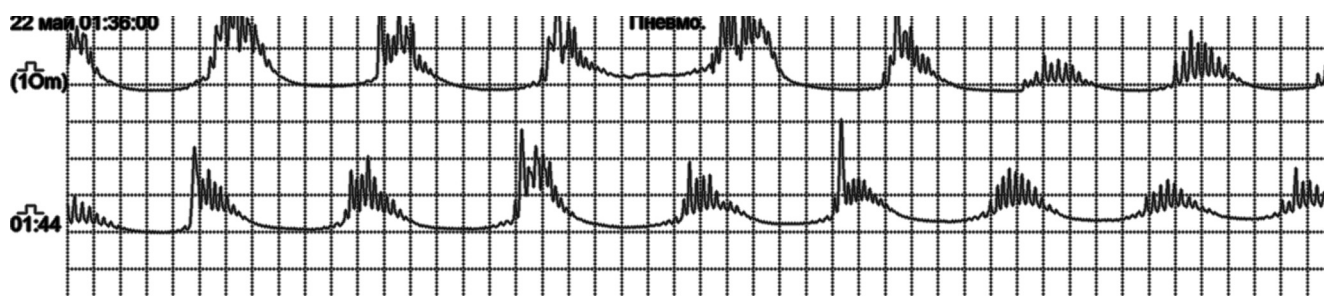


Рис. 1. Фрагмент динамической реопневмограммы с нижних отделов обоих лёгких больного Е., 60 лет. На верхней и нижней кривой продолжительность записи составляет по 4 мин, период ночного сна. Периодическое дыхание Чейна–Стокса с апноэ центрального типа



В прогностическом плане остаётся до конца не уточнённым влияние дыхания Чейна–Стокса с ЦСА на выживаемость больных ХСН. Согласно одним данным, эта форма нарушения регуляции дыхания повышает летальность в 2–3 раза [3, 9]; по другим – не оказывает существенного влияния на смертность [10, 11]. Опровергается суждение о том, что дыхание Чейна–Стокса у больных ХСН ассоциируется с летальным исходом на фоне развития желудочковых аритмий [12]. Вместе с тем, известно об увеличении риска внезапной смерти во сне у больных с синдромом обструктивного апноэ параллельно с увеличением ИДР, особенно при появлении сопряжённых с апноэ жизнеугрожающих аритмий [12].

В последние годы публикуются противоречивые данные об эффективности устранения дыхания Чейна–Стокса с ЦСА на фоне неинвазивной вентиляции лёгких постоянным положительным давлением (СИПАП-терапия) у больных ХСН [14, 15]. СИПАП-терапия улучшает ночную оксигенацию, повышает фракцию выброса левого желудочка, снижает уровень норадреналина при синдроме центрального апноэ сна. Однако у больных ХСН это лечение не устраняет эпизоды апноэ центрального генеза и не оказывает влияния на продолжительность жизни. Отсутствие эффективности объясняется развитием гипотензии и снижением сердечной деятельности, что чаще наблюдается при высоких уровнях лечебного давления. В этой связи рекомендуется пробное проведение СИПАП-терапии с лечебного давления не более 5 см вод. ст. [14].

Поиск альтернативных методов лечения при дыхании Чейна–Стокса с ЦСА у больных ХСН продолжается. Более эффективными могут оказаться приборы, создающие двухуровневое положительное давление воздуха (разное для вдоха и выдоха) или с автоматической регулировкой лечебного давления (адаптивная сервовентиляция) [5, 16, 17]. Подходы к респираторной поддержке больных с дыханием Чейна–Стокса, хронической систолической сердечной недостаточностью и жизнеугрожающими желудочковыми аритмиями, возникшими на фоне постинфарктного кардиосклероза остаются спорными.

## Список литературы

1. Tremel F., Püpin J.L., Veale D. et al. High prevalence and persistence of sleep apnoea in patients referred for acute left ventricular failure and medically treated over 2 months // *Eur. Heart J.* – 1999. – Vol. 20, № 16. – P. 1201–1209.
2. Javaheri S., Parker T.J., Liming J.D. et al. Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure. Types and

their prevalences, consequences, and presentations // *Circulation.* – 1998. – Vol. 97, № 21. – P. 2154–2159.

3. Sin D.D., Fitzgerald F., Parker J.D. et al. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1999. – Vol. 160, № 4. – P. 1101–1106.

4. Lofaso F., Verschuere P., Rande J.L. et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in patients on a heart transplant waiting list // *Chest.* – 1994. – Vol. 106, № 6. – P. 1689–1694.

5. Вейн А.М., Елизулашвили Е.С., Полуэктов М.Г. Синдром апноэ во сне и другие расстройства дыхания, связанные со сном: клиника, диагностика, лечение. – М.: Эйдос Медиа, 2002. – 310 с.

6. Xie A., Rankin F., Rutherford R., Bradley T.D. Effects of inhaled CO<sub>2</sub> and added dead space on idiopathic central sleep apnea // *J. Appl. Physiol.* – 1997. – Vol. 82, № 3. – P. 918–926.

7. Wilcox I., McNamara S.G., Dodd M.J., Sullivan C.E. Ventilatory control in patients with sleep apnoea and left ventricular dysfunction: comparison of obstructive and central sleep apnoea // *Eur. Respir. J.* – 1998. – Vol. 11, № 1. – P. 7–13.

8. Arzt M., Harth M., Luchner A. et al. Enhanced ventilatory response to exercise in patients with chronic heart failure and central sleep apnea // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107, № 15. – P. 1998–2003.

9. Lanfranchi P.A., Braghiroli A., Bosimini E. et al. Prognostic value of nocturnal Cheyne-Stokes respiration in chronic heart failure // *Circulation.* – 1999. – Vol. 99, № 11. – P. 1435–1440.

10. Andreas S., Hagenah G., Moller C. et al. Cheyne-Stokes respiration and prognosis in congestive heart failure // *Am. J. Cardiol.* – 1996. – Vol. 78, № 11. – P. 1260–1264.

11. Roebuck T., Solin P., Kaye D.M. et al. Increased long-term mortality in heart failure due to sleep apnoea is not yet proven // *Eur. Respir. J.* – 2004. – Vol. 23, № 5. – P. 735–740.

12. Staniforth A.D., Sporton S.C., Early M.J. et al. Ventricular arrhythmia, Cheyne-Stokes respiration, and death: observations from patients with defibrillators // *Heart.* – 2005. – Vol. 91, № 11. – P. 1418–1422.

13. Catarino A., Lopes C., Santos L. et al. Obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (osahs) and changes in heart rhythm // *Rev. Port. Pneumol.* – 2003. – Vol. IX, № 5 (Suppl. 1). – P. 50–51.

14. Javahery S. Effects of continuous positive airway pressure on sleep apnea and ventricular irritability in patients with heart failure // *Circulation.* – 2000. – Vol. 101, № 4. – P. 392–397.

15. Sin D.D., Logan A.G., Fitzgerald F.S. et al. Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular outcomes in heart failure patients with and without Cheyne-Stokes respiration // *Circulation.* – 2000. – Vol. 102, № 1. – P. 61–66.

16. Püpin J.L., Chouri-Pontarollo N., Tamisier R., Lüvy P. Cheyne-Stokes respiration with central apnoea in chronic heart failure: proposals for a diagnostic and therapeutic strategy // *Sleep Med. Rev.* – 2006. – Vol. 10, № 1. – P. 33–47.

17. Aurora N.R., Chowdhuri S., Ramar K. et al. The treatment of central sleep apnea syndromes in adults: practice parameters with an evidence-based literature review and meta-analyses // *Sleep.* – 2012. – Vol. 35, № 1. – P. 17–40.

# ВЛИЯНИЕ ЛЕЧЕНИЯ НА ВНУТРИ СЕРДЕЧНУЮ ГЕМОДИНАМИКУ, СОКРАТИМОСТЬ МИОКАРДА И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И ПОСТОЯННОЙ ФОРМОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

*А.П. Маслова, Р.А. Либис*

*ГБОУ ВПО «Оренбургская Государственная Медицинская Академия Минздравсоцразвития России»,  
Оренбург, Россия*

**Маслова Алина Павловна** – аспирант кафедры госпитальной терапии ГБОУ ВПО «Оренбургская Государственная Медицинская Академия Минздравсоцразвития России»; **Либис Роман Аронович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии ГБОУ ВПО «Оренбургская Государственная Медицинская Академия Минздравсоцразвития России».

**Контактная информация:** Маслова А.П. 460021, Оренбург, ул. 60 лет Октября, д.12, кв.52. Тел.: +79228665775.  
e-mail: maslova-alina@mail.ru

## Резюме.

Целью данной работы было сопоставление эффективности терапии  $\beta$ -адреноблокатором бисопрололом, сердечным гликозидом дигоксином и их комбинацией в лечении больных с ХСН и постоянной формой ФП. В исследование были включены 94 пациента с ХСН и ФП, рандомизированных в 3 группы. В I группу включены 28 больных, которые в течение  $16,93 \pm 1,95$  недель принимали бисопролол на фоне базисной терапии, во II – 23 больных, получавших дигоксин в течение  $14,29 \pm 0,5$  недель, в III – 28 больных, которые принимали комбинированную терапию бисопрололом и дигоксином в течение  $17,82 \pm 1,33$  недель. Всем больным выполнялись ЭКГ, ЭХО-КГ, тест с шестиминутной ходьбой, оценка клинического состояния. Качество жизни оценивали с помощью Миннесотского опросника «Жизнь пациента с ХСН». Все три стратегии в равной степени улучшают клиническое состояние и физическую работоспособность пациентов с ХСН и ФП. При этом комбинированная терапия достоверно эффективнее урежает ЧЖС по сравнению с монотерапией бисопрололом и монотерапией дигоксином. Монотерапия бисопрололом и комбинированная терапия достоверно способствуют снижению среднего ФК ХСН. Улучшение показателей качества жизни было более значительным в группах терапии бисопрололом и комбинированной терапии, тогда как лечение дигоксином повышало качество жизни в меньшей степени. Комбинированная терапия способствовала более значимой положительной динамике диастолической функции ЛЖ. Из полученных данных следует, что при выборе тактики ведения больных с ХСН и ФП предпочтение должно отдаваться комбинированной терапии бисопрололом и дигоксином.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, бисопролол, дигоксин.

## INFLUENCE OF TREATMENT ON INTRACARDIAC HAEMODYNAMICS, CONTRACTILITY OF MYOCARDIUM AND QUALITY OF LIFE AT THE PATIENTS WITH CONGESTIVE HEART FAILURE AND PERMANENT ATRIAL FIBRILLATION

*A.P. Maslova, R.A. Libis*

*GBOU VPO Orenburg state medical academy, Orenburg, Russia*

**Corresponding author:** Orenburg State Medical Academy, 60 let oktiabria str., 12, Orenburg, Russia, 460021. E-mail: maslova-alina@mail.ru.

## Abstract.

The purpose of this work was Comparison of efficiency of therapy by  $\beta$ -adrenoblockers Bisoprolol, Digoxin and their combination in treatment of patients with CHF and the AF. 94 patients with CHF and permanent AF were included in the study and randomized in 3 groups. In group I were included 28 patients who during  $16,93 \pm 1,95$  weeks used Bisoprolol at the background of basic therapy, in group II – 23 patients receiving digoxin during  $14,29 \pm 0,5$  weeks, in group III – 28 patients who accepted the combined therapy by Bisoprolol and digoxin during  $17,82 \pm 1,33$  weeks. The electrocardiograms, the echocardiography, the six-minute walking test, the estimation of a clinical condition were performed for all patients. Quality of life was assess by MLHFQ. All three strategies equally improve a clinical condition and physical working capacity of patients

with CHF and AF. The combined therapy more significantly than monotherapy by Bisoprolol and monotherapy by digoxin reduce ventricular contractions rate. Monotherapy by Bisoprolol and the combined therapy authentically promote decrease in average functional class of CHF. Improvement of indicators of quality of life was more considerable in groups of therapy by Bisoprolol and the combined therapy whereas treatment by digoxin increased quality of life to a lesser extent. The combined therapy promoted more significant positive dynamics of the Left ventricular diastolic function. From the received data follows that at a choice of tactics of maintaining patients with CHF and AF the preference should be given to the combined therapy by Bisoprolol and digoxin.

**Key words:** Heart failure, Atrial fibrillation, bisoprolol, digoxin.

*Статья поступила в редакцию 02.03.2012, принята к печати 14.03.2012*

## Введение

По данным эпидемиологических исследований хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остается одним из самых распространенных, прогрессирующих и прогностически неблагоприятных заболеваний сердечно-сосудистой системы [1]. Присоединение постоянной формы фибрилляции предсердий (ФП) значительно отягощает течение ХСН. ФП является одним из наиболее тяжелых и распространенных нарушений сердечного ритма. На Всемирном конгрессе кардиологов (Барселона, 2006) ФП и ХСН называли двумя грозными эпидемиями, подпитывающими друг друга [2]. Частое сочетание ХСН с ФП обуславливает необходимость разработки особого подхода к ведению таких пациентов. В тоже время, несмотря на высокую актуальность этих двух заболеваний, доказательная база, касающаяся ведения больных с сочетанием ХСН и ФП, не столь уж велика, и в клинических рекомендациях таким пациентам уделяется недостаточно внимания. При выборе стратегии контроля ЧСС у пациентов с ФП нередко применяются  $\beta$ -адреноблокаторы (БАБ) и сердечные гликозиды, как в виде монотерапии, так и в комбинации. Исходя из результатов научных исследований, в настоящее время для лечения ХСН рекомендованы к использованию БАБ бисопролол, карведилол, метопролол пролонгированного действия и небиволол. По данным исследования CAST у пациентов с аритмиями и застойной СН, получавших БАБ, отмечалось значительное снижение летальности [3]. Исследование SAFE показало, что комбинированная терапия карведилолом и дигоксином у больных с сочетанием ХСН и ФП уменьшает симптоматику, улучшает функцию желудочков и контролирует ЧЖС в большей степени, чем терапия карведилолом и дигоксином по отдельности [4]. Ретроспективный анализ результатов программы изучения карведилола при ХСН показал, что у больных с сочетанием ХСН и ФП на фоне приема карведилола ФВ ЛЖ увеличивалась достоверно больше, чем в группе плацебо. Кроме того, у таких пациентов карведилол снижал общую летальность и частоту госпитализаций в связи с декомпенсацией сердечной недостаточности [5]. Исследование эффективности метопролола сукцината у больных с ХСН и ФП показало, что применение метопролола сукцината у таких больных приводит к достоверному уменьшению частоты сердечных сокращений, увеличению фракции выброса левого желудочка, снижению ФК ХСН и улучшению качества жизни уже через шесть месяцев приема препарата [6]. В исследовании CIBIS-II обнаружено, что длительная терапия бисопрололом достоверно снижает общую смерт-

ность больных с ХСН [7]. Исследования по оценке эффективности бисопролола у больных с сочетанием ХСН и ФП не проводились. Сердечные гликозиды (дигоксин), равно как и БАБ, рекомендуются для контроля ЧСС при сочетании ХСН и ФП. В ходе ряда сравнительных исследований эффективности дигоксина и БАБ получены неоднозначные результаты, что свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения влияния этих лекарственных средств на течение ХСН у больных с ФП.

**Целью данной работы** было сопоставление эффективности терапии БАБ бисопрололом, сердечным гликозидом дигоксином и их комбинацией в лечении больных с ХСН и постоянной формой ФП.

## Материал и методы

В исследование включено 94 пациента с ХСН и постоянной формой ФП (53 мужчины и 41 женщина, средний возраст  $64,04 \pm 0,89$  года). Все больные в зависимости от получаемой терапии были разделены на три группы. Больные I группы (21 мужчина и 7 женщин, средний возраст  $61,86 \pm 1,67$  лет) наряду со стандартной терапией сердечной недостаточности получали В-адреноблокатор бисопролол с титрацией дозы от 1,25 мг до 10 мг в день. Больные II группы (17 мужчин и 6 женщин, средний возраст  $67,3 \pm 1,72$  лет) получали стандартную терапию сердечной недостаточности с включением в схему дигоксина в дозе 0,125-0,25 мг в день. Больные III группы (9 мужчин и 19 женщин, средний возраст  $63,6 \pm 1,52$  года) получали стандартную терапию сердечной недостаточности с включением в схему комбинации бисопролола с дигоксином. Группы были сопоставимые по полу, возрасту, причине заболевания, стадии и степени выраженности сердечной недостаточности. Все исследуемые нами показатели изучались у этих больных до начала и по окончании курса лечения (в среднем через  $15,45 \pm 0,56$  недель лечения). Средняя продолжительность лечения в первой группе составила  $16,93 \pm 1,95$  недель, во второй группе –  $14,29 \pm 0,5$  недель, в третьей группе –  $17,82 \pm 1,33$  недель. В динамике лечения учитывали сумму баллов по шкале оценки клинического состояния больных в модификации В.Ю. Мареева (ШОКС), динамику ФК ХСН, тест с шестиминутной ходьбой (ТШХ), показатели качества жизни по данным Миннесотского опросника «Жизнь пациента с ХСН», оценивали частоту желудочковых сокращений (ЧЖС) и уровни систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления. Структурно-функциональное состояние сердца оценивалось с помощью трансторакальной эхокардиографии (ЭХО-КГ) на ап-

Таблица 1

**Динамика среднего функционального класса хронической сердечной недостаточностью  
в исследуемых группах на фоне лечения (М ± m)**

Средний ФК	I группа	II группа	III группа
Исходно	2,18 ± 0,14	2,57 ± 0,14	2,0 ± 0,12
После лечения	1,96 ± 0,14*	2,43 ± 0,14	1,82 ± 0,1*

Примечание: \*  $p < 0,05$  по сравнению с исходными значениями

парате System Five Ving Med A/S (Норвегия), и VIVID 3 (Япония). Исследование ЛЖ включало измерение толщины межжелудочковой перегородки в диастолу и систолу (МЖПд, МЖПс, мм); толщины задней стенки ЛЖ в диастолу и систолу (ЗСд, ЗСс, мм), конечно-диастолического (КДР, мм) и конечно-систолического (КСР, мм) размеров ЛЖ. Объёмные показатели левого желудочка – конечный диастолический объём (КДО, мл) и конечный систолический объём (КСО, мл). Определялись следующие показатели: фракция выброса ЛЖ (ФВ, %), ударный объём (УО), масса миокарда ЛЖ (ММ, гр). Проводился расчет индексированных к площади поверхности тела показателей КСО, КДО, ММ, обозначаемые соответственно КСОИ, КДОИ, ММИ. Систолический миокардиальный стресс рассчитывали по формуле [8]:  $МСс \text{ (дин/смI)} = АДс \times КСР/4 \times ЗСс \times (1 + ЗСс/КСР)$ , где АДс – систолическое артериальное давление. Относительная толщина стенок ЛЖ (ОТС) рассчитывалась по формуле  $ОТС = (МЖПд + ЗСд)/КДР$ . Рассчитывали индексы ремоделирования левого желудочка:  $мсс/КСОИ$ , отражающий степень участия объема полости ЛЖ в компенсации нагрузки на миокард;  $ФВ/МСс$ , предложенный Taniguchi K. и соавт. (2000), отражающий степень адекватности глобальной систолической функции сердца испытываемой нагрузке при данной геометрии ЛЖ. Проводилась косвенная оценка диастолической функции ЛЖ на основании показателя  $мсс/КСОИ$  [9, 10]. Статистическая обработка данных, полученных в результате исследования, проведена с использованием программного обеспечения «Statistica 6.1» (Statsoft.Inc, 2008). Признаки были подвергнуты статистической обработке путем подсчета среднего арифметического (М), стандартного отклонения, стандартной ошибки среднего значения (m). Достоверность полученных различий между независимыми группами определяли при помощи критерия Манна-Уитни. В случае зависимых групп достоверность различия между ними определяли с использованием парного критерия Вилкоксона. В качестве минимально допустимого использовали уровень значимости  $p = 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

На фоне проводимой терапии во всех группах клиническое состояние пациентов достоверно улучшилось.

