

СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ♦ HEART FAILURE

УКРАЇНЬСЬКА АСОЦІАЦІЯ ФАХІВЦІВ З СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ



Кардіотрансплантація та сучасні методи лікування
тяжкої хронічної серцевої недостатності

Виписка пацієнта після клінічної декомпенсації:
відповідальний етап спостереження

Клінічний випадок:
декстрокардія з транспозицією органів

Серцева недостатність та патологія щитоподібної залози



№ 1 ♦ Квітень ♦ 2016

Український науково-практичний журнал
для лікарів з проблем СН



Довіра препаратам KRKA – це довіра
європейським інноваціям та високій якості

αβ KORIOЛ®
таблетки по 3,125 мг, 6,25 мг, 12,5 мг, 25 мг карведилол



Дозування

Показання	Початкова доза	Підтримуюча доза	Максимальна доза
Есенціальна гіпертензія	12,5 мг 1 раз на добу (вранці) або 6,25 мг 2 рази на добу*	25 мг 1 раз на добу (вранці) або 12,5 мг 2 рази на добу*	25 мг 2 рази на добу
Стабільна стенокардія	12,5 мг 2 рази на добу*	25 мг 2 рази на добу*	50 мг 2 рази на добу Хворі, старші за 70 років: 25 мг 2 рази на добу

* Показання зареєстроване для доз 3,125 мг та 6,25 мг

ХСН	Початкова доза, кратність прийому на добу, мг	Орієнтовні добові дози на етапах титрування, кратність прийому на добу, мг	Цільова доза, кратність прийому на добу, мг	Загальний період титрування
	3,125 × 2	12,5–25–37,5–50 × 2**	25–50 × 2	Від кількох тижнів до кількох місяців

**Пацієнтові необхідно приймати найвищу дозу, яку він добре переносить.

Для пацієнтів з вагою більше 85 кг дозу можна обережно збільшити до 50 мг 2 рази на день. Коріол можуть приймати пацієнти з ХСН, які не переносять ІАПФ. Якщо з'являються симптоми артеріальної гіпотензії, посилюється серцева недостатність, спочатку слід розглянути можливість зменшення дози діуретика або ІАПФ, а якщо цього недостатньо, необхідно зменшити дозу Коріолу або тимчасово припинити лікування.

Склад: карведилол 3,125 мг; 6,25 мг; 12,5 мг; 25 мг. **Фармакотерапевтична група.** Блокатори α- та β-адренорецепторів. Код АТХ C07A GO2. **Побічні явища.** Часто — бронхіт, пневмонія, інфекції верхнього відділу дихальних шляхів, інфекції сечовивідних шляхів; головний біль, запаморочення, втома; постуральна гіпотензія, брадикардія, артеріальна гіпертензія, втрата свідомості, особливо на початку лікування, стенокардія, підвищене серцевбиття; задишка, набряк легень, астма; нудота, діарея, абдомінальний біль. Рідко — депресія, порушення сну, парестезія, вертиго; периферичні порушення кровообігу (холодні кінцівки), переміжна кульгавість або хвороба Рейно, периферичний набряк, атріовентрикулярна блокада, прогресування серцевої недостатності; закладеність носа; сухість у роті, запор, блювання, періодонтит, мелена; сухість очей, порушення зору, подразнення очей. Метаболічні порушення: збільшення маси тіла; біль у кінцівках, артралгія, судороги; порушення сечовипускання, імпотенція. Нечасто — висип, зуд, кропив'янка, червоний плескатий лишай, підвищене потовиділення, псоріаз чи погіршення псоріазу, алопеція. Дуже рідко — підвищена чутливість (алергічна реакція); порушення функції нирок у хворих із дифузним порушенням периферичних артерій, ниркова недостатність, гематурія, альбумінурія, нетримання сечі у жінок. Лабораторні показники: рідко — підвищений рівень трансаміназ у сироватці крові, тромбоцитопенія, лейкопенія, анемія, зменшення рівня протромбіну, порушений контроль глюкози в крові (гіперглікемія, гіпоглікемія) у пацієнтів з уже існуючим цукровим діабетом, гіперхолестеринемія, глюкозурія, гіперкаліємія, гіпертригліцеридемія, гіпонатріємія, підвищення рівнів лужної фосфатази, креатиніну, сечовини, гіперурикемія. Інші побічні ефекти: рідко — грипоподібні симптоми, підвищення температури, дуже рідко — анафілактичні реакції, можливі прояви латентного діабету, симптоми існуючого діабету можуть посилитися під час терапії. За винятком запаморочення, порушень зору і брадикардії, жоден із описаних вище побічних ефектів не є дозозалежним. **Фармакологічні властивості.** Карведилол — це неселективний β-блокатор із судинорозширювальним ефектом. Він також має антиоксидантні та антипроліферативні властивості. Завдяки кардіоселективній блокаді β-адренорецепторів препарат зменшує артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень та серцевий викид. Карведилол знижує тиск у легеневих артеріях та у правому передсерді. Шляхом блокади α1-адренорецепторів він спричиняє периферичну вазодилатацію та знижує системний судинний опір. Завдяки цим ефектам карведилол розслаблює серцевий м'яз та запобігає розвитку нападів стенокардії. У пацієнтів із серцевою недостатністю це призводить до підвищення фракції викиду з лівого шлуночка та зменшення симптомів хвороби. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Інформація для використання в професійній діяльності медичними та фармацевтичними працівниками.

Розповсюджується на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

Повна інформація про лікарський засіб наведена в інструкції для медичного застосування препарату.

Р.С.: № UA/4128/01/01 від 13.09.2012; № UA/4128/01/02 від 12.04.2011;

№ UA/4128/01/03 від 12.04.2011; № UA/4128/01/04 від 13.09.2012.

За детальнішою інформацією звертайтеся:

ТОВ «КРКА УКРАЇНА», 01015, Україна,
м. Київ, вул. Старонаводницька, 13, офіс 127, п/с 42,
тел.: +380 44 354-26-68, факс: +380 44 354-26-67,
веб-сайт: www.krka.ua, ел. пошта: info.ua@krka.biz



Наші знання та прагнення присвячені здоров'ю. Рішучість,
наполегливість та майстерність в поєднанні з єдиною метою —
створення ефективних та безпечних препаратів найвищої якості.

СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ♦ HEART FAILURE

Головний редактор

Л.Г. Воронков

Редакційна рада

К.М. Амосова (Київ)

Є.С. Атрощенко (Мінськ, Білорусь)

В.А. Візир (Запоріжжя)

Г.В. Дзяк (Дніпропетровськ)

В.І. Денисюк (Вінниця)

О.Й. Жарінов (Київ)

В.М. Жебель (Вінниця)

В.М. Коваленко (Київ)

О.В. Коркушко (Київ)

О.М. Пархоменко (Київ)

Б.М. Тодуров (Київ)

В.Й. Целуйко (Харків)

СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ
СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Український науково-практичний журнал для лікарів з проблем СН

Видавець

ТОВ «Тематичний проект
«Здоров'я України 21 сторіччя»
Свідоцтво про реєстрацію серія KB
№ 15649-4121P від 03.09.2009 року

Генеральний директор

Ігор Іванченко

Адреса редакції

03035, м. Київ,
вул. Механізаторів, 2,
офіс 209
Телефон: (044) 521-86-86

Шеф-редактор

Ігор Кравченко

Адреса видавництва

ТОВ «Видавничий дім
«Аванпост-Прим», м. Київ-35,
вул. Сурикова, 3/3.

Підписано до друку 14.04.2016 р.

Замовлення №

Наклад 5000 примірників

Зі статтями, опублікованими у журналі, можна ознайомитися на Інтернет-сайті www.health-ua.com

*Відповідальність за добір та викладення фактів у статтях несуть автори, за зміст рекламних матеріалів — рекламодавці.
Передрук статей можливий за письмової згоди редакції та з посиланням на джерело.*

ПРОБЛЕМНА СТАТТЯ

Кардіотрансплантація та сучасні методи лікування
тяжкої хронічної серцевої недостатності

В.В. Лазоришинець, К.В. Руденко, Б.Б. Кравчук, С.А. Руденко, В.В. Шаповалова

5

АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ДІАГНОСТИКИ

Клінічні та клініко-генетичні аспекти визначення натрійуретичного
пептиду у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю:
здобутки та перспективи

В.М. Жебель, Ю.П. Пашкова, О.О. Сакович, В.Г. Сивак

14

АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ЛІКУВАННЯ

Виписка пацієнта з ХСН зі стаціонару:
«фундамент» для оптимізації прогнозу

Л.Г. Воронков, В.Й. Целуйко, А.В. Ляшенко, Н.А. Ткач

19

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Психоемоциональные изменения у пациентов с возвратной
(постлеоперационной) стенокардией, протекающей на фоне
хронической сердечной недостаточности

С.А. Мацкевич, Е.С. Атрощенко, О.А. Барбук

25

ПОДІЇ

Зимова зустріч фахівців з наукових досліджень щодо серцевої недостатності

29

КЛІНІЧНІ ІННОВАЦІЇ

Хромомсомно-интегрированный вирус герпеса человека 6 типа
у пациентов с СН: распространенность и лечение

Uwe Kuhl, Dirk Lassner, Nina Wallaschek и соавт.

32

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Декстрокардия с транспозицией органов (Situs Inversus)

Е.Г. Несукай, С.В. Федькив, Н.С. Поленова, А.А. Даниленко, Е.Ю. Титов

37

ЛЕКЦІЯ

Дисфункция щитовидной железы и сердечная недостаточность

И.И. Князькова, А.Н. Беловол

47

ОКРІМ СН

Раннее назначение эплеренона у пациентов с острым инфарктом
миокарда и элевацией сегмента ST без СН: двойное слепое
рандомизированное исследование REMINDER

Gilles Montalescot, Bertram Pitt, Esteban Lopez de Sa и соавт.

61

КАЛЕНДАР ПОДІЙ

65

Додаток №1* – 40 сторінок;

Додаток №2 «Карведилол у кардіології: патогенетичне обґрунтування та 25-річний досвід застосування»* – 36 сторінок;

*Додатки можуть розповсюджуватися окремо від журналу.

Кардіотрансплантація та сучасні методи лікування тяжкої хронічної серцевої недостатності

В.В. Лазоришинець, К.В. Руденко, Б.Б. Кравчук, С.А. Руденко, В.В. Шаповалова

ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії ім. М.М. Амосова НАМН України», м. Київ

Трансплантація (пересадка) органів та/або тканин людини є засобом порятунку життя і відновлення здоров'я багатьох поколінь.

Трансплантологія — молода і перспективна наука. Зародившись у XIX ст. на базі хірургії, вона пройшла довгий шлях від пересадки тканин і частин тіла (рогівки ока, зубів, кісток і шкіри, суглобів) до трансплантації органів (яєчників, нирок, печінки). Апогеєм розвитку стала пересадка серця.

Трансплантація серця проводиться порівняно часто і посідає друге місце після пересадки нирок. Удосконалення методів консервації органів, пригнічення реакції відторгнення за допомогою сучасних препаратів, техніки штучного кровообігу та інтенсивної терапії дало змогу ширше застосовувати пересадку серця у клінічній практиці [11].

Щороку у світі виконується 2,7-4,5 тис. трансплантацій серця. Лідером серед держав за кількістю проведених трансплантацій є США: американські лікарі виконують 2300-2500 тис. операцій на рік, тоді як у Європі — всього 700-750 тис. операцій на рік. У Республіці Білорусь за період з 2009 року і до сьогодні виконано близько 180 трансплантацій серця, у Росії з 2010 року — 100 (щороку проводиться 4-5 трансплантацій серця). Згідно зі світовими показниками виживаність пацієнтів після трансплантації за 1-й рік становить 85-87%, за 10 років — 55%.

Але... Незважаючи на ці цифри, кількість пацієнтів, які потребують трансплантації серця (близько 40-70 тис. на рік), значно перевищує кількість донорських сердець, тобто забезпеченість становить 1 на 24 пацієнтів. Тому найбільша проблема — дефіцит донорських органів. Важливою проблемою, втім, є також і те, що трансплантологія — дуже коштовна галузь у медицині. Проте ця галузь серцевої

хірургії безперервно розвивається, оскільки гідної альтернативи пересадці серця пацієнтам з термінальною стадією серцевої недостатності (СН) на сьогодні немає.

Трансплантація серця — одна з найскладніших і найбільш затребуваних операцій на сьогодні. Зазначене оперативне втручання дає змогу вилікувати одне з найпоширеніших захворювань у світі — хронічну СН (ХСН), яка не піддається повному вилікуванню.

За визначенням Робочої групи з СН Української асоціації кардіологів (2012), ХСН — це клінічний синдром, типовими ознаками якого є зниження толерантності до фізичних навантажень, затримка в організмі рідини, прогресуючий характер та зменшення тривалості життя. За різними підрахунками, кількість пацієнтів з ХСН на сьогодні становить 15-23 млн. За даними національних реєстрів різних країн, середній (без урахування віку) показник поширеності ХСН у популяції коливається в межах 1-5%. Зазначені коливання можуть бути пов'язані, зокрема, з відсутністю уніфікованих міжнародних епідеміологічних критеріїв СН. За останні 30 років, незважаючи на зниження смертності внаслідок серцево-судинних причин, спостерігається постійне підвищення поширеності ХСН. Таким чином, упродовж наступних 20 років вона зросте приблизно на 30-40%, що пов'язано з тенденцією до збільшення питомої ваги населення старших вікових груп [4, 5].

Прогноз у пацієнтів з клінічними проявами ХСН несприятливий, що відображає таку її фундаментальну ознаку, як прогресуючий перебіг. За даними закордонних авторів, середня тривалість життя з моменту встановлення діагнозу ХСН становила 1,7 року для чоловіків та 3,2 року для жінок, а показник

5-річної виживаності — 25 і 38% відповідно. Клінічний прогноз при ХСН більш несприятливий, коли ступінь її клінічної тяжкості вищий. Таким чином, показник смертності протягом 1 року у хворих з ХСН I-II функціонального класу (ФК) за NYHA становить 6-10%, підвищуючись до 25-40% у пацієнтів з тяжкою (IV ФК за NYHA) ХСН [5].

Під час вибору методу лікування лікар має впевнитись у тому, що пересадка серця є єдиним способом збільшити тривалість життя хворого і що всі можливості інших методів лікування тяжкого серцевого захворювання вичерпані.

Основним показанням до пересадки є відсутність ефекту або протипоказання до медикаментозного лікування або інших хірургічних методів терапії. Однак реципієнт має потенціал до подальшої здорової активності, що з'ясовується за результатами оцінки медичних досліджень.

Якщо говорити про медичні аспекти, то вперше у 1967 році в Кейптаунському госпіталі Гроті Схур (Південна Африка) хірургом Крістіаном Барнадом було виконано першу вдалу пересадку 54-річному чоловіку серця молодої жінки. Через 18 днів після операції пацієнт помер від пневмонії. Однак наступний пацієнт прожив з пересадженим серцем більше 19 міс. До кінця 1968 року у світі було проведено вже близько 100 пересадок серця. У 1970-х роках подібних операцій виконувалося не так багато, оскільки виявилося, що трансплантоване серце відторгається імунною системою організму. Але на початку 1980-х років, з відкриттям імунодепресантів, кількість таких операцій різко підвищилася [10].

Найпоширенішою технологією проведення операції пересадки серця є метод, розроблений ще у 1960-х роках Лоуером та Шамвейєм. Однак з огляду на низку післяопераційних ускладнень

у Гейдельберзі в 1993 році був вперше застосований метод повної анатомічної трансплантації серця. Незважаючи на складніше хірургічне виконання, операція дає чудові результати. Як показав досвід, для пацієнтів зазначений метод має тільки переваги (рис. 1).

Трансплантація серця є останньою можливістю лікування ХСН, яка не піддається іншому методу терапії. На сьогодні ХСН є найпоширенішим захворюванням у світі, яке призводить до летальних наслідків, причому кількість захворювань щороку збільшується. Існує безліч серцево-судинних хвороб, які є причиною «хронічної слабкості серцевого м'яза». Найпоширенішою причиною є ішемічна хвороба серця (ІХС) на тлі захворювання коронарних судин, за нею — дилатаційна кардіоміопатія (ДКМП) і захворювання клапанів серця. Значно рідше до ХСН призводять вроджені вади серця і захворювання обміну речовин (м'язова дистрофія та амілоїдоз) [8].

На сьогодні в Україні склалася катастрофічна ситуація з особами, яким встановлено діагноз ХСН. Відсутність нормативної і законодавчої бази в галузі трансплантології призвела до того, що офіційний реєстр пацієнтів, яким необхідна така допомога, почав існувати тільки з 2015 року.

За період 2001-2015 рр. в Україні було виконано 5 трансплантацій серця, хоча потреба становить близько 200 операцій щороку.

За відсутності відповідної програми щодо трансплантації серця в Україні ми намагаємося допомогти нашим пацієнтам з тяжкою ХСН, застосовуючи додаткові методи лікування та їх поєднання: медикаментозну терапію, аферентні методи, системи допоміжного кровообігу (LVAD, RVAD, BVAD), імплантацію ресинхронізаційних штучних водіїв ритму, хірургічну корекцію [1, 3, 7].

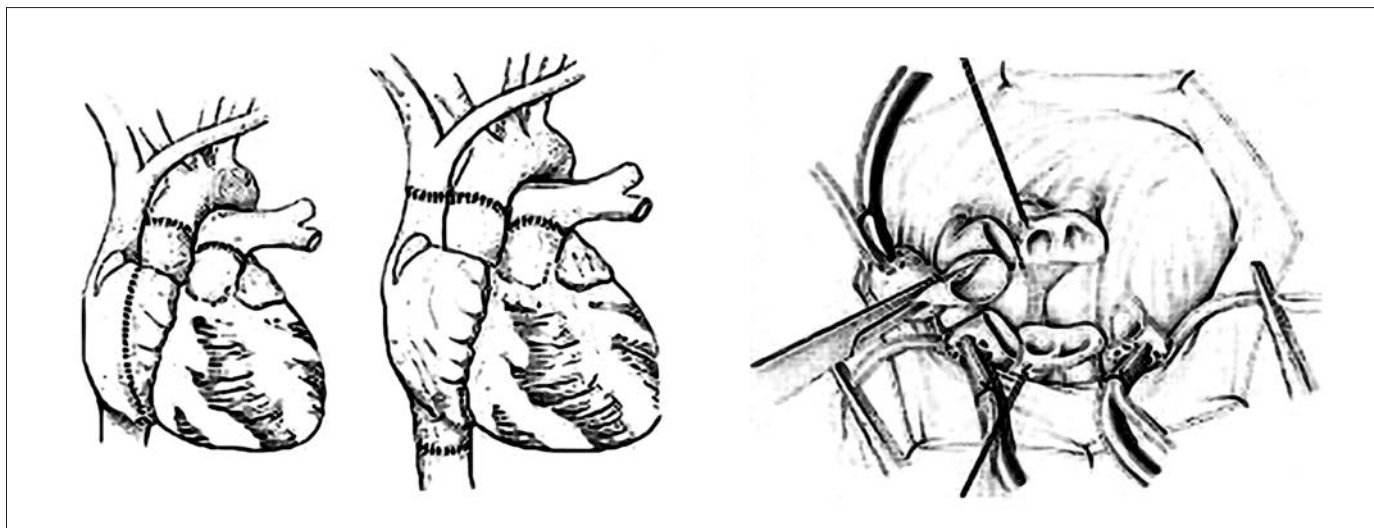


Рис. 1. Техніки виконання трансплантації серця

Таким чином, багатьом пацієнтам з ХСН сьогодні в нашому інституті пропонуються органозберігаючі методи лікування, що дають змогу уникнути трансплантації серця або продовжити життя у якості мосту до неї.

Результати масштабних багатоцентрових плацебо-контрольованих клінічних досліджень свідчать про те, що комбіноване застосування нейрогуморальних антагоністів (інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту або антагоністи рецепторів ангіотензину II, блокатори β -адренорецепторів, антагоністи альдостерону) дають можливість суттєво знизити смертність хворих з клінічно маніфестованою ХСН – до 6-10% на рік. Однак було встановлено, що медикаментозна терапія ефективна до певної межі, після якої настає стан декомпенсації СН, який характеризується резистентністю до терапевтичного ефекту лікарських засобів.

Протягом останнього часу актуальним стає розвиток альтернативних методів лікування пацієнтів з ДКМП вірусного генезу. Одним з таких методів є каскадна плазмодіфільтрація (КПФ).

З'являється дедалі більше доказів того, що значна частина випадків зазначеної патології асоціюється з порушеннями клітинного та гуморального імунітету. Різні аутоімунні процеси, так само, як і вірусна інфекція, інтоксикації та генетичні дефекти, є основними факторами розвитку швидко прогресуючої ХСН. Значну роль у формуванні цього захворювання відіграють міокардити, деякі види яких зумовлені спотворенням імунної відповіді, в результаті чого у крові більшості пацієнтів утворюються специфічні антиміокардіальні аутоантитіла, які іноді виявляються ще до розвитку перших клінічних проявів.

У порушенні серцевої діяльності у пацієнтів з тяжкою ХСН істотне значення відводять аутоантитілам, які належать до імуноглобулінів підкласу G-3, з видаленням яких з циркуляції пов'язують поліпшення гемодинамічних показників у пацієнтів з тяжкою СН. Різноманітні кардіоспецифічні антитіла, які відіграють певну роль у прогресуванні СН, можуть використовуватися і як біомаркери для ідентифікації пацієнтів із спадковою формою ДКМП [7].

Таким чином, наявність низки аутоантитіл проти внутрішньо- і позаклітинних кардіальних мішеней є важливим доказом ролі аутоімунних процесів при тяжкій ХСН. Ці аутоантитіла здатні порушувати нормальну фізіологічну діяльність кардіоміоцитів, а також виступати в якості медіаторів в імуномодуляції і брати участь в ураженні тканин унаслідок активації системи комплементу й утворенні циркулюючих імунних комплексів.

Враховуючи всі ці фактори, на базі НІССХ ім. М.М. Амосова НАМН України за період з 2012 р.

і до сьогодні певним пацієнтам з підтвердженим діагнозом ДКМП вірусно-токсичного генезу проводять процедури КПФ: 3 курси по 2 сеанси (з часовим інтервалом між ними 3 та 6 міс відповідно).

У процесі відбору хворих для проведення КПФ нами розроблено діагностичні критерії:

1) зниження фракції викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) $<45\%$, діагностоване за результатами ехокардіографії (ЕхоКГ) або ангіографії;

2) кінцево-діастолічний об'єм ЛШ $>117\%$ прогнозованого значення з поправкою на вік і площу поверхні тіла;

3) високі титри антитіл до цитомегаловірусу, вірусу Епштейна-Барр, токсоплазми, ступінь їх авідності;

4) рівень натрійуретичного пептиду.

Пацієнтам з тяжкою ХСН вірусно-токсичного генезу, окрім стандартної схеми лікування СН, проводять по 2 процедури КПФ з інтервалом між ними 2-7 діб (у середньому 3,2 доби). Використовується периферичний венозний, у деяких випадках артеріальний, доступ. За одну процедуру обробляється один об'єм циркулюючої плазми.

Суть процедури така: плазма пацієнта, отримана за допомогою плазмосепаратора, надходить у фракціонатор плазми, який являє собою фільтр, що складається з корпусу і поздовжніх капілярних мембран з порами певного розміру. Плазма всередині фільтра тече по капілярах, при цьому високомолекулярні компоненти плазми, у тому числі віруси, залишаються всередині капілярів, а альбумін і більш дрібні молекули (електроліти, середні молекули) проходять через пори і повертаються у кров. Високомолекулярні сполуки і віруси видаляються. Сеанси проводилися на апараті Spectra Optia з використанням плазмодіфільтрів Evaflux2A (рис. 2).