Согласно ШОКС количество баллов в группе больных, получавших бисопролол, снизилось по сравнению с исходными данными на  $27,54 \pm 3,81\%$ , на фоне дигоксина – на  $30,63 \pm 3,34\%$ , в группе комбинированной терапии – на  $31,53 \pm 3,23\%$ . При межгрупповом сравнении была выявлена более выраженная положительная динамика клинического состояния в группе комбинированной терапии бисопрололом и дигоксином хотя различия по группам не были достоверными. Дистанция 6-минутной ходьбы у больных I группы увеличилась на  $7,65 \pm 1,39\%$  ( $p < 0,05$ ), у больных II группы – на  $10,39 \pm 2,41\%$  ( $p < 0,05$ ), у больных III группы – на  $10,47 \pm 1,72\%$  ( $p < 0,05$ ). При межгрупповом сравнении достоверная разница показателя ТШХ не выявлена. Проводимая терапия во всех группах способствовала снижению функционального класса, т.е. клиническому улучшению. В I и III группах выявлено достоверное снижение среднего ФК (табл. 1).

На фоне лечения во всех группах отмечалось достоверное снижение ЧЖС. Максимальное урежение ЧЖС было выявлено в группе комбинированной терапии бисопрололом и дигоксином – на  $17,97 \pm 3,08\%$ . В группе лечения бисопрололом ЧЖС уменьшилась на  $8,49 \pm 3,34\%$ , в группе лечения дигоксином – на  $13,48 \pm 1,96\%$ , при этом выявлена достоверная разница показателя между первой и третьей группами. Во всех группах отмечалось достоверное уменьшение САД и ДАД.

Под влиянием проводимой терапии достоверно уменьшился суммарный показатель качества жизни во всех трех группах, а качество жизни, соответственно, улучшилось (таб. 2).

При межгрупповом сравнении выявлено, что динамика суммарного показателя КЖ в ходе лечения была схожей в I и III группах (показатели достоверно не отличались), тогда как у больных II группы снижение суммарного показателя КЖ в ходе лечения было достоверно меньшим в сравнении с I и III группами.

По данным ЭХО-КГ проведен сравнительный анализ динамики основных структурно-функциональных параметров сердца. По результатам ЭХО-КГ изменения после лечения в группах оказались достоверны по ряду параметров. У пациентов всех групп отмечалось уменьшение размеров и объемов полости ЛЖ на фоне лечения. Досто-

Таблица 2

**Динамика суммарного показателя качества жизни в исследуемых группах на фоне лечения (М ± m)**

КЖ (баллы)	I группа	II группа	III группа
Исходно	36,93 ± 3,33	52,71 ± 2,36	49,14 ± 2,34
После лечения	28,14 ± 2,79*	44,05 ± 2,56*	36,56 ± 2,49*
Δ, %	-24,82 ± 2,24	-14,3 ± 1,77#	-23,01 ± 2,05^

Примечание: \* – достоверность различий до и после лечения внутри групп ( $p < 0,05$ ); # – достоверность различий между 2 группами ( $p < 0,05$ ); ^ – достоверность различий между 2 и 3 группами ( $p < 0,05$ ).

Таблица 3

Типы диастолической дисфункции левого желудочка в исследуемых группах на фоне лечения

Типы группы	Гипертрофический тип		Псевдонормальный тип		Рестриктивный тип	
	исходно	После лечения	исходно	После лечения	исходно	После лечения
I группа	5 (17,86%)	6 (21,43%)	16(57,14%)	15(53,57%)	7 (25%)	7 (25%)
II группа	7 (30,43%)	7 (30,43%)	9 (39,13%)	11(47,83%)	7 (30,43%)	5 (21,74%)
III группа	8 (28,57%)	12(42,86%)	14 (50%)	10(35,71%)	6 (21,43%)	6 (21,43%)

верное уменьшение КДР ЛЖ (на  $1,09 \pm 0,36\%$ ) и КДОИ ЛЖ (на  $3,33 \pm 0,91\%$ ) было выявлено у пациентов I группы. Снижение показателя КСР ЛЖ во всех группах было достоверным и между группами статистически значимо не различалось. Во всех группах отмечалось достоверное увеличение ФВ ЛЖ. У больных группы бисопролола ФВ возросла на  $3,83 \pm 1,46\%$ , у больных группы дигоксина – на  $1,64 \pm 2,45\%$ , в группе комбинированной терапии – на  $4,66 \pm 1,95\%$ ; между группами статистически значимые различия не выявлены. В динамике показателей ММИ, МЖП и ЗС ЛЖ достоверных отличий не было выявлено, что можно объяснить относительно коротким курсом лечения и наблюдения. У всех больных в ходе лечения наблюдалось достоверное снижение миокардиального стресса. У пациентов, получающих комбинированную терапию, динамика была более выраженной – мсс снизился на  $9,87 \pm 3,39\%$ , у больных группы бисопролола мсс снизился на  $8,64 \pm 2,24\%$ , у больных группы дигоксина – на  $4,65 \pm 3,81\%$ . На фоне лечения наблюдалась положительная динамика структурно-геометрических показателей ЛЖ (увеличение ФВ/МСс). Увеличение ФВ/МСс было достоверным у больных I и III групп, при этом в III группе прирост показателя составил  $21,1 \pm 8,23\%$ , в I –  $14,5 \pm 3,24\%$ , во II –  $12,95 \pm 4,85\%$ . Анализ динамики показателя мсс/КСОИ на фоне проводимой терапии выявил улучшение диастолической функции ЛЖ во всех группах. У больных I группы после лечения уменьшилась доля псевдонормального типа диастолической дисфункции на  $3,57\%$ , при этом увеличилась доля гипертрофического типа также на  $3,57\%$ ; количество больных с рестриктивным типом осталось прежним. У больных II группы количество пациентов с рестриктивным типом уменьшилось на  $8,69\%$  и настолько же увеличилось количество больных с псевдонормальным типом. У больных III группы наблюдалась динамика диастолической функции в сторону увеличения количества больных с гипертрофическим типом (на  $14,29\%$ ) за счет уменьшения доли псевдонормального типа (также на  $14,29\%$ ), количество больных с рестриктивным типом не изменилось (табл.3).

Из таблицы 3 видно, что наиболее значимая положительная динамика диастолической функции наблюдалась у больных III группы.

Суммируя полученные данные по влиянию терапии бисопрололом, дигоксином и их комбинацией на течение ХСН при наличии постоянной формы ФП, следует отметить, что все три стратегии улучшают клиническое состояние и физическую работоспособность пациентов в равной степени, при этом комбинированная терапия достоверно эффективнее урежает ЧЖС по сравнению с монотерапией бисопрололом и монотерапией дигоксином. Монотерапия бисопрололом и комбинированная терапия достоверно способствуют снижению среднего

ФК ХСН. Улучшение показателей качества жизни было более значительным в группах терапии бисопрололом и комбинированной терапии, тогда как лечение дигоксином повышало качество жизни в меньшей степени. Под влиянием комбинированной терапии наблюдалась более значимая положительная динамика диастолической функции ЛЖ. Из полученных данных следует, что у больных с сочетанием ХСН и ФП при выборе тактики ведения предпочтение должно отдаваться стратегии комбинированной терапии БАБ бисопрололом и дигоксином.

# Список литературы

1. Беленков, Ю.Н. Эпидемиологические исследования сердечной недостаточности: состояние вопроса / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев // Consilium Medicum. – 2002. – Т. 4, № 3. – С. 35–41.
2. Материалы Всемирного конгресса кардиологов (Барселона, 2006): <http://www.escardio.org..>
3. Kennedy H.L. Beta-blocker prevention of proarrhythmia and proischemia: clues from CAST, CAMIAT, and EMIAT / H.L. Kennedy H.L. // Amer. J. Cardiology. – 1997. – Vol. 80. – P. 1208–1211.
4. Khand A.U. Carvedilol alone or in combination with digoxin for the management of atrial fibrillation in patients with heart failure? / A.U. Khand, A.C. Rankin, W. Martin, J. Taylor, I. Gemmell, J. G. F. Cleland // J. Amer. Coll. Cardiology. – 2003. – Vol. 42, № 11. – P. 1944–1951.
5. Joglar J.A. Effect of carvedilol on survival and hemodynamics in patients with atrial fibrillation and left ventricular dysfunction: retrospective analysis of the US Carvedilol Heart Failure Trials Program / J.A. Joglar, A.P. Acosta, N.H. Shusterman, K. Ramaswamy, R.C. Kowal, S.J. Barbera, M.H. Hamdan, R.L. Page // Am Heart J. – 2001. – Vol. 142, № 3. – P. 498–501.
6. Балева Л.В. Течение хронической сердечной недостаточности, осложненной фибрилляцией предсердий: дис. ... канд. мед. наук / Л.В. Балева. – Казань, 2004. – 136 с.
7. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial / CIBIS-II Investigators and Committees // Lancet. – 1999. – Vol. 353. – P. 9–13.
8. Wagner S. Functional description of the left ventricular in patients with volume overload, pressure overload and myocardial disease using cine MRI / S. Wagner, W. Anffermann, P. Buser // J. Amer. Coll. Cardiology. – 1991. – Vol. 5. – P. 87–97.
9. Агеев Ф.Т. Роль различных клинических, гемодинамических и нейрогуморальных факторов в определении тяжести хронической сердечной недостаточности / Ф.Т. Агеев, В.Ю. Мареев, Ю.М. Лопатин, Ю.Н. Беленков // Кардиология. – 1995. – Т. 35, № 4. – С. 4–12.
10. Кузнецов Г.Э. Взаимосвязь геометрии и функционального статуса левого желудочка при хронической сердечной недостаточности / Г.Э. Кузнецов // Вестник ОГУ. – 2003. – № 3. – С. 142–145.

## ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ САРКОПЛАЗМАТИЧЕСКОГО РЕТИКУЛУМА КАРДИОМИОЦИТОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ПАТОЛОГИЯХ СЕРДЦА

*Д.С. Кондратьева, С.А. Афанасьев, Б.Н. Козлов, С.В. Попов*

*ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАМН, г. Томск, Россия*

**Кондратьева Д.С.** – к.б.н., научный сотрудник; **Афанасьев С.А.** – профессор, д.м.н., руководитель лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики; **Козлов Б.Н.** – д.м.н., заведующий отделением сердечно – сосудистой хирургии; **Попов С.В.** – чл.-корр. РАМН, заместитель директора по научной и лечебной работе.

**Контактная информация:** ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАМН, г.Томск, Россия, 634063, ул. Федора Лыткина, д.26, кв.97. E-mail:dina@cardio.tsu.ru ( Кондратьевой Дине Степановне).

### Резюме.

Оценивали инотропную реакцию изолированного миокарда пациентов с сердечной недостаточностью, индуцированной ревматическим, ишемическим и диабетическим поражением сердца после периодов покоя, характеризующую функциональную активность саркоплазматического ретикулума кардиомиоцитов. Исследования проводились на мышечных трабекулах, выделенных из ушка правого предсердия во время хирургического лечения. Показано, что инотропная реакция патологического миокарда человека на периоды покоя может быть двух типов. Первый тип инотропной реакции характеризовался тем, что первое сокращение после периода покоя либо превышает, либо остается на уровне базовых сокращений. Для второго типа было характерно значительное снижение инотропного ответа относительно базовых сокращений. Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что состояние кальций-транспортирующих систем саркоплазматического ретикулума кардиомиоцитов миокарда при сердечной недостаточности ревматического и ишемического генеза, а также при развитии ишемических и диабетических поражений различается. При этом функции саркоплазматического ретикулума наиболее сильно страдают при развитии ишемической болезни сердца.

**Ключевые слова:** саркоплазматический ретикулум; ревматическая болезнь сердца; ишемическая болезнь сердца; ишемическая болезнь сердца, ассоциированная с сахарным диабетом II типа.

## FUNCTIONAL INSUFFICIENCY OF THE SARCOPLASMIC RETICULUM OF CARDIOMYOCYTES IN CHRONIC HEART DISEASE

*D.S. Kondratieva, S.A. Afanasiev, B.N. Koslov, S.V. Popov*

*FSBI Research Institute For Cardiology, Tomsk, Russia*

**Corresponding author:** FSBI Research Institute For Cardiology, Kievskaya street, 111A, Tomsk, Russia, 634012. E-mail:dina@cardio.tsu.ru (Kondratieva D.S).

### Abstract.

The inotropic response of the isolated myocardium of patients with heart failure induced by rheumatic, ischemic and diabetic heart disease after periods of rest, characterizing the functional activity of the sarcoplasmic reticulum of cardiomyocytes was evaluated. Studies were performed in muscle trabeculae isolated from the right atrial auricle in the course of surgical correction. It is shown that the inotropic response of the pathological human myocardium during periods of rest have two types. The first type of inotropic response was characterized by the fact that the first contraction after a period of rest had the base or more amplitude. For the second type was characterized by a significant reduction in inotropic response with respect to the base rate. These results suggest that the state of the calcium-transporting system of sarcoplasmic reticulum of cardiomyocytes in heart failure following rheumatic and ischemic injury as well as the development of ischemic and diabetic lesions varies. The functions of the sarcoplasmic reticulum most severely affected during the development of coronary heart disease.

**Key words:** sarcoplasmic reticulum, rheumatic heart disease, coronary artery disease, coronary artery disease in type 2 diabetes mellitus.

*Статья поступила в редакцию: 14.02.2012, принята к печати 03.03.2012.*

Формирование сердечной недостаточности в процессе хронических патологических состояний сердца характеризуется метаболическими и морфологическими перестройками кардиомиоцитов, которые приводят к систолической и диастолической дисфункции миокарда. Депрессия сократительной функции миокарда связана, прежде всего, с нарушением внутриклеточного гомеостаза ионов кальция [6,13]. При этом показано как снижение чувствительности миофиламентов к  $\text{Ca}^{2+}$ , так и значительное подавление функциональной активности энергозависимых  $\text{Ca}^{2+}$ -транспортирующих систем [6, 10, 13, 18]. Изменение гомеостаза  $\text{Ca}^{2+}$  в кардиомиоцитах во многом определяет возникновение нарушений сердечного ритма [4]. Известно, что в регуляции внутриклеточного транспорта  $\text{Ca}^{2+}$  ключевую роль играет саркоплазматический ретикулум (СР), от функционального состояния которого во многом зависит контрактильная способность кардиомиоцитов [3]. Снижение уровня систолического кальция при сердечной недостаточности во многом связано с уменьшением депонирующих свойств саркоплазматического ретикулума кардиомиоцитов [2, 12]. Депрессия функций СР при этой патологии в значительной степени связана со снижением экспрессии белков  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФ-азы СР и рианодиновых рецепторов [1, 8, 11]. Эти изменения отражаются на процессах электромеханического сопряжения и, соответственно, влияют на хроноинотропные возможности ремоделированного миокарда. Многие авторы в экспериментах на изолированных полосках миокарда пациентов с сердечной недостаточностью наблюдают обратную зависимость частота – сила [13]. Вместе с тем, в настоящее время явно недостаточно сравнительных данных о состоянии внутриклеточного гомеостаза  $\text{Ca}^{2+}$  при хронических болезнях сердца разного генеза. В связи с этим целью исследования было провести сравнительное исследование функциональной активности СР кардиомиоцитов при ревматической болезни сердца, ишемической болезни сердца, а также ишемической болезни сердца, ассоциированной с сахарным диабетом II типа.

### Методы исследования

Работа выполнена на трабекулах ушка правого предсердия 41 пациента с хронической сердечной недостаточностью. Из них I группу составили 14 больных ревматической болезнью сердца (РБС). Средняя длительность ревматического анамнеза составила  $17,54 \pm 2,67$  лет. Пациенты этой группы имели хроническую сердечную недостаточность IIА стадии. Средний возраст этих пациентов составлял  $46,6 \pm 2,7$  лет. Вторую группу – 14 пациентов, которым был поставлен диагноз хроническая коронарная недостаточность, стенокардия напряжения III-IV класса по NYHA, с мультисосудистым поражением коронарных артерий. В третью группу включили больных ИБС (III-IV функциональный класс сердечной недостаточности по NYHA) с сахарным диабетом II типа. Фракция выброса левого желудочка составляла  $49,0 \pm 17,3\%$  ( $M \pm s$ ). Средний возраст этих больных составлял  $50,6 \pm 2,4$  лет. Все операции выполняли с использованием техники искусственного кровообращения. Фрагмент ушка правого предсердия, иссекаемого

при подключении аппарата ИК, помещали в ледяной раствор Кребса–Хензеляйта (состав приводится ниже) и затем выделяли трабекулы с поперечным сечением не более 1 мм и длиной 5 мм. Диаметр и длину трабекул определяли при помощи объектмикрометра. Из каждого биопсийного материала выделяли по 2 трабекулы на электрофизиологическое исследование. Сократительная активность этих мышечных препаратов оценивалась в изометрическом режиме. Перфузию мышц осуществляли при  $36,5^\circ\text{C}$  раствором Кребса–Хензеляйта следующего состава (в mM):  $\text{NaCl}$  – 120;  $\text{KCl}$  – 4,8;  $\text{CaCl}_2$  – 2,0;  $\text{MgSO}_4$  – 1,2;  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  – 1,2;  $\text{NaHCO}_3$  – 20,0; глюкоза – 10,0. Для оксигенации раствора использовали карбоген ( $\text{O}_2$  – 95%,  $\text{CO}_2$  – 5%). Стимуляцию мышц проводили электрическими импульсами прямоугольной формы длительностью 5 мс, подаваемыми на два массивных серебряных электрода расположенных в перфузионной камере. Частота стимулирующих импульсов составляла 0,5 Гц. Система регистрации была откалибрована таким образом, что воздействие на анод механо-электрического преобразователя нагрузкой в 1 г соответствовало электрическому сигналу равному 1 В. Подготовленные мышцы помещали в перфузионные камеры и с помощью микроманипуляторов натягивали до получения максимального инотропного ответа. Такое натяжение мышцы поддерживали в течение всего периода адаптации (60 мин). В эксперименты включали мышечные препараты, способные развить к концу адаптационного периода усилие не менее S калибровочного сигнала. Регистрировали кривую изометрического сокращения мышц при помощи усилителя биопотенциалов (УБФ4-03, Россия) и персонального компьютера с использованием оригинального пакета прикладных программ. Вычисляли амплитуду сокращения.

Для воздействия на  $\text{Ca}^{2+}$ -транспортирующие системы саркоплазматического ретикулума кардиомиоцитов использовали изменение режима электрической стимуляции. Для этого, прекращали электрическую стимуляцию мышц на 4–60 секунд (периоды покоя) с последующим возобновлением стимуляции полосок миокарда [Mill]. При анализе результатов сопоставляли параметры базового и первого после периода покоя циклов сокращение–расслабление. Оценивали динамику кривой зависимости амплитуды сокращения от продолжительности периодов покоя [15]. Используемый нами методический подход позволяет оценить способность СР кардиомиоцитов освободить и поглотить  $\text{Ca}^{2+}$  в ходе одиночного цикла сокращение–расслабление [17].

### Полученные результаты

Результаты исследований показали, что инотропная реакция изолированных полосок миокарда, исследуемых пациентов, не зависимо от этиологии заболевания, разделилась на две подгруппы в зависимости от инотропной реакции миокарда на периоды покоя. Кривые зависимости амплитуды сокращений от длительности периодов покоя, построенные для этих подгрупп, оказались разнонаправленными (рис. 1, 2). Первый тип инотропной реакции характеризовался тем, что амплитуда сокращений после периодов покоя либо превышала, либо оставалась

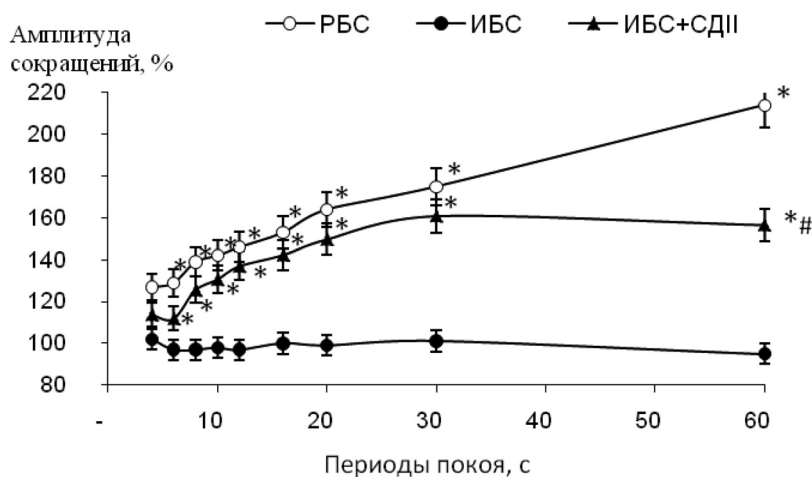


Рис. 1. I тип инотропной реакции миокарда пациентов на периоды покоя

Примечание. \*  $p < 0,05$  достоверное различие по сравнению с группой пациентов с ИБС, \*\*  $p < 0,05$  достоверное различие по сравнению с группой пациентов с РБС.

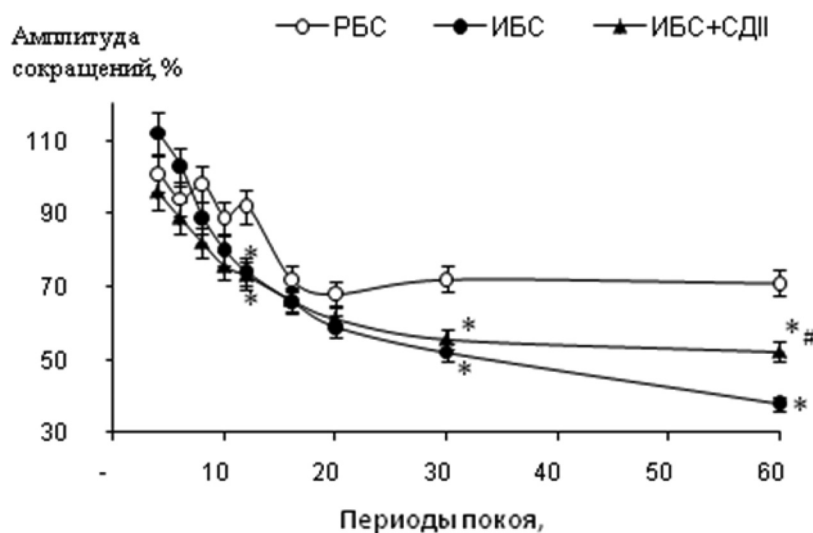


Рис. 2. II тип инотропной реакции миокарда пациентов на периоды покоя

Примечание. \*  $p < 0,05$  достоверное различие по сравнению с группой пациентов с РБС, \*\*  $p < 0,05$  достоверное различие по сравнению с группой пациентов с ИБС.

на уровне базовых сокращений. При втором типе реакции амплитуда сокращений с увеличением длительности периодов покоя значительно снижалась относительно базовых сокращений. В первой группе больных с ревматическим поражением сердца первый тип инотропной реакции миокарда характеризовался выраженной потенциацией (превышение базовых сокращений) после периодов покоя (рис. 1). Кроме того, наблюдалась отчетливая зависимость увеличения амплитуды сокращения от длительности периода покоя. Так, после 4-секундного периода покоя, потенциация составляла 27%, а после 60-секундного периода покоя уже 114% (рис. 1). У больных ИБС (II группа) первый тип реакции миокарда характеризовался тем, что сила контрактильного ответа после периодов покоя была в среднем на уровне базовых значений. При этом увеличение длительности периода покоя не влияло на амплитуду сокращений (рис. 1). У пациентов с ИБС (III группа), отягощенной сахарным диабетом, инотропная реакция миокарда была сходна с

реакцией пациентов I группы. Амплитуда первого сокращения миокарда этих пациентов после периодов покоя превышала базовые сокращения, и с увеличением длительности покоя повышалась. Однако после 60-секундного периода покоя инотропная реакция миокарда пациентов III группы на 57% была меньше инотропного ответа миокарда пациентов I группы.

Второй тип инотропной реакции миокарда, как уже отмечалось, характеризовался снижением амплитуды сокращений после периодов покоя относительно базовых значений (рис. 2). При этом подобная реакция наблюдалась в миокарде пациентов независимо от патологии. С увеличением длительности периодов покоя депрессия сократительного ответа постепенно нарастала в каждой группе (рис. 2). Однако, несмотря на одинаковую тенденцию снижения сократительной активности патологического миокарда, наблюдалось и отличие между исследуемыми группами пациентов. Депрессия сокращений миокарда с ревматическим поражением в ответ



на периоды покоя оказалась значительно меньше, чем у миокарда с коронарной недостаточностью. Так, снижение амплитуды сокращения миокарда больных ИБС после 60-секундного периода покоя составляло более 60%, тогда как, при аналогичном воздействии падение амплитуды сокращения миокарда с ревматическим поражением не превышало 30% (рис. 2). Второй тип инотропной реакции миокарда пациентов с ИБС, ассоциированной с сахарным диабетом, практически не отличался от реакции миокарда пациентов с ИБС, однако после длинного периода покоя 60 с амплитуда сокращений была выше на 14% амплитуды сокращений миокарда больных ИБС.

### Обсуждение полученных результатов

Известно, что прекращение базовой стимуляции сердечной мышцы на кратковременный период покоя приводит к увеличению амплитуды инотропного ответа по сравнению с базовым сокращением [13, 16]. Доказано, что этот феномен прироста амплитуды – потенциации в ответ на прекращение стимуляции связан с тем, что во время периода покоя происходит накопление ионов кальция в СР и, вследствие этого при возобновлении стимуляции мышечных полосок амплитуда первого сокращения превышает амплитуду базового цикла. Показано, что подобный инотропный ответ реализуется в результате преобладания работы  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФ-азы СР над  $\text{Na}^{+}$ - $\text{Ca}^{2+}$ -обменником, который во время диастолы удаляет ионы кальция из миоплазмы во внеклеточное пространство [17].

Результаты наших исследований показали, что при сердечной недостаточности, развившейся в результате ревматического или ишемического поражения, а также на фоне ишемии, сочетанного с сахарным диабетом, инотропная реакция миокарда на периоды покоя может быть двух типов. В первом случае амплитуда первого после периода покоя сокращения остается либо без изменений, либо оказывается выше базовой. Для второго типа характерно значительное снижение амплитуды сокращений относительно базовых. Вместе с тем, инотропные реакции миокарда с ишемическим и ревматическим поражением после периодов покоя имели существенные различия. Так, мышечные полоски миокарда с ревматическим поражением с I типом реакции после периодов покоя отвечали значительным увеличением инотропного ответа, тогда как реакции миокарда с коронарогенной недостаточностью не отличались от базовых значений. Поскольку миокард пациентов с ревматическим поражением с I типом реакции характеризовался значительной потенциацией инотропного ответа после периодов покоя, можно говорить о большей сохранности функциональной активности СР кардиомиоцитов больных данной группы в сравнении с миокардом больных ИБС. Миокард пациентов с ишемическим и диабетическим поражением, также как и миокард больных РБС, отвечал на периоды покоя потенциацией, что также свидетельствует о лучшей функциональной активности СР, по сравнению с группой пациентов с ИБС. Как известно, потенциация первого после периода покоя сокращения реализуется в результате активности  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФ-азы СР,

осуществляющей обратный захват ионов кальция во время паузы в интактном миокарде [14], поэтому можно предположить, что активность или количество  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФ-азы СР при ишемическом поражении миокарда значительно снижается. Об этом же свидетельствуют данные литературы, сообщающие о снижении экспрессии  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФ-азы СР при формировании инфаркт-индуцированной недостаточности сердца [5].

Величина депрессии контрактильности патологического миокарда разного генеза при II типе реакции достоверно отличалась. Появление такой реакции свидетельствует не только об угнетении обратного захвата ионов кальция в СР, но и об истощении этого внутриклеточного депо ионов кальция во время покоя. Последнее обстоятельство может быть обусловлено дисфункцией рианодинных рецепторов СР. Действительно, именно дисфункция рианодинных рецепторов, осуществляющих выброс ионов кальция из СР, характерна для кардиомиоцитов при дилатационной кардиомиопатии [19]. Сочетание двух этих механизмов, очевидно, наиболее неблагоприятно и встречается у больных ишемической болезни сердца со вторым типом реакции. В пользу данного предположения свидетельствует то обстоятельство, что именно при этой патологии мы наблюдали наиболее выраженное угнетение инотропного ответа мышц после периодов покоя. Более того, депрессия сократительного ответа усиливалась при увеличении длительности воздействия покоя.

Хотелось бы отметить, что у всех пациентов с ревматическим поражением сердца, биопсийный материал которых проявил второй тип реакции, наблюдались длительные эпизоды мерцательной аритмии. Это также свидетельствует о стойком нарушении внутриклеточного гомеостаза ионов кальция кардиомиоцитов.

Представленные данные указывают на то, что развитие сердечной недостаточности приводит к изменению функций СР. При этом ремоделирование патологического миокарда, вероятно, формируется двумя путями. В первом случае, СР сохраняет свою функциональную активность, что позволяет лучше сохранить потенциальные возможности инотропных реакций миокарда. Во втором случае, функции СР значительно подавляются, и в сокращении кардиомиоцитов участвует экстраклеточный пул кальция.

Таким образом, на основании полученных результатов можно сказать, что состояние кальций-транспортующих систем СР кардиомиоцитов при сердечной недостаточности ревматического и ишемического генеза, а также при развитии ишемических и диабетических поражений различается. При этом функции саркоплазматического ретикула наиболее сильно страдают при развитии ишемической болезни сердца.

### Список литературы

1. Bers D., Eisner D., Valdivia H. Sarcoplasmic Reticulum  $\text{Ca}^{2+}$  and Heart Failure Roles of Diastolic Leak and  $\text{Ca}^{2+}$  Transport // Circ. Res. – 2003. – Vol. 93. – P. 487-490.
2. Diaz M.E., Trafford A.W., Eisner D.A. The role of intracellular calcium buffers in determining the shape of the systolic Ca transient in cardiac ventricular myocytes // Pflügers Arch. – 2001. – Vol. 442 – P. 96–100.

3. *Franzini-Armstrong C.* The sarcoplasmic reticulum and the control of muscle contraction // *The FASEB J.* – 1999. – Vol. 13. – Suppl. – P. 266–270.
4. *Laurita K.R., Rosenbaum D.S.* Cellular mechanisms of arrhythmogenic cardiac alternans // *Prog. Biophys. Mol. Biol.* – 2008. – Vol. 97. – № 2–3. – P. 332–347.
5. *Lehnart S.E., Maier L.S., Hasenfuss G.* Abnormalities of calcium metabolism and myocardial contractility depression in the failing heart // *Heart Fail. Rev.* – 2009. – Vol. 14. – № 4. – P. 213–224.
6. *Lou Q., Janardhan A., Efimov I.R.* Remodeling of calcium handling in human heart failure // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2012. – Vol. 740. – P. 1145–1174.
7. *Maier L.S., Bers D.M., Pieske B.* Differences in  $\text{Ca}^{2+}$ -Handling and Sarcoplasmic Reticulum  $\text{Ca}^{2+}$ -Content in Isolated Rat and Rabbit Myocardium. // *J. Mol. Cell Cardiol.* – 2000. – Vol. 32. – № 12. – P. 2249–2258.
8. *Meyer M., Schillinger W., Pieske B.* et al. Alterations of sarcoplasmic reticulum proteins in failing human dilated cardiomyopathy // *Circulation.* – 1995. – Vol. 92. – P. 778–784.
9. *Mill J.G., Vassallo D.V., Leite C.M.* Mechanisms underlying the genesis of post-rest contractions in cardiac muscle // *Braz. J. Med. Biol. Res.* – 1992. – Vol. 25. – № 4. – P. 399–408.
10. *Okafor C.C., Saunders L., Li X.* et al. Myofibrillar responsiveness to cAMP, PKA, and caffeine in an animal model of heart failure // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2003. – Vol. 300. – № 2. – P. 592–599.
11. *Ono K., Yano M., Ohkusa T.* et al. Altered interaction of FKBP12.6 with ryanodine receptor as a cause of abnormal  $\text{Ca}^{2+}$  release in heart failure // *Cardiovasc. Res.* – 2000. – Vol. 48. – P. 323–331.
12. *Perreault C.L., Williams C.P., Morgan J.P.* Cytoplasmic calcium modulation and systolic vs. diastolic dysfunction in myocardial hypertrophy and failure // *Circulation.* – 1993. – Vol. 87. – № VII. – P. VII31–VII37.
13. *Pieske B., Kretschmann B., Meyer M.* et al. Alterations in intracellular calcium handling associated with the inverse force-frequency relation in human dilated cardiomyopathy // *Circulation.* – 1995. – Vol. 92. – P. 1169–1178.
14. *Pieske B., Maier L.S., Schmidt-Schweda S.* Sarcoplasmic reticulum  $\text{Ca}^{2+}$  load in human heart failure. // *Basic Res. Cardiol.* – 2002. – Vol. 97. – Suppl. 1. – P. I63–I71.
15. *Ravens U., Mahl C., Ohler A.* et al. Mechanical restitution and recirculation fraction in cardiac myocytes and left ventricular muscle of adult rats // *Basic Res. Cardiol.* – 1996. – Vol. 91. – P. 123–130.
16. *Toischer K., Lehnart S.E., Tenderich G.* et al. K201 improves aspects of the contractile performance of human failing myocardium via reduction in  $\text{Ca}^{2+}$  leak from the sarcoplasmic reticulum // *Basic Res Cardiol.* – 2010. – Vol. 105. – № 2. – P. 279–287.
17. *Wu S.N., Shen A.Y., Hwang T.L.* Analysis of mechanical restitution and post-rest potentiation in isolated rat atrium // *Chinese J. Physiol.* – 1996. – Vol. 39. – P. 23–29.
18. *Yano M., Ikeda Y., Matsuzaki M.* Altered intracellular  $\text{Ca}^{2+}$  handling in heart failure // *J. Clin. Invest.* – 2005. – Vol. 115. – P. 556–564.
19. *Yano M., Yamamoto T., Ikeda Y., Matsuzaki M.* Mechanisms of Disease: ryanodine receptor defects in heart failure and fatal arrhythmia // *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* – 2006. – Vol. 3. – № 1. – P. 43–52.

# ФИЛОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕОРИЯ ПАТОЛОГИИ. ОБЩНОСТЬ СТАНОВЛЕНИЯ В ФИЛОГЕНЕЗЕ ПАТОГЕНЕЗА ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ И СИНДРОМА РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ИНСУЛИНУ

*В.Н. Титов*

*ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздравсоцразвития РФ,  
Москва, Россия.*

**Титов Владимир Николаевич** – доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории клинической биохимии липидов и липопротеинов Института клинической кардиологии ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздравсоцразвития РФ.

**Контактная информация:** ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздравсоцразвития РФ, ул. Черепковская 3-я, д. 15А, Москва, Россия, 121552. Тел. (495) 414-63-10. E-mail: vn\_titov@mail.ru (Титов Владимир Николаевич).

## Резюме.

В основу филогенетической теории патологии (алгоритма становления заболевания) мы заложили: 1) теорию и биологических функций и биологических реакции *in vivo*; 2) регуляцию биологических функций и реакций, процессов метаболизма на трех филогенетически разных уровнях: а) аутокринном, на уровне клетки; б) паракринном – в паракринно регулируемых сообществах клеток и в) на уровне организма, а также 3) представления о формировании физиологических и афизиологических процессов (заболеваний «цивилизации») на разных ступенях филогенеза. Единение патогенеза эссенциальной артериальной гипертензии и синдрома инсулинорезистентности основано на функциональном несоответствии филогенетически ранних механизмов регуляции на уровне паракринных сообщества клеток и филогенетически более поздней регуляции на уровне организма. Патогенетическими факторами этого является нарушение *in vivo* биологических функций гомеостаза, трофологии, эндэкологии и адаптации. Повышение уровня незатерифицированных жирных кислот в межклеточной среде является результатом активации липолиза в клетках паракринных сообществ, которые при отсутствии рецепторов не может ингибировать филогенетически поздний инсулин, а не в инсулинозависимых адипоцитах. Становление патогенеза каждой из метаболических пандемий происходит динамично на разных ступенях филогенеза.

**Ключевые слова:** филогенетическая теория, биологические функции, паракринные сообщества, патогенез, эссенциальная артериальная гипертензия, синдром инсулинорезистентности.

## PHYLOGENETIC THEORY OF PATHOLOGY. COMMON PHYLOGENETIC FEATURES IN THE PATHOGENESIS OF ESSENTIAL ARTERIAL HYPERNTESION AND INSULIN RESISTANCE SYNDROME

*V.N. Titov*

*Russian Cardiology Research-and-Production Center, Ministry of Health, Moscow*

**Corresponding author:** Russian Cardiology Research-and-Production Center, Ministry of Health, 15 A Cherepkovskaya 3-ya street, Moscow, Russia, 121552. Tel. (495) 414-63-10. E-mail: vn\_titov@mail.ru (Vladimir N. Titov).

## Abstract.

Our phylogenetic theory of pathology (algorhythm of a disease development) is based on 1. a theory of biological functions and biological reactions *in vivo*; 2. regulation of biological functions, reactions, and metabolic processes at three phylogenetically different levels: a) autocrine (cell level), b) paracrine (in paracrine-regulated cell communities) and c) total organism level, and 3) conceptions on formation of physiological and aphysiological processes (“civilization” diseases) at various stages of phylogenesis. Universal pathogenesis of essential arterial hypertension and insulin resistance syndrome is based on functional discrepancy between phylogenetically early regulatory mechanisms at the level of paracrine cell communities and phylogenetically late regulation at the organism level. Pathogenic factors of this discrepancy are impaired biological functions of homeostasis, trophology, endoecology and adaptation. An increase in the content of unesterified fatty acids in the intercellular medium results from activation of lipolysis in paracrine community cells which cannot inhibit phylogenetically late insulin, but not in insulin-dependent adipocytes. The formation of pathogenesis of each metabolic pandemia occurs dynamically at different stages of phylogenesis.

**Key words:** phylogenetic theory, biological functions, paracrine cell communities, pathogenesis, essential arterial hypertension, insulin resistance syndrome.

*Статья поступила в редакцию: 01.03.2012, принята к печати 15.03.2012.*

Более полувека назад сформирован такой методологический подход общей биологии как единая технология становления в филогенезе функциональных систем [1]. Это в полной мере относится к формированию такой многоплановой, причинно-следственной функциональной системы, коим является патогенез заболевания. Он развивается на уровне организма или в паракринно регулируемых сообществах клеток согласно единому биологическому алгоритму, если на время оставить без внимания особенности патологического процесса, которые определены этиологическими факторами. При постановке диагноза мы всякий раз обсуждаем клинические проявления заболевания, результаты диагностических тестов, которые мы сами характеризуем как неспецифичные. Сумма неспецифичных тестов, которые можно выявить при разных заболеваниях, и формирует единый алгоритм становления патологического процесса, алгоритм патогенеза. Этиология определяет специфичность патологического процесса; патогенез становления обобщенного ответа организма на афизиологичные проявления *in vivo*. Общие черты патогенеза при становлении разных по этиологии заболеваний и объединяет теория патологии, теория становления заболевания, теория развития патологического процесса [2]. Общность патогенеза затрагивает и столь, казалось бы, далеко отстоящие друг от друга нарушения метаболизма как эссенциальная артериальная гипертония (АГ) и синдром резистентности к инсулину (ИНС), инсулинорезистентности (ИР).

### 1. Филогенетическая теория патологии

Совершенствование методов диагностики, включая секвенирование и экспрессию генов, протеомику, метабомику и (липидомику) [3] является результатом современного развития физической химии, биохимии и аналитического приборостроения [4]. Теория же становления болезней, теория патологии, которую мы имеем, сформирована в 1849 году, более 150 лет назад работами К. Рокитанского и Р. Вирхова [5, 6]. Они создали теорию в то время, когда не было ни генетики, ни биохимии, ни клинической химии. Не поэтому ли в клинике столь отчужденно происходит восприятие информации, которую позволяют получать современные методы диагностики [7]. Совершенствование медицинской науки и практики, тенденции развития общей биологии, физической химии и диагностических дисциплин требуют формирования новой теории патологии, теории XXI века. Желательно, чтобы такая теория вобрала: а) положения гуморальной и клеточной теории патологии XIX века; б) достижения патологии в XX веке; в) положения физической химии и г) новые методологические подходы общей биологии [8]. Важным является системное воззрение на медицину как на биологическую [9], «историческую» науку и анализ развития в филогенезе разных биологических функций и биологических реакций у вида *Homo sapiens*. Желательно, чтобы новая теория патологии более полно соответствовала положениям фундаментальной медицины и на ее основе, используя систематический подход, создала условия для дальнейшего развития медицинской науки. Естественно, что в теориях XIX века о «метаболических пандемиях» ни-

чего не сказано. В филогенетической теории патологии мы предлагаем рассматривать все происходящее *in vivo* с позиций биологических функций и биологических реакций.

Становление патофизиологии, патологии, формирование патогенеза «метаболических пандемий» происходило на ступенях филогенеза одновременно (параллельно) с физиологичным становлением каждой из биологических функций и биологических реакций. Формирование их в филогенезе было далеко не одновременным; между становлением в филогенезе ранних липопротеинов высокой плотности, далее ЛП низкой плотности (ЛПНП) и самых поздних ЛП очень низкой плотности (ЛПОНП) прошли многие миллионы лет. Между становлением на ступенях филогенеза биологической функции трофологии (питания) и биологической функции локомоции (движение за счет поперечнополосатых мышц) – дистанция в миллиарды лет. Если онтогенез это анамнез особи, то филогенез это единый анамнез последовательного становления на разных ступенях филогенеза физиологии, биохимии и патологии биологического вида *Homo sapiens* [10].

Основными методологическими приемами общей биологии являются: а) единение структуры и функции; б) единение основных этапов филогенеза и онтогенеза; в) единая технология становления в филогенезе функциональных систем и г) использование системного подхода для объяснения происходящего *in vivo*. Мы предлагаем дополнить количество методологических приемов биологии еще двумя: а) преемственности становления в филогенезе биологических функций и биологических реакций и б) биологическая субординация. Становление биологических функций и биологических реакций в филогенезе происходило, главным образом, не на путях формирования чего-то принципиально нового, что характерно для мутаций, а путем последовательного совершенствования того, что сформировано на более ранних ступенях. Согласно приему биологической «субординации», новый уровень регуляции *in vivo* органично надстраивается над ранее существующими, функционально с ними взаимодействует, но изменить регуляторное действие филогенетически более ранних гуморальных медиаторов он не может. Мы полагаем, если частота заболевания в популяции человека превышает 5–7%: а) основу патогенеза его составляет нарушение биологических функций и биологических реакций и б) для каждого из них патогенез надо выстраивать в аспекте становления его по этапам на разных ступенях филогенеза [11].

В основу филогенетической теории патологии (алгоритма становления заболевания) мы заложили все данные гуморальной и клеточной патологии XIX века: далее сформированную нами

– теорию и биологических функций и биологических реакций *in vivo*;

– регуляцию биологических функций и реакций, процессов метаболизма на трех филогенетически разных уровнях: а) аутокринном, на уровне клетки; б) паракринном – в паракринно регулируемых сообществах клеток и в) на уровне организма, а также;

– представления о параллельном формировании физиологичных и афизиологичных процессов (заболеваний)

«цивилизации») на разных ступенях филогенеза. Мы сохранили все положения клеточной патологии Р. Вирхова и основы гуморальной патологии К. Рокитанского. Теория патологии, единый алгоритм становления заболевания вне зависимости от особенностей его этиологии, дает возможность разобраться в патогенезе каждого из 30 000 нозологических форм, которые включены в номенклатуру заболеваний ВОЗ.

## 2. Теория биологических функций и биологических реакций

В течение миллионов лет на разных ступенях филогенеза, далеко не одновременно, сформировались: 1) биологическая функция трофологии, функция питания; 2) биологическая функция гомеостаза; 3) биологическая функция эндозкологии («чистоты» межклеточной среды); 4) биологическая функция адаптации; 5) биологическая функция продолжения вида; 6) биологическая функция локомоции (движения) и 7) биологическая функция интеллекта. Это надо принять во внимание при рассмотрении патогенеза «болезней цивилизации». Все болезни по классификации ВОЗ мы вправе рассматривать как нарушения биологических функций и биологических реакций. Это позволяет понять, почему столь часто при разных по этиологии заболеваниях мы выявляем одни и те же симптомы, количественные изменения одних и тех же биохимических анализов, физико-химических параметров и сходные нарушения метаболизма [12]. Биологическая функция гомеостаза призвана реализовать одну цель: в межклеточной среде *in vivo* для каждой из клеток всегда всего должно быть достаточно. В отличие от более обобщенного определения данного Кенноном, функция гомеостаза, мы полагаем, призвана не допускать снижения концентрации субстратов или физико-химических параметров в общем пуле межклеточной среды ниже нижней границы физиологического уровня. Реализуют функцию гомеостаза десятки специфичных физико-химических и биохимических реакций. Длительная реализация биологической функции гомеостаза невозможна без нормальной биологической функции трофологии, функции питания. При этом существенные различия можно выявить при реализации биологической реакции экзотрофии (при приеме пищи) и метаболических превращения в клетках экзогенных субстратов во время биологической реакции эндотрофии при отсутствии пищи и метаболизме запасенных *in vivo* жирных кислот (ЖК) и депонированной в цитозоле клеток глюкозы (ГЛЮ).

Биологическая функция эндозкологии призвана в физиологических условиях не допускать превышения верхнего предела нормального (физиологического) интервала ни одним из анализов и физико-химических параметров. Функция эндозкологии рассматривает такое превышение как нарушение «чистоты» межклеточной среды, «замусоривание» ее. Любой из анализов, содержание которого превышает верхний предел физиологического интервала, сенсорные системы *in vivo* расценивают как биологический «мусор». И если биологическую функцию гомеостаза реализуют десятки специфичных реакций, то функцию эндозкологии реализуют всего две

неспецифичные реакции: а) биологическая реакция экскреции и б) биологическая реакция воспаления, к которой при генерализованной *in vivo* инфекции присоединяется биологическая реакция гипертермии [13]. Если мол. масса биологического «мусора» в межклеточной среде не выше 70 кДа (мол. масса альбумина, АЛБ), удаление его происходит при реализации биологической реакции экскреции в нефроне путем выведения с мочой. Если же мол. масса эндогенных флогогенов (инициаторов воспаления) или экзогенных, инфекционных патогенов превышает эту величину и вывести их из организма при реализации реакцией экскреции невозможно, утилизация биологического «мусора» происходит *in situ* при реализации биологической реакции воспаления.

Условием активации *in vivo* биологической функции эндозкологии, биологической реакции воспаления является накопление в межклеточной среде разнообразного по этиологии биологического «мусора» (эндогенных протеинов и иммунных комплексов, экзогенных бактерий, вирусов и ксенобиотиков), мол. масса которых превышает 70 кДа. Эта пограничная величина определена размером отверстий в гломерулярной мембране. С времени И.И. Мечникова неспецифичный фагоцитоз и утилизация чего-либо функциональными фагоцитами (оседлыми макрофагами, циркулирующими нейтрофилами и моноцитами), мы расцениваем как биологическую реакцию воспаления. Нежелательными в межклеточной среде является избыток воды, электролитов, ГЛЮ, гормонов, цитозольных ферментов, иммунных комплексов, фрагментов плазматических мембран, бактерий и вирусов, да и самих клеток при гибели их как по типу апоптоза, так и некроза. Утилизацию большого биологического «мусора» осуществляют клетки интерстициальной, рыхлой соединительной ткани (РСТ) – оседлые (резидентные) макрофаги и те функциональные фагоциты, которые образуются из моноцитов, при миграции их в ткани из кровотока.

Биологические реакции, которые также задействованы в реализации *in vivo* биологической функции эндозкологии, являются: а) биологическая реакция гидродинамического, артериального давления (АД); б) биологическая реакция физиологической денатурации флогогенов (эндогенных инициаторов воспаления) активными формами  $O_2$ ; в) реакция транцитоза; г) биологическая реакция гипертермии; д) реакция апоптоза [14]; ж) биологическая реакция врожденного и приобретенного иммунитета [15]. Для активации биологической реакции экскреции, удаления из межклеточной среды малого биологического «мусора» в нефроне, необходимо увеличить гидравлическое давление над базальной мембраной гломерул. Поэтому накопление в межклеточной среде малого биологического «мусора» всегда инициирует повышение АД [16]. Когда не сформировавшие апоВ-100 лиганд ЛПНП становятся в крови большим «мусором», они подлежат утилизации оседлыми макрофагами в локальном пуле интерстициальной, РСТ, который располагается в интима артерий эластического типа. Из кровотока в интиму безлигандные ЛПНП переносят клетки моноцитарного эндотелия при реализации биологической реакции транцитоза [17]. Становление ее произошло на поздних ступенях филогенеза, после формирования

замкнутой системы кровообращения, путем объединения более ранних аутокринных реакций эндо- и экзотоза. Активирует биологическую реакцию транскитолиза. Активирует биологическую реакцию транскитолиза столь же поздняя биологическая реакция АД. Ранее при рассмотрении патогенеза не было упоминаний о такой биологической функции как эндоэкология [18], однако сходное понятие положено К. Рокитанским в основу гуморальной теории патологии [19] и биологический «мусор» назван «кразами». Высказано мнение, что недостаточность проточной системы в сообществе клеток может быть причиной загрязнения сообщества клеток и организма и стать причиной формирования болезни [20].

Биологическую функцию адаптации осуществляют: а) биологическая реакция стресса; б) биологическая реакция компенсации и в) биологическая реакция врожденного и приобретенного иммунитета. Биологическая реакция стресса является филогенетически ранней, гуморально регулируемой и реализована она еще на аутокринном уровне. Биологические реакции компенсации *in vivo* многообразны и реализованы как в паракринно регулируемых сообществах клеток, так и на уровне организма. В реализации биологической функции адаптации задействован как синдром системного воспалительного ответа, так и синдром компенсаторной противовоспалительной защиты. Последний, *in vivo* определяет соответствие биологической реакции воспаления степени воздействия инициирующих факторов – экзогенных патогенов.

Биологическая функция локомоции сформировалась далеко не на ранних ступенях филогенеза, когда гуморальная регуляция метаболизма, в основном, была завершена. В ходе становления функции локомоции сформировалась: а) замкнутая система кровообращения, сердце как центральный насос и артерии эластического типа; б) скелетные поперечнополосатые миоциты; в) специализированные адипоциты и г) система ИНС. Биологическая роль ИНС – обеспечение субстратами энергии биологической функции локомоции.

### 3. Раздельная регуляция гидродинамического давления в паракринных сообществах клеток и на уровне организма

На ранних ступенях развития многоклеточных, при начале функциональной специализации *in vivo* стали формироваться ассоциаты клеток – локальные, паракринно, гуморально регулируемые сообщества с разной функцией [21]. Как только одна из клеток оказалась изолированной от внешней среды и сформировался пул межклеточной жидкости [22], встали вопросы: а) как реализовать биологическую функцию трофологии, биологическую реакцию экзотрофии; б) как поддерживать «чистоту» межклеточной среды; в) кто будет поддерживать в межклеточной среде оптимальную концентрацию субстратов, биологическую функцию гомеостаза и г) как организовать движение (циркуляцию) межклеточной среды – локальную гидродинамику [23]. Со времени Р. Вирхова – все, что происходит *in vivo*, мы рассматриваем как функцию клеток. Регуляция клетки происходит на аутокринном уровне; каждая даже специализированная клетка *in vivo* сохранила все функции, которые

она реализовала, будучи одноклеточной. Каковы же те ранние формы функционального взаимодействия, которые позже стали структурными и функциональными единицами будущих органов? В целлюлярной патологии Р. Вирхова указано, что между клетками и органами существуют структуры, «которые также составлены из клеточных элементов и представляют собой, опять-таки множественные единицы, состоящие из бесчисленного числа элементарных организмов» [24].