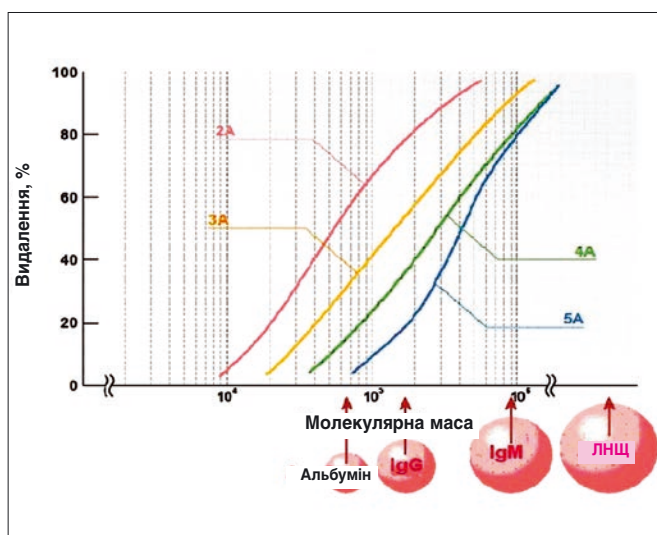


Рис. 2. Видалення різних компонентів плазми на плазмодіфільтрах Evaflux

Внутрішньошлуночкова асинхронність зумовлена дистальними блокадами проведення збудження в міокарді, такими як блокада лівої ніжки пучка

Сучасні апарати мають численні програмовані параметри (наприклад, величина атріовентрикулярної та інтервентрикулярної затримки), які дають можливість забезпечити оптимальний режим бівентрикулярної електрокардіостимуляції, зважаючи на конкретну клінічну ситуацію (рис. 6).

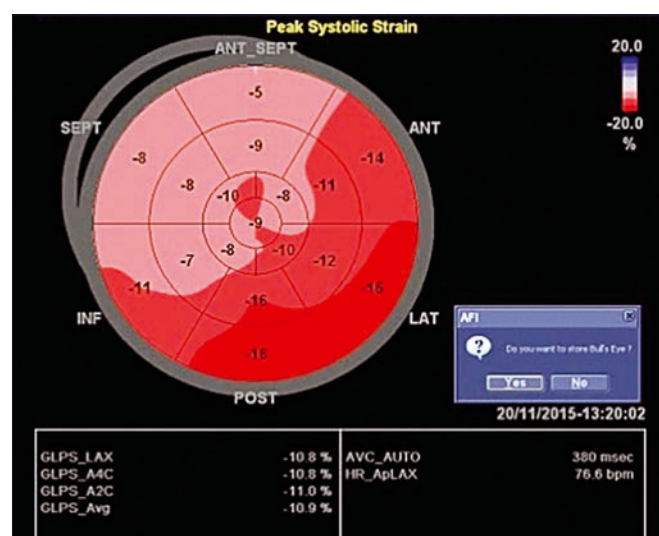


Рис. 4. Вектор-ЕхоКГ пацієнта В. після лікування КПФ

Після лікування

КДІ 235 мл/м², КСІ 132 мл/м², УІ 103 мл/м², ФВ 37%, невеликий зворотний потік на МК та ТК, систолічний тиск у ПШ 35 мм рт. ст.

Досвід нашого інституту щодо імплантації ресинхронізуючих штучних водіїв ритму становить 224 пацієнти з ХСН за період 2002–2015 рр.

У післяопераційний період у більшості випадків спостерігали поступове суттєве зменшення клінічних проявів СН. Результати оцінювання клінічного стану пацієнтів за класифікацією NYHA до і після виконаної процедури продемонстрували покращення функціонального

стану у 95,1% пацієнтів. Сповільнення прогресування СН супроводжувалося покращенням якості життя пацієнтів та підвищенням толерантності до фізичних навантажень: максимальне зростання показників зафіксовано у шестимісячний термін після операції з їх подальшою стабілізацією. Під час проведених операцій летальних випадків не зареєстровано. Вживаність пацієнтів з імплантованими

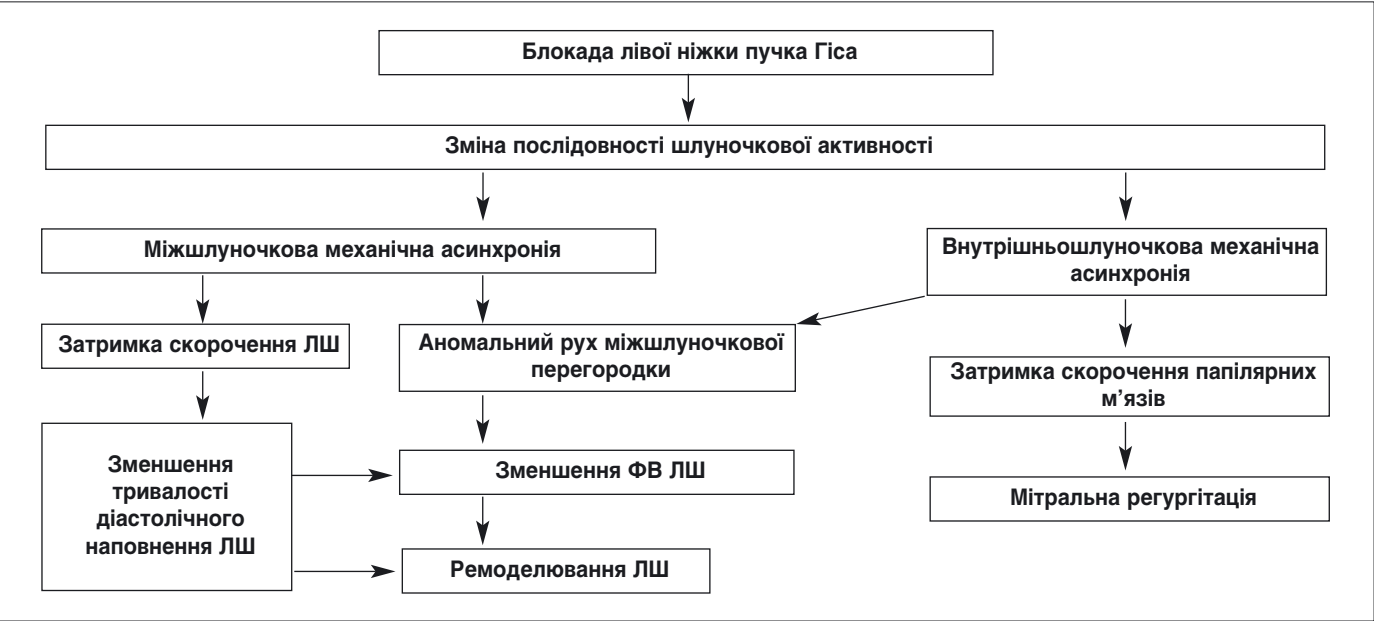


Рис. 5. Патогенетична послідовність електромеханічних порушень, зумовлених блокадою лівої ніжки пучка Гіса, та їх наслідки

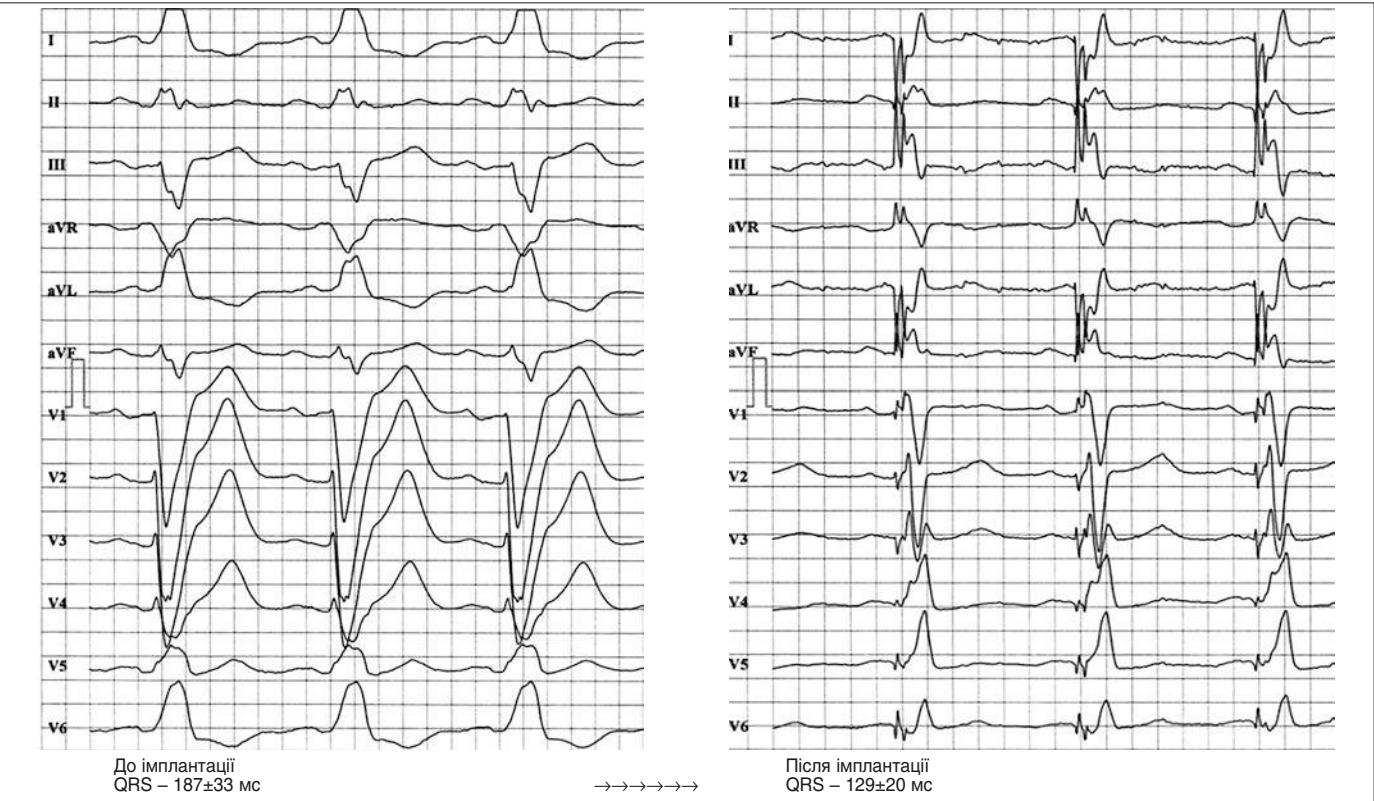


Рис. 6. Нормалізація комплексу QRS при внутрішньогісовій імплантації електрода

двошлуночковими штучними водіями ритму серця (ШВРС) протягом $35,5 \pm 24,7$ міс залишлася високою і становила 90,4% [6].

Наявність мітральної та тристулкової недостатності (МН і ТН) негативно впливає на виживаність хворих з ХСН. Поясненням негативного прогностичного значення МН може бути патологічний ланцюг прогресування ХСН: ступінь ремоделювання ЛШ визначає тяжкість МН, а тяжка МН, у свою чергу, призводить до більшого навантаження ЛШ об'ємом, подальшої дилатації ЛШ і зміни його геометрії (набування сферичної форми). Внаслідок дисфункції ЛШ, поєднаної із МН, значно підвищується тиск у лівому передсерді та легеневого руслі, що призводить до вторинної легеневої гіпертензії.

Замикальну функцію стулок МК визначає геометричне положення стулок МК і підклапанного апарату щодо камери ЛШ. Власне баланс між силами, які замикають МК (генерованими лівим шлуночком), та підтягуючими силами папілярних м'язів зумовлює проміжне положення стулок МК. Ключовою ланкою патогенезу, що безпосередньо призводить до недостатності атріовентрикулярних клапанів, є натягнення стулок, яке відбувається внаслідок дії трьох головних механізмів: дилатації фіброзного кільця, апікального та латерального зміщення папілярних м'язів.

Для успішного хірургічного лікування недостатності атріовентрикулярних клапанів у пацієнтів

з ХСН необхідна адекватна корекція геометричних змін мітрального та тристулкового комплексів. Розбалансовані сили натягу можна зрівноважити за допомогою методу репозиції папілярних м'язів. Саме розуміння механізмів деформації мітрального та тристулкового комплексів відкриває можливості для хірургічної корекції, спрямованої на конкретні геометричні цілі [12]. Нами накопичено досвід ведення 54 пацієнтів з тяжкою ХСН та вираженою функціональною недостатністю на мітральному та тристулковому клапанах, які потребували хірургічної корекції за період 2007-2015 рр.

На базі НІССХ ім. М.М. Амосова НАМН України з метою усунення латерального зміщення папілярних м'язів запропоновано методику реконструкції мітрального та тристулкового клапанів опорними кільцями, доповнену зведенням папілярних м'язів лівого і правого шлуночків. Фіксація основ зведених папілярних м'язів до опорного кільця РТФЕ нитками дала змогу створити демпферний каркас по поздовжній осі шлуночків та усунути апікальне зміщення папілярних м'язів. Беручи до уваги патогенетичні механізми розвитку тяжкої ХСН, з 2010 року (11 випадків) ми доповнили анулопластику МК та ТК модифікованою методикою зведення папілярних м'язів з формування опорного каркасу ЛШ і ПШ (рис. 7).

Оцінюючи групу пацієнтів, яким додатково проводилося зведення папілярних м'язів і формування

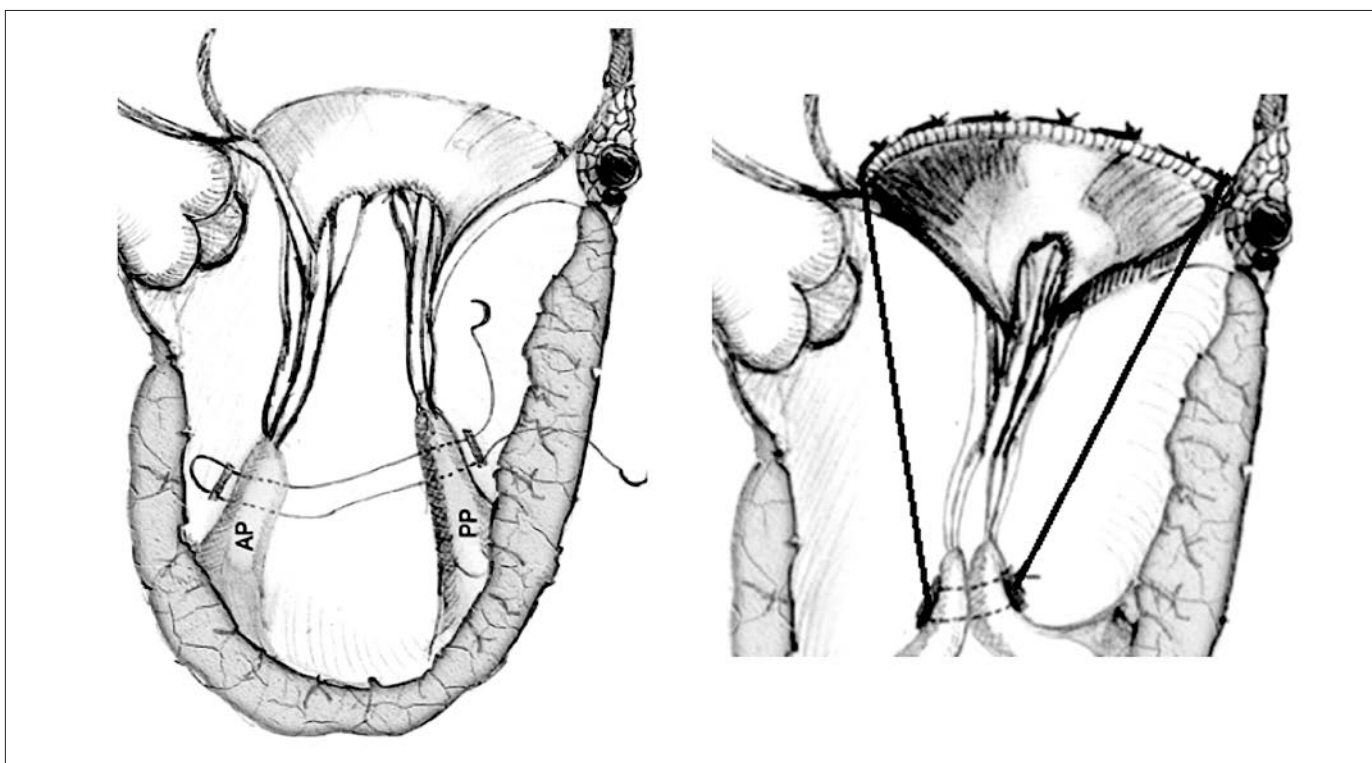


Рис. 7. Спосіб реконструкції клапанів серця у хворих з тяжкою ХСН та вираженою недостатністю МК і ТК

Таблиця. ЕхоКГ-показники до та через 6 міс після оперативного втручання у хворих з тяжкою ХСН і вираженою недостатністю МК і ТК				
Показники	Група 1 (n=43)		Група 2 (n=11)	
	До операції	Після операції	До операції	Після операції
КДІ (мл/м²)	155±50	141±37	175±21	145±18
КСІ (мл/м²)	113±46	94±27	131±17	101±8
ФВ (%)	28±7	33±3	22±3	28±4
Ступінь МН (0-3+)	2,5±0,5	1,2±0,4	3	0
Ступінь ТН (0-3+)	2,3±0,2	0	3	0
Систолічний кут задньої стулки (°)	40±4	38±2	47±2	35±3

демпферного каркасу, можна зазначити повну відсутність резидуальних потоків на коригованих клапанах і більш значущі зміни КДІ, КСІ та ФВ і достовірне зменшення систолічного кута задньої стулки (табл.).

В Україні існує низка зареєстрованих систем допоміжного кровообігу, завдяки яким пацієнти з діагнозом ХСН мають шанс дочекатися пересадки серця (лівошлуночкові – LVAD, правошлуночкові – RVAD та двошлуночкові пристрої – BVAD).

Системи допоміжного кровообігу є альтернативою трансплантації серця у пацієнтів з рефрактерною і кінцевою стадією ХСН. З огляду на те, що в Україні на сьогодні трансплантація серця не проводиться, цей метод лікування є єдиним способом ведення пацієнтів з кінцевими стадіями ХСН (рис. 8).

Впровадження систем допоміжного кровообігу в практику дає змогу вирішити такі завдання.

1. Підвищення тривалості і якості життя пацієнтів з кінцевими стадіями ХСН.

2. Можливість зворотного розвитку клінічної симптоматики на тлі механічного розвантаження ураженого органа.

3. Міст до трансплантації серця – можливість дочекатися донорського органа або альтернатива, коли трансплантація протипоказана, – імплантація штучного ЛШ серця.

4. Розробка алгоритмів післяопераційного ведення пацієнтів.

5. Створення технічної бази для широкого впровадження методів штучного кровообігу в практику.

Оскільки донорських органів, на жаль, постійно не вистачає, доводиться обмежувати категорію можливих претендентів на пересадку серця пацієнтами з найкращим прогнозом успіху операції.

При цьому, якщо взяти досвід Республіки Білорусь (лідер у країнах СНД), то за 6 років було виконано понад 180 трансплантацій серця. Сьогодні єдиним порятунком для наших пацієнтів з діагнозом

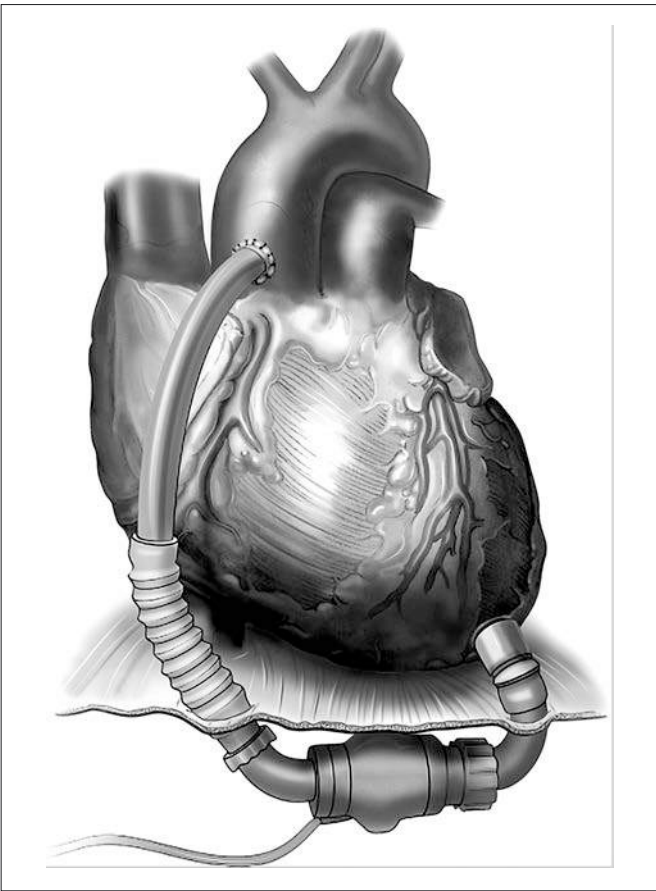


Рис. 8. Імплантація пристрою допомоги ЛШ (LVAD) – міст до трансплантації серця

тяжкої ХСН є проведення операції в Мінську. МОЗ України виділяє чималі кошти для проведення операцій за кордоном, трансплантація серця для українця в Республіці Білорусь коштуватиме від 100 тис. у.о. За 6 років існування програми трансплантації серця в Республіці Білорусь було виконано 16 трансплантацій серця громадянам України на комерційній основі. Більшість пацієнтів (95%) не доживають до трансплантації серця. В умовах існування зазначеної програми в нашій країні ми могли б виконувати не менше кардіотрансплантацій, ніж білоруські кардіохірурги, та за невеликі кошти.

Таким чином, лікування хворих з тяжкою ХСН потребує комплексного підходу з використанням терапевтичних, електрофізіологічних та хірургічних методів.

Трансплантація серця — це шанс для пацієнтів з термінальною стадією СН, ІХС, аритміями, кардіоміопатіями або вродженими захворюваннями серця, які мають високий ризик смерті і настільки серйозні симптоми, які виключають оптимальне використання препаратів і медичної апаратури.