Паракринное сообщество, мы полагаем, – функциональный комплекс из трех видов клеток: а) специализированные клетки определяют функцию сообщества; б) локальный перистальтический насос (эндотелий + гладкомышечные клетки) осуществляет локальную гидро-, лимфо-, гемо-лимфо и гемодинамику в сообществе и в) клетки РСТ, которые реализуют биологическую функцию эндоэкологии и трофологии; все процессы метаболизма регулированы на паракринном уровне. Ранними медиаторами паракринных сообществ являются производные  $\omega$ -3 С 20 : 5 эйкозапентаеновой эссенциальной полиеновой ЖК – простаголандины, тромбоксаны и лейкотриены типа 3. Функцию локальных перистальтических насосов инициирует синтез клетками эндотелия оксида азота (NO) как вазодилатора и пептида эндотелина – вазоконстриктора. Функциональные потребности сообщества есть основа гуморальной регуляции и параметров перфузии.

Паракринные сообщества не были разделены; и чтобы гуморальные медиаторы проявляли активность в пределах одного сообщества, время действия их ограничено долями секунды. *In vivo* нет ни одного гуморального медиатора, ни одного гормона, кроме ИНС, действие которых не было бы отработано вначале на уровне паракринных сообществ клеток, далее органов и позже на уровне организма. Принципы локальной, гуморальной регуляции гемодинамика в сообществах (система ренин → ангиотензин-II) являются едиными. Это продолжалось до тех пор, пока не началось формирование биологической функции локомоции, функции движения. При этом и формировалась замкнутая сосудисто-сердечная система.

Произошло это путем объединения миллионов локальных перистальтических насосов всех паракринных сообществ, артериол мышечного типа и формирования *de novo* артерий эластического типа и центрального насоса замкнутой системы – сердца [25]. Артериальное русло, мы полагаем, состоит из двух функционально разных отделов: а) филогенетически поздний, проксимальный отдел (сердце и артерии эластического типа) и филогенетически ранний – дистальный отдел, артериолы мышечного типа – локальные перистальтические насосы. Функцию проксимального отдела регулируют ядра сосудодвигательного центра продолговатого мозга; тестом его состояния является величина гидродинамического давления в проксимальном отделе артериального русла, АД. Филогенетически ранний, дистальный отдел регулируют локальные гуморальные медиаторы в каждом паракринном сообществе; тестом функции является величина эндотелий (поток) зависимой вазодилатации, которую инициирует NO. Пул интерстициальной РСТ для внутрисосудистого пула межклеточной среды

локализовался в интима артерий эластического типа; в дистальном отделе артериального русла интимы нет. В замкнутой системе большой «мусор» из сосудистого русла в интиму артерий эластического типа переносят клетки эндотелия путем биологической реакции транскитоza, активирует его биологическая реакция гидродинамического давления, АД.

После проксимального отдела артериального русла, локальные артериолы мышечного типа сами: а) перераспределяют кровоток (перфузию) тканей и органов; б) формируют объем артериального русла и в) величину периферического сопротивления кровотоку. Согласно методологическому приему биологической «субординации», филогенетически более позднее сердце, проксимальный отдел артериального русла и сосудодвигательный центр не могут оказывать дифференцированное влияние на функцию локальных насосов. В дистальном отделе артериального русла, в паракринных сообществах, физиологичным для локальных насосов состоянием является сокращение. Вызвано оно секретцией клетками монослоя эндотелия пептида эндотелина при отсутствии образования NO. В силу этого, объем дистального отдела артериального русла, примерно в 20 литров, удастся заполнить в 3-4 раза меньшим объемом крови.

Иногда в нескольких паракринных сообществах *in vivo* по каким-то причинам происходит нарушение перфузии, биологической функции гомеостаза и клетки испытывают дефицит, к примеру,  $O_2$  или ГЛЮ. В этой ситуации механизмы регуляции метаболизма на уровне организма, интероцептивная афферентная сигнализация по волокнам вегетативной нервной системы достигает ядер продолговатого мозга и сосудодвигательного центра. В ответ симпатическая, афферентная иннервация из ядер достигает сердца, инициирует увеличение ударного объема, частоту сердечных сокращений и системное повышение АД. Увеличение перфузии (биологическая функция адаптации, биологическая реакция компенсации) устраняет нарушение биологических функций гомеостаза, трофологии и эндоэкологии. Если повышение АД продолжается длительно, это нарушает локальную гемо-, гидродинамику в паракринных сообществах: а) почек, нефронов, б) клеток головного мозга и в) ткани легких. Нарушение функции происходит в тех органах, которые мы считаем органами-мишенями у пациентов с АГ.

Увеличение АД в афферентной артериоле мышечного типа (локальном перистальтическом насосе нефрона) может нарушить гидродинамику нефрона, которая в филогенезе функционирует миллионы лет и при отсутствии большого круга кровообращения. Повышение АД в проксимальном отделе артериального русла и далее в афферентной артериоле над базальной мембраной может увеличить активную фильтрацию до такой степени, что она превысит возможности пассивной реабсорбции субстратов из локального пула первичной мочи в проксимальных канальцах нефрона. Фильтрация – процесс активный, реабсорбция – процесс пассивный. В конечном итоге, это может привести к потере части локального пула первичной мочи и далее единого пула межклеточной среды. Чтобы этого не было, нефрон активирует

тубуло-гломерулярную обратную связь. В нефроне ее реализует конечный продукт каскада реакций протеолиза: ренин → ангиотензин II; гуморальный медиатор понижает гидродинамическое давление над мембраной гломерул путем спазмирования локального перистальтического насоса нефрона – афферентной артериолы за счет уменьшения синтеза NO клетками эндотелия. Действие ангиотензина II снижает уровень гломерулярной фильтрации, локальную гидродинамику и нормализует функцию нефрона. Однако это увеличивает периферическое сопротивление кровотоку, за которым следует более выраженное повышение АД в проксимальном отделе артериального русла. Так формируется прочный круг, в результате которого постепенно происходит склероз артерий гломерул, гибель нефронов, формируется гломерулосклероз и параллельно – интерстициальный нефроз [16].

Подобное же несоответствие регуляции АД на уровне организма и в паракринных сообществах происходит и в ткани легких. Повышение АД в проксимальном отделе артериального русла увеличивает скорость кровотока в артериолах и обменных капиллярах паракринных сообществах легких, в стенке альвеол. Однако параллельно увеличению скорости кровотока снижается диффузия газов –  $O_2$  и  $CO_2$  через бислой клеток эндотелий-пневмоциты; развивается гипоксия и гиперкапния. И единый механизм обратной связи в паракринных сообществах легких приводит к спазмированию локальных перистальтических насосов, нормализует в легочных венах парциальное давление  $O_2$  и  $CO_2$ . Однако при этом действие ангиотензина II повышает периферическое сопротивление кровотоку в дистальном отделе и следует ожидаемая реакция сердца и проксимального отдела артериального русла с постепенным повышением АД и развитием легочной гипертензии.

Повышение АД в артериолах мышечного типа в паракринных сообществах мозга приведет к увеличению давления спинномозговой жидкости; этому сообществу будут активно противостоять, вызывая спазмирование локальных перистальтических насосов – артериол мышечного типа. При этом формируется синдром Кушинга (1903 год), согласно которому, повышение АД в проксимальном отделе артериального русла приводит к падению скорости кровотока в артериолах мозга [26]. Р. Вирхов писал, что «в количественном и качественном отношении питание является результатом деятельности клеточки, причем, разумеется, она находится в зависимости от количества и качества достижимого для нее питательного материала. Но при этом она несколько не принуждена принимать в себя все, что бы и сколько бы к ней не притекало». При эссенциальной АГ органами мишенями являются три паракринные сообщества клеток; это определено тем, что только они имеют локальную систему гемо- и гидродинамики; органом мишенью при АГ является и сердце, которое в условиях патологической компенсации, вынуждено работать «на износ».

Еще Р. Вирхов обратил внимание на то, «что увеличение притока крови или повышение давления крови в сосуде, не только не приводит к улучшению питания, но напротив, может вызвать его глубокие расстройства» [24]. Несоответствие раздельной регуляции функ-

ция двух отделов артериального русла – филогенетически раннего дистального (локальных перистальтических насосов) и позднего проксимального (сердце и артерии эластического типа) отделов и является основой патогенеза эссенциальной АГ. Иницируют эссенциальную АГ нарушения биологических функций: а) гомеостаза; б) экзотрофии; в) эндозкологии и г) адаптации. Именно поэтому столь велика частота эссенциальной АГ во всех развитых странах. Первичные нарушения формируются как в разных паракринных сообществах, так и в органах-мишенях. Если патологический процесс первично локализован в паракринных сообществах органов-мишеней, формируется более редкая форма АГ – симптоматическая АГ; при этом АД развивается после (как следствие) поражения органов-мишеней. Если же здоровые органы-мишени вторично вовлекаются в афизиологичный (патологический) процесс, который развился в иных паракринных сообществах развивается эссенциальная АГ; при этом повышение АД предшествует нарушению функции органов-мишеней. При симптоматических формах АГ, компенсаторное повышение АД есть следствие первичного, афизиологичного, деструктивно-воспалительного процесса в органах-мишенях. При эссенциальной АГ – развитие деструктивно-воспалительных процессов в иных паракринных сообществах, нарушение биологических функций, эндозкологии и адаптации, а так же биологических функций гомеостаза и трофологии, системное повышение АД в проксимальном отделе артериального русла и несоответствие механизмов регуляции АД на уровне организма и в паракринных сообществах клеток, является причиной поражения органов-мишеней.

Обращено внимание и на различие вариантов ремоделирования артериол мышечного типа – локальных перистальтических насосов в условиях повышения АД. В то же время при симптоматической АГ гипертрофия ясно выражена при уменьшении просвета артериол [27]. При эссенциальной АГ в артериолах мышечного типа происходят изменения вокруг не суженного просвета и это не сопровождается выраженным изменением просвета артериол. При этом отношение толщина интима+медия к просвету артериолы мышечного типа имеет прогностическое значение, которое превышает достоверность иных факторов риска сердечно-сосудистой патологии. При эффективной антигипертензивной терапии это отношение достоверно меняется. Это происходит при лечении ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента, блокаторами рецепторов к ангиотензину II и  $\beta$ -блокаторами [28]. Если для поражения крупных артерий эластического типа характерна выраженная гипертрофия и отложение коллагена, этого нет в артериолах мышечного типа. Нарушение эндотелий (поток) зависимой вазодилатации средних и мелких артериол – это тоже достоверный фактор риска [29]. Вместе с тем, АД и длительность АГ является самым достоверным фактором оценки ремоделирования артериол мышечного типа [30] как локальных перистальтических насосов паракринных сообществ. Высказано мнение, что эссенциальную АГ можно рассматривать как болезнь нарушенной регуляции – «мозаичная» теория патогенеза АГ [31].

#### **4. Единый алгоритм реализации биологических функций в паракринных сообществах и на уровне организма**

В клинических наблюдениях часто отмечено сочетание симптомов метаболических «пандемий» как эссенциальная АГ и синдром ИР, [32, 33, 34]; нередко бывает сочетание эссенциальной АГ с сахарным диабетом второго типа [35, 36]. Высказано мнение, что основой патогенеза эссенциальной АГ является нарушение энергообразования (синтез АТФ) в клетках [37], которое вызвано нарушением метаболизма субстратов (ЖК + ГЛЮ) при переносе их в межклеточной среде, метаболизме в цитозоле, а возможно и в нарушении превращения ацетил-КоА в митохондриях [38]. Общность патогенеза эссенциальной АГ и синдрома ИР может включать: а) нарушение эндотелий (поток) зависимой вазодилатации, гемодинамики в паракринных сообществах клеток, уменьшение синтеза эндотелиальными клетками NO или блокаду биодоступности его для гладкомышечных клеток [39]; б) изменение (ремоделирование) артериол мышечного типа – локальных перистальтических насосов клеточных сообществ [40] и в) активацию липолиза не в адипоцитах, а в филогенетически ранних клетках РСТ паракринных сообществ, повышение содержания ЖК в форме полярных НЭЖК в межклеточной среде, которое не может блокировать филогенетически поздний ИНС [41].

При впервые установленной эссенциальной АГ, по сравнению с пациентами в процессе терапии, выявлено повышение уровня ИНС натощак и более высокие цифры постпрандиальной гипергликемии и гиперинсулинемии. Имеется позитивная коррелятивная зависимость между систолическим АД и гиперинсулинемией [42]. Подобная же зависимость установлена и у животных с генетически обусловленными формами АГ (крысы линии Zucker и Goto-Kakizaki) [43]. Такой зависимости нет у пациентов с симптоматическими формами АГ. Формирование синдрома ИР не является следствием повышения АД и, вероятно оба нарушения развиваются одновременно и независимо. Однако и повышение АД и синдром ИР можно проследить как наследуемые при семейном анализе [44]. У пациентов с эссенциальной АГ в гиперинсулинемическом, эугликемическом клемп-тесте, выявлена позитивная коррелятивная зависимость между поглощением ГЛЮ тканями и повышением скорости кровотока в ответ на введение ИНС [45]. Этого не отмечено у пациентов с синдромом ИР, что авторы связывают с нарушением синтеза NO и эндотелий зависимой вазодилатации. Нарушение чувствительности миоцитов к ИНС может сопровождать развитие эссенциальной АГ [46]. Зависимость между нарушением синтеза NO, эндотелий (поток) зависимой вазодилатацией и синдромом ИР характерна и для пациентов с легкой чувствительной АГ [47].

Локальный медиатор всех паракринных сообществ – ангиотензин II *in vivo* уменьшает поглощение клетками ГЛЮ при действии ИНС и нарушает эндотелий зависимую вазодилатацию [48]. При локальном действии ангиотензин II усиливает образование и секрецию активных форм  $O_2$  клетками эндотелия, РСТ паракринных сообществ



ществ и инактивирует NO, превращая его в неактивные ионы пероксинитрита (ONOO<sup>-</sup>) [49, 50]. Восстановление биологической реакции эндотелий зависимой вазодилатации, в определенной мере, может объяснить многоплановое, позитивное действие ингибиторов ангиотензин превращающего фермента и блокаторов рецепторов к ангиотензину II у пациентов с ожирением, метаболическим синдромом, гиперлипидемией и эссенциальной АГ [51]. В эксперименте введение ангиотензина II [52] нарушает биодоступность NO для гладкомышечных клеток и это можно предотвратить введением фермента супероксиддисмутазы, которая инактивирует активные радикалы O<sub>2</sub> [53]. У мышей с выбитым геном нейрональной изоформы NO-синтезы развивался синдром ИР и эссенциальная АГ [54]. Вероятно, что на уровне организма активность синтеза NO в паракринных сообществах может быть регулирована и действием симпатической иннервации [55]. L-карнитин оказывает позитивное действие на эндотелий зависимую вазодилатацию и локальную гемодинамику в паракринных сообществах клеток [56], улучшая выработку АТФ в митохондриях.

Создается впечатление, что одновременное становление синдрома ИР и эссенциальной АГ являются следствием нарушений метаболизма (в первую очередь обеспечения клеток субстратами энергии) в паракринных сообществах и на уровне организма. Согласно предложенной нами филогенетической теории патологии, становление патогенеза афизиологического процесса (заболевания) происходит согласно единому алгоритму, однако механизмы реализации на уровне организма являются существенно более сложными. Все паракринные сообщества клеток функционируют в едином пуле межклеточной среды; между ними нет ни монослойных структур, нет и функционально разных локальных пулов межклеточной среды. В «паракринных организмах» нет ни скелетных миоцитов, ни специализированных клеток, которые централизованно запасают субстраты для выработки клетками энергии, нет и действия ИНС. Однако это не означает, что механизмы регуляции метаболизма в паракринных сообществах и на уровне организма всегда являются сочетанными и реализуют одни и те же цели. Если говорить о биологической реакции гидродинамического АД и действия ИНС, они, порой на уровне организма исполняют не те функции, что и в паракринных сообществах, хотя эти функции всегда физиологичны. Формирование такого несоответствия, сложности реализации биологических функций и биологических реакций на уровне организма в межклеточной среде, которая поделена на отдельные, трудно общающиеся между собой пулы, является одним из условий формирования метаболических пандемий.

Многообразное, позитивное действие ингибиторов ангиотензина II дает основание полагать, что: а) медиатор проявляет регуляторное действие не только в отношении локального кровообращения в паракринных сообществах клеток, но и при регуляции метаболизма; б) не исключено, что основу всех метаболических «пандемий» составляют нарушения метаболизма именно на уровне локальных паракринных сообществ. Они могут не соответствовать регуляторным стимулам на уровне организма. При этом регуляторные механизмы на уровне

не организма не могут оказать эффективное воздействие на паракринные сообщества, соответственно с методологическим приемом биологической субординации. Можно обоснованно полагать, что многие нарушения метаболизма на уровне паракринных сообществ в первую очередь относятся к проблемам обеспечения клеток субстратами для выработки энергии, к энергетическим проблемам организма.