Література

1. Барбухатті К.О., Белаш С.А., Якуба І.І., Ким Г.І., Скопец А.А., Думаньян Е.С., Рвачев В.Е., Порханов В.А. Трансплантація серця після довготривалої ЕКМО по поводу фульмінантного міокардита // Вестник трансплантології і штучних органів. — Том XV, № 2-2013. — С. 118-122.
2. Механізм розвитку функціональної мітральної регургітації у хворих із систолічною серцевою недостатністю та роль двошлуночкової електрокардіостимуляції в її корекції / Г.В. Книшов, Б.Б. Кравчук, В.П. Залевський, О.В. Распутняк, В.М. Бешляга, О.М. Трембовецька, В.В. Шаповалова, О.В. Пунщикова // Серцево-судинна хірургія: щорічник наук. праць Асоціації серцево-судинних хірургів України. — К., 2009. — Вип. 17. — С. 200-208.
3. Ресинхронізаційна терапія серцевої недостатності / Б.Б. Кравчук, В.В. Лазоришинець, О.В. Распутняк, К.В. Руденко, В.М. Бешляга, М.М. Дирда, В.В. Шаповалова, О.О. Пунщикова // Український кардіологічний журнал. — 2011. — Дод. 1 : Матеріали XII Національного конгресу кардіологів України (Київ, 21-23 вересня 2011 р.). — С. 146-147.
4. Рябенко Д.В. Выживаемость и оценка риска смерти у больных с различными вариантами дилатационной кардиомиопатии по данным 10-летнего проспективного наблюдения // Український ревматологічний журнал. — 2002. — № 4. — С. 48-51.
5. Хронічна серцева недостатність. Механізми, стандарти діагностики та лікування [Текст] : монографія / Л.Г. Воронков, В.Н. Коваленко, Д.В. Рябенко. — К.: Моріон, 1999. — 127 с. з іл.
6. Электрофизиологические механизмы развития и эффективность кардиоресинхронизационной терапии при застойной сердечной недостаточности / Г.В. Книшов, В.П. Захарова, В.П. Залевский, О.В. Распутняк, Е.А. Настенко, Б.Б. Кравчук, В.М. Бешляга, Л.С. Дзахоева, М.Н. Дырда, Е.А. Чижевская, Е.В. Аксенов // Серцево-судинна хірургія: щорічник наук. праць Асоціації серцево-судинних хірургів України. — К., 2006. — Вип. 14. — С. 101-105.
7. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice — Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Sixth Special Issue. Joseph Schwartz, Jeffrey L. Winters, Anand Padmanabhan, Rasheed A. Balogun, Meghan Delaney, Michael L. Linenberger, Zbigniew M. Szczepiorkowski, Mark E. Williams, Yanyun Wu and Beth H. Shaz. Journal of Clinical Apheresis 28: 145-284 (2013).
8. Maron B.J. Contemporary Definitions and Classification of the Cardiomyopathies: An American Heart Association Scientific Statement From the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention / B.J. Maron, J. A. Towbin, G. Thiene, C. Antzelevitch et al. // Circulation. — 2006. — № 113. — P. 1807-1816.
9. Radovanovic N.D., Petrovic L.V., Mihajlovic B.B., Kovac M.A., Potic Z.R., Zorc M.R. Surgical treatment of heart failure in patients with primary and ischemic dilated cardiomyopathy // Heart Surg. Forum. — 2003. — № 6 (5). — P. 320-7.
10. Reitz B: Heart and heart-lung transplantation, in E Braunwald (ed.). Heart Disease, 5th ed., Philadelphia, Saunders, 1997, p. 515.
11. Tanio J.W., Eisen H.J: Medical aspects of cardiac transplantation. Hosp Pract 28: 61, 1993.
12. Vahanian A., Baumgartner H., Bax J. et al. Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. — 2007. — Vol. 28. — P. 230-268. ■

Клінічні та клініко-генетичні аспекти визначення натрійуретичного пептиду у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю: здобутки та перспективи

В.М. Жебель, Ю.П. Пашкова, О.О. Сакович, В.Г. Сивак

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Хронічна серцева недостатність (ХСН) залишається актуальною медико-соціальною проблемою і є одним з основних чинників смертності внаслідок патології серцево-судинної системи. Середній вік хворих з ХСН в Україні становить близько 60 років, при цьому більшість пацієнтів (86,6%) — особи віком до 70 років [1]. У нашій країні поширеність у популяції клінічно вираженої ХСН II-IV функціонального класу (ФК) за NYHA — близько 2 млн осіб. Річна смертність хворих з тяжкою ХСН перевищує 50% і навіть при легкому її ступені становить понад 50% протягом 5 років. Незважаючи на досягнення сучасної медицини, частота госпіталізації і летальних випадків при ХСН залишається високою, у зв'язку з чим дедалі більшої актуальності набуває пошук специфічних маркерів, які спроможні оцінити серцево-судинний ризик у хворих з ХСН і ефективність проведеного лікування [2].

Оскільки в наш час кардіоваскулярні події чинять серйозний вплив на клінічні наслідки і прогноз у різних популяціях пацієнтів, діагностику гострих станів (лівошлуночкова серцева недостатність, напади ядухи тощо) та ідентифікацію індивідуального ризику із застосуванням біологічних маркерів розглядають як одні з основних компонентів у реалізації стратегії ранньої діагностики та лікування серцево-судинних захворювань (ССЗ) [3]. Нині під біологічним маркером розуміють потенційний параметр, що визначається, розрахунок якого відрізняється високою точністю, надійністю і відтворюваністю, що дозволяє відображати стан здоров'я,

напруженість фізіологічних процесів, величину ризику або факт розвитку захворювання і його стадію (клінічна або доклінічна), а також його прогресування або реверсію [4].

Згідно із практичними рекомендаціями Національної академії клінічної біохімії США із стандартизації біологічних маркерів при серцевій недостатності (США, 2008) [5] для рутинного клінічного використання з діагностичною і прогностичною метою у пацієнтів з ХСН рекомендовано обмежену кількість біологічних маркерів, при цьому на найбільшу увагу заслуговують натрійуретичні пептиди (НУП), тропоніни (Т та І), галектин-3, нейротрансмітери і деякі маркери прозапальної активації [6]. Однак своє відображення в чинних клінічних рекомендаціях Європейського товариства кардіологів (ESC, 2012) з діагностики та лікування гострої і хронічної серцевої недостатності знайшли тільки НУП [7-10].

Система НУП — це група циркулюючих у крові гормонів, що регулюють водно-сольовий гомеостаз та артеріальний тиск і перебувають під пильною увагою дослідників, насамперед через важливу роль НУП у регуляції структурно-функціонального стану серцево-судинної системи, як у фізіологічних умовах, так і при формуванні серцево-судинної патології [11].

У 1988 р. Т. Sudoh, працюючи у складі дослідницької групи Н. Matsuo, представив пептид, подібний до передсердного НУП, що був виділений з головного мозку морських свинок і названий мозковим натрійуретичним пептидом (МНУП) [12]. Основне

місце утворення пептидів — кардіоміоцити передсердь та шлуночків серця [13].

Відомо, що всі НУП синтезуються у вигляді пре-гормонів від спільного попередника, однак продукція кожного з них регулюється власним геном. З точки зору клінічної практики особливу цікавість викликає МНУП, оскільки він, синтезуючись у прямій залежності від об'ємного розширення лівого шлуночка (ЛШ) та тиску його наповнення, є чутливим і специфічним індикатором порушень функції ЛШ [14].

Попередником МНУП є пропептид, який складається зі 108 амінокислотних залишків (а.з.) — про-МНУП, що зберігається в секреторних гранулах кардіоміоцитів ЛШ. В активній формі цей пептид складається з 32 а.з. та має виражену фізіологічну активність, спрямовану на посилення натрійурезу і протидію гемодинамічним ефектам ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. МНУП має спорідненість до рецепторів А-типу, які запускають цАМФ-залежний сигнальний «каскад» що стимулює реалізацію біологічних ефектів гормона. Виведення гормона здійснюється двома незалежними шляхами: ферментна деградація за допомогою нейтральної ендопептидази і С-рецептор-залежний ендцитоз з подальшою лізосомальною деградацією [15].

Умовами для виділення МНУП є перерозтягнення окремих ділянок міокарда, регіонарне та дифузне порушення систолічної і діастолічної функції ЛШ та ішемічні фактори [16]. Крім того, МНУП є досить стабільним у лабораторних умовах: при кімнатній температурі його активність зберігається протягом 24 год, при -20°C — 1 міс, при додаванні апротиніну, що інгібує нейроендопептидазу, за цих же умов — до 280 днів та більше [17].

Згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (ESC, 2012) та Американської колегії кардіології/Американської асоціації серця (АСС/АНА, 2013) існують докази, які свідчать на користь визначення рівня МНУП з метою виключення або підтвердження наявності ХСН у пацієнтів, госпіталізованих у стаціонар зі скаргами на задишку. Пороговий рівень МНУП становить ≥ 100 пг/мл у хворих з гострим початком серцевої недостатності. Для пацієнтів із поступовим початком і стабільним перебігом ХСН пороговий рівень МНУП становить ≥ 35 пг/мл. Нормальна концентрація НУП у нелікованого хворого із задишкою і набряками нижніх кінцівок має високе негативне прогностичне значення та виключає наявність ХСН як можливої причини виникнення симптоматики, що особливо важливо при первинному контакті з пацієнтом [7, 18]. Тому за підозри на

серцеву недостатність як перший діагностичний крок можна розглядати визначення рівня НУП, і у разі виявлення підвищеного їх вмісту в плазмі крові пацієнта необхідно направити на ехокардіографію або будь-яке інше обстеження для оцінки функції серця та верифікації діагнозу ХСН [19].

Клінічне значення МНУП як найбільш специфічного маркера дисфункції міокарда шлуночків вивчалось у понад 1400 наукових дослідженнях. На сьогодні відомо, що рівень МНУП підвищується на ранніх етапах дисфункції ЛШ, прямо корелює з рівнем кінцевого діастолічного тиску в ЛШ, зростає у пацієнтів з гіпертрофією ЛШ, пов'язаний зі ступенем вираження ХСН, дозволяє відрізнити задишку кардіального генезу від задишки внаслідок патології дихальної системи, дає можливість прогнозувати перебіг ХСН. Виявлення дисфункції міокарда на доклінічному етапі, а часто — і у хворих з початковими проявами ХСН є досить складним завданням, оскільки в цих випадках пацієнт має досить неспецифічні скарги [20, 21]. Співробітниками кафедри внутрішньої медицини медичного факультету № 2 ВНМУ ім. М.І. Пирогова здійснено розрахунок порогового рівня МНУП при скринінгових дослідженнях структурно-функціональних порушень у міокарді ЛШ у чоловіків, хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію (АГ), віком від 40 до 60 років, який дорівнює 50 пг/мл; метод із точністю 81,73% дозволяє виявляти осіб з діастолічною дисфункцією за умови збереження у них систолічної функції міокарда [22].

На сьогодні питання щодо механізмів регуляції секреції та деградації МНУП залишається певною мірою відкритим. Доведено, що, окрім збільшення об'єму й тиску в порожнинах серця, на рівень плазмової концентрації МНУП впливають такі фактори, як вік, стать та ожиріння. Встановлено, що рівень пептиду зростає з віком — є вищим у осіб жіночої статі [23]. Середня концентрація пептиду в популяції зростає з кожною декадою життя. Є думка, що це відображає статеву та вікову різницю в масі міокарда і, можливо, зниження ренального кліренсу МНУП з віком. Крім того, з віком зростає жорсткість міокарда, що також призводить до підвищення синтезу НУП [24].

Під час вивчення особливостей продукції МНУП у хворих з ХСН, які страждають на ожиріння, було виявлено, що у таких пацієнтів навіть у межах однієї стадії ХСН концентрація пептиду була нижчою, ніж в осіб із нормальною масою тіла. Автори пов'язують це з тим, що клітини жирової тканини багаті на нейтральну ендопептидазу — фермент, відповідальний за кліренс пептиду, а також з більшою концентрацією в адипоцитах рецепторів НУП типу С,

які забезпечують зв'язування та виведення НУП з організму, що не можна не враховувати при використанні для діагностики існуючих порогових рівнів МНУП у осіб з надлишковою масою тіла [11].

Отже, рівень МНУП – достовірний ранній показник початкових порушень функціонування серцево-судинної системи [25]. Згідно з проведеними нами дослідженнями рівень плазмової концентрації МНУП у практично здорових чоловіків достовірно не відрізнявся від такого у практично здорових жінок постменопаузального віку ($p > 0,05$). У чоловіків середнього віку з есенціальною АГ II стадії та АГ, ускладненою ХСН ІІА стадії II-III ФК за NYHA, рівні плазмової концентрації МНУП – $72,36 \pm 8,75$ пг/мл та $213,08 \pm 14,75$ пг/мл відповідно – є достовірно нижчими, ніж у жінок постменопаузального віку з есенціальною АГ II стадії (МНУП – $154,98 \pm 11,5$ пг/мл) та АГ, ускладненою ХСН ІІА стадії II-III ФК за NYHA (МНУП – $250,41 \pm 12,44$ пг/мл) ($p < 0,05$). У роботі О.Л. Старжинської і співавт. встановлено, що у практично здорових чоловіків рівень МНУП у плазмі крові має тенденцію до зростання з віком та негативно корелює з масою та площею поверхні тіла [26]. О.О. Сакович і співавт. визначили, що у жінок постменопаузального віку з есенціальною АГ різних стадій та ожирінням плазмова концентрація МНУП є достовірно нижчою, ніж у жінок без ожиріння. Було ідентифіковано пороговий рівень МНУП – 116 пг/мл, і його можна застосовувати для допоміжної діагностики ХСН ІІА стадії II-III ФК за NYHA у жінок постменопаузального віку з есенціальною АГ та супутнім ожирінням (чутливість – 95,45%, специфічність – 100%, безпомилковість – 97,64%, хибнонегативний результат – 4,55%, хибнопозитивний результат – 0%) [27].

Відкритим лишається питання впливу генетичного чинника на регуляцію рівня МНУП [11]. На сьогодні активно вивчаються як загальні поліморфізми, так і гаплотип структури основних генів системи НУП [28].

Ген МНУП входить до групи генотипів, виділених із генерального генома людини, що впливають на регуляцію рівня артеріального тиску. Ген МНУП

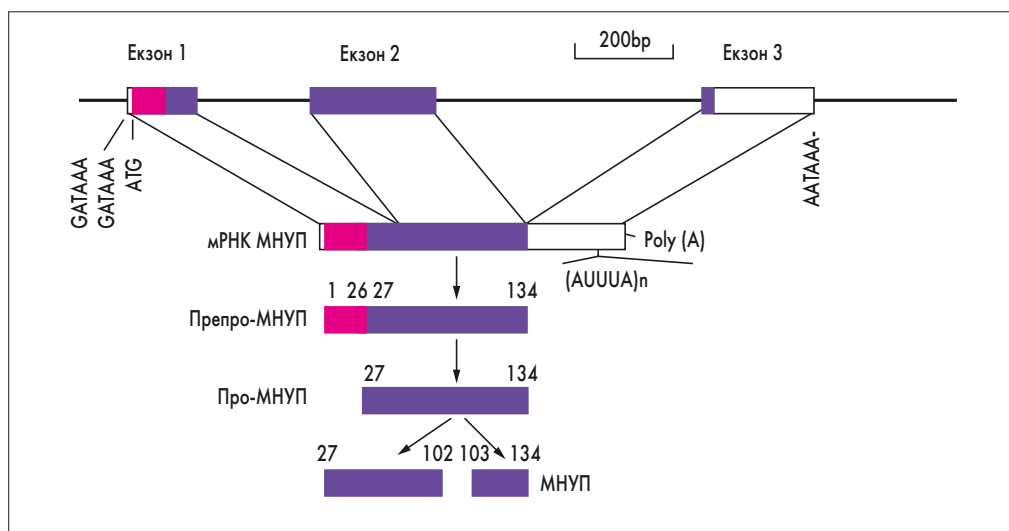


Рис. Структура гена і процесинг МНУП (адаптовано з Toshio Nishikimi, 2011)

людини розташований на першій хромосомі, складається з трьох екзонів і двох інтронів. Характерною особливістю мРНК МНУП є наявність на 3' кінці не транльованої ділянки, що складається з повторів AUUUAA. Ця ділянка надає молекулі РНК нестабільність, збільшуючи тим самим швидкість її обміну, що призводить до імпульсного характеру синтезу МНУП [29] (рис.).

Хоча визначено та вивчено найбільш фізіологічно значущий поліморфізм гена МНУП – заміна тиміна на цитозин у 381 положенні (Т-381С), також відомий як SNP rs198389, – дані про асоціацію поліморфізму гена МНУП із розвитком ССЗ на сьогодні є обмеженими, а щодо української популяції їх взагалі не отримано [29]. Тобто актуальним залишається питання щодо можливого впливу поліморфних варіантів гена МНУП (поліморфний локус Т-381С) на рівень пептиду в плазмі крові, а також на ризик розвитку і характер перебігу ХСН.

У нещодавно виконаному дослідженні з вивчення поліморфізму гена МНУП у хворих з ХСН на тлі ішемічної хвороби серця (ІХС) серед пацієнтів різної статі [30] було отримано цікаві з діагностичної точки зору результати. У практично здорових осіб – жителів Росії, носіїв генотипу С381С – рівень N-кінцевого попередника МНУП у плазмі крові був достовірно вищим, ніж у носіїв генотипу Т381Т гена МНУП. Носійство алеля Т і генотипу Т381Т поліморфного локуса (Т-381С) гена МНУП асоціювалося з високим ризиком розвитку та несприятливим перебігом ХСН у пацієнтів з ІХС. При цьому алель С і генотип С381С переважали у групі пацієнтів зі сприятливим перебігом ХСН [30].

Y. Takeishi і співавт. (2007) встановили, що у представників японської популяції чоловічої та жіночої статі з наявністю ХСН — носіїв генотипу С381С поліморфного локусу (Т-381С) гена МНУП — реєстрували достовірно вищий рівень пептиду в плазмі крові порівняно з носіями генотипу Т381Т. У осіб з генотипом Т381С рівень експресії МНУП мав проміжний характер. Отже, у цьому дослідженні для носіїв алеля С є характерним найбільш високий плазматичний рівень МНУП [31].

Виявлено асоціацію між SNP rs198389 поліморфізмом (Т-381С) у промоторі гена МНУП і ступенем вираження стенозування ниркових артерій у пацієнтів — жителів Польщі з атеросклеротичною реноваскулярною гіпертензією. Встановлено, що носії генотипу С381С гена МНУП мають підвищений ризик розвитку атеросклерозу в ниркових артеріях [32]. Водночас результати дослідження, проведеного серед американської популяції в осіб чоловічої і жіночої статі, свідчать про наявність значущого зв'язку поліморфізму Т-381С гена МНУП з есенціальною гіпертензією та коронарнопатією. Виявлено, що при успадкуванні генотипу С381С реєструють достовірно вищий плазматичний рівень МНУП порівняно з носіями генотипу Т381Т [33].

Існують дані, що генотипи МНУП із наявністю алеля С — Т381С та С381С — асоціюються з достовірно більшою концентрацією МНУП у плазмі у хворих з есенціальною гіпертензією різної статі [34]. Не менш цікавими є результати дослідження, проведеного А. Meirhaeghe (2007) та R. Pfister (2011), які проаналізували зв'язок між рівнями плазматичної концентрації МНУП і, відповідно, Т-381С поліморфізмом гена МНУП та ризиком розвитку цукрового діабету 2 типу. Згідно з отриманими даними в осіб різної статі, що увійшли у групу дослідження з генотипом С381С, визначалися нижчі концентрації рівня цукру в плазмі крові, що у свою чергу асоціювалося з низьким ризиком розвитку цукрового діабету 2 типу. У носіїв алеля С визначалися більш високі концентрації МНУП у крові порівняно з носіями алеля Т [35, 36].

Нами досліджено частоту розподілу генотипів та алелів гена МНУП у практично здорових чоловіків (n=79) та в осіб чоловічої статі з есенціальною АГ, ускладненою ХСН ІІА стадії ІІ-ІІІ ФК за NYHA (n=50), жителів Подільського регіону України, віком 40-60 років. У представників групи контролю частота генотипу Т381С переважає над частотою С381С та Т381Т, а частота носійства алеля С виявилася вищою порівняно з носійством алеля Т. У групі хворих з ЕГ, ускладненою ХСН ІІА стадії ІІ-ІІІ ФК

за NYHA, генотипи Т381Т та Т381С гена МНУП виявлялися з однаковою частотою. Здійснений аналіз показав, що у чоловіків середнього віку — жителів Подільського регіону України, хворих на есенціальну АГ, носійство генотипу Т381Т та алеля Т асоціюється з розвитком ХСН.

Також звертає на себе увагу факт реєстрації нижчого рівня МНУП у плазмі крові чоловіків — носіїв генотипу Т381Т, як у практично здорових, так і у хворих на есенціальну АГ. Так, у практично здорових осіб чоловічої статі — носіїв генотипу Т381Т рівень МНУП становив $15,95 \pm 0,69$ пг/мл, у пацієнтів з АГ, ускладненою ХСН ІІА стадії ІІ-ІІІ ФК за NYHA, плазматична концентрація МНУП дорівнювала $156,0 \pm 6,99$ пг/мл. Алель С гена МНУП асоціювався з вищим рівнем пептиду в плазмі крові як у практично здорових чоловіків (МНУП $24,41 \pm 0,48$ пг/мл), так і у хворих з АГ, ускладненою ХСН ІІА стадії ІІ-ІІІ ФК за NYHA (МНУП $207,50 \pm 5,7$ пг/мл).

Можна висловити припущення, що носійство генотипу Т381Т гена МНУП та, відповідно, низька плазматична концентрація мозкового НУП є одними із патогенетичних факторів розвитку ХСН. Іншим аспектом є потенційна можливість помилки в діагностуванні СН при носійстві зазначеного генотипу, адже, як згадувалося вище, за наявності генотипу Т381Т гена МНУП реєструють вірогідно нижчий рівень циркулюючого мозкового НУП у плазмі крові. Доцільним є проведення відповідних подальших досліджень у пацієнтів з ХСН різного ступеня тяжкості серед жителів інших регіонів України.

Література

1. Воронков Л.Г. Пациент из ХСН в Украине: анализ данных популяции пациентов, обследованных в рамках первого национального зрелого исследования UNIVERS / Л.Г. Воронков // Серцева недостатність. — 2012. — № 1 (1). — С. 8-13.
2. Воронков Л.Г. Шлях пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю: якомога довший, якомога комфортніший / Л.Г. Воронков // Серцева недостатність. — 2014. — № 1. — С. 7-10.
3. Березин А.Е. Биологические маркеры при хронической сердечной недостаточности: ожидания, реальность, перспективы / А.Е. Березин // Серцева недостатність. — 2013. — № 1. — С. 5-15.
4. Manolio T. Novel risk markers and clinical practice / T. Manolio // N. Engl. J. Med. — 2003. — Vol. 349. — P. 1587-1589.
5. Tang W.H. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: utilization of cardiac biomarker testing in heart failure / W.H. Tang, G.S. Francis, D.A. Morrow [et al.] // Clinical Biochemistry. — 2008. — Vol. 41 (4-5). — P. 210-221.
6. Chowdhury P. The appropriate use of biomarkers in heart failure / P. Chowdhury, R. Choudhary, A. Maisel // Medical Clinics of North America. — 2012. — Vol. 96 (5). — P. 901-913.
7. McMurray J.J.V. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 / J.J.V. McMurray, S. Adamopoulos, S.D. Anker [et al.] // European Heart Journal. — 2012. — Vol. 33 (14). — P. 1787-1847.
8. Malcom J. Canadian Cardiovascular Society Consensus Conference guidelines on heart failure — 2008 update: best practices for the transition of care of heart failure patients, and the recognition, investigation and treatment of cardiomyopathies / J. Malcom, O. Arnold, J.G. Howlett [et al.] // Canadian Journal of Cardiology. — 2008. — Vol. 24 (1). — P. 21-40.

9. Bishu K. Biomarkers in acutely decompensated heartfailure with preserved or reduced ejection fraction / K. Bishu, A. Deswal, H.H. Chen [et al.] // *American Heart Journal*. – 2012. – Vol. 164 (5). – P. 763-770.
10. Hammerer-Lercher A. Do laboratories follow heart failure recommendation and guidelines and did we improve? The CARDiac Marker Guideline Uptake in Europe (CARMAGUE) / A. Hammerer-Lercher, P. Collinson, M.P. Dieijen-Visser [et al.] // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. – 2013. – Vol. 51 (6). – P. 1301-1306.
11. Бесара Є.М. Визначення вмісту натрійуретичних пептидів в плазмі крові як діагностичний та прогностичний маркер при серцевій недостатності / Є.М. Бесара // *Серцева недостатність*. – 2009. – № 1. – С. 12-17.
12. Sudoh T. C-type natriuretic peptide: a new member of natriuretic peptide family identified in porcine brain / T. Sudoh, K. Kangawa, N. Minamino [et al.] // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. – 1990. – Vol. 168. – P. 863-870.
13. Zakeri R. Natriuretic Peptide: A New Heart Failure Biomarker / R. Zakeri, S.J. Sangaralingham, S.M. Sandberg [et al.] // *JACC Heart Failure*. – 2013. – Vol. 1 (2). – P. 1-15.
14. Li N. Does NT-proBNP remain a sensitive biomarker for chronic heart failure after administration of a beta-blocker? / N. Li, Y. Li, F. Wang [et al.] // *Clinical Cardiology*. – 2007. – Vol. 30 (9). – P. 469-74.
15. Minai K. The Plasma B-Type Natriuretic Peptide Levels Are Low in Males with Stable Ischemic Heart Disease (IHD) Compared to Those Observed in Patients with Non-IHD: A Retrospective Study / K. Minai, T. Ogawa, M. Kawai [et al.] // *PLoS Medicine*. – 2014. – Vol. 9 (10). – P. 1-10.
16. Roberts E. The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting / E. Roberts, A.J. Ludman, K. Dworzynski [et al.] // *BMJ*. – 2015. – Vol. 350. – P. 1-16.
17. Motiwal S.R. The role of natriuretic peptides as biomarkers for guiding the management of chronic heart failure / S.R. Motiwal, J.L.Jr. Januzzi // *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. – 2013. – Vol. 93 (1). – P. 57-67.
18. Chairperson G.M. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension / G.M. Chairperson, R.F. Chairperson, K. Narkiewicz [et al.] // *Journal of Hypertension*. – 2013. – Vol. 31 (7). – P. 1281-1357.
19. Nicholls M.G. Disease monitoring of patients with chronic heart failure / M.G. Nicholls, A.M. Richards // *Heart*. – 2007. – Vol. 93 (4). – P. 519-523.
20. Nair N. Circulating miRNA as novel markers for diastolic dysfunction / N. Nair, S. Kumar, E. Gongora [et al.] // *Molecular and Cellular Biochemistry*. – 2013. – Vol. 376 (1-2). – P. 33-40.
21. Lin Q. Copeptin in the assessment of acute lung injury and cardiogenic pulmonary edema / Q. Lin, F. Fu, H. Chen [et al.] // *Respiratory Medicine*. – 2012. – Vol. 106 (9). – P. 1268-1277.
22. Старжинська О.Л. Генотип рецептора до ангіотензину II 1-го типу як фактор впливу на структуру та функцію міокарда у хворих на гіпертонічну хворобу різної важкості / О.Л. Старжинська, В.М. Жебель, Ю.О. Гефлер [та ін.] // *Артеріальна гіпертензія*. – 2009. – № 1(3). – С. 24-29.
23. Koch A. Normal values of B-type natriuretic peptide in infants, children, and adolescents / A. Koch, H. Singer // *Heart*. – 2003. – Vol. 89. – P. 875-878.
24. Tidy C. Brain Natriuretic Peptide / C. Tidy // *Patients*. – 2015. – Vol. 23. – P. 1-4.
25. Horwich T.B. B-Type Natriuretic Peptide Levels in Obese Patients With Advanced Heart Failure / T.B. Horwich, M.A. G.C. Hamilton, Fonarow // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2006. – Vol. 47 (1,3). – P. 85-90.
26. Старжинська О.Л. Об'єктивізація маркерів важкості хронічної серцевої недостатності – актуальна проблема сучасної експертної діагностики / О.Л. Старжинська, В.М. Жебель, О.Л. Бланар // *Сімейна медицина*. – 2009. – № 4. – С. 39-43.
27. Сакович О.О. Плазмові концентрації натрійуретичних пептидів та ендотеліну-1 у жінок післяменопаузального віку при різному перебігу гіпертонічної хвороби / О.О. Сакович, В.М. Жебель // *Сімейна медицина*. – 2011. – № 4. – С. 108-113.
28. Lanfear D.E. Genetic variation in the natriuretic peptide system and heart failure / D.E. Lanfear // *Heart Failure Reviews*. – 2010. – Vol. 15 (3). – P. 219-228.
29. Nishikimi T. Current biochemistry, molecular biology, and clinical relevance of natriuretic peptides / T. Nishikimi, K. Kuwahara, K. Nakao // *Journal of Cardiology*. – 2011. – Vol. 57. – P. 131-140.
30. Березикова Е.Н. Полиморфизм гена мозгового натрийуретического пептида у больных с хронической сердечной недостаточностью / Е.Н. Березикова, С.Д. Маянская, Л.А. Гараева [и др.] // *Казанский медицинский журнал*. – 2013. – № 4. – С. 433-438.
31. Takeishi Y. Linkage disequilibrium analyses of natriuretic peptide precursor B locus reveal risk haplotype conferring high plasma BNP levels / Y. Takeishi, S. Toriyama, N. Takabatake [et al.] // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. – 2007. – Vol. 362. – P. 480-484.
32. Poreba R. SNP rs198389 (T 381 C) polymorphism in the B type natriuretic peptide gene promoter in patients with atherosclerotic renovascular hypertension / R. Poreba, K. Poczek, P. Gac // *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*. – 2009. – Vol. 119 (4). – P. 219-224.
33. Lanfear D.E. Genetic variation in the B-type natriuretic peptide pathway affects BNP levels / D.E. Lanfear, J.M. Stolker, S. Marsh [et al.] // *Cardiovascular Drugs and Therapy*. – 2007. – Vol. 21. – P. 55-62.
34. Costello-Boerrigter L.C. The Effect of the Brain-Type Natriuretic Peptide Single-Nucleotide Polymorphism rs198389 on Test Characteristics of Common Assays / L.C. Costello-Boerrigter, G. Boerrigter, S. Ameenuddin [et al.] // *Mayo Clinic Proceedings*. – 2011. – Vol. 86 (3). – P. 210-218.
35. Meirhaeghe A. Association between the T-381C polymorphism of the brain natriuretic peptide gene and risk of type 2 diabetes in human populations / A. Meirhaeghe, M.S. Sandhu, M.I. Carthy // *Human Molecular Genetics*. – 2007. – Vol. 16 (11). – P. 1343-1350.
36. Pfister R. Mendelian Randomization Study of B-Type Natriuretic Peptide and Type 2 Diabetes: Evidence of Causal Association from Population Studies / R. Pfister, S. Sharp, R. Luben [et al.] // *PLoS Medicine*. – 2011. – Vol. 8 (10). – P. 1-11. ■

Психоемоциональные изменения у пациентов с возвратной (послеоперационной) стенокардией, протекающей на фоне хронической сердечной недостаточности

С.А. Мацкевич, Е.С. Атрощенко, О.А. Барбук

Республиканский научно-практический центр «Кардиология», г. Минск, Республика Беларусь

После операции аортокоронарного шунтирования (АКШ) у части пациентов на фоне улучшения гемодинамики и повышения толерантности к физической нагрузке сохраняются нарушения психологического статуса. Тревно-депрессивные нарушения существенно влияют на состояние больных. Вероятно, поэтому психические расстройства в кардиохирургии приобретают статус одного из факторов, первостепенно значимых для качества послеоперационной клинической и социальной реабилитации пациентов, прогнозирования выживаемости. Начиная с 1990-х годов психические нарушения (наряду с кардиологическими и другими соматическими показателями) рассматриваются как облигатная составляющая клинико-статистических моделей исходов кардиохирургических вмешательств [1-4]. Частота психических нарушений в послеоперационном периоде АКШ оценивается в 13-64%, причем примерно в половине случаев психические расстройства персистируют в течение 6-12 мес после операции [5-7].

В соответствии с накопленными на сегодня данными психические расстройства и в первую очередь тревожные и депрессивные переживания рассматриваются как значимые и независимые прогностические факторы неблагоприятного клинического и социального прогноза в отдаленном послеоперационном периоде. Первые клинические указания на подобные соотношения между психической и соматической патологией были опубликованы в 1960-х годах [8, 9] и в дальнейшем получили подтверждение во многих исследованиях [10-12].

По данным некоторых авторов [13, 14], депрессивные и тревожные переживания могут способствовать развитию кардиоваскулярной патологии посредством тех же патофизиологических механизмов, которые связаны с общепризнанными факторами риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний (курение, несоблюдение диеты, адинамичный образ жизни, низкая комплаентность в отношении терапии). В ряду таких механизмов рассматриваются изменения перфузии миокарда и автономной регуляции сердца [14], повышение уровня тромбогенеза [15], активизация гипоталамо-питуитарно-адреналовой системы [16] и воспалительных процессов [17].

Психовегетативные нарушения значительно отягощают клиническое течение ишемической болезни сердца (ИБС), влияют на прогноз заболевания. Пациенты с ИБС и депрессией чаще жалуются на приступы стенокардии, ограничение физической активности, имеют низкий функциональный статус, более низкое качество жизни. Депрессивная и тревожно-депрессивная симптоматика отрицательно влияет и на приверженность пациентов к рекомендованной кардиологом медикаментозной терапии [18-20]. В то же время неизбежные трудности послеоперационного периода, особенно при наличии любых осложнений, порождают беспокойство относительно состояния здоровья и способствуют усилению депрессивных и тревожно-депрессивных расстройств. Согласно данным некоторых исследователей формирование депрессивных симптомов как в пред-, так и в послеоперационном периоде

АКШ связано с достоверным повышением частоты повторных госпитализаций по поводу обострений сердечно-сосудистой патологии в течение первых 3 лет после вмешательства [12, 21].

В послеоперационном периоде АКШ депрессия приводит к нарастанию субъективной тяжести кардиалгий и нарушений сердечного ритма [13], снижению физической активности [22], усугубляет когнитивный дефицит [23]. В частности, приводятся наблюдения парадоксальной обратной динамики болевых ощущений, нормализации сердечного ритма и переносимости нагрузок по мере редукции депрессивной симптоматики после АКШ у пациентов с объективными признаками окклюзии шунтов [24]. Считается, что депрессивные переживания в предоперационном периоде АКШ связаны со статистически достоверным повышением риска смерти после кардиохирургического вмешательства [25, 26]. Несомненный интерес представляет тот факт, что за период от 4 до 38 мес после АКШ среди пациентов с предоперационной депрессией уровень смертности достигает 12,5%, тогда как при равных демографических показателях, кардиологическом риске осложнений, характеристиках оперативного вмешательства и причинах смерти после АКШ при отсутствии депрессии этот показатель составляет 2,2% [25]. Существует также мнение, что уровень смертности (в связи с сердечно-сосудистой патологией) через 2 года после АКШ в группах пациентов с депрессией и без таковой в предоперационном периоде составил 16 и 1,6% соответственно [26]. С. Saug и соавт. (2001) в ходе исследования с участием 416 пациентов, перенесших АКШ, выявили высокую корреляцию между развитием депрессивной симптоматики в послеоперационном периоде АКШ и возобновлением кардиальных расстройств в течение первых 6 мес после кардиохирургического вмешательства [12]. Выраженность депрессивных состояний, по мнению большинства авторов, варьирует от легкой (включая субклинический уровень) до тяжелой степени, нередко обнаруживаются тенденции к длительному, хроническому течению [12, 27].

Тревожные переживания также оцениваются как серьезный фактор ухудшения клинического прогноза ИБС в целом и после АКШ в частности, и доказательств подобной связи считаются не менее убедительными, чем в отношении депрессивных переживаний [28, 29].

Заслуживает внимания также негативное влияние тревожно-депрессивных переживаний на качество жизни пациентов после операции АКШ. Несмотря на объективное улучшение клинического состояния у большинства больных после АКШ, качество

жизни и показатели трудоспособности ухудшаются. В частности, по данным некоторых авторов, значительное улучшение соматического состояния после АКШ отмечается в среднем у 82-83% пациентов, тогда как к профессиональной деятельности без снижения предоперационного уровня квалификации и трудоспособности возвращаются чуть более половины [6, 30].

Как свидетельствуют результаты исследований, при нормализации психологического состояния происходит улучшение соматического статуса пациентов. Поэтому очевидна необходимость оценки психологического состояния больных, перенесших операцию на сердце, как в раннем, так и в отдаленном периоде после вмешательства. В связи с вышеизложенным представляется интересным и актуальным проведение исследований в данном направлении.

Цель исследования: оценка состояния психоэмоциональных нарушений у пациентов с возвратной (послеоперационной) стенокардией в отдаленном периоде после операции коронарного шунтирования.

Материал и методы

Обследовано 100 пациентов с возвратной (послеоперационной) стенокардией II и III функционального класса, осложненной хронической сердечной недостаточностью (ХСН) II и III функционального класса, в возрасте от 45 до 65 лет (средний возраст $58,1 \pm 6,13$ года), среди них 80 мужчин (80%) и 20 (20%) женщин. Инфаркт миокарда в анамнезе отмечен у 79 больных (79%). Время, прошедшее после операции коронарного шунтирования, в среднем составило $18,8 \pm 4,11$ мес, симптомы стенокардии возникли в среднем спустя $9,58 \pm 3,03$ мес после оперативного вмешательства. Среднее количество госпитализаций после операции составило $1,49 \pm 0,48$. Группу инвалидности имели 82 пациента (82%). Всем больным проводились общеклинические исследования. Медикаментозное лечение представлено стандартной антиангинальной терапией в сочетании с приемом ацетилсалициловой кислоты и статинов. Все исследования выполнялись после получения информированного согласия пациентов.

Оценка уровня клинической депрессии проводилась с помощью шкалы депрессии А. Бека (Beck Depression Inventory-BDI), которая предназначена для определения тяжести депрессивной симптоматики. Общий результат 0-9 баллов свидетельствовал об отсутствии депрессивных симптомов, результат 10-19 баллов оценивался как легкая депрессия (субдепрессия) и умеренная депрессия, более 19 баллов — клинически значимая депрессия. Оценка

уровня ситуативной и личностной тревожности осуществлялась с помощью теста, разработанного Ч. Спилбергером и Л. Ханиным; этот тест позволяет выявить уровень тревожности у пациента на момент проведения исследования и тревожность как личностную черту. Уровень тревожности менее 30 баллов оценивался как низкий, 31-44 балла — умеренный, 45 и более баллов — высокий. С помощью личностного опросника Бехтеревского института (ЛОБИ) оценивали тип отношения к самой болезни и ее лечению, к медперсоналу, к родным и близким, окружающим, работе, одиночеству и будущему, а также к своим витальным функциям (самочувствие, настроение, сон, аппетит).

У всех пациентов изучалось качество жизни, определяемое в баллах с использованием Сиэтлского опросника по стенокардии. Все исследования проводились амбулаторно на базе РНПЦ «Кардиология».

Статистический анализ выполнен с применением общепринятых методов математической статистики с помощью статистического пакета программ STATSOFT STATISTICA 6.0 for Windows (USA), MS EXCEL XP. Результаты представлены в виде среднего арифметического (M) и среднего квадратичного отклонения (SD). Для сравнения количественных показателей двух независимых групп при нормальном распределении признака применяли критерий Стьюдента (t). Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Для выявления силы и направления связей между исследуемыми переменными использовался корреляционный анализ с расчетом параметрического коэффициента корреляции Пирсона.

Результаты и обсуждение

Данные, полученные с помощью шкалы депрессии Бека, демонстрируют, что 65% пациентов имеют показатели ниже 10 баллов (средний балл $4,8 \pm 2,7$), что свидетельствует об отсутствии депрессии у этих больных. Однако 26% пациентов имеют показатель от 10 до 19 баллов (средний балл $14,1 \pm 3,7$), что не превышает нормальные значения, однако вызывает опасение в отношении перспективы развития депрессии. У 9% больных выявлены признаки клинически выраженной депрессии с баллом более 20 (средний балл $27,4 \pm 5,8$), что свидетельствует о необходимости коррекции проводимого лечения. В результате корреляционного анализа выявлены положительные взаимосвязи между качеством жизни и уровнем депрессии ($r = 0,51$, $p < 0,001$). Качество жизни у пациентов с сопутствующей депрессией в 1,5 раза хуже, чем у лиц с нормальным психоэмоциональным статусом.

Результаты использования шкалы определения тревожности Спилбергера-Ханина показали, что уровень ситуативной тревожности у пациентов значительно ниже, чем уровень личностной тревожности. Так, низкий уровень ситуативной тревожности отмечен у 9% больных (средний балл $29,3 \pm 3,7$), низкий уровень личностной тревожности не был зафиксирован ни у одного из обследованных пациентов. Средний уровень выраженности ситуативной тревожности наблюдался у 69% больных (средний балл $40,4 \pm 3,2$), а личностной тревожности — у 50% (средний балл $40,8 \pm 5,4$). Высокий уровень ситуативной тревожности был выявлен у 22% пациентов (средний балл $53,6 \pm 8,0$), личностной тревожности — у 50% (средний балл $53,8 \pm 8,1$). Обнаружены корреляционные взаимосвязи между качеством жизни и уровнем ситуативной тревожности ($r = 0,46$, $p < 0,001$), а также между качеством жизни и уровнем личностной тревожности ($r = 0,59$, $p < 0,001$). Качество жизни у пациентов с сопутствующим высоким уровнем личностной тревожности в 1,6 раза хуже, чем у лиц с нормальным психоэмоциональным статусом.

Оптимальным является такой уровень тревожности, который сопоставим с объективными условиями, ее вызвавшими, и который достаточен для мобилизации сил на преодоление возникающих препятствий. Равнодушие к трудностям и безответственное отношение к поставленным целям при полном отсутствии ситуативной тревожности снижает эффективность деятельности и не позволяет достичь наилучших результатов. Однако и повышенная ситуативная тревожность, при которой возбуждение и беспокойство значительно превышают уровень возможных затруднений, снижает результативность деятельности. Таким образом, повышенная ситуативная тревожность имеет дезадаптивный характер. Высокий уровень личностной тревожности требует помощи специалистов и длительной психотерапии, поскольку соматические проявления тревожности (учащенное сердцебиение и пульс, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, нарушения дыхания) могут вызвать развитие различных заболеваний или усугубить течение уже существующих.

Согласно данным, полученным с помощью опросника ЛОБИ, наиболее часто встречающимся у обследованных пациентов типом отношения к болезни является неврастенический (18,2%). Для таких пациентов характерно поведение по типу «раздражительной слабости»: вспышки раздражения, особенно при болях, неприятных ощущениях, неудачах лечения, неблагоприятных данных обследования, а также непереносимость болевых ощущений,

в последующем — раскаяние за беспокойство и несдержанность.

Для пациентов с сенситивным типом (17%) была характерна чрезмерная озабоченность возможным неблагоприятным впечатлением, которое могут произвести на окружающих сведения о заболевании, боязнь стать обузой для близких. При гармоничном типе (17%) пациенты трезво оценивали свое состояние без склонности преувеличивать его тяжесть и без оснований видеть все в мрачном свете, но и без недооценки тяжести болезни, стремились во всем активно содействовать успеху лечения, не желали обременять других тяготами ухода за собой. Эйфорический (15,9%) тип проявлялся необоснованно повышенным настроением, легкомысленным отношением к болезни и лечению, эти пациенты не всегда выполняли рекомендации врача. Пациенты с эргопатическим типом отношения к болезни (12,5%) хотели во что бы то ни стало продолжать работать, старались лечиться и подвергаться обследованию так, чтобы это оставляло возможность для продолжения профессиональной деятельности, большинство из них не имели группу инвалидности. С меньшей частотой встречались тревожный (10,2%), паранойальный (10,2%), обсессивно-фобический (8,6%), ипохондрический (8%) типы. С небольшой частотой (4,5%) отмечались эгоцентрический и анозогнозический типы, а также апатический (5,7%).

Заключение. Согласно результатам проведенного исследования даже в отдаленном периоде после проведенной операции АКШ у пациентов с ХСН сохраняются признаки психоэмоциональной нестабильности, качество жизни больных значительно ухудшается при наличии тревоги или депрессии.

Таким образом, выявленные изменения свидетельствуют о необходимости коррекции психоэмоциональных нарушений в комплексном лечении большинства пациентов с возвратной (послеоперационной) стенокардией, протекающей на фоне ХСН II-III функционального класса, с целью улучшения клинического состояния и повышения качества жизни этих больных, на что и было направлено кардиохирургическое вмешательство.

Литература

1. Замотаев Ю.Н. Клинические и психодинамические аспекты реабилитации больных после АКШ. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2000.
2. Сологуб К.Н. Особенности психологического статуса и его коррекция у больных с постинфарктным ремоделированием ЛЖ. Автореф. дис. ... канд. мед. наук, 2001.
3. Gundle M.J., Reeves B.R., Tate S. et al. Psychosocial outcome after coronary artery surgery // *Am. J. Psychiatry*. — 1980. — Vol. 137 (12). — P. 1591-1594.
4. Higgins T.L., Estafanous F.G., Loop F.D. et al. Stratification of morbidity and mortality outcome by preoperative risk factors in coronary artery bypass patients: a clinical severity score // *J. Am. Assoc. Med.* — 1992. — Vol. 267. — P. 2344-2348.

5. Mollera J.T., Cluitmans P.N., Rasmussen L.S. et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly: ISPOCD1 study // *Lancet*. — 1998. — Vol. 351. — P. 857-861.
6. Самушия М.А., Вечеринина К.О. Патохарактерологические нарушения в отдаленном послеоперационном периоде аортокоронарного шунтирования (клиника и терапия) // *Психиатрия и психофармакотерапия*. — 2005. — Т. 7, № 4. — С. 14-18.
7. Иванов С.В. Психические расстройства, связанные с хирургическими вмешательствами на открытом сердце // *Психиатрия и психофармакотерапия*. — 2005. — Т. 7, № 3. — С. 4-8.
8. Blachly P., Blachly B. Vocational and emotional status of 263 patients after heart surgery // *Circulation*. — 1968. — Vol. 38. — P. 524-532.
9. Kimball C.P. Psychological responses to the experience of open heart surgery // *Amer. J. Psychiat.* — 1969. — Vol. 126 (3). — P. 348-359.
10. Cohen F., Lazarus R. Active coping processes, coping dispositions and recovery from surgery // *Psychosom. Med.* — 1993. — Vol. 35. — P. 375-389.
11. Baker R.A., Andrew M.J., Schrader G., Knight J.L. Preoperative depression and mortality in coronary artery bypass surgery: Preliminary findings // *Austral. New. Zealand. J. Surgery*. — 2001. — Vol. 71 (3). — P. 139-142.
12. Saur C.D., Granger B.B., Muhlbaier L.H. Depressive symptoms and outcome of coronary artery bypass grafting // *Am. J. Crit. Care*. — 2001. — Vol. 10. — P. 4-10.
13. Ziegelstein R.C. Depression after myocardial infarction // *Cardiol. Rev.* — 2001. — Vol. 9 (1). — P. 45-51.
14. Carney R.M., Blumenthal J.A., Stein P.K. et al. Depression, heart rate variability and acute myocardial infarction // *Circulation*. — 2001. — Vol. 104. — P. 2024-2028.
15. Musselman D.L., Tomer A., Manatunga A.K. Exaggerated platelet reactivity in major depression // *Am. J. Psych.* — 1996. — Vol. 153. — P. 1313-1317.
16. Troxler R.G., Sprague E.A., Albannese R.A. et al. The association of elevated plasma cortisol and early atherosclerosis as demonstrated by coronary angiography // *Atherosclerosis*. — 1977. — Vol. 26. — P. 151-162.
17. Musselman D.L., Evans D.L., Nemeroff C.B. The relationship of depression to cardiovascular disease // *Arch. Gen. Psych.* — 1998. — Vol. 55. — P. 580-592.
18. Katona C., Livingston G. Comorbid depression in older people. (Lundbeck, Dep-Relief(tm) — Relieve Depression through Education). — Martin Dunitz Ltd. — London, 1997. — P. 81.
19. Kawachi I., Sparrow D., Vokonas P.S. et al. Decreased heart rate variability in men with phobic anxiety (data from the normative aging study) // *Am. J. Cardiol.* — 1995. — № 75. — P. 882-885.
20. Buselli F.F., Stuart E.M. Influence of psychosocial factors and biopsychosocial interaction on outcomes after myocardial infarction // *J. Cardiovasc. Nurs.* — 1999. — № 13. — P. 60-72.
21. Perski A., Feleke E., Anderson G. Emotional distress before coronary bypass grafting limits the benefits of surgery // *Am. Heart. J.* — 1998. — Vol. 136. — P. 510-517.
22. Jenkins C.D., Jono R.T., Stanton B.A. Predicting completeness of symptom relief after major heart surgery // *Behav. Med.* — 1996. — Vol. 22 (2). — P. 45-57.
23. Andrew M.J., Baker R.A., Kneebone A.C., Knight J.L. Mood state as a predictor of neuropsychological deficits following cardiac surgery // *J. Psychosom. Res.* — 2000. — Vol. 48 (6). — P. 537-546.
24. Sotaniemi K.A. Long-term neurologic outcome after cardiac operation // *Ann. Thorac. Surg.* — 1995. — Vol. 59 (15). — P. 1336-1339.
25. Baker R.A., Andrew M.J., Schrader G., Knight J.L. Preoperative depression and mortality in coronary artery bypass surgery: Preliminary findings // *Austral. New. Zealand. J. Surgery*. — 2001. — Vol. 71 (3). — P. 139-142.
26. Burg M.M., Benedetto C.M., Rosenberg R., Soufer R. Presurgical depression predicts medical morbidity 6-months after coronary artery bypass graft (CABG) surgery // *Psychosom. Med.* — 2003. — Vol. 65 (1). — P. 111-118.
27. Зайцев В.П., Храмлишвили В.В., Николаева Л.Ф. Влияние некоторых соматических факторов на психическое состояние больных, перенесших острый инфаркт миокарда // *Кардиология*. — 1983. — Vol. 23 (1). — P. 86-89.
28. Kawachi I., Sparrow D., Vokonas P.S., Weiss S.T. Symptoms of anxiety and risk of coronary heart disease: the normative aging study // *Circulation*. — 1994. — Vol. 90. — P. 2225-2229.
29. Pignay-Demaria V., Lesperance F., Demaria R.G. et al. Depression and Anxiety and Outcomes of Coronary Artery Bypass Surgery // *Ann. Thorac. Surg.* — 2003. — Vol. 75. — P. 314-321.
30. Иванов С.В., Сыркин Л.А., Самушия М.А. Расстройства личности в послеоперационном периоде аортокоронарного шунтирования // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. — 2004. — № 12. — С. 12-16. ■

Зимова зустріч фахівців з наукових досліджень щодо серцевої недостатності

20–23 січня 2016 року у м. Ле-Дьяблере (Швейцарія) відбулася традиційна зимова зустріч фахівців у галузі наукових досліджень щодо серцевої недостатності (СН). Із привітальним словом виступив президент Європейської асоціації серцевої недостатності (HFA) **G. Filipatos**.