### 5. Формирование резистентности к инсулину на уровне паракринных сообществ и организма

Филогенетически поздний ИНС: а) действует в рамках биологической функции локомоции; б) проявляет активность только на уровне организма (не в паракринных сообществах); в) экспрессирует синтез ГЛЮТ4 в клетках, которые имеют рецепторы к ИНС; г) не оказывает действия на филогенетически ранние ГЛЮТ 1–3. ИНС проявляет активность вазодилататора, экспрессируя синтез клетками эндотелия NO и активирует эндотелий зависимую вазодилатацию. ИНС не ускоряет пассивное поглощение клетками ГЛЮ; его активирует филогенетически ранняя гипергликемия; ИНС только создает для этого благоприятные условия, экспрессируя увеличение количество ГЛЮТ4 на мембране скелетных миоцитов, адипоцитов, кардиомиоцитов и перипортальных гепатоцитов. Филогенетический предшественник ИНС – инсулин подобный фактор роста-1 экспрессировал синтез клетками ГЛЮТ 1–3 и способствовал поглощению клетками ГЛЮ. Гипергликемия и ИНС – два филогенетически разных гуморальных медиатора; ранняя гипергликемия регулирует поглощение ГЛЮ всеми клетками; филогенетически поздний ИНС – только клетками, которые имеют рецепторы к ИНС. В филогенезе синтез ИНС произошел поздно, при становлении биологической функции локомоции; к этому моменту вся регуляция метаболизма ГЛЮ на паракринном уровне была сформирована и места для ИНС нет. Регуляцию метаболизма ГЛЮ осуществляют гипергликемия и глюкагон, которые секретируют α-клетки поджелудочной железы и которые активируют гидролиз гликогена – гликогенолиз [57].

Биологическое предназначение ИНС – энергетическое обеспечение биологической функции локомоции. ИНС, действуя на уровне организма, органично надстроился над паракринной регуляцией клеточных сообществ, тесно с ней взаимодействует, но, повлиять на процессы регуляции метаболизма, которые сформировались на более ранних ступенях филогенеза, в паракринных сообществах, ИНС не может. ИНС стал:

а) активировать синтез и запасание гликогена – субстрата для выработки клетками энергии (синтеза АТФ);

б) усилить активное, рецепторное поглощение, преимущественно скелетными миоцитами ЖК, пальмитиновой насыщенной ЖК (Пальм н-ЖК) и олеиновой мононенасыщенной ЖК (моно-ЖК), в форме триглицеридов (ТГ) в составе ЛПОНП путем апоЕ/В-100 рецепторного эндоцитоза;

в) блокировать липолиз в инсулинозависимых клетках *in vivo* и, как следствие этого, снижение пассивно-

го поглощения клетками незатерифицированных ЖК (НЭЖК) из ассоциатов НЭЖК с АЛБ;

г) усилить липогенез – синтез из ГЛЮ Пальм н-ЖК, как, мы полагаем, функциональной, легко запасаемой «гидрофобной формы» ГЛЮ;

д) активировать превращение Пальм н-ЖК в олеиновую моно-ЖК);

е) этерифицировать ЖК в состав физиологических олеиновых ТГ, уменьшая одновременно образование энергетически менее оптимальных пальмитиновых ТГ. Несмотря на, казалось бы, столь многостороннее действие, ИНС реализует одну биологическую функцию – обеспечение энергией биологической функции локомоции. Результатом становления *in vivo* системы ИНС явилось: а) формирование  $\beta$ -клеток в островках Лангерганса, которые синтезируют и запасают ИНС; б) образование апоЕ/В-100 ЛПОНП, которые стали переносить направлено к скелетным миоцитам ЖК как субстраты для окисления в митохондриях и выработки АТФ; в) формирование пула инсулинозависимых клеток: скелетные миоциты, кардиомиоциты, адипоциты и перипортальные гепатоциты. Что же такое синдром ИР?

В отличие от структурных нарушений при диабете первого типа (деструкция  $\beta$ -клеток островков или первичная структура гормона) и структурных нарушений при диабете второго типа (рецепторы к ИНС, вторичные посредники передачи сигнала и ГЛЮТ4), ИР это патофизиологическое состояние, при котором нет никаких нарушений в системе ИНС. Однако действию ИНС что-то мешает; если убрать это «что-то», действие гормона и окисление в митохондриях ГЛЮ сразу будет возобновлено. Этим «что-то», по общему мнению, является повышение в межклеточной среде содержания ЖК в форме НЭЖК [58, 59]. Основной причиной ИР *in vivo* является то, что формирование физиологических процессов, которые инициируют липолиз и повышение содержания НЭЖК в межклеточной среде происходит на уровне паракринных сообществ клеток. Усиление секреции НЭЖК осуществляют филогенетически ранние клетки РСТ паракринных сообществ, а не инсулинозависимые адипоциты на уровне организма, липолиз в которых заблокирован ИНС. Эти клетки не имеют рецепторов и ИНС и филогенетически поздний ИНС оказать на них влияние не может. Активация липолиза в паракринных сообществах клеток, повышение в межклеточной среде концентрации НЭЖК блокирует окисление ГЛЮ и ИНС ничего сделать не может. Основными причинами синдрома ИР являются:

1. Изменение биологической функции адаптации и усиление действия тиреоидных гормонов, гормона роста, катехоламинов, глюкокортикоидов и эстрогенов, которые физиологично активируют гормон зависимую липазу в пуле интерстициальной РСТ паракринных сообществ, увеличивая секрецию НЭЖК в межклеточную среду.

2. Нарушение биологической функции эндозологии, «замусоривание» межклеточной среды большими эндогенными флогогенами и активация биологической реакции воспаления, усилением липолиза в интерстициальной ткани и повышением содержания НЭЖК в межклеточной среде паракринных сообществ. Однако в

условиях централизованного кровообращения, межклеточная среда каждого паракринного сообщества стала частью единого пула среды организма, в котором и происходит повышение содержания НЭЖК.

При пассивном поглощении клетками НЭЖК и появлении их в цитозоле, митохондрии сразу останавливают окисление ГЛЮ и начинают окислять НЭЖК. Далее клетки уменьшают пассивное поглощение ГЛЮ из межклеточной среды с формированием гипергликемии и компенсаторной гиперинсулинемии. Повышенное содержание НЭЖК формируется в паракринных сообществах, а синдром ИР – на уровне организма. Филогенетически поздний ИНС не может: а) блокировать липолиз в клетках РСТ паракринных сообществ, в которых его локально активируют филогенетически ранние гуморальные медиаторы, гормоны; б) понизить содержание в межклеточной среде АЛБ+НЭЖК; в) остановить пассивное поглощение клетками НЭЖК и г) предотвратить остановку окисления митохондриями ГЛЮ. Даже выраженная гиперинсулинемия не может блокировать активность гормон зависимой липазы в интерстициальной ткани паракринных сообществ. Филогенетически ранние клетки не чувствительны к действию филогенетически позднего ИНС; у них просто нет рецепторов.

Рассмотрение патогенеза наиболее распространенных в популяции человека заболеваний с позиций биологических функций и биологических реакций, при регуляции метаболизма *in vivo* на трех филогенетических уровнях, позволяет:

– осознать, что основой патогенеза заболеваний, частота которых в популяции человека превышает 5–7%, является нарушение биологических функций и биологических реакций;

– понять общность механизмов становления в филогенезе патогенеза эссенциальной АГ и синдрома ИР как несоответствие регуляции процессов гидродинамического АД и метаболизма ЖК, ГЛЮ на уровне организма и в паракринных сообществах;

– оценивать диагностическое значение тестов при разных видах патологии не в рамках отдельных заболеваний, а с позиций биологических функций и реакций;

– рассматривать сахарный диабет, в первую очередь, как патологию метаболизма ЖК и во вторую как патологию метаболизма ГЛЮ;

– понять функциональное, клиническое и диагностическое значение двух филогенетически разных отделов артериального русла, роль АД как биологической реакции, которая вовлечена в реализацию многих биологических функций; осознать биологические основы нормализации столь часто повышенного артериального давления.

Патогенез каждой из распространенных в популяции человека нозологической формы заболевания имеет длительный филогенетический анамнез. Для понимания этого нет ничего более практичного, чем хорошая теория (Д.И. Менделеев), теория патологии, единый алгоритм становления патогенеза для разных по этиологии нозологических форм заболеваний. Со времени, когда У. Гарвей ввел в медицину термин сердечно-сосудистая система, прошло более 400 лет. Термин широко используют в клинической медицине, однако, как только

мы начинаем говорить о регуляции, надо помнить, что в филогенезе произошло формирование не сердечно-сосудистой, а сосудисто-сердечной системы. При реализации биологической функции локомоции основную регуляторную роль выполняет сердце, проксимальный отдел артериального русла и симпатическая вегетативная нервная система. Вне биологической функции локомоции, главенствующую роль в регуляции гемодинамики выполняет филогенетически ранний дистальный отдел артериального русла и механизмы регуляции на уровне паракринных сообществ клеток, включая парасимпатическую нервную систему.

Для продолжения совершенствования медицинской науки в XXI веке, желательно сформировать в среде клинических специалистов понимание того, что медицинская наука это часть общей биологии, а человек *Homo sapiens* – один из видов млекопитающих. Он обладает исключительным интеллектом, но процессы метаболизма, по степени совершенства, уступают многим видам животных, в частности грызунам. Поэтому для человека в стремлении своем все время много и вкусно поесть, питаться экспресс пищей в учреждениях типа fast food, необходимо постоянно соотносить свои желания с индивидуальными филогенетическими возможностями организма, с биологической функцией трофологии и биологической реакцией экзотрофии. Все они, в значительной мере, являются ограниченными. Эти определено тем, что в течение сотен миллионов лет становления биологической функции трофологии, при жизни животных последовательно в разных мировых океанах, влияния подобных факторов не было и организм не имел возможности к ним адаптироваться. Все болезни, которые мы именуем метаболическими пандемиями, это не более чем последствия (издержки) продолжающегося эволюционного развития, приспособления организма к новым условиям воздействия многих неблагоприятных факторов. Основным из них является те, которые нарушают биологическую функцию питания, функцию трофологии. Превышение сомнительных желаний *Homo sapiens* над собственными возможностями *in vivo* является основой столь частого развития афизиологичных процессов (атеросклероз, синдром ИР, ожирение, метаболический синдром, артериальная гипертензия и неалкогольная жировая болезнь печени), которые мы именуем «метаболическими пандемиями». При этом влияние неблагоприятных условий внешней среды становятся этиологическими факторами заболеваний, причинами нарушения многих биологических функций и биологических реакций.

#### Список литературы

1. Уголев А.М. Естественные технологии биологических систем. – Л.: Наука. – 1987.
2. Титов В.Н. Биологические функции (экзотрофия, гомеостаз, эндозология), биологические реакции (экскреция, воспаление, транцитоз) и патогенез артериальной гипертензии. – М. – Тверь: ООО «Изд-во триада». – 2009. – 440 с.
3. Quehenberger O., Dennis E.A. The human plasma lipidome // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 365. – P. 1812–1823.
4. Арчаков А.И. Что за геномикой? – Протеомика // *Вопр. мед. химии.* – 2000. – Т. 46, № 4. – С. 335–343.

5. Сточик А.М., Пальцев М.А., Затравкин С.Н., Сточик А.А. Из истории патологии XIX века. Р. Вирхов и реформа патологии второй половины XIX века // *Архив патологии.* – 2010. – Т. 72, № 1. – С. 56–63.
6. Аничков Н.М., Перов И. Р. Вирхов: 150 лет изучению клеточной патологии // *Архив патологии.* – 2009. – Т. 71, № 1. – С. 3–8.
7. Повзун С.А., Мальков П.Г., Франк Г.А. Целлюлярная патология и революция научной медицины (к 190-летию со дня рождения Рудольфа Вирхова) // *Архив патологии.* – 2010. – № 1. – С. 6–11.
8. Титов В.Н. Теория биологических функций и ее применение при выяснении патогенеза распространенных заболеваний человека // *Успехи соврем. биологии.* – 2008. – Т. 128, № 5. – С. 435–452.
9. Крутько В.Н., Подколзин А.А., Донцов В.И. Старение: системный подход. – 1998. – Вып. 1. – С. 23–37.
10. Цветков В.Д. Сердце, золотое сечение и симметрия. – Пушино: ПНЦ РАН, 1997. – 170 с.
11. Титов В.Н. Филогенез, становление переноса и поглощения клетками жирных кислот, биологической функции локомоции и действия инсулина. Патогенез синдрома резистентности к инсулину. *Клин. лаб. диагностика.* – 2010. – № 6. – С. 3–16.
12. Титов В.Н. Общность патогенеза резистентности к инсулину и неалкогольной жировой болезни печени. Нарушение метаболизма жирных кислот и триглицеридов // *Клико-лабораторный консилиум.* – 2011. – № 4. – С. 11–22.
13. Robins H.J., Longo W. Whole body hyperthermia: simple complexities // *Intensive. Care. Med.* – 1999. – Vol. 25. – P. 898–900.
14. Moley K.H., Mueckler M.M. Glucose transport and apoptosis // *Apoptosis.* – 2000. – Vol. 5, № 2. – P. 99–105.
15. Zak D.E., Aderem A. Systems biology of innate immunity // *Immunol. Rev.* – 2009. – Vol. 227, № 1. – P. 264–282.
16. Gupta V., Sachgeva S., Khan A.S., Hague S.F. Endothelial dysfunction and inflammation in different stages of essential hypertension // *Saudi. J. Kidney. Dis. Transpl.* – 2011. – Vol. 22, № 1. – P. 97–103.
17. Muller-Marschhausen K., Waschke J., Drenckhahn D. Physiological hydrostatic pressure protects endothelial monolayer integrity // *Am. J. Physiol. Cel. Physiol.* – 2008. – Vol. 34. – P. 324–332.
18. Розенберг Г.С. О путях построения теоретической экологии // *Успехи совр. биол.* – 2005. – Т. 125, № 1. – С. 14–27.
19. Рокитанский К. Руководство к общей патологической анатомии. – М.: Медгиз, 1949.
20. Крутько В.Н., А.А., Донцов В.И., Подколзин А.А. // *Цитология.* – 1997. – Т. 39, № 6. – С. 469–478.
21. Судаков К.В. От молекул и генов к функциональным системам // *Патол. Физиология и эксп. терапия.* – 2011. – № 4. – С. 3–6.
22. Шубин Н. Внутренняя рыба. История человеческого тела с древнейших времен до наших дней. – Изд-во «Астрель», 2007.
23. Титов В.Н. Особенности филогенеза, структурная гетерогенность артериального русла и патогенез артериальной гипертензии // *Артериальная гипертензия.* – 2010. – Т. 16, № 3. – С. 333–342.
24. Вирхов Р. Целлюлярная патология как учение, основанное на физиологической и патологической гистологии. – СПб, 1871.
25. Яновский М.В. О функциональной способности артериального периферического сердца // *Научная медицина.* – 1923. – № 1. – С. 126–133.
26. Dickinson J. The resistance of small cerebral arteries in patients with essential hypertension // *J. Hypertens.* – 2009. – Vol. 27. – P. 1923–1925.