Перша сесія конференції була присвячена дослідженням шаперонів та регулюючих білків кардіоміоцитів. Шаперони – білки, що забезпечують нековалентне згортання/розгортання та збірку/розбірку інших макромолекулярних структур без взаємодії з ними. Шаперони запобігають денатурації білків і відновлюють їхню структуру. Серед значної кількості досліджуваних шаперонів кардіоміоцита важливе місце посідає мелюзин. Він не лише підтримує структуру білків, забезпечує їх неспецифічну агрегацію в результаті дії тепла (тому і належить до родини Hsp 90 та є білком теплового шоку) – на сьогодні з'ясовано, що його головна функція полягає в активації компенсаторних механізмів, зокрема розвитку гіпертрофії кардіоміоцитів в умовах перевантаження тиском лівого шлуночка (ЛШ).

Згідно з експериментальними даними експресія мелюзину збільшується протягом початкових стадій компенсаторної гіпертрофії ЛШ у мишей з аортальним стенозом і знижується в кінцевих стадіях, при його дилатації та розвитку систолічної дисфункції ЛШ. У людей також спостерігається тенденція до зменшення експресії мелюзину при аортальному стенозі у разі зниження фракції викиду ЛШ.

Друга сесія конференції була присвячена механізмам розвитку легеневої гіпертензії та експериментальним результатам застосування нових

фармакологічних засобів. У своїй доповіді **S.S. Pullamsetti** зазначив, що у здорових мишей у легенях та правому шлуночку його робоча група виявила експресію мікро-РНК 223. Водночас при легеневій гіпертензії, зумовленій гіпоксією, зареєстровано зменшення рівня мікро-РНК, що пов'язано зі збільшенням експресії мішеней для неї – інсуліноподібного фактора росту (IGF) та його рецепторів (IGF-IR). Подібно до цього у хворих із легеневою гіпертензією виявлено зменшення мікро-РНК зі збільшенням кількості рецепторів до IGF. У молодих мишей в умовах гіпоксії або підвищення післянавантаження при надлишковій експресії, генетичній інактивації або фармакологічній інгібіції IGF та IGF-IR зменшується гіпертрофія і покращується функція правого шлуночка. Крім того, група дослідників на чолі з S.S. Pullamsetti вивчала вплив антагоністів серотонінових рецепторів на утворення колагену при ідіопатичній легеневій гіпертензії. Встановлено, що на моделі лівошлуночкової СН збільшується концентрація серотоніну (5-HT) та щільність його рецепторів на фібробластах серця, які, у свою чергу, продукують інтерлейкін-6, інтерлейкін-1 β і фактор некрозу пухлин (TNF- α). Останні стимулюють синтез колагенових волокон та зумовлюють розвиток СН. Автори перевіряли цю теорію під час експериментів на тваринах на моделі правшлуночкової СН. Упродовж 21 дня в одній групі тварин використовували блокатор серотонінових рецепторів, в іншій – плацебо. У другій групі виявлено достовірну гіпертрофію правого шлуночка під час проведення магнітно-резонансної томографії та збільшення кількості колагенових волокон у препаратах правого шлуночка при гістохімічному аналізі.

T. Bartero доповів про результати своєї роботи, яка була присвячена механізмам формування жорсткості й ремоделювання судин легеневого русла. В експериментальних роботах на мишах з легеневою гіпертензією виявлено активацію в клітинах судин сімейства мікро-РНК 130/301. Припускають, що останні активують ко-транскрипційні фактори YAP/TAZ, результатом чого є депонування колагену та порушення співвідношення колаген/еластин у стромі легеневого русла. Підтвердженням цієї теорії є позитивний вплив на перебіг легеневої гіпертензії при застосуванні інгібіторів мікро-РНК 130/301 *in vivo*.

R. Savai і співавт. досліджували транскрипційний фактор Fox – групу білків, що є ключовим регулятором клітинної проліферації та забезпечує синтез матричної РНК з ДНК. Дослідниками визначено, що в клітинах гладкої мускулатури артерій легень у людей з легеневою гіпертензією експресія фактора Fox інактивується шляхом фосфорилування. Такі результати підтверджуються *ex vivo* під час обробки клітин гладких м'язів факторами росту та запальними цитокінами. Фармакологічна інгібіція або генетична абляція фактора Fox у клітинах гладких м'язів відтворює легеневу гіпертензію *in vitro* та *in vivo*. І навпаки – застосування внутрішньовенного або інгалаційного паклітакселу, що відновлює транскрипційну активність фактора Fox, призводить до зворотного розвитку ремоделювання артерій та гіпертрофії правого шлуночка *in vivo*. У висновках дослідники зазначили, що в найближчій перспективі фактор Fox є фармакологічною мішенню для лікування легеневої гіпертензії.

F. Perros доповів про нову групу препаратів для лікування легеневої гіпертензії – інгібітори Rho-кінази. Блокада останньої реалізується шляхом зв'язування інгібітора із сайтом, який відповідає за його активацію шляхом приєднання АТФ. Це призводить до зниження фосфорилування легкого ланцюга міозину і зменшення вазоконстрикції. У декількох дослідженнях при застосуванні Rho-кінази виявлено також зниження рівня ендотеліну-1 і підвищення синтезу оксиду азоту ендотеліоцитами.

Згідно з іншими експериментальними даними встановлено підвищену концентрацію тромбоцитарного фактора росту (PDGF) у пацієнтів з легеневою гіпертензією. PDGF стимулює ріст гладких м'язів судинної стінки артерій легень. В експерименті на мишах показано, що інгібітори PDGF зменшують тиск у легеневій артерії та гіпертрофію правого шлуночка.

На третій сесії було розглянуто механізми розвитку кардіотоксичності в терапевтичній практиці онкологів. **A. Lyon** наголосив на актуальності цієї проблеми та навів деякі статистичні дані: у 10% пацієнтів, які отримують доксорубіцин або його похідні, спостерігається кардіотоксичний ефект; виникнення СН на тлі терапії онкологічного процесу збільшує ризик смертності в 3,5 рази порівняно з ідіопатичною кардіоміопатією. Також доповідач акцентував увагу на тому, що на сьогодні не існує методів визначення зворотності кардіотоксичного ефекту доксорубіцину, а також на необхідності створення нової субспеціалізації – кардіоонкології.

Серед важливих проблем кардіоонкології чільне місце посідає раннє виявлення кардіотоксичності. Міостатин – це білок, що продукується скелетними м'язами, інгібує внутрішньоклітинну диференціацію міоцитів, його кількість збільшується при інтенсивному міогенезі. У моделі на мишах було виявлено, що міостатин, як і NT-proBNP, є раннім маркером кардіотоксичності при доксорубіциновій терапії. Факторами ризику розвитку доксорубіцинової кардіоміопатії на сьогодні визначено: підлітковий і старечий вік, жіночу стать, внутрішньовенне болюсне введення хімотерапевтичних препаратів, цукровий діабет, гіпертензію, наявні захворювання серця, радіаційне опромінення в анамнезі.

Сучасна теорія молекулярного механізму пошкодження міокарда при лікуванні доксорубіцином полягає в тому, що препарат утворює комплекс з топоізомеразою II (ферментом, що за нормальних умов забезпечує АТФ-залежне розщеплення ДНК ланцюгів з наступним їх зшиванням, транскрипцією, трансляцією, реплікацією). При зв'язуванні топоізомери-зи II з доксорубіцином відбувається неконтрольований розрив ДНК. У разі запуску цього каскаду пошкоджується ДНК, виникає дисфункція мітохондрій, зростає концентрація активних форм кисню, відбувається внутрішньоклітинне накопичення заліза. Зазначені пошкодження ініціюють вторинне клітинне ушкодження: порушення гомеостазу кальцію та роботи скорочувального апарату кардіоміоцитів. На ультраструктурному рівні це проявляється у втраті міофібрил, розширенні саркоплазматичного ретикулуму, вакуолізації цитоплазми. Врешті-решт, попередники кардіоміоцитів руйнуються або піддаються значному старінню. Таким чином, апоптоз і старіння клітин-попередників – головні чинники патогенезу доксорубіцинової кардіоміопатії. Унаслідок виснаження клітин-попередників знижується здатність кардіоміоцитів до регенерації у відповідь на незначні травми, які накопичуються та впливають на серцеву структуру і функцію.

На наступній сесії було розглянуто механізми метаболічної регуляції та адаптації міокарда. Доповідь **W. Krek** була присвячена зумовленому гіпоксією фруктолізу як одному з механізмів розвитку гіпертрофії міокарда. Центральним ферментом у метаболізмі фруктози є кетогексокіназа. За нормальних умов фруктоза метаболізується лише в печінці, тоді як при гіпоксії в людських і мишачих моделях міокарда її метаболізм виявляється і в кардіоміоцитах та викликає їх гіпертрофію. Гіпоксія активізує так званий гіпоксія-індуцибельний фактор (HAF) 1 α , що опосередковує адаптаційні реакції в умовах дефіциту кисню. **Н. Sadek (США)** доповів про метаболізм клітин-попередників кардіоміоцитів в епікарді та ендокарді ссавців. Подібно до гемопоетичних стовбурових клітин клітини-попередники в гіпоксичному епікарді використовують цитоплазматичний гліколіз, що є менш киснезатратним порівняно з мітохондріальним окислювальним фосфорилуванням. Такий метаболічний стан забезпечується HAF-1 α фактором, що, у свою чергу, регулюється внутрішньоклітинною напругою кисню.

О. Купча і співавт. з'ясували, що ДНК мітохондрій, яка не піддалася руйнуванню після аутолізу органел за посередництва Toll-подібного рецептора (TLR 9), може зумовлювати при навантаженні тиском ЛШ протягом 10 днів розвиток міокардиту у мишей та виникнення СН. При введенні блоаторів рецептора TLR 9 мишам спостерігалось зменшення рівня запальних цитокінів у кардіоміоцитах.

О. Birgnann у своїй доповіді зазначив, що результатом їх дослідження стало встановлення того факту, що кількість кардіоміоцитів і їх попередників

визначається пренатально і є стабільною протягом життя людини, тоді як кількість ендотеліальних та мезенхімальних клітин збільшується з народження до раннього дорослого життя. Згідно з даними вчених 15% ендотеліальних клітин та 4% мезенхімальних оновлюються щорічно в дитинстві, і цей процес уповільнюється в дорослому віці. Водночас оновлення кардіоміоцитів практично відсутнє і в зрілому віці становить менше 1%.

К. Wallert і співавт. досліджували клітини червоного кісткового мозку у мишей з гострим інфарктом міокарда. Дослідники виявили новий білок, що має репаративні властивості. Моноцити та макрофаги кісткового мозку продукують білок MYDGY (myeloid-derived growth factor), який підтримує виживання кардіоміоцитів і клітин гладкої мускулатури судинної стінки. Натомість миші з нокаутованим геном цього білка мають більші зони акінезу і дискінезу ЛШ, у них частіше розвивається дисфункція ЛШ порівняно з мишами, у яких синтезується зазначений білок. Введення мишам у ранньому періоді гострого інфаркту міокарда рекомбінантного MYDGY зменшує у них розмір рубця.

Л. Miquirol і співавт. в експерименті на тваринах виявили новий флюорестуючий білок (GFP) в ендотеліальних клітинах коронарних артерій у зоні гострого інфаркту міокарда. Скупчення цього білка в ендокарді дослідники назвали «ендотеліальними квітами»; згодом під дією факторів росту на їх місці з'являються клітини-попередники гладкої мускулатури та формуються нові кровоносні судини.

Підготувала **І.Д. Мазур** ■

Хромосомно-интегрированный вирус герпеса человека 6 типа у пациентов с СН: распространенность и лечение

Uwe Kuhl, Dirk Lassner, Nina Wallaschek и соавт.
Германия, США

Комментарий ведущего научного сотрудника отдела некоронарогенных болезней сердца и клинической ревматологии ГУ ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктора медицинских наук Д.В. Рябенко

В настоящем исследовании были продемонстрированы особенности ВГЧ-6 инфекции у кардиальных больных.

Присутствие копий ВГЧ-6 не только ассоциировалось с признаками активного воспаления в миокарде, но и было выявлено у больных с идиопатической дилатационной кардиомиопатией (ДКМП). Более того, присутствие копий ВГЧ-6 было обнаружено у части членов семей как с выраженными признаками сердечной недостаточности (СН), так и с незначительными проявлениями кардиальных симптомов. Впервые была продемонстрирована различная эффективность противовирусного лечения в зависимости от генотипа ВГЧ-6. Так, несмотря на проводимое лечение, персистирование признаков воспаления в миокарде было обнаружено только у пациентов с ВГЧ-6А.

Различная эффективность и необходимость в применении разных по длительности схем противовирусной терапии позволяет думать, что улучшение клинических симптомов нельзя ассоциировать лишь с исчезновением транскриптов мРНК ВГЧ-6. По всей видимости, существуют и другие механизмы, которые могут ослаблять эффекты терапии и приводить к рецидиву СН. Результаты других исследований показали, что патогенетическое значение может иметь развитие иммунных, особенно аутоиммунных механизмов, как по клеточному, так и по гуморальному типу. На определенном этапе, даже при отсутствии активной вирусной инфекции, эти нарушения со стороны иммунной системы выходят на первый план и лежат в основе персистирования миокардиального повреждения. Возможно, дальнейшие исследования эффектов противовирусной терапии у таких пациентов с определением присутствия или элиминации вируса, а также изучением особенностей нарушений иммунного статуса, активности и направленности аутоиммунных реакций позволят не только более детально определить алгоритмы лечения, но и предсказать эффективность проводимой терапии.

Введение

Вирус герпеса человека 6 типа (ВГЧ-6) имеет два генотипа, для которых характерны значительные различия в биологических, иммунологических и молекулярных свойствах: ВГЧ-6А и ВГЧ-6В. Оба генотипа в значительной степени связаны с цитомегаловирусом человека и после первичного инфицирования сохраняются в организме на протяжении всей жизни. Уровень серопозитивности среди взрослых лиц составляет более 90%. Инфицирование ВГЧ-6В обычно происходит в первые 2 года жизни. Инфицирование ВГЧ-6А наблюдается в более поздние годы детского возраста с неизвестной частотой [1].

ВГЧ-6А и ВГЧ-6В представляют собой лимфотрофические вирусы, которые также способны инфицировать широкий спектр типов клеток, включая клетки эндотелия сосудов [2, 3]. ВГЧ-6В является возбудителем внезапной экзантемы, приводит к развитию фебрильного статуса при эпилепсии, лимбического энцефалита при трансплантациях и, вероятно, играет роль в патогенезе мезиальной височной эпилепсии. ВГЧ-6А ассоциируется с развитием тиреоидита Хашимото и рассеянного склероза. Оба вируса реактивируются при аллергических расстройствах, обусловленных действием лекарственных средств, при гепатите, пневмонии и лимфаденоите. Реактивация ВГЧ-6 приводит к развитию подострых клинических признаков, особенно в случае приобретенных или препарат-индуцированных иммунодефицитов (например, после трансплантации) или у пациентов с аутоиммунными расстройствами [1, 4]. Было высказано предположение о том, что ВГЧ-6 не всегда является этиологическим фактором, но может повышать степень патогенности других вирусов [5]. Несмотря на то что вирус сложно выделить из периферической крови, а у многих пациентов геном вируса находится за пределом обнаружения, различные органы могут подвергаться инфицированию [6]. При незначительных следах в периферическом кровотоке или их полном отсутствии ВГЧ-6 может персистировать в ткани головного мозга, миокарда и печени и выявляется только при биопсии или аутопсии [6, 7]. Недавно также было установлено, что с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) ВГЧ-6 выявляется в миокарде пациентов с миокардитом и клиническим подозрением на дилатационную кардиомиопатию. В ходе краткосрочных наблюдений была также выявлена взаимосвязь вируса с клиническим течением заболевания [8]. Высказывались также предположения о региональных различиях в уровне инфицирования ВГЧ-6 и парвовирусом В19 (PVB19), однако эти гипотезы не получили подтверждения.

ВГЧ-6 способен интегрировать свой геном в теломеры хромосом человека, что позволяет вирусу передаваться по зародышевой линии. Хромосомно-интегрированный ВГЧ-6 (хиВГЧ-6) присутствует у 0,2% популяции жителей Японии и у 0,85% популяции населения США и Великобритании, а среди госпитализированных пациентов частота его выявления достигает 3,3% [9, 10]. На генотип А приходится 1/3 случаев хиВГЧ-6, в то время как доля случаев реактивации вируса при трансплантации у ВГЧ-6-позитивных пациентов составляет только 1-3% [9, 11-14]. Влияние хиВГЧ-6 на здоровье и развитие пациента остается неизвестным. Недавно было установлено, что хромосомно-интегрированный вирус может активироваться у пациентов со сниженным иммунитетом, а также у беременных женщин с хиВГЧ-6 [15, 16]. Поскольку хиВГЧ-6 инфицирует все ядерные клетки, а мРНК регистрируется в периферической крови пациентов с хиВГЧ-6, в настоящем исследовании были изучены распространенность, генетическая передача и реактивация вируса у пациентов с хиВГЧ-6 и персистирующими симптомами СН неясной этиологии. Кроме того, в данном исследовании продемонстрировано, что противовирусная терапия способна подавить как репликацию ВГЧ-6, так и кардиологические симптомы этих пациентов.

Методы

Пациенты. В ходе исследования были изучены данные 1656 пациентов. Наличие патологии коронарных артерий исключалось с помощью ангиографии. Первая эндомиокардиальная биопсия (ЭМБ) проводилась в период с 2003 по 2010 г. У всех пациентов наблюдались клинические симптомы СН невыясненной этиологии: утомляемость, слабость, боль в груди в состоянии покоя или при физической нагрузке, одышка при физической нагрузке, повышение частоты сердечных сокращений, снижение способности к физическим нагрузкам. У 1192 пациентов наблюдались клинические признаки миокардита, а у 464 — идиопатической дилатационной кардиомиопатии (n=464). Пациенты с другими тяжелыми сопутствующими заболеваниями исключались из исследования. Все участники дали письменное согласие на проведение биопсии и генетического анализа для определения этиологии заболевания. Протокол исследования был утвержден местным комитетом по этике. Участникам провели ЭМБ и правостороннюю катетеризацию сердца по стандартной методике.

Молекулярный биологический анализ и секвенирование генома вирусов. Для определения типов вирусов использовалась методика ПЦР. Штаммы вирусов

были классифицированы по типам ВГЧ-6А и ВГЧ-6В с помощью методики прямого секвенирования.

Гистология и иммуногистология. Гистологические образцы изучались в соответствии с Далласской классификацией [18]. В ходе иммуногистохимического анализа окрашивание белков ВГЧ-6 производилось с помощью специфических к ВГЧ-6 моноклональных антител.

Электронная микроскопия. Для определения распространности вируса в тканях с помощью электронной микроскопии миокарда были изучены образцы ткани трех пациентов с хВГЧ-6, не получавших терапию. В дальнейшем были получены и изучены срезы тканей толщиной 60–100 нм.

Противовирусная терапия и наблюдение за пациентами. 6 пациентов с хВГЧ-6, выраженными симптомами СН и вероятной реактивацией вируса получали ганцикловир в дополнение к терапии СН. После 10-дневного внутривенного введения ганцикловира в дозе 5 мг 2 раза в сутки пациентов переклЮчили на терапию пероральным валганцикловиром в дозе 900 мг в течение 6 мес.

Результаты

Распространенность генотипа ВГЧ-6 А и В у кардиологических пациентов. Согласно результатам ПЦР 273 из 1656 пациентов (16,5%) были носителями ВГЧ-6. 478 пациентов были вирус-негативными, а 905 были носителями других вирусов. Носительство только ВГЧ-6 было выявлено у 77 из 273 (28,2%) пациентов. Помимо ВГЧ-6, выявлялись такие сопутствующие инфекции, как энтеровирус (n=11), аденовирус (n=3), вирус Эпштейна-Барр (n=4) и парвовирус В19 (n=178). Генотип А был выявлен у 11 пациентов (5%), а генотип В — у 210 (95%). В 202 (92%) образцах тканей количество копий вируса составило $<5 \times 10^3$ на 1 мкг ДНК миокарда. Оставшиеся 19 пациентов (8,6%) рассматривались как носители хВГЧ-6.

Подавление репликации ДНК и синтеза вирусной РНК на фоне противовирусной терапии. Для подтверждения того, что реактивация хВГЧ-6 действительно вовлечена в механизм развития кардиологических симптомов, 6 пациентам с ярко выраженными симптомами СН была назначена терапия ганцикловиром. Для оценки ответа на лечение пациентам проводили ЭМБ за 6 мес до и спустя 6 мес после терапии. В рамках мониторинга текущего лечения проводилось измерение уровней вирусной ДНК и РНК в мононуклеарных клетках периферической крови (МКПК). 6 пациентов с тяжелыми симптомами СН получали валганцикловир в дозе 900 мг/сут в течение 6 мес. Трое больных имели

незначительный уровень сопутствующей инфекции (<300 копий/мкг РНК). Через 2 недели терапии у всех 6 пациентов наблюдалось быстрое улучшение симптомов, исчезновение стенокардии, одышки и утомляемости при значительном повышении способности к физическим нагрузкам через 3 мес.

Измерение уровней мРНК ВГЧ-6 в МКПК показало, что на фоне противовирусной терапии происходило подавление репликации ДНК и синтеза РНК. Отсутствие репликации ДНК подтвердилось в ходе флюоресцентной гибридизации *in situ*. Противовирусная терапия сопровождалась снижением тяжести, частоты и уменьшением продолжительности кардиологических симптомов. На 2–3-й день, а также на 4-й и 6-й неделе терапии наблюдалось повышение уровней вирусной РНК. После 6 мес противовирусной терапии в биоптате 6 пациентов вирусная мРНК не выявлялась. При этом воспаление миокарда прекратилось у больных с хВГЧ-6В, но продолжало персистировать у пациентов с хВГЧ-6А.