27. Rizzoni D., Rosel A.E. Small artery remodeling in hypertension and diabetes // *Curr. Hypertens. Rep.* – 2006. – Vol. 8, № 1. – P. 90–95.
28. Shibasaki S., Eguchi K., Matsui Y. et al. Adrenergic blockade improved insulin resistance in patients with morning hypertension: the Japan Morning Surge-1 study // *J. Hypertens.* – 2009. – Vol. 27, № 6. – P. 1252–1257.
29. Schiffrin E.L. Small artery remodeling in hypertension: can it be corrected? // *Am. J. Med. Sci.* – 2001. – Vol. 322, № 1. – P. 7–11.
30. Kovaite M., Petrulionene Z., Ryliskyte L. et al. Systemic assessment of arterial wall structure and function in metabolic syndrome // *Proc. West. Pharmacol. Soc.* – 2007. – Vol. 50. – P. 123–130.
31. Page I.H. The mosaic theory 32 years later // *Hypertension.* – 1982. – Vol. 4. – P. 177–178.
32. Penesova A., Cizmarova E., Belan V. et al. Insulin resistance in young, lean male subjects with essential hypertension // *J. Human. Hypertens.* – 2011. – Vol. 25. – P. 391–400.
33. Wiedman P., Muller-Wieland D., de Courten M., Krone W. Insulin resistance and arterial hypertension // *Herz.* – 1995. – Vol. 20, № 1. – P. 16–32.
34. Lima N.K., Abbasi F., Lamendola C., Reaven G.M. Prevalence of insulin resistance and related risk factors for cardiovascular disease in patients with essential hypertension // *Am. J. Hypertens.* – 2009. – Vol. 22, № 1. – P. 106–111.
35. Драпкина О.М., Шифрина Ю.О. Некоторые молекулярные аспекты инсулинрезистентности // *Артериальная гипертензия.* – 2010. – Т. 16, № 5. – С. 436–440.
36. Reaven G.M. Relationships among insulin resistance, type 2 diabetes, essential hypertension, and cardiovascular disease: similarities and differences // *J. Clin. Hypertens.* – 2011. – Vol. 13, № 4. – P. 238–243.
37. Постнов Ю.В. Толерантность к нитратам: новые данные о механизме развития и возможностях коррекции // *Кардиология.* – 1998. – № 12. – С. 11–18.
38. Liang M. Hypertension as a mitochondrial and metabolic disease // *Kidney. Intern.* – 2011. – Vol. 80. – P. 15–16.
39. Scherrer U., Sartori C. Defective nitric oxide synthesis: a link between metabolic insulin resistance, sympathetic overactivity and cardiovascular morbidity // *Eur. J. Endocrinol.* – 2000. – Vol. 142. – P. 315–323.
40. Fedorovich A.A. Arterial hypertension: precapillary or postcapillary level of vascular resistance? // *Science.* – 2012. – Vol. 3, № 1. – P. 63–68.
41. Wang S., Ma A., Song S. et al. Fasting serum free fatty acid composition, waist/hip ratio and insulin activity in essential hypertensive patients // *Hypertens. Res.* – 2008. – Vol. 31, № 4. – P. 623–632.
42. Sechi L.A., Melis A., Tedde R. Insulin hypersecretion: a distinctive feature between essential and secondary hypertension // *Metabolism.* – 1992. – Vol. 4. – P. 1261–1262.
43. Cheng Z.J., Vaskonen T., Tikkanen I. et al. Endothelial dysfunction and salt-sensitive hypertension in spontaneously diabetic Goto-Kakizaki // *Hypertension.* – 2001. – Vol. 37. – P. 433–438.
44. Sowers J.R. Insulin resistance and hypertension // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2004. – Vol. 286. – P. 597–602.
45. Steinberg H.O., Chaker H., Leaming R. et al. Obesity/insulin resistance in associated with endothelial dysfunction: implications for the syndrome of insulin resistance // *J. Clin. Invest.* – 1996. – Vol. 97. – P. 2601–2610.
46. Turcotte L.P., Fiaher J.S. Skeletal muscle insulin resistance: roles of fatty acid metabolism and exercise // *Physical. Therapy.* – 2008. – Vol. 88, № 11. – P. 1279–1296.
47. Ferri C., Bellini C., Desideri G. et al. Clustering of endothelial markers of vascular damage in human salt sensitive hypertension. Influence of dietary sodium load and depletion // *Hypertension.* 1998. – Vol. 32. – P. 862–868.
48. Begum N., Dudday N., Sandu O. et al. Regulation of myosin bound protein phosphatase by insulin in vascular smooth muscle cells. Evaluation of role of Rho kinase and P13-kinase dependent signaling pathways // *Mol. Endocrinol.* – 2000. – Vol. 14. – P. 1365–1376.
49. Fukuda N., Satoh C., Hu W.Y. et al. Endogenous angiotensin II suppresses insulin signaling in vascular smooth muscle cells from spontaneously hypertensive rats // *J. Hypertens.* – 2001. – Vol. 19. – P. 1651–1658.
50. Gorfach A., Brandes R.P., Nguyen K. et al. Agp91 phox containing NADPH oxidase selectively expressed in endothelial cells is a major source of oxygen radical generation in the arterial wall // *Circ. Res.* – 2000. – Vol. 87. – P. 26–32.
51. Sowers J.R. Hypertension, angiotensin II, and oxidative stress // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 342. – P. 969–970.
52. Cifuentes M.E., Rey F.E., Carretero O.A., Pagano P. Upregulation of p67(phox) and gp91(phox) in aortas from angiotensin II-infused mice // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2000. – Vol. 279 – P. 2234–2240.
53. Beima J., Ji L.L. Aging and acute exercise enhance free radical generation in rat skeletal muscle // *J. Appl. Physiol.* – 1999. – Vol. 87. – P. 465–470.
54. Duplain H., Burcelin R., Sartori C. et al. Insulin resistance, hyperlipidemia, and hypertension in mice lacking endothelial nitric oxide synthase // *Circulation.* – 2001. – Vol. 104. – P. 342–345.
55. Turini P., Tbalmann S., Jayet P.Y. et al. Insulin resistance in mice lacking neuronal nitric oxide synthase is related to an alpha-adrenergic mechanism // *Swiss. Med. WKLY.* – 2007. – Vol. 137. – P. 700–704.
56. Whaley-Connell A., Sowers J.R. Hypertension and insulin resistance // *Hypertension.* – 2009. – Vol. 54. – P. 462–464.
57. Sowers J.R., Epstein M., Frohlich E.D. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: an update // *Hypertension.* – Vol. 40. – P. 781–788.
58. Ormseth M.J., Swift L.L., Fazio S. et al. Free fatty acids are associated with insulin resistance but not coronary artery atherosclerosis in rheumatoid arthritis // *Atherosclerosis.* – 2011. – Vol. 219, № 3. – P. 869–874.
59. Deng Y.T., Chang T.W., Lee M.S., Lin J.K. Suppression of free fatty acid-induced insulin resistance by phytopolyphenols in C2C12 mouse skeletal muscle cells // *J. Agric. Food. Chem.* – 2012. – Vol. 60, № 4. – P. 1059–1066.

# СТРУКТУРА КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ И МЕХАНИЗМЫ ЕЕ РАЗВИТИЯ У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ

*И.Н. Пенин, Е.П. Колесова, А.Л. Маслянский, М.Д. Чешуина, А.О. Конради.*

*Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия*

**Пенин Илья Николаевич** – врач, клинический ординатор по специальности «Ревматология» ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова; **Колесова Екатерина Павловна** – врач-кардиолог, научный сотрудник НИЛ «Эпидемиологии артериальной гипертензии» Института сердца и сосудов ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова; **Маслянский Алексей Леонидович** – старший научный сотрудник НИЛ ревматологии, кандидат медицинских наук, врач-ревматолог; **Чешуина Мария Дмитриевна** – врач, клинический ординатор по специальности «Ревматология» ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова; **Конради Александра Олеговна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая научно-исследовательским отделом артериальной гипертензии Института сердца и сосудов ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова.

**Контактная информация:** ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития России, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. E-mail: md\_pin@mail.ru.

## Резюме.

Сердечно-сосудистая патология при ревматических заболеваниях, по данным многочисленных наблюдений, встречается довольно часто. В данном обзоре представлены основные виды кардиоваскулярной патологии встречающиеся в рамках системной склеродермии, патогенетические механизмы их развития, а также связь с иммунологическим профилем у пациентов с данной ревматологической патологией.

**Ключевые слова:** системная склеродермия, кардиоваскулярная патология, антитела, атеросклероз.

# STRUCTURE OF CARDIOVASCULAR PATHOLOGY AND MECHANISMS OF IT'S DEVELOPMENT IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLEROSIS

*I.N. Penin, E.P. Kolesova, A.L. Maslyansky, M.D. Cheshuina, A.O. Konradi.*

*Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Saint Petersburg, Russia*

**Corresponding author:** Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 2 Akkuratova st., St. Petersburg, Russia, 197341 (Ilya N. Penin- MD, clinical intern on a speciality «Rheumatology» Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre).

## Abstract.

The cardiovascular pathology at rheumatic diseases, according to numerous supervision, meets often enough. In the given review principal views cardiovascular pathology, occurring in the systemic sclerosis, pathogenetic mechanisms of their development, and communication with immunology profile at patients with the disease are presented.

**Key words:** systemic sclerosis, cardiovascular pathology, antibodies, atherosclerosis.

*Статья поступила в редакцию 01.03.2012, принята к печати 10.03.2012.*

## Введение.

Системная склеродермия (ССД) является хроническим прогрессирующим аутоиммунным заболеванием неизвестной этиологии, характеризующимся распространенными нарушениями микроциркуляции, генерализованным или локальным фиброзом кожи с вовлечением жизненно важных органов в патологический процесс. Частота заболеваемости ССД в популяции колеблется от 0,6 до 19,0 случаев на 1 млн. населения в год, её встречаемость, по современным оценкам, составляет от 3,08 до 14,6 случаев на 100 000 населения. Системной склеродермией болеют люди различных рас, и она распространена повсеместно. ССД – заболевание с выраженным половым диморфизмом: в репродуктив-

ном возрасте женщины болеют в 3–7 раз чаще мужчин. В возрасте до 15 лет и после 45 лет женщины болеют в 2 раза чаще мужчин. Максимум заболеваемости приходится на возраст 30–50 лет. Заболевание возникает существенно чаще при положительном семейном анамнезе (1,6%), чем в общей популяции (0,026%). Подтверждено наличие хромосомной нестабильности у больных ССД. Пациенты с данным заболеванием, как правило, подразделяются на основании характера поражения кожи, внутренних органов на два клинико-иммунологических подтипа: с диффузной формой ССД (дССД), с преобладанием распространенного быстро прогрессирующего фиброза кожи, легких и других внутренних органов; и лимитированной формой ССД (лССД), с преобладани-

ем сосудистых проявлений, ограниченным и медленно прогрессирующим фиброзом внутренних органов, кожи дистальных отделов конечностей и частым развитием легочной гипертензии.

Различные аутоантитела тесно связаны с иммунологическим подтипами ССД. Антинуклеарные антитела (АНА) были обнаружены приблизительно у 85% пациентов с ССД. При повторном исследовании в течение болезни они обнаруживались уже в 98%. Были описаны три главных иммунологических подгруппы при ССД, каждая из которых характеризовалась отличительной структурой клинических симптомов: антитела к ДНК-топоизомеразе I (anti-topo I), антитела к центромерным белкам (CENP-A, -B, -C и -D) и антитела к РНК-полимеразе 3 (RNAP 3). Каждые из этих АНА могут быть обнаружены примерно в 20–25% случаев. Антитела к топоизомеразе (АТА) обнаруживаются в общей сложности у 23% пациентов с ССД. АТА связаны с высокой частотой легочного интерстициального фиброза. Антитела к антицентромерам (АСА) в комбинации с синдромом Рейно являются важным диагностическим признаком ССД. Они встречаются в общей сложности у 28% пациентов с ССД. У больных группы АСА имеется лучший прогноз и самая низкая частота развития диффузной формы ССД, поражения легких и почек. Пациенты с антителами к РНК-полимеразе (ат-РНК) имеют самый большой риск развития диффузной формы ССД, самый высокий кожный счет, самый короткий процент продолжительности жизни и самую большую вероятность поражения почек. Антитела к фибрилляину (U3RNP) встречаются у 7–9% пациентов ССД. Они являются минорными антителами и связаны с диффузным вовлечением кожных покровов, мультиорганным поражением, легочной гипертензией, поражением скелетных мышц, возникновением телеангиоэктазий, ранним началом болезни. Кроме того, минорные группы других антинуклеарных антител также встречаются при ССД. Например PM/Scl антитела обычно связаны с лимитированной формой ССД или overlap-синдромом – ССД/полимиозит, склеродерматомиозит и не предполагают серьезного поражения висцеральных органов. Антитела к To/ThRNP (4%) встречаются при лимитированной форме ССД. Антитела U1-RNP находят приблизительно у 6% пациентов, которые часто связаны с overlap-синдромом ССД/СКВ или смешанным заболеванием соединительной ткани (СЗСТ), артритом, изолированной легочной гипертензией и ранним началом болезни. Антитела Ro (9%) показательны в плане очень тяжелого и быстро прогрессирующего течения болезни, включая высокий процент развития почечной недостаточности и легочной гипертензии. Наконец антитела Ku, Jo1 и PL7 встречаются в незначительном проценте (5%) пациентов с ССД, чаще всего при overlap-синдроме ССД/полимиозит. Антитела Jo1, связанные с дермато/полимиозитом, интерстициальным легочным фиброзом, артритом и синдромом Рейно называют антисинтеазным синдромом [1].

Развитие ранней легочной, сердечной или почечной патологии, диагностированные в течение первых 3–5 лет после начала болезни приводит к значительному снижению продолжительности жизни. Недавние исследования подтвердили, что пациенты с быстро прогрессирующим

течением ССД, как при диффузной, так и при лимитированной форме, имеют 5 и 10-летнюю выживаемость соответственно 20–80 и 15–65%. Большинство пациентов умирает от сердечно-сосудистых, легочных или почечных осложнений заболевания.

Индекс, количественно оценивающий распространенность поражения кожи (кожный счет Роднана), является хорошим показателем для оценки тяжести заболевания и прогноза. Наличие только склеродактилии было связано с 79–84%-ым выживанием в 5 лет и 47–75%-ым выживанием в 10 лет, в то время как диффузное поражение кожных покровов при ССД с самого начала болезни снижает выживание до 48–50% в 5 лет и 22–26% в 10 лет. Анализ пятилетней выживаемости привел к выявлению следующих прогностически неблагоприятных факторов у пациентов ССД: более старший возраст, сниженная функция почек (уровень мочевины крови более 160 мг/л), анемия (гемоглобин менее 110 г/л), сниженная диффузионная способность легких (менее 50%), уровень общего белка сыворотки крови (менее 60 г/л) и снижение легочных объемов (ФЖЕЛ менее 80%).

Основу патогенеза ССД составляют иммунные нарушения (нарушение толерантности), прогрессирующий фиброз и распространенная васкулопатия, взаимодействующие на уровне основных клеточных (иммунокомпетентные клетки—фибробласты—эндотелий—клетки крови) и рецепторно-лигандных систем (молекулы адгезии, факторы роста, интерлейкины) [2].

Сосудистое повреждение касается мелких и средних сосудов пальцев, легких, сердца и желудочно-кишечного тракта. Сосудистые изменения прогрессируют в следующих трех этапах:

1. Активация эндотелиальных клеток, с повышением выработки эндотелина-1 и снижением выработки простаглицлина вызывают функциональные изменения с первоначально обратимой вазоконстрикцией.

2. Нарушение регуляторных механизмов молекул адгезии.

3. Возникновение окисленных кислородных радикалов.

Ремоделирование сосудистой стенки заключается в последовательном процессе пролиферации интимы, гипертрофии медиа и фиброза адвентиции. Помимо баланса биомеханических сил, на структурные (морфологические) элементы артериальной стенки оказывают влияние целый ряд биологически активных веществ, в частности катехоламины, ангиотензин II, эндотелин-1, сосудисто-эндотелиальный фактор, нарушение липидного обмена, которые являются субстратом атеросклеротического воспаления. В конечном счете, возникает атеросклеротическая бляшка и тромбоз. Вышеописанные сосудистые повреждения неотличимы от облитерирующего атеросклероза. Прогрессирующая облитерация кровеносных артерий приводит к гипоксии ткани, которая сама по себе является мощным стимулом для выработки TGF- $\beta$  (трансформирующий ростовой фактор-бета) и активации фибробластов, впоследствии увеличивая фиброзирующий процесс.

Поражение сердца при ССД затрагивают все структуры сердца и могут привести к возникновению перикардита, аритмиям, поражению проводящей системы сердца, клапанов (в редких случаях), ишемии, гипертро-

фии миокарда. Эти основные кардиальные проявления (при отсутствии системной или легочной гипертензии и без наличия существенного поражения легких или почек) являются основной сердечно-сосудистой патологией при ССД. Ранние нарушения функции сердца при ССД являются часто неспецифичными, что осложняет оценку состояния данных пациентов. Поэтому пациенты с сердечными проявлениями могут остаться не диагностированными, потенциально позволяя болезни медленно прогрессировать.

Ранняя и широко распространенная доклиническая сердечно-сосудистая патология как правило встречается у многих пациентов с ССД. Несколько исследований *in vivo*, с использованием однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ), эхокардиографии (ЭХОКГ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) показали более высокую частоту отклонений по сравнению с посмертными результатами. Эти результаты предполагают существование обратимых функциональных и вазоспастических отклонений (продемонстрированные по данным ОФЭКТ, ЭХОКГ и МРТ), а так же фиксированных отклонений из-за фиброза или органического поражения мелких коронарных сосудов малого калибра, продемонстрированные посмертными исследованиями и методами используемыми *in vivo*. Патологические изменения были распространены как при лимитированной, так и при диффузной форме. Истончение стенки миокарда левого желудочка, перикардит, систолическая и диастолическая дисфункция, признаки субклинического миокардита наблюдались в среднем у трети пациентов. При исследовании коронарного счета кальция у больных ССД в результате проведенного МСКТ ученые выяснили, что кальцинирование коронарных артерий было значительно более распространенным при ССД, чем у населения в целом, составляя приблизительно 53% по сравнению с 17.6% у здорового населения.

Многочисленные нарушения микроциркуляции миокарда также могут возникать у пациентов с ССД. Так, вазоспазм мелких коронарных артерий малого калибра и артериол – раннее и главное проявление, которое может наблюдаться в покое или при провокационных холодовых пробах. Интересно, что этот тип микроваскулярной ишемии исследовался при других ревматических заболеваниях, характеризующихся синдромом Рейно, но не был обнаружен. Патология миокардиальной микроциркуляции, например, такое изменение как уменьшение резерва коронарного кровотока, возникающее как результат фиксированных структурных изменений в мелких коронарных артериях и артериолах, проявляется гораздо позже. Исследование пациентов с дССД установили наличие сужений, эктазий, спазма, стенозов коронарных артерий, а также нормальные результаты коронарографии. Миокардиальный фиброз при ССД возникает позже и может привести к систолической и диастолической дисфункции, сегментальной дисфункции, снижению пиковой скорости наполнения и уменьшению глобальной лево- и правожелудочковой сократимости. Миокардиальный фиброз при ССД может затронуть оба желудочка, приводя к их гипертрофии, снижению кинетики и ослаблению диастолической релаксации [3].

Другим важным звеном в патогенезе сердечно-сосудистых осложнений ССД является эндотелиальная дисфункция (ЭД), приводящая к развитию раннего атеросклероза (АС). Системные ревматические заболевания связаны с ускоренным атеросклерозом и поэтому могут представлять уникальную модель для изучения патогенетических механизмов при атеросклерозе. Прежде всего, происходит атеросклеротическое поражение микроциркуляторного русла, однако, поражение крупных сосудов также встречается при ССД. В исследованиях с применением биопсии локтевой артерии было обнаружено утолщение интимы и трансмуральные лимфоцитарные инфильтраты без наличия атеросклеротических бляшек. Поражение крупных сосудов наблюдалось в среднем у 58% пациентов с лимитированной формой ССД. Пережающая хромота, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и цереброваскулярная болезнь диагностировалась в среднем в 22%, 15% и 6,5% случаев соответственно у больных с ССД. По данным ангиографии выявлялась ригидность различных артерий. Утолщение комплекса интима-медиа общей сонной артерии (КИМ ОСА) было описано у 64% пациентов с ССД. Эластичность ОСА и резерв коронарного кровотока также находили измененными при ССД.