В течение последующих 12 мес у 3 пациентов, получавших противовирусную терапию, отмечалось полное отсутствие кардиологических симптомов. У других 3 пациентов наблюдались рецидивы утомляемости, одышки и стенокардии в течение 4 недель терапии. В данном случае потребовалось проведение пролонгированной терапии ганцикловиром в повышенной дозе (1800 мг/сут), результатом которой стало улучшение или полное исчезновение кардиологических симптомов.

У тех пациентов, которым не потребовалась пролонгированная терапия, спустя около 1 года после завершения лечения отмечались рецидивы симптомов СН и нарушения функции миокарда. Эти рецидивы сопровождалась повышением уровней вирусной мРНК. Трое из 6 пациентов потребовалась постоянная противовирусная терапия. Несмотря на продолжение стандартного лечения СН, прекращение противовирусной терапии сопровождалось возобновлением кардиологических симптомов и ростом уровней вирусной мРНК, что указывало на прямую связь между ВГЧ-6 и симптоматикой СН.

Обсуждение

В ходе исследования была зафиксирована высокая распространенность инфекции ВГЧ-6 в миокарде пациентов с симптомами СН и клиническим подозрением на миокардит (17,4%) или дилатационную кардиомиопатию (14,0%). Большинство участников были инфицированы ВГЧ-6В (95%). В дополнение к ВГЧ-6 1,1% пациентов были также носителями хВГЧ-6, что соответствует

аналогичному показателю в других популяциях (0,4–0,8%) [9, 13, 24]. Значительная часть обследованных были носителями хВГЧ-6А (37%), что также соответствует данным предыдущих исследований [13].

Как известно, первичная инфекция ВГЧ-6 приводит к развитию фебрильных судорог и внезапной экзантемы только у 5% пациентов детского возраста, а в большинстве случаев имеет субклиническое течение. Реактивация вируса у взрослых и у детей более старшего возраста ассоциируется с развитием более тяжелых патологических состояний [9, 13, 25].

Носительство хВГЧ-6 сопряжено с более высоким риском развития миокардита. При первых симптомах кардиологической патологии у 94,7% взрослых пациентов наблюдаются клинические признаки миокардита, включая острую стенокардию, повышение уровня кардиоферментов и картину инфаркта миокарда на ЭКГ. Распространенность такой симптоматики у носителей хВГЧ-6 значительно выше, чем у неинфицированных лиц или у пациентов без хромосомной интеграции вируса. Пациенты с низким количеством копий вируса не переносят хВГЧ-6 в своей зародышевой линии. Вполне вероятно, что более низкое количество геномных копий вируса может быть обусловлено более латентным инфицированием клеток или реактивацией ВГЧ-6 из латентного состояния.

В нескольких недавних исследованиях было показано предположение о том, что хВГЧ-6 способен реактивироваться из своего интегрированного состояния *in vitro* и *in vivo* [16, 26–28]. Кроме того, носители хВГЧ-6 могут иметь сниженный иммунитет по отношению к внебольничным штаммам [29]. Чтобы продемонстрировать способность хВГЧ-6 реактивироваться из латентного состояния, в настоящем исследовании образцы тканей сердца и крови были проанализированы на предмет наличия мРНК ВГЧ-6, вирусных белков и вирионов. ВГЧ-6-специфическая мРНК была выявлена как в тканях сердца, так и в МКПК одних и тех же пациентов, что свидетельствовало в пользу реактивации хВГЧ-6. Кроме того, ВГЧ-6 захватывал гликопротеин 60/110 в кардиомиоцитах и интерстициальных клетках миокарда. Более того, на электронной микроскопии были выявлены зрелые цитоплазматические вирионы с толстой оболочкой. Несмотря на ограниченное количество пациентов, данное исследование предоставляет доказательства репликации хВГЧ-6 в патологически измененных кардиомиоцитах и других клетках, а также свидетельствует о том, что реактивация вируса может приводить к развитию кардиологических симптомов.

Противовирусная терапия блокировала репликацию вируса, что сопровождалось быстрым улучшением клинических симптомов. Кроме того, во время лечения репликация ДНК не фиксировалась – выявлялся только геном хромосомно-интегрированного вируса. Взаимосвязь рецидивирующих кардиологических жалоб с повышенными уровнями мРНК хВГЧ-6, а также улучшения симптоматики со снижением количества транскриптов вируса на фоне терапии ганцикловиром свидетельствует о том, что реактивация вируса в сердце и других тканях возможна и вовлечена в механизмы развития кардиологических симптомов в данной группе больных. Повреждение эндотелиальных клеток в результате реактивации вируса с последующим развитием эндотелиальной дисфункции может объяснять возникновение симптомов стенокардии у пациентов с хВГЧ-6. После проведения терапии персистирующее воспаление миокарда выявлялось только у пациентов с генотипом А вируса ВГЧ-6. Вопрос о том, связано ли персистирующее воспаление со спровоцированной вирусом аутоиммунной реакцией или же отражает специфическую для данного генотипа патофизиологическую картину, остается открытым. В недавнем эксперименте на животных было выявлено, что ВГЧ-6А может персистировать и приводить к развитию воспаления и без репликации посредством стимуляции хемокинов CCL5, CCL2, CXCL10 и CCL1 [31]. ВГЧ-6А кодирует гомолог хемокинов U83A, что приводит к развитию воспаления [32]. Однако изменения в воспалительном статусе не могут объяснить быстрые и обратимые клинические изменения, связанные с началом и прерыванием противовирусной терапии.

Противовирусная терапия подавляет транскрипцию ВГЧ-6 в тканях сердца и в МКПК пациентов с хВГЧ-6. Однако рецидивы кардиологических симптомов свидетельствуют о том, что количество жалоб может увеличиваться при пересечении определенного порога транскрипционной активности ВГЧ-6 в сердце. Для изучения данной гипотезы необходимо осуществить длительный мониторинг транскрипции ВГЧ-6 в более крупных группах пациентов. Следует отметить, что такие исследования могут также выявить факторы, оказывающие влияние на реактивацию вируса.

Выводы

Результаты настоящего исследования продемонстрировали, что хВГЧ-6 реактивируется в крови и тканях сердца, а противовирусная терапия эффективно уменьшает количество транскриптов ВГЧ-6. Передающийся по зародышевой

линии ВГЧ-6 воздействует на каждую клетку организма и может реактивироваться не только в крови и тканях сердца, но и в других клетках организма. Такая реактивация может приводить к развитию симптомов кардиологической и некардиологической патологии невыясненной этиологии. Противовирусная терапия блокирует активацию вируса и ассоциируется со снижением тяжести клинических симптомов. Таким образом, специфические к ВГЧ-6 препараты могут быть эффективны у некоторых пациентов с СН и хВГЧ-6.

Література

- Pellet P.E., Ablashi D.V., Ambros P.F., Agut H., Caserta M.T., Descamps V., Flammand L., Gautheret-Dejean A., Hall C.B., Kamble R.T., Kuehl U., Lassner D., Lautenschlager I.T., Loomis K.S., Luppi M., Lusso P., Medveczky P.G., Montoya J.G., Mori Y., Ogata M., Pritchett J.C., Rogez S., Seto E., Ward K.N., Yoshikawa T., Razonable R.R. Chromosomally integrated human herpesvirus 6: questions and answers. *Rev Med Virol* 2012; 22: 144-155.
- Krueger G.R.F., Rojo J., Buja L.M., Lassner D., Kuehl U. Human herpesvirus-6 (ВГЧ-6) is a possible cardiac pathogen: an immunohistological and ultrastructural study. *Hosp Gen* 2008; 71: 187-191.
- Caruso A., Rotola A., Comar M., Favilli F., Galvan M., Tosetti M., Campello C., Caselli E., Alessandri G., Grassi M., Garrafa E., Cassai E., Di Luca D. ВГЧ-6 infects human aortic and heart microvascular endothelial cells, increasing their ability to secrete proinflammatory chemokines. *J Med Virol* 2002; 67: 528-533.
- Lautenschlager I., Razonable R.R. Human herpesvirus-6 infections in kidney, liver, lung, and heart transplantation: review. *Transplant Int* 2012; 25: 493-502.
- Ratnamohan V.M., Chapman J., Howse H., Bovington K., Robertson P., Byth K., Allan R., Cunningham A.J. Cytomegalovirus and human herpesvirus 6 both cause viral disease after renal transplantation. *Transplantation* 1998; 66: 877-882.
- Fotheringham J., Akhyani N., Vortmeyer A., Donati D., Williams E., Oh U., Bishop M., Barrett J., Gea-Banacloche J., Jacobson S. Detection of active human herpesvirus-6 infection in the brain: correlation with polymerase chain reaction detection in cerebrospinal fluid. *J Infect Dis* 2007; 195: 450-454.
- Hall C.B., Caserta M.T., Schnabel K.C., Long C., Epstein L.G., Insel R.A., Dewhurst S. Persistence of human herpesvirus 6 according to site and variant: possible greater neurotropism of variant A. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 132-137.
- Kuhl U., Pauschinger M., Noutsias M., Seeberg B., Bock T., Lassner D., Poller W., Kandolf R., Schultheiss H.P. High prevalence of viral genomes and multiple viral infections in the myocardium of adults with 'idiopathic' left ventricular dysfunction. *Circulation* 2005; 111: 887-893.
- Leong H.N., Tuke P.W., Tedder R.S., Khanom A.B., Eglin R.P., Atkinson C.E., Ward K.N., Griffiths P.D., Clark D.A. The prevalence of chromosomally integrated human herpesvirus 6 genomes in the blood of UK blood donors. *J Med Virol* 2007; 79: 45-51.
- Ward K.N., Thiruchelvam A.D., Couto-Parada X. Unexpected occasional persistence of high levels of ВГЧ-6 DNA in sera: detection of variants A and B. *J Med Virol* 2005; 79: 563-570.
- Arbuckle J.H., Medveczky M.M., Luka J., Hadley S.H., Luegmayr A., Ablashi D., Lund T.C., Tolar J., De Meirleir K., Montoya J.G., Komaroff A.L., Ambros P.F., Medveczky P.G. The latent human herpesvirus-6A genome specifically integrates in telomeres of human chromosomes in vivo and in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 5563-5568.
- Arbuckle J.H., Pantry S.N., Medveczky M.M., Pritchett J., Loomis K.S., Ablashi D., Medveczky P.G. Mapping the telomere integrated genome of human herpesvirus 6A and 6B. *Virology* 2013; 442: 3-11.
- Hall C.B., Caserta M.T., Schnabel K., Shelley L.M., Marino A.S., Carnahan J.A., Yoo C., Lofthus G.K., McDermott M.P. Chromosomal integration of human herpesvirus 6 is the major mode of congenital human herpesvirus 6 infection. *Pediatrics* 2008; 122: 513-520.
- Flammand L.L., Krueger G.R.F., Ablashi D.V., eds. *Human Herpesviruses ВГЧ-6A, ВГЧ-6B, and ВГЧ-7: Diagnosis and Clinical Management*. Amsterdam: Elsevier; 2014.
- Endo A., Watanabe K., Ohye T., Suzuki K., Matsubara T., Shimizu N., Kura-hashii H., Yoshikawa T., Katano H., Inuoue N., Imai K., Takagi M., Morio T., Mizutani S. Molecular and virological evidence of viral activation from chromosomally integrated human herpesvirus 6A in a patient with x-linked severe combined immunodeficiency. *Clin Infect Dis* 2014; 59: 545-548.
- Gravel A., Hall C.B., Flammand L. Sequence analysis of transplacentally acquired human herpesvirus 6 DNA is consistent with transmission of a chromosomally integrated reactivated virus. *J Infect Dis* 2013; 207: 1585-1589.
- Kuhl U., Lassner D., Pauschinger M., Gross U.M., Seeberg B., Noutsias M., Poller W., Schultheiss H.P. Prevalence of erythrovirus genotypes in the myocardium of patients with dilated cardiomyopathy. *J Med Virol* 2008; 80: 1243-1251.
- Aretz H.T. Myocarditis: the Dallas criteria. *Hum Pathol* 1987; 18: 619-624.
- Kuhl U., Noutsias M., Seeberg B., Schultheiss H.P. Immunohistological evidence for a chronic intramyocardial inflammatory process in dilated cardiomyopathy. *Heart* 1996; 75: 295-300.
- Noutsias M., Seeberg B., Schultheiss H.P., Kuhl U. Expression of cell adhesion molecules in dilated cardiomyopathy: evidence for endothelial activation in inflammatory cardiomyopathy. *Circulation* 1999; 99: 2124-2131.
- Pellet P.E., Sanchez-Martinez D., Dominguez G., Black J.B., Anton E., Grenamoyer C., Dambaugh T.R. A strongly immunoreactive virion protein of human herpesvirus 6 variant B strain Z29: identification and characterization of the gene and mapping of a variant-specific monoclonal antibody reactive epitope. *Virology* 1993; 195: 521-531.
- Kaufman B.B. Detection of integrated herpesvirus genomes by fluorescence in situ hybridization (FISH). *Methods Mol Biol* 2013; 1064: 141-152.
- Kuhl U., Lassner D., Dorner A., Rohde B.M., Escher F., Seeberg B., Hertel E., Tschope C., Gross U., Poller W., Schultheiss H.P. A distinct subgroup of cardiomyopathy patients characterized by transcriptionally active cardiotropic erythrovirus and altered cardiac gene expression. *Basic Res Cardiol* 2013; 108: 372-382.
- Potenza L., Barozzi P., Masetti M., Pecorari M., Bresciani P., Gautheret-Dejean A., Riva G., Vallerini D., Tagliazucchi S., Codeluppi M., Di Benedetto F., Gerunda G.E., Narni F., Torelli G., Luppi M. Prevalence of human herpesvirus-6 chromosomal integration (CIBГЧ-6) in Italian solid organ and allogeneic stem cell transplant patients. *Am J Transplant* 2009; 9: 1690-1697.
- Morisette G., Flammand L. Herpesviruses and chromosomal integration. *J Virol* 2010; 84: 12100-12109.
- Hall C.B., Caserta M.T., Schnabel K.C., Shelley L.M., Carnahan J.A., Marino A.S., Yoo C., Lofthus G.K. Transplacental congenital human herpesvirus 6 infection caused by maternal chromosomally integrated virus. *J Infect Dis* 2010; 201: 505-507.
- Huang Y., Hidalgo-Bravo A., Zhang E., Cotton V.E., Mendez-Bermudez A., Wig G., Medina-Calzada Z., Neumann R., Jeffreys A.J., Winney B., Wilson J.F., Clark D.A., Dyer M.J., Royle N.J. Human telomeres that carry an integrated copy of human herpesvirus 6 are often short and unstable, facilitating release of the viral genome from the chromosome. *Nucleic Acid Res* 2013; 42: 315-327.
- Prusty B.K., Krone G., Rudel T. Reactivation of chromosomally integrated human herpesvirus-6 by telomeric circle formation. *PLOS Genet* 2013; 9:e1004033.
- Pantry S.N., Medveczky M.M., Arbuckle J.H., Luka J., Montoya J.G., Hu J., Renne R., Peterson D., Pritchett J.C., Ablashi D.V., Medveczky P.G. Persistent human herpesvirus-6 infection in patients with an inherited form of the virus. *J Med Virol* 2013; 85: 1940-1949.
- Schmidt-Lucke C., Spillmann F., Bock T., Van Linthout S., Kuhl U., Schultheiss H.P., Tschoepe C. Interferon-beta modulates endothelial damage in patients with cardiac persistence of parvovirus B19V. *J Infectious Dis* 2010; 201: 936-945.
- Reynaud J.M., Jegou J.F., Welsch J.C., Horvat B. Human herpesvirus 6A infection in CD46 transgenic mice: viral persistence in the brain and increased production of proinflammatory chemokines via Toll-like receptor 9. *J Virol* 2014; 88: 5421-5436.
- Dewin D.R., Catusse J., Gompels U. Identification and characterization of U83A viral chemokine, a broad and potent beta-chemokine agonist for human CCRs with unique selectivity and inhibition by spliced isoforms. *Immunology* 2006; 176: 544-556.
- Montoya J.G., Neely M.N., Gupta S., Lunn M.R., Loomis K.S., Pritchett J.C., Polsky B., Medveczky P.G. Antiviral therapy of two patients with chromosomally-integrated human herpesvirus-6A presenting with cognitive dysfunction. *J Clin Virol* 2012; 55: 40-45.
- Watt T., Oberfoell S., Balise R., Lunn M.R., Kar A.K., Merrihew L., Bhargava M.S., Montoya J.G. Response to valganciclovir in chronic fatigue syndrome patients with human herpesvirus 6 and Epstein-Barr virus IgG antibody titers. *J Med Virol* 2012; 84: 1967-1974.
- Troy S.B., Blackburn B.G., Yeom K., Caufield A.K.F., Bhargava M.S., Montoya J.G. Immunocompetent adult with chromosomally integrated human herpesvirus 6 and clinical response to treatment with foscarnet plus ganciclovir. *Clin Infect Dis* 2008; 47: e93-e96.
- Wittekind B., Berger A., Porto L., Gruttner H.P., Becker M., Lehrnbecher T. Human herpes virus-6 DNA in cerebrospinal fluid of children undergoing therapy for acute leukemia. *Br J Haematol* 2009; 145: 533-550.

Сокр. перевод с англ. Игоря Кравченко ■

Декстрокардия с транспозицией органов (situs inversus)

Е.Г. Несукай, С.В. Федькив, Н.С. Поленова, А.А. Даниленко

ГУ ННЦ «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, г. Киев

Впервые аномальное расположение сердца в грудной клетке научно описал итальянский анатом и хирург Иероним Фабриций в 1606 году. Марко Аурелио Северино применил термин «декстрокардия» в 1643 году при описании у пациента зеркального расположения внутренних органов. Более века спустя Мэтью Бейли описал транспозицию органов как полный поворот органов грудной и брюшной полости в зеркальном изображении [1].

В настоящее время под декстрокардией понимают редкую врожденную аномалию развития сердечно-сосудистой системы, при которой сердце расположено в грудной клетке справа, соответственно все входящие и исходящие сосуды сердца расположены зеркально своему обычному положению. С помощью генетических исследований установлено, что декстрокардия ассоциируется с мутацией генов HAND, ZIC3Shh, ACVR2, Pitx2, и доказан ауто-сомно-рецессивный тип наследования этой патологии. Мутации происходят в первом триместре беременности, когда осуществляется закладка всех органов и систем.

Частота указанных аномалий достигает 1,5-5% среди всех врожденных пороков сердца и, как правило, сочетается с транспозицией магистральных сосудов [2-4]. Наиболее распространенным среди них являются правосформированное праворасполо-

женное сердце (изолированная декстрокардия) — 54% и левосформированное праворасположенное сердце («зеркальная декстрокардия») — 33%. В первом случае расположение других органов грудной клетки и топография органов брюшной полости соответствуют физиологической норме, во втором случае отмечают полное обратное расположение внутренних органов (situs inversus) [5].

В зависимости от ориентации внутренних органов выделяют [6]:

- situs inversus cordis — простая декстрокардия, при которой зеркально расположено только сердце; встречается очень редко;

- situs viscerum inversus partialis — сердце и некоторые органы дыхательной или пищеварительной системы расположены зеркально;

- situs viscerum inversus totalis — все внутренние органы имеют зеркальное расположение.

Два последних вида декстрокардии называются зеркальными. При декстрокардии нередко встречаются и другие врожденные пороки сердца, в том числе эндокардиальные дефекты, стеноз легочной артерии, дефект межжелудочковой перегородки (МЖП), двухместный желудочковый выход, транспозиция магистральных сосудов, тетрада Фалло [1, 6, 7], а также может обнаруживаться двух-, трехкамерное сердце [6].

В редких случаях встречается неопределенное разнонаправленное положение внутренних органов, которое называется гетеротаксией, или *situs ambiguus*. При этом у пациентов печень может быть расположена по срединной линии, селезенка может отсутствовать или может быть не одна, структура предсердий неопределенная, кишечник перевернут; как правило, односторонние структуры дублируются или отсутствуют [2, 8, 9, 10].

Клиника и диагностика

Простая декстрокардия, которая не сопровождается врожденными пороками развития сердца и внутренних органов, может не проявляться клинически и часто обнаруживается случайно во время медицинского осмотра или проведения электрокардиографии (ЭКГ) и рентгеновского исследования [11]. Такие пациенты могут не предъявлять никаких жалоб, и лишь чаще других страдают заболеваниями дыхательной системы. Декстрокардию клиницист довольно легко может заподозрить при физикальном обследовании: при пальпации верхушечный толчок обнаруживается справа, также при перкуссии смещается сердечная тупость.

Расположение сердца определяется положением предсердий [12]. При транспозиции органов морфологически правое предсердие (ПП) находится слева, а левое предсердие (ЛП) — справа. При этом структурно легкие повернуты таким образом, что левое легкое имеет 3 доли и правое легкое — 2 доли. Кроме того, печень и желчный пузырь расположены с левой стороны брюшной полости, в то время как селезенка и желудок расположены справа.

При отсутствии сопутствующих патологий аномальное расположение сердца не влияет на продолжительность и качество жизни. У таких людей рождаются здоровые дети с нормальным расположением всех внутренних органов, хотя считается, что вероятность рождения ребенка с декстрокардией у них все же несколько выше.

При сочетании декстрокардии с другими аномалиями внутренних органов на ранних стадиях заболевания могут проявиться следующие симптомы: задержка в росте и наборе веса, быстрая утомляемость, склонность к инфекционным заболеваниям дыхательных органов, выраженная слабость, затрудненное или учащенное дыхание, учащенное сердцебиение, бледность, цианоз кожных покровов и/или желтушность кожи и склер.

При возникновении первых клинических проявлений заболевания лечащий врач в обязательном порядке должен выполнить комплекс диагностических обследований:

- объективный осмотр, перкуссию и аускультацию;
- рентгенологическое исследование;
- ЭКГ;
- ультразвуковое исследование (УЗИ) сердца и сосудов;
- компьютерную томографию (КТ);
- магнитно-резонансную томографию (МРТ);
- при необходимости ангиокардиографию и катетеризацию сердца.

Клинический случай

Пациент Р. был госпитализирован в отдел некоронарных болезней сердца и ревматологии ГУ ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины с жалобами на боль за грудиной длительностью 5–30 мин без четкой связи с физической нагрузкой, одышку при умеренной физической нагрузке, ощущение перебоев в работе сердца, нитраты не принимал. Пациент отмечал повышение артериального давления (АД) до 170/100 мм рт. ст. при «рабочем» АД 160/90 мм рт. ст. на протяжении 10 лет.

Пациент также сообщил о наличии у него обратного расположения внутренних органов (*situs inversus*), что было выявлено во время выполнения плановой аппендэктомии в детстве. Обратное расположение внутренних органов также было у родного брата пациента и отсутствовало у дочери. На догоспитальном этапе больной принимал бисопролол в дозе 2,5 мг/сут и ацетилсалициловую кислоту в дозе 75 мг/сут.

При пальпации сердечный толчок располагался в пятом межреберье справа по среднеключичной линии, перкуторно тупость сердца обнаруживалась в правой половине грудной клетки. Аускультативно тоны сердца максимально прослушивались справа соответственно общепринятым аускультативным точкам, симметрично смещенным на правую половину грудной клетки. При пальпации внутренних органов печень и селезенка имели зеркальное расположение.

Общий анализ крови не продемонстрировал отклонений от референтных величин. В биохимическом анализе: калий — 4,2 ммоль/л, натрий — 144 ммоль/л, билирубин — 17 мкмоль/л, креатинин — 67 ммоль/л, глюкоза — 4,6 ммоль/л, общий холестерин — 5,8 ммоль/л, триглицериды — 1,7 ммоль/л.

На ЭКГ, записанной с классическим расположением электродов (рис. 1), в I стандартном отведении регистрировался отрицательный зубец Р, а основной зубец комплекса QRS направлен вниз от изолинии. Вследствие такой ориентации средних векторов QRS зубец RIII становится выше зубца RII.

Зубец PII сглаженный, PIII — положительный. В грудных отведениях V1-V6 в комплексе QRS преобладает зубец S. В правых грудных отведениях зубец P положительный, в левых — отрицательный. По этим признакам в общепринятых отведениях дается заключение о декстрокардии.

Для выявления изменений миокарда при декстрокардии нами была проведена запись ЭКГ с зеркальным расположением грудных электродов и ротацией электродов на правой и левой руках (рис. 2). Для этого красный электрод был перемещен с правой руки на левую, а желтый — на правую

руку. Грудные отведения были записаны с левой и правой половин грудной клетки в следующем порядке: V2, V1, V3R-V6R. В этих отведениях направление зубцов и возрастание их амплитуды соответствует нормальным взаимоотношениям зубцов в отведениях V1-V6 при обычном расположении сердца [13].

При рентгенологическом исследовании обнаружено аномальное расположение сердца: тень сердца находится преимущественно в правой половине грудной клетки, верхушка сердца ориентирована вправо (рис. 3).

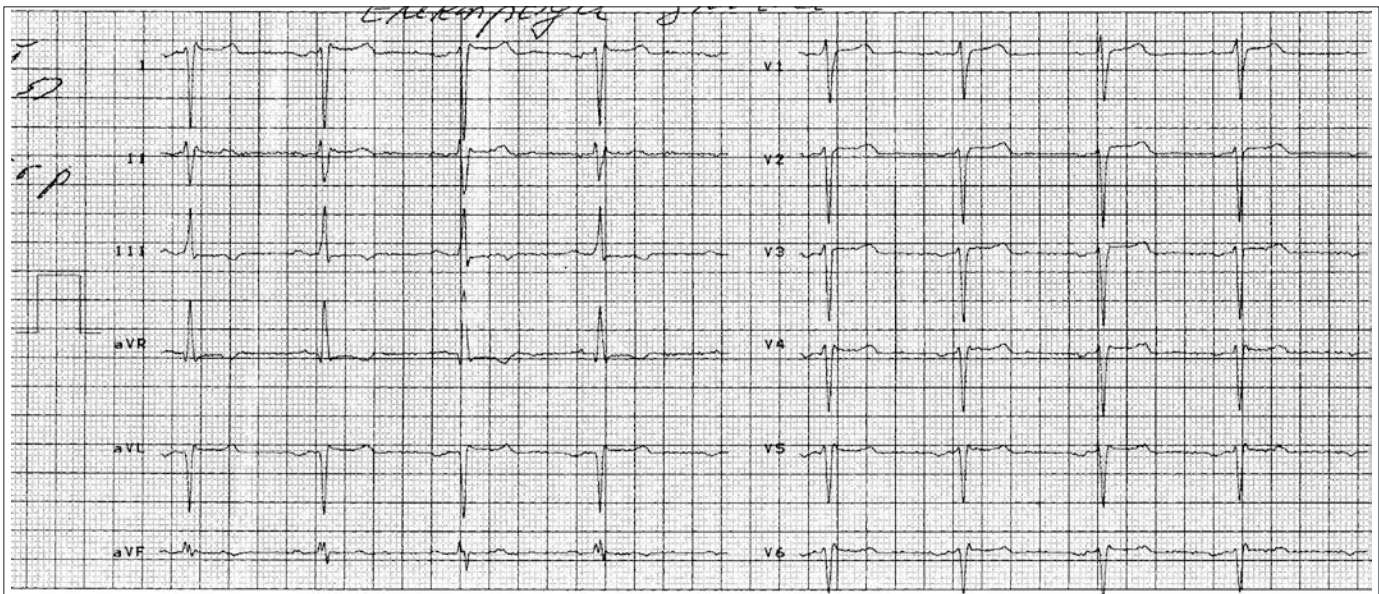


Рис. 1. Электрокардиограмма пациента Р. с классическим расположением электродов

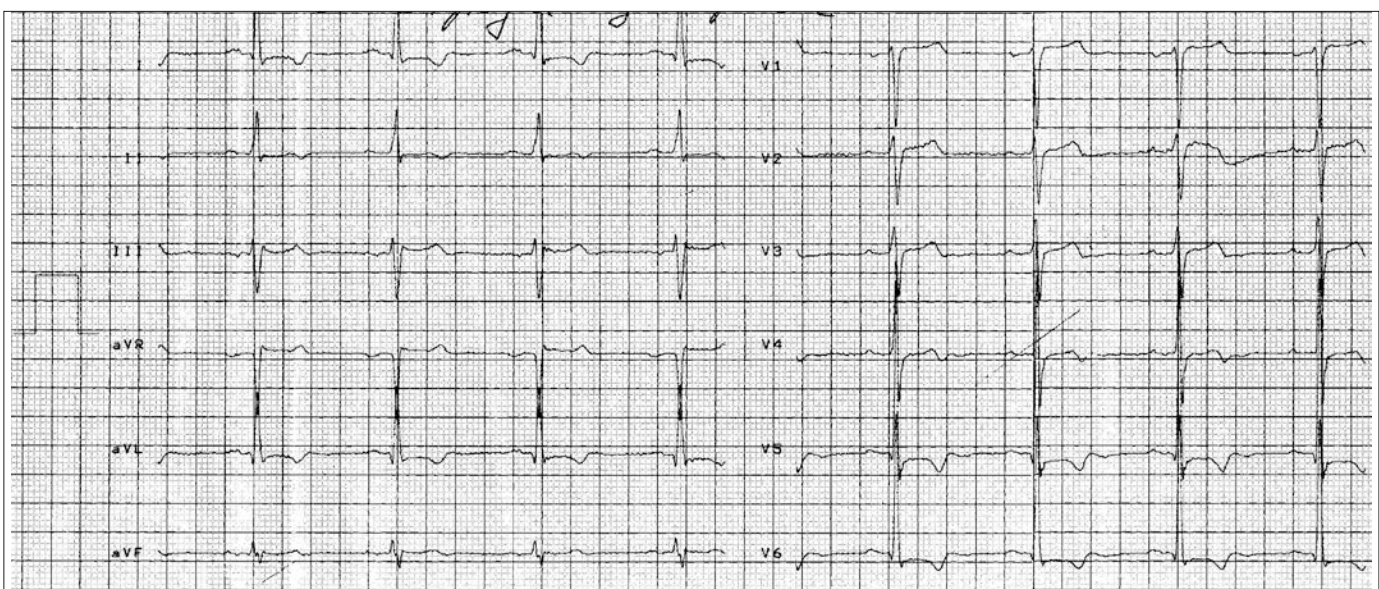


Рис. 2. Электрокардиограмма пациента Р. с зеркальным расположением грудных электродов и ротацией электродов на правой и левой руках: ритм синусовый регулярный. Горизонтальное положение электрической оси сердца. Нарушение процессов реполяризации в области передне-боковой стенки левого желудочка (ЛЖ), признаки гипертрофии ЛЖ. Депрессия сегмента ST до 1 мм в V5-V6, AVL, I отведениях



Рис. 3. Рентгенография органов грудной клетки в прямой проекции. Рентгенологические признаки пневмофиброза, преимущественно в прикорневых, левых и нижних отделах легких

Эхокардиография (ЭхоКГ) позволяет морфологически визуализировать структурные элементы сердца, положение ЛП и ПП, клапаны, оценить кровотоки в сосудах [14].

При ЭхоКГ в В-режиме выявлены следующие изменения: створки аортального клапана фиброзированы, клапан трехстворчатый, в режиме цветной доплерографии визуализируется поток эксцентрической аортальной регургитации умеренной степени (поток регургитации выходит за переднюю створку митрального клапана, vena contracta – 5,2 мм).

Правый желудочек (ПЖ) не увеличен, размеры соответствуют верхней границе нормы (продольный размер – 8,7 см, поперечный размер в базальном отделе – 3,9 см, площадь в диастолу – 25 см² [норма – до 24 см²], индекс площади ПЖ – 12,2 см²/м² [норма – до 12,5 см²/м²]). Систolicеская функция ПЖ не нарушена (фракционная смена площади ПЖ – 40%, систolicеская скорость движения трикуспидального кольца (S') – 15,9 см/с, TAPSE – 21 мм). ЛП увеличено (площадь – 24,2 см², индекс объема – 39,7 мл/м²).

При оценке ЛЖ в М- и В-режимах выявлена умеренная дилатация (конечно-диастolicеский размер – 5,8 см, конечно-диастolicеский объем – 166 мл, индекс конечно-диастolicеского объема – 81,4 мл/м² [норма – <74 мл/м²]), незначительное снижение глобальной систolicеской функции – фракция выброса ЛЖ – 49,1% (норма – ≥52%), эксцентрическая гипертрофия миокарда (индекс массы миокарда ЛЖ – 185 г/м², толщина МЖП – 1,4 см, толщина задней стенки ЛЖ – 1,1 см, относительная толщина стенки ЛЖ – 0,38), нарушение диастolicеской функции ЛЖ, псевдонормальный тип наполнения (Е/А – 1,65, DcTime – 200 мс, ранне-диастolicеская скорость смещения кольца митрального клапана на латеральной стенке – 9,6 см/с и 6,4 см/с на медиальной стенке).

При оценке состояния ЛЖ были выявлены сегменты с нарушением локальной сократимости: гипокинез среднего и верхушечного сегментов боковой стенки ЛЖ, гипокинез базального сегмента МЖП и среднего сегмента задней стенки ЛЖ. При проведении спекл-трекинг ЭхоКГ было обнаружено более выраженное уменьшение величины продольного стрейна (от англ. strain, деформация волокон миокарда при его сокращении) указанных выше сегментов, а также снижение глобального продольного стрейна ЛЖ (рис. 4, 5). Уменьшение глобального и сегментарного стрейна является очень чувствительным маркером систolicеской дисфункции ЛЖ, однако не позволяет установить нозологическую причину этих изменений.

При проведении холтеровского (24 ч) мониторингирования (ХМ) ЭКГ выявлено на фоне синусового ритма с частотой сердечных сокращений 48-68-98 уд/мин частые (4,9%) полиморфные желудочковые экстрасистолы с периодами аллоритмии по типу бигеминии, тригеминии, вставочные экстрасистолы, нечастые суправентрикулярные экстрасистолы. Значимых пауз, нарушений проводимости не обнаружено.



Рис. 4. Спекл-трекинг ЭхоКГ. Оценка глобального продольного стрейна ЛЖ. Величина глобального продольного стрейна рассчитана как среднее арифметическое продольного стрейна сегментов в трехкамерной (А), двухкамерной (Б) и четырехкамерной (В) позициях сердца и составила 9,9%

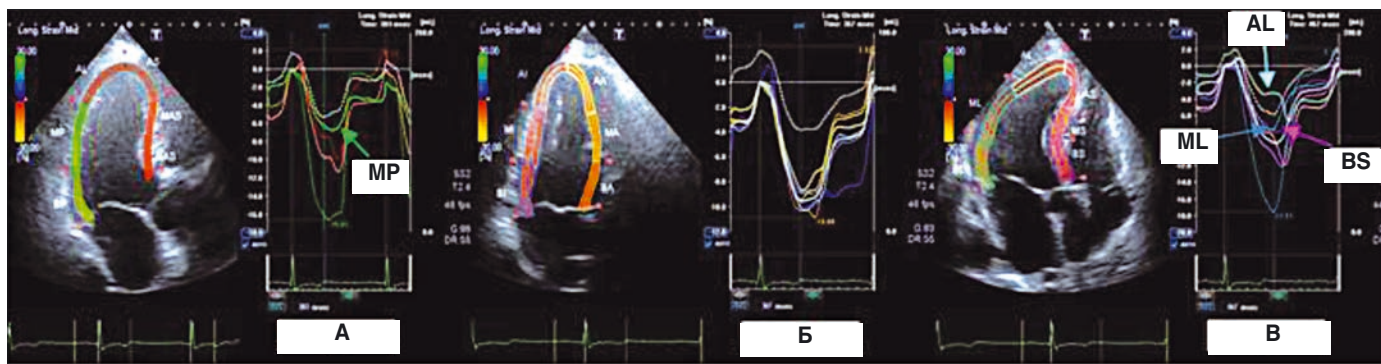


Рис. 5. Спекл-трекинг ЭхоКГ. Оценка сегментарного продольного стрейна ЛЖ. Величины сегментарного продольного стрейна сегментов ЛЖ в трехкамерной (А), двухкамерной (Б) и четырехкамерной (В) позициях. Стрелками указаны сегменты с более выраженным снижением стрейна. MP – средний сегмент задней стенки, ML – средний сегмент боковой стенки, AL – верхушечный сегмент боковой стенки, BS – базальный сегмент МЖП

Зарегистрированы фоновые нарушения реполяризации в виде отрицательных зубцов Т.

При УЗИ сосудов головы и шеи выявлено утолщение комплекса интима-медиа до 1,5 мм. В области бифуркации общей сонной артерии слева визуализируется атеросклеротическая бляшка, суживающая до 20% просвета сосуда.

Результаты проведенных инструментальных исследований продемонстрировали поражения миокарда ЛЖ, которые проявлялись его дилатацией, нарушением глобальной и сегментарной систолической функции. Правостороннее расположение сердца в грудной клетке несколько усложняло качество визуализации сердца при проведении ЭхоКГ. Был составлен список вероятных нозологических причин обнаруженных изменений ЛЖ: гипертоническая болезнь с развитием гипертензивного сердца, хронический миокардит неуточненной этиологии или постинфарктный кардиосклероз как следствие ишемической болезни сердца (ИБС).

Учитывая неангинальный тип боли за грудиной, мужской пол и возраст пациента, претестовая вероятность ИБС у больного составила 44%, что требовало проведения дальнейшего неинвазивного обследования для верификации или исключения ИБС. У пациента невозможно было провести нагрузочный ЭКГ-тест (признаки гипертрофии ЛЖ на ЭКГ и депрессия сегмента ST в покое) и стресс-ЭхоКГ (неудовлетворительное акустическое окно), поэтому для данной цели использовалась КТ сердца с контрастированием коронарных артерий. Метод КТ является предпочтительным для постановки окончательного диагноза при транспозиции органов с декстрокардией, обеспечивает хорошую анатомическую детализацию расположения висцеральных органов, положение верхушки сердца и отхождение магистральных сосудов [15].

При мультиспиральной КТ-коронарографии сердце и крупные сосуды являются зеркальным отражением их нормальной анатомии; обнаружены признаки начальных атеросклеротических изменений коронарных артерий и локального кальциноза (единичная стабильная коронарная бляшка) (рис. 6). В проксимальном сегменте передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) левой коронарной артерии (ЛКА) атеросклеротическая бляшка без признаков гемодинамически значимого стеноза – 20% (рис. 7). Полости сердца – без особенностей (рис. 8). Транспозиция внутренних органов (рис. 9). Левая половина грудной клетки содержит трехдолевое легкое, правая половина грудной клетки – две доли легкого; печень и желчный пузырь находятся в левой половине брюшной полости, селезенка и желудок – справа. Частичный ателектаз средней доли левого легкого и сегментов S7, S8. Жировой гепатоз. Расширение восходящего отдела аорты.

Для уточнения характера поражения миокарда и проведения дифференциальной диагностики было принято решение провести МРТ сердца. МРТ с высокой степенью достоверности позволяет получить точную информацию об анатомическом строении и расположении отдельных внутренних органов, этот метод визуализации имеет особое значение при диагностике положения предсердий [16-18].

У нашего пациента при МРТ сердца с внутривенным болюсным контрастированием (гадолиниевый контраст, 20 мл) не было выявлено признаков кардиофиброза и воспалительных изменений миокарда ЛЖ (рис. 10). Обнаружено незначительное снижение глобальной сократительной функции ЛЖ, локальную гипертрофию базального отдела МЖП. Левые отделы сердца незначительно расширены. Выявлено транспозицию органов грудной клетки и брюшной полости (рис. 11-13).

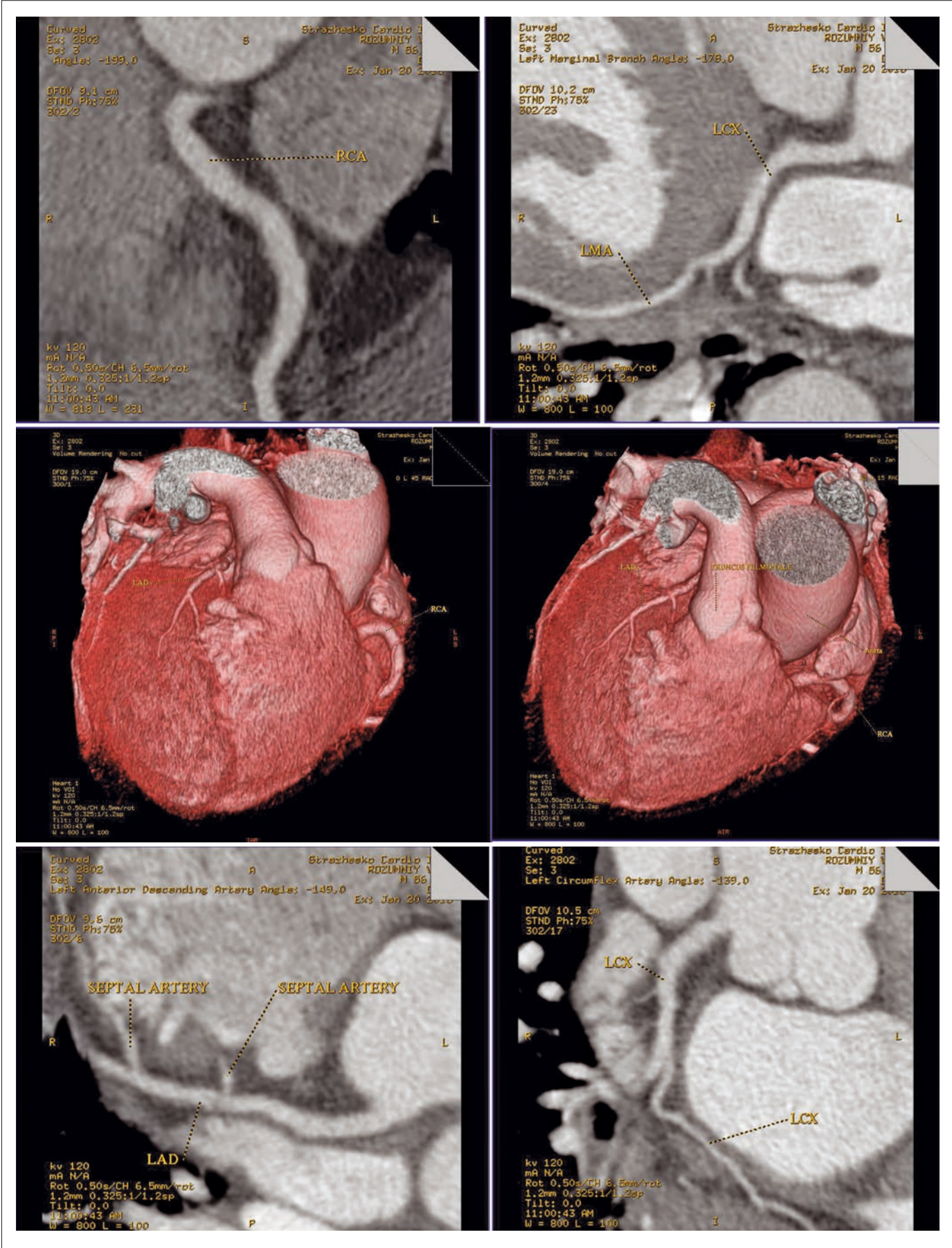


Рис. 6. КТ-изображения коронарных артерий (правой коронарной артерии, огибающей ветви ЛКА и их ветвей) без признаков атеросклеротического и стенотического поражения

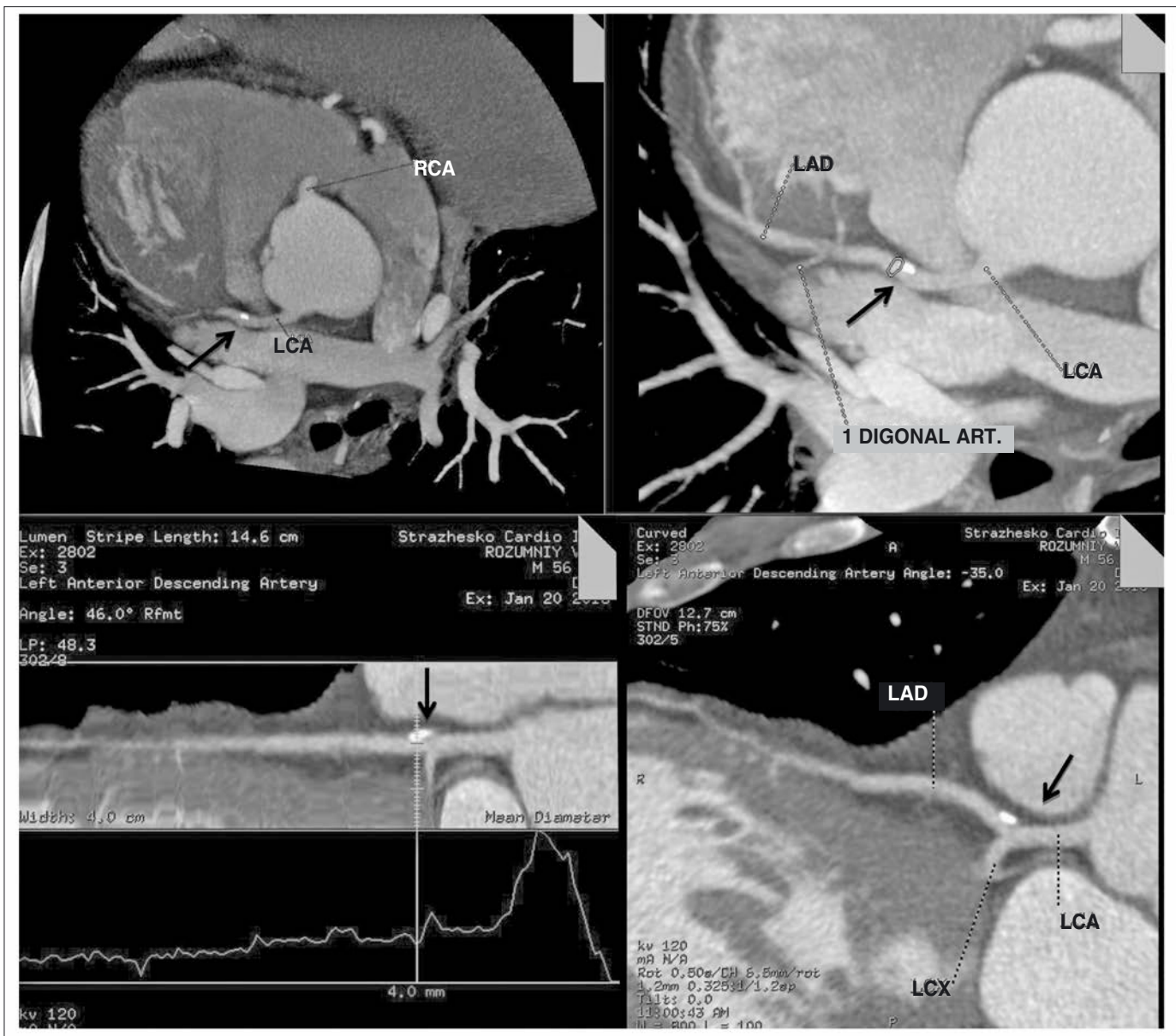


Рис. 7. КТ-изображения ПМЖВ ЛКА (МСКТ-постпроцессинговая обработка). КТ-признаки локального кальциноза в проксимальном сегменте ПМЖВ ЛКА, без гемодинамически значимого стеноза на указанном уровне (стрелка)

МРТ-признаков воспалительного поражения миокарда ЛЖ и кардиофиброза ЛЖ не обнаружено.