### Материалы и методы

По данным нескольких исследований ТКИМ общей сонной артерии в среднем была значительно выше у пациентов с ССД ( $0,83 \pm 0,3$  мм против  $0,46 \pm 0,2$  мм). Напротив, другие исследователи сообщали, что ТКИМ не была увеличена у пациентов с ССД по сравнению с контрольной группой (что может быть связано с меньшей выборкой). В связи с противоречивыми результатами исследований КИМ у пациентов с ССД необходимо проведение более точных и более обширных обследований пациентов с различными нозологическими формами ревматических заболеваний с включением в группу контроля пациентов с классическими рисками кардиоваскулярных заболеваний. Также проводились исследования поток-зависимой (ПЗВ) и нитрат-зависимой (НЗВ) вазодилатации при ССД. ПЗВ измеренная на плечевой артерии в покое и во время реактивной гиперемии указывает на эндотелий-зависимую вазодилатацию, в то время как НЗВ, оцененная после приема нитроглицерина, на эндотелий-независимую вазодилатацию. Она зависит от функции эндотелия, так как вазодилатация происходит в результате активации эндогенных сосудорасширяющих веществ, синтезированных из эндотелия (NO-зависимого). Эндотелиальная дисфункция (о чем свидетельствует аномально низкие значения ПЗВ) является ключевым механизмом в развитии АС. По результатам оценки ПЗВ у пациентов с ССД некоторые из авторов обнаружили более низкие значения по сравнению с контрольной группой. Результаты были независимы от типа ССД, продолжительности, клинических результатов и традиционных сердечно-сосудистых факторов риска. В других же исследованиях сообщалось о неизменной ПЗВ у пациентов с ССД. Было предложено, что увеличенные уровни липопротеина (а) могли привести к снижению ПЗВ, так как липопротеин (а) в связи со снижением ак-

тивности NO-синтазы. По данным ряда исследований, в которых оценивали липидный профиль у пациентов с ССД было обнаружено, что уровень липопротеина (а) был значительно выше чем в контрольной группе. Более высокий уровень липопротеина (а) связан с увеличенным риском коронарных событий, а также повышенным тромбообразованием из-за уменьшения фибринолиза. НЗВ измерялась оценивая процент изменения артериального диаметра от основания после введения 25–400 мг нитроглицерина под язык. Несколько исследований сообщили об аномально низких значениях НЗВ у пациентов при ССД. Однако, другие исследования не находили аномальные значения НЗВ у пациентов с ССД [4].

Еще одним методом исследования атеросклеротического поражения при ССД является УЗ оценка общих сонных артерий, её ветвей, и позвоночных артерий. По данным УЗДГ БЦА было обнаружено, что порядка 64% пациентов с ССД имели стеноз сонных артерий по сравнению с 35% в контрольной группе, что указывает на более тяжелое и частое поражение сонных артерий у пациентов с ССД. Факторы вызывающие сосудистое повреждение при ССД включают в себя повышенный уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), гомоцистеина и С-реактивного белка (СРБ), что приводит к увеличению риска АС. Однако, по данным Hetteema ME, Zhang D., высокие уровни СРБ у пациентов ССД не имели четкой связи с присутствием УЗ-маркеров атеросклероза.

Присутствие антицентромерных антител было связано со сниженными уровнями липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). У пациентов с дССД, как также находили, были статистически существенно более высокие уровни антител к антиоксидантным ЛПНП (anti-oxЛПНП). Взаимосвязь существует между титром anti-oxЛПНП антител и распространенностью АС, так же как взаимосвязь с сердечно-сосудистыми осложнениями. Однако другие исследования не выявили повышение уровня anti-oxЛПНП антител у больных ССД. Было показано, что у пациентов с ССД имеются более высокие уровни циркулирующих комплексов oxЛПНП/B2GPI и анти-ox ЛПНП/B2GPI IgG, которые считают проатерогенными. Также выявлено повышение концентрации аутоантител IgG к липазе липопротеина (анти-ЛЛП) у пациентов ССД по сравнению с контрольной группой, которые обнаруживались в среднем у 24% пациентов ССД. Известно, что повышение уровня анти-ЛЛП могут вызвать повышение уровня триглицеридов.

## Результаты

Обнаружено, что антитела к эндотелиальным клеткам (АЭАТ), и повышенные уровни межклеточной молекулы адгезии-1 могут также способствовать увеличенному риску раннего АС при ССД. Согласно другому отчету, у пациентов с клиникой стенокардии и атеросклеротическим поражением коронарных артерий не было повышенного уровня АЭАТ по сравнению с пациентами с нормальной (отсутствие атеросклеротического поражения коронарных артерий) коронароангиографией. Увеличенные плазменные уровни эндотелина были связаны с синдромом Рейно и ССД, особенно диффузной формой

ССД. Эндотелин приводит к длительной вазоконстрикции и является профиброгенным фактором, увеличивая пролиферацию фибробласта и синтез коллагена. Увеличенная экспрессия эндотелина в эндотелиальных клетках капилляров верхней дермы также имеет место при ССД и тесно связана с фиброзом легких. Недостаточное эндотелий-зависимая релаксация при ССД выражается в снижении ответа на максимальных реакций на эндотелий-зависимые вазодилататоры, такие как брадикинин и вещество Р совместно с дефектной гиперпродукцией эндотелиального NO. По-видимому, экспрессия эндотелиального NO синтезированного гена ингибируется в частности TGF  $\beta$ . Таким образом, сниженная выработка NO может способствовать активации тромбоцитов и окислительному повреждению эндотелиальных клеток, а так же вызывать воспаление и увеличивать внутреннюю пролиферацию артериол при ССД. Ангиотензин превращающий фермент (АПФ) располагается на внутренней поверхности эндотелия. О сниженной плазменной АПФ активности сообщали у пациентов с ССД. Еще не ясно, является ли активность АПФ отражением сниженного синтеза или торможения ферментной активности. Другие показатели сосудистого повреждения включают серотонин-индуцированную агрегацию тромбоцитов. Кроме того, тромбоциты высвобождают тромбоглобулин, фактор тромбоцитов 4150, цитокины и факторы роста – тромбоцитарный фактор роста (PDGF) и трансформирующий фактор роста (TGF), которые могут самостоятельно активизировать эндотелиальные клетки. Это указывает на дисбаланс между функцией тромбоцитов и эндотелием. При ССД эндотелиальные клетки вырабатывают повышенное количество лигандов интегрина-1 такие как MadCAM1, CD34 и ICAM-1, облегчают взаимодействие с лимфоцитами, которые вырабатывают интегрин 1 и 2. Таким образом, устанавливается чрезкапиллярная миграция клеток воспаления, приводя к появлению Т-лимфоцитарных инфильтратов вокруг кровеносных сосудов при ранних поражениях кожи. Увеличение числа тучных клеток были описаны у больных с диффузной формой ССД. При активации тучных клеток их гранулы могут регулировать активность фибробластов [5].

## Заключение

Было показано, что антиэндотелиальные антитела (АЭАТ), после фиксации с эндотелиальными клетками, могут вызвать эндотелиальную активацию, повышенную выработку молекул клеточной адгезии, и как следствие адгезию моноцитов, возможно через IL-1- опосредованный эффект. Кроме того, АЭАТ в состоянии увеличить синтез и высвобождение факторов коагуляции, таких как фактор VIII и тромбомодулин, а так же как вызвать апоптоз эндотелиальных клеток. Их распространенность при ССД колеблется от 28 до 85%, и составляет приблизительно 44% при лимитированной форме и 84% при диффузной форме ССД. АЭАТ связаны с поражением сосудов, ишемическими язвами на пальцах, и альвеолокапиллярными нарушениями [1].

Таким образом, можно утверждать о достаточной распространенности кардиоваскулярной патологии у па-



циентов с ССД. По результатам исследования ОФЭКТ, МРТ и ЭХОКГ выявляется более частое поражение сердечно-сосудистой системы по сравнению с посмертными результатами, благодаря чему можно предположить, что некоторые из кардиоваскулярных отклонений являются динамичными и обратимыми. Поражение капилляров, как полагают, является признаком ССД. Однако продолжают обсуждаться относительно присутствия и степени макрососудистого поражения, которое могло бы развиваться из-за атеросклероза у пациентов с ССД. Интересно, что капиллярные изменения, встречающиеся при ССД, включают повреждение эндотелия и миграцию гладкомышечных клеток в интимы, которые могут напоминать атеросклеротические изменения. Крупные артерии при ССД вероятно изменяют механические свойства, повышается их жесткость, которая может быть взаимосвязана с продолжительностью болезни и возрастом. Хотя сообщалось о более высокой распространенности поражения сонных артерий в некоторых исследованиях, нет никаких доказательств увеличенного риска развития инсульта у пациентов с ССД. Причина эндотелиальной дисфункции у пациентов с ССД (как отражение более низкой ПЗВ согласно некоторым исследованиям) не полностью изучена, и может быть вызвана как иммунологическими стимулами, так и ишемическими реперфузионными повреждениями или другими механизмами. Было предложено, что дисфункция эндотелия может вызывать гиперпродукцию эндотелина и последующее сужение сосудов. Кажется, что распространенность атеросклеротического поражения коронарных артерий у пациентов с ССД увеличена незначительно. Тем не менее, спазм коронарных сосу-

дов (так называемый миокардиальный синдром Рейно) более распространен у пациентов с ССД с коронарным тромбозом [6].

Остается неизвестным, почему доказательства существуют относительно увеличенного риска атеросклероза при РА и СКВ, но не при ССД. Возможно, это связано с тем, что ССД отличается от СКВ и РА менее выраженным системным воспалением, но характеризуется уникальным спектром аутоантител. Необходимо проводить дальнейшие исследования для того чтобы определить, есть ли ассоциация между определенными клинико-иммунологическими субтипами ССД и повышенным риском раннего атеросклероза.

### Список литературы

1. *Haustein U.-F.* Systemic sclerosis – scleroderma // *Dermatology Online Journal*. – 2002. – Vol. 8, № 1. – P. 3–6.
2. *Владимирцев, В.А. et al.* Изучение клеточного иммунного ответа на коллаген I типа у больных системной склеродермией // *Вопросы ревматологии*. – 1982. – № 1. – P. 33–38.
3. *Tarek el G., Yasser A.E., and Gheita T.* Coronary angiographic findings in asymptomatic systemic sclerosis // *Clin. Rheumatol.* – 2006. – Vol. 25, № 4. – P. 487–490.
4. *Lekakis, J., et al.* Short-term estrogen administration improves abnormal endothelial function in women with systemic sclerosis and Raynaud's phenomenon // *Am Heart J.* – 1998. – Vol. 136, № 5. – P. 905–912.
5. *Hettima, M.E., Bootsma H., and Kallenberg C.G.* Macrovascular disease and atherosclerosis in SSc // *Rheumatology (Oxford)*. – 2008. – Vol. 47, № 5. – P. 578–583.
6. *Kahan, A., G. Coghlan, and McLaughlin V.* Cardiac complications of systemic sclerosis // *Rheumatology (Oxford)*. – 2009. – Vol. 48, № 3. – P. 45–48.

## ПРАВИЛА ПОДАЧИ РУКОПИСЕЙ

(составлены с учетом «Единых требований к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы», разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов)

«Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» представляет на своих страницах оригинальные статьи, обзоры литературы, клинические лекции и наблюдения, учебно-методические публикации. Значительное место будет отведено отечественным и зарубежным публикациям, представляющим новые технологии оказания высоко-технологичной медицинской помощи.

В приложениях к журналу, в соответствии с двусторонними соглашениями между Центром и зарубежными профессиональными медицинскими обществами и ассоциациями, предполагается издавать в русском переводе международные рекомендации по лечению и диагностике в области кардиологии, сердечно-сосудистой хирургии, эндокринологии, гематологии и трансфузиологии.

Издание рассчитано на широкий круг читателей — врачей-специалистов, терапевтов, врачей общей практики, семейных врачей, студентов медицинских ВУЗов, научных работников и преподавателей — и отражает современные взгляды на необходимость развития междисциплинарного подхода к решению проблемы снижения смертности и увеличения продолжительности жизни в РФ.

В журнале имеются следующие разделы: 1) передовые и редакционные статьи; 2) оригинальные статьи; 3) обзоры и лекции; 4) рекомендации для практического врача; 5) дискуссии; 6) краткие сообщения; 7) исторические очерки; 8) информация о планах проведения конференций, симпозиумов, съездов; 9) реклама.

Общими критериями для публикации статей в журнале «Артериальная гипертензия», являются актуальность, новизна материала и его ценность в теоретическом и/или прикладном аспектах. Редакция обеспечивает экспертную оценку (рецензирование) рукописей. На основании двух письменных рецензий и заключения редколлегии рукопись принимается к печати, отклоняется или возвращается автору (авторам) на доработку.

Редакция оставляет за собой право публиковать принятые к печати статьи в том виде и последовательности, которые представляются оптимальным для журнала.

**Оформление рукописи.** Статьи представляются в редакцию в двух экземплярах, напечатанных на одной стороне белой непрозрачной бумаги формата А4 (210 X 297 мм). Текст должен быть напечатан через 2 интервала, черно-белым шрифтом «Times New Roman» (шрифт 14), с полями: сверху — 20 мм, слева — 30 мм, справа — 10 мм, снизу — 25 мм; а также на электронных носителях или по электронному адресу: [bulleten@almazovcentre.ru](mailto:bulleten@almazovcentre.ru).

Все страницы должны быть последовательно пронумерованы. Рукопись оригинальных статей (и кратких сообщений) должна включать в себя следующие разделы: 1) титульный лист; 2) резюме; 3) ключевые слова; 4) введение; 5) материалы и методы; 6) результаты; 7) обсуждение; 8) список литературы; 9) иллюстрации; 10) подписи к рисункам; 11) таблицы.

**Титульный лист** печатается на отдельной странице и включает: ФИО, должность и ученую степень автора (всех соавторов), место (места) выполнения работы и подписи всех авторов (заверяющие согласие на научное и литературное редактирование статьи и передачу редакции журнала прав на статью в отредактированном виде). В нижней части этого листа следует указать ФИО, полный почтовый адрес, телефон, факс и e-mail автора, с которым редакция будет поддерживать контакт. Статья должна сопровождаться официальным

направлением от учреждения, в котором выполнена работа, иметь визу научного руководителя. В направлении можно указать, является ли статья диссертационной.

**Резюме** (Abstract) на русском и английском языках объемом не более 200 слов, включающее ФИО авторов и место выполнения работы, ключевые слова (не более 5). Резюме оригинальной статьи должно включать разделы: актуальность (необязательно) (Background), цель исследования (Objective), материалы и методы (Design and methods), результаты (Results), выводы (Conclusion).

**Список литературы** составляется в соответствии с ГОСТ РФ 7.0.5-2008 «Библиографическая ссылка» в порядке цитирования, на отдельной странице. Фамилии иностранных авторов в тексте даются в оригинальной транскрипции (в случае, когда число авторов превышает 3, используются формулировки «et al.» и «и соавт.»). Ссылки на литературу, цитируемую в тексте статьи, даются нумерацией арабскими цифрами в квадратных скобках (например, [1]).

**Таблицы.** Каждая таблица должна быть напечатана на отдельной странице, иметь номер (арабскими цифрами) и название (без сокращений). Таблицы должны располагаться в порядке упоминания в статье (в тексте дается указание, например, табл. 1). Все графы в таблице должны иметь заголовки; все сокращения — расшифрованы в конце таблицы.

**Рисунки** должны быть выполнены в двух экземплярах на одной стороне отдельных листов плотной белой гладкой бумаги, а также в электронном виде в форматах \*.tif, \*.psx, \*.bmp (Excel, PowerPoint, Word для графиков и диаграмм). Размер фотографий 9 X 12 см. На обратной стороне каждого рисунка или фото указываются ФИО первого автора, название статьи, номер рисунка и отмечается верх и низ. На рисунке должно быть минимальное количество обозначений, все пояснения выносятся в подпись под рисунком. Для всех иллюстративных материалов в тексте указывается место (в тексте дается указание, например, рис. 1).

Для оригинальной статьи суммарный объем (все разделы) не должен превышать 15 страниц (бумага А4), напечатанных через 2 интервала; для краткого сообщения — 4 страниц; число иллюстраций — не более 3, количество цитированных источников — не более 15. Объем и оформление других видов работ (обзор, лекции или иное) согласуется с редакцией заранее. В материалах, направленных в журнал, должна быть использована система СИ, за исключением размерности величин, традиционно измеряемых в других мерах.

Все аббревиатуры, используемые в статье, должны быть расшифрованы, кроме символов химических элементов и сокращенных названий общеизвестных метрических единиц.

Редакция оставляет за собой право сокращать и исправлять принятые работы.

Направление в редакцию работ, уже переданных в другие издания или напечатанных в них, не допускается. Рукописи, не принятые к печати, авторам не возвращаются. Рукописи, оформленные с нарушением правил, редакцией не рассматриваются.

Оформленные в соответствии с настоящими правилами рукописи следует направлять по адресу:

197341 Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2, ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова». Редакция журнала «Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова».

**Тел./факс +7 (812) 702-37-16.**

Текущую информацию по журналу можно получить на сайте ФГБУ «ФЦСКЭ им. В. А. Алмазова»:

**[www.almazovcentre.ru](http://www.almazovcentre.ru)**

# ГЛУБОКОУВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

Вы можете оформить подписку на журнал «Бюллетень ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» в агентстве «Роспечать» на первое полугодие 2013 года (1, 2, 3 номера) на персональный адрес или подписаться коллективно (в этом случае журнал будет доставляться вам на работу).

Стоимость подписки на пол года – 500 рублей.

	АБОНЕМЕНТ		на журнал		5	7	9	9	2				
									(индекс издания)				
	Бюллетень ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова»						Количество комплектов:						
	на 2010 год по месяцам:												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
	X	X	X										
	Куда												
					(почтовый индекс)					(адрес)			
	Кому												
(фамилия и инициалы)													
-----													
							ДОСТАВОЧНАЯ КАРТОЧКА						
					ли- тер		на журнал		5	7	9	9	2
					(индекс издания)								
	Бюллетень ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова»												
	Стои- мость	подписки		___руб. ___коп.		Количество комплектов:		1					
		переадресовки		___руб. ___коп.									
	на 2010 год по месяцам:												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
	X	X	X										
	Куда												
				(почтовый индекс)					(адрес)				
Кому													
(фамилия и инициалы)													