Таким образом, проведенные исследования позволили установить пациенту следующие диагнозы:

- Гипертоническая болезнь сердца, II стадия, 2 степень. Гипертензивное сердце. Риск 4 (очень высокий).
- ИБС: атеросклероз коронарных артерий (стеноз ПМЖВ ЛКА – 20%, МСКТ-коронарография 20.01.16). Частая желудочковая экстрасистолическая аритмия (4,9%), нечастая суправентрикулярная экстрасистолическая аритмия (ХМЭКГ 21.01.16). Сердечная недостаточность I стадии.
- Гиперхолестеринемия.
- Транспозиция внутренних органов (situs inversus).



Рис. 8. КТ-поперечное изображение сердца коронарных артерий с признаками декстрокардии (Dextrocardia/Situs Viscerum Inversus Totalis)

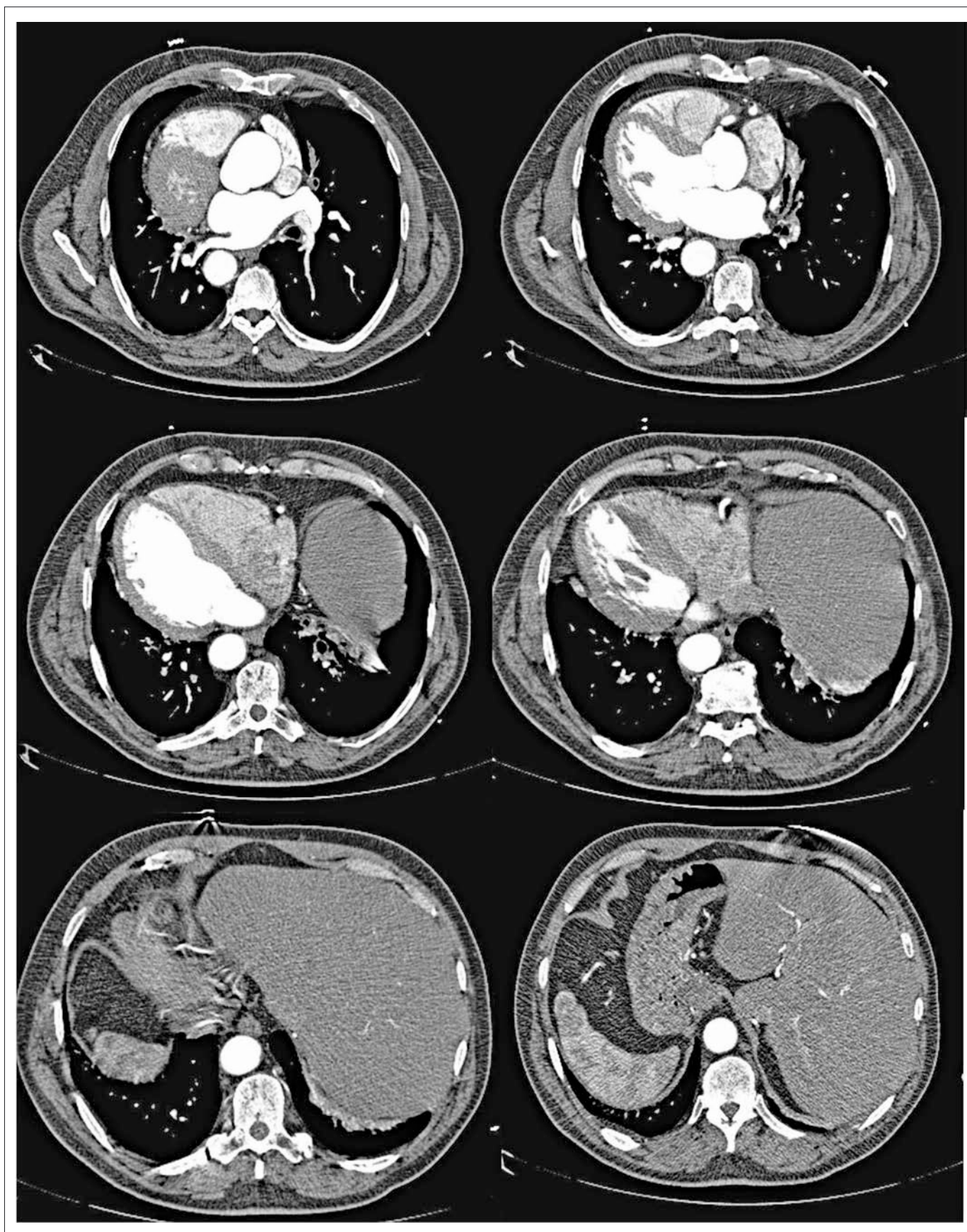


Рис. 9. КТ-поперечные изображения грудной и брюшной полостей с признаками декстрокардии (Dextrocardia/Situs Viscerum Inversus Totalis). Сердце, магистральные сосуды и внутренние органы (печень, селезенка) имеют обратное (зеркальное) расположение

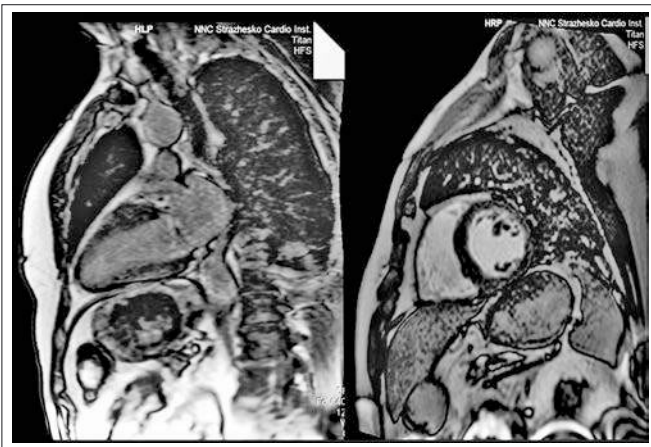


Рис. 10. МРТ-изображения сердца в двухкамерной позиции: а) по длинной и б) короткой оси ЛЖ



Рис. 11. МРТ-изображения полостей сердца с признаками декстрокардии (зеркальное отражение полостей сердца и магистральных сосудов при их правостороннем расположении): а) в систолу; б) в диастолу, МЖП – 16 мм

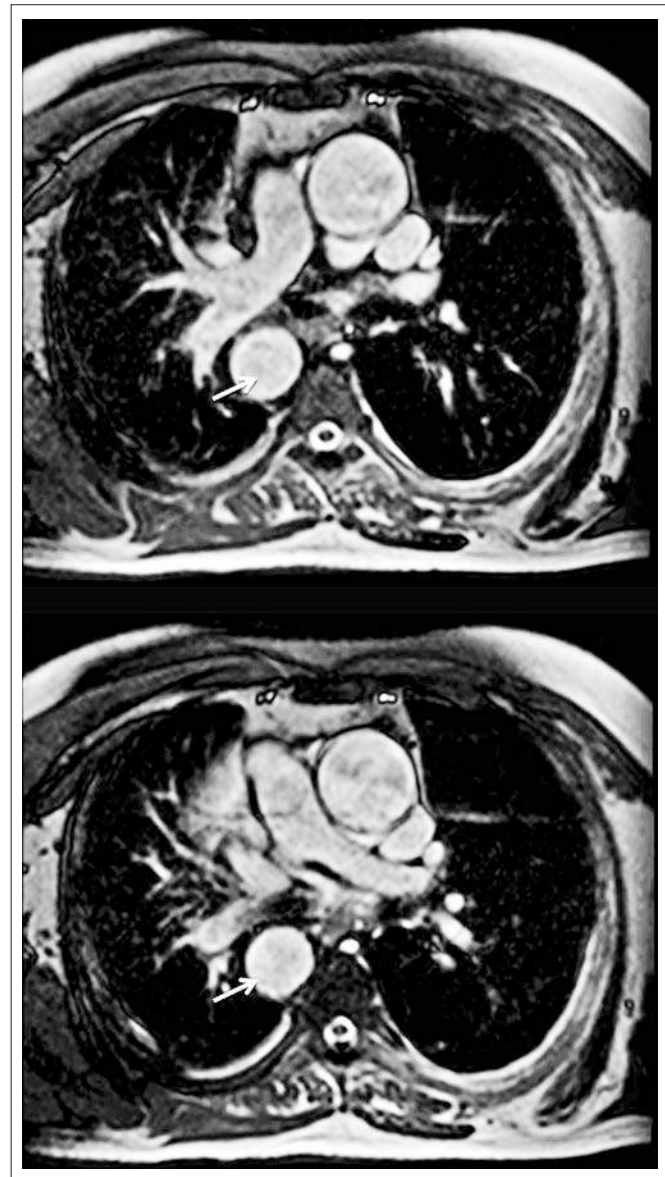


Рис. 12. МРТ-изображения магистральных сосудов (нисходящий отдел грудной аорты располагается в правой части грудной клетки) (стрелки)

Назначено следующее лечение: бисопролол – 2,5 мг 1 раз в сутки; фиксированная комбинация индапамид 2,5 мг/периндоприл 5 мг 1 раз в сутки; амлодипин – 2,5 мг/сут; ацетилсалициловая кислота 75 мг/сут; аторвастатин – 20 мг/сут; пропafenон – 150 мг 2 раза в сутки.

Больной был выписан с улучшением.

Литература

1. Gutgesell H.P. Cardiac malposition and heterotaxy. Garson AG Jr, Fisher DJ, Neish SR, eds. Science and Practice of Pediatric Cardiology. 2nd ed. Baltimore, Md: Williams & Wilkins; 1998. Vol 2: 1539-61.
2. Lee S.E., Kim H.Y., Jung S.E. et al. Situs anomalies and gastrointestinal abnormalities. J Pediatr Surg. 2006 Jul. 41(7): 1237-42.
3. Maldjian P.D., Saric M. Approach to dextrocardia in adults: review. AJR Am J Roentgenol. 2007 Jun. 188(6 suppl):S39-49; quiz S35-8.
4. Fung T.Y., Chan D.L., Leung T.N. et al. Dextrocardia in pregnancy: 20 years' experience. J Reprod Med. 2006 Jul. 51(7): 573-7.

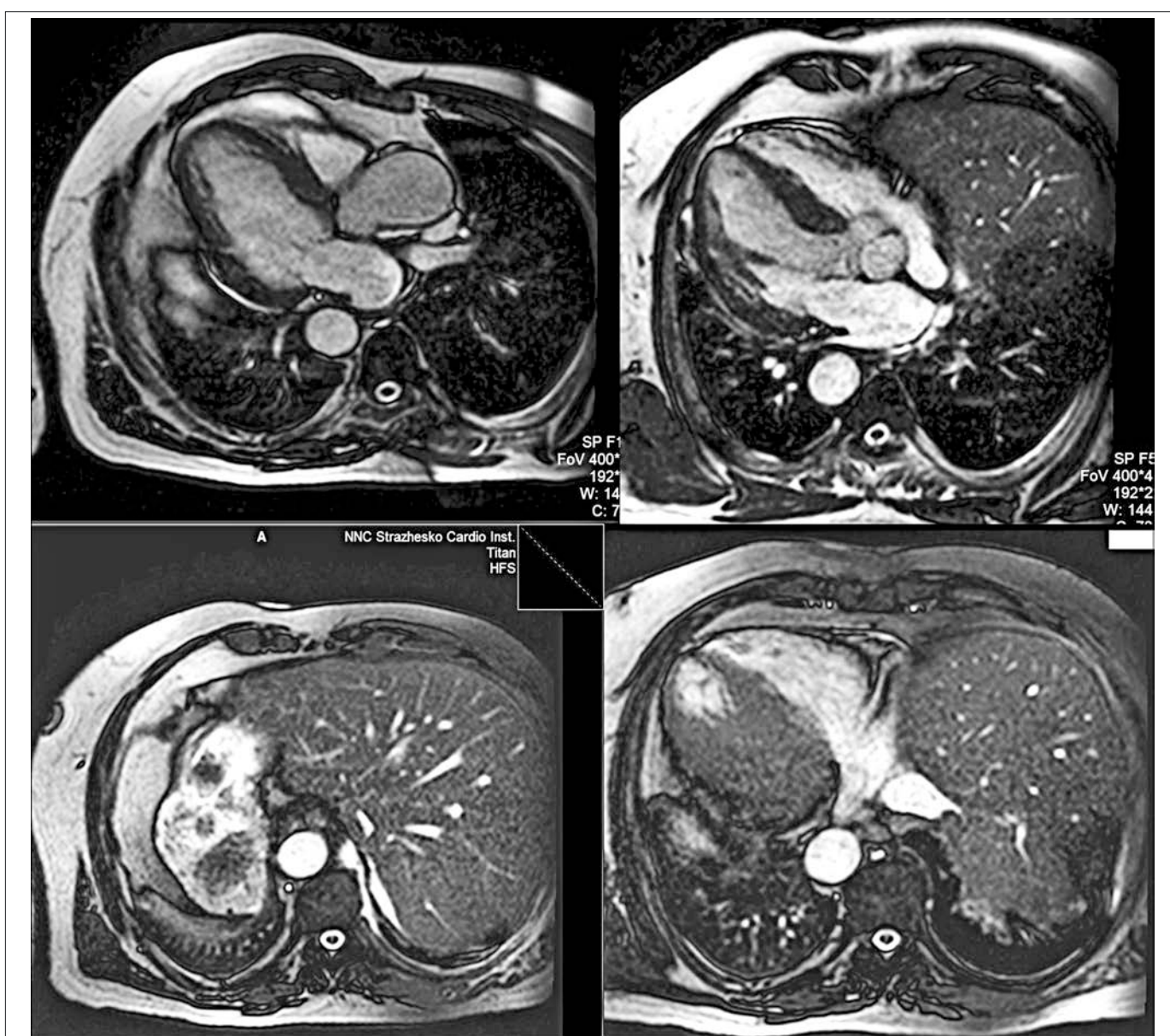


Рис. 13. МРТ-поперечные изображения грудной и брюшной полостей с признаками декстрокардии (Dextrocardia/Situs Viscerum Inversus Totalis). Сердце, магистральные сосуды и внутренние органы (печень, селезенка) имеют обратное (зеркальное) расположение

- Руководство по кардиологии / Под ред. В.Н. Коваленко. — К.: Морион, 2008. — 922 с.
- Hagler D.J., O'Leary P.W. Cardiac malpositions and abnormalities of atrial and visceral situs. Emmanouilides G.C., Riemenschneider T.A., Allen H.D., Gutgesell H.P., eds. Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents: Including the Fetus and Young Adult. 5th ed. Baltimore, Md: Williams & Wilkins; 1995. Vol 2: 1307-36.
- Silverman N.H. An ultrasonic approach to the diagnosis of cardiac situs, connections, and malpositions. Cardiol Clin. 1983 Aug. 1(3): 473-86.
- Winer-Muram H.T. Adult presentation of heterotaxic syndromes and related complexes. J Thorac Imaging. 1995. 10(1): 43-57.
- Applegate K.E., Goske M.J., Pierce G. et al. Situs revisited: imaging of the heterotaxy syndrome. Radiographics. 1999 Jul-Aug. 19(4): 837-52; discussion 853-4.
- Winer-Muram H.T., Tonkin I.L. The spectrum of heterotaxic syndromes. Radiol Clin North Am. 1989 Nov. 27(6): 1147-70.
- Janchar T., Milzman D., Clement M. «Situs Inversus: Emergency Evaluations of Atypical Presentations» American Journal of Emergency Medicine 18, no. 3 (May 2000): 349-50.
- Partridge J. The radiological evaluation of atrial situs. Clin Radiol. 1979 Jan. 30(1): 95-103.
- Орлов В.Н. Руководство по электрокардиографии. — М.: Медицина, 1984. — 528 с.
- Tonkin I.L., Tonkin A.K. Visceroatrial situs abnormalities: sonographic and computed tomographic appearance. AJR Am J Roentgenol. 1982 Mar. 138(3): 509-15.
- Oui H., Kim J., Bae Y. et al. Computed Tomography Angiography of Situs Inversus, Portosystemic Shunt and Multiple Vena Cava Anomalies in a Dog. J Vet Med Sci. 2013 Jul 9.
- Yoo S.J., Kim Y.M., Choe Y.H. Magnetic resonance imaging of complex congenital heart disease. Int J Card Imaging. 1999 Apr. 15(2): 151-60.
- Rossi A.C., Pluijmer M., Bovendeerd P.H. et al. Assessment and comparison of left ventricular shear in normal and situs inversus totalis hearts by means of magnetic resonance tagging. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2015 Mar 1. 308 (5): H416-23.
- Kouwenhoven J.W., Bartels L.W., Vincken K.L. et al. The relation between organ anatomy and pre-existent vertebral rotation in the normal spine: magnetic resonance imaging study in humans with situs inversus totalis. Spine. 2007 May 1. 32(10): 1123-8. ■

Дисфункция щитовидной железы и сердечная недостаточность

И.И. Князькова, А.Н. Беловол

Харьковский национальный медицинский университет

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является самым распространенным кардиологическим заболеванием в мире, и в настоящее время наблюдается неуклонный рост частоты данной патологии [1]. В США количество пациентов с ХСН составляет 5,8 млн при ежегодной заболеваемости 670 тыс. случаев и ежегодной смертности — более 56 тыс. случаев [2-4]. Из более 900 млн населения Европы примерно у 15 млн выявляются клинические признаки СН [5-7].

Заболевания щитовидной железы широко распространены и являются наиболее частой эндокринной патологией, особенно в регионах с недостаточным содержанием йода в окружающей среде. Дисфункция щитовидной железы выявляется у 5-10% населения, чаще — у женщин и в возрастной группе старше 60 лет [8, 9]. В данной статье рассмотрены вопросы эпидемиологии дисфункции щитовидной железы, взаимосвязь указанного состояния с сердечно-сосудистым риском, влияние гормонов щитовидной железы на сердечно-сосудистую систему в норме и при дисфункции щитовидной железы, а также особенности патогенеза СН у пациентов с гипотиреозом и тиреотоксикозом.

Исходя из данных метаанализа [10], в котором оценивалась эпидемиология дисфункции щитовидной железы в Европе на основании публикаций за период с 1975 по 2012 г., распространенность недиагностированной дисфункции щитовидной железы составила в среднем 6,71% (при 95% доверительном интервале от 6,49 до 6,93); недиагностированного гипотиреоза и гипертиреоза — 4,94%

(от 4,75 до 5,13) и 1,72% (от 1,66 до 1,88) соответственно. Распространенность как ранее диагностированной, так и недиагностированной дисфункции щитовидной железы составила 3,82% (от 3,77 до 3,86); гипотиреоза и гипертиреоза — 3,05 (от 3,01 до 3,09) и 0,75% (от 0,73 до 0,77) соответственно. Заболеваемость дисфункцией щитовидной железы составила 259,12 (от 254,39 до 263,9) случая на 100 тыс. населения в год; для гипотиреоза и гипертиреоза — 226,2 (от 222,26 до 230,17) и 51 (от 49,23 до 52,88) случая на 100 тыс. населения в год соответственно. В США распространенность субклинических нарушений функции щитовидной железы составляет 5% среди женщин и 3% — среди мужчин [11], примерно у 0,5% населения выявляется недиагностированная патология щитовидной железы [9, 12].

Субклиническая дисфункция щитовидной железы определяется как увеличение или снижение уровня тиреотропного гормона — ТТГ (норма — 0,45-4,50 мМЕ/л) при нормальных значениях гормонов щитовидной железы. Манифестация заболевания щитовидной железы диагностируется при аномальных уровнях гормонов щитовидной железы (свободного тироксина, с или без трийодтиронина) (табл. 1) [13, 14].

В ходе анализа данных исследований по изучению взаимосвязи сердечно-сосудистого риска с патологией щитовидной железы были получены противоречивые результаты [8, 9, 16-18]. В ряде исследований установлено, что субклинический гипотиреоз ассоциируется с повышенным риском развития ишемической болезни сердца (ИБС) [17, 19]

Таблица 1. Классификация дисфункции щитовидной железы: биохимическое определение [15]

ТТГ, состояние	Тиреоидные гормоны	Комментарии
Манифестный гипертиреоз <0,1 мМЕ/л или не определяется	Повышен уровень тироксина или трийодтиронина	–
Манифестный гипотиреоз >4,5 мМЕ/л	Снижена концентрация тироксина	–
Субклинический гипертиреоз <0,1 мМЕ/л	Уровень тироксина или трийодтиронина в норме	Отчетливое снижение концентрации ТТГ в сыворотке крови
0,1-0,4 мМЕ/л	Уровень тироксина или трийодтиронина в пределах нормы	Уровень ТТГ снижен, однако гормон обнаруживается в сыворотке крови
Субклинический гипотиреоз 4,5-10,0 мМЕ/л	Концентрация тироксина в норме	Незначительное повышение уровня ТТГ
≥10,0 мМЕ/л	Уровень тироксина в пределах нормы	Значительное повышение уровня ТТГ

и ХСН [20], а субклинический гипертиреоз – общей смертности и смертности вследствие ИБС; с фибрилляцией предсердий [21] и со снижением плотности костной ткани [14]. Клинически выраженные проявления заболеваний щитовидной железы связаны с отрицательным влиянием изменения уровня тиреоидных гормонов на сердечно-сосудистую систему, опорно-двигательный аппарат, кожу, желудочно-кишечный тракт и др., причем клинические маски весьма разнообразны и зависят от тяжести нарушения функций щитовидной железы [15]. Скрининг заболеваний данного органа позволяет выявить пациентов с субклинической и недиагностированной клинически выраженной дисфункцией щитовидной железы. Медикаментозная коррекция указанных состояний потенциально могла бы уменьшить риск возникновения неблагоприятных клинических исходов.

J. Ruge и соавт. [15] выполнили анализ базы данных MEDLINE и Кокрановского сотрудничества рандомизированных контролируемых клинических исследований по оценке эффективности скрининга и медикаментозной терапии. Прямых исследований по оценке преимуществ скрининга обнаружено не было. Проанализированы результаты 11 исследований и 1 ретроспективного когортного исследования, посвященных лечению субклинического гипотиреоза. Терапия проводилась левотироксином в различных режимах дозирования. Длительность лечения составила 4-12 мес, за исключением когортного исследования, в котором период наблюдения составил 7,6 года. Количество участников исследований – от 14 до 120 пациентов; в когортном исследовании анализировались данные 4735 больных. В большинстве исследований исходную группу сравнивали с группой плацебо и в 3 – с группой, которой терапия не проводилась. В когортном исследовании [22], включавшем пациентов с субклиническим гипотиреозом (на основании повышения уровня ТТГ – 4,1-11,0 мМЕ/л), установлено, что лечение больных

левотироксином по сравнению с лицами, которым терапия не проводилась, ассоциировалось с более низким риском возникновения фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий (4,2 против 6,6%; относительный риск 0,61; 95% ДИ от 0,39 до 0,95), общей смертности (3,4 против 6,4%; ОР 0,36; 95% ДИ от 0,19 до 0,66), сердечно-сосудистой смертности (1,4 против 2,4%; ОР 0,54; 95% ДИ от 0,37 до 0,92) и смертности вследствие онкологических заболеваний (1,2 против 2,2%; ОР 0,59; 95% ДИ от 0,21 до 0,88) в возрастной группе от 40 до 70 лет. При этом у пациентов старше 70 лет не выявлено взаимосвязи между применением левотироксина и риском возникновения сердечно-сосудистых событий (ОР 0,99; 95% ДИ от 0,59 до 1,33), общей смертностью (ОР 0,71; 95% ДИ от 0,56 до 1,08) или смертностью вследствие новообразований (ОР 0,51; 95% ДИ 0,24 до 1,09) [22]. Ни в одном из 5 исследований на фоне терапии не отмечено улучшения качества жизни, когнитивных функций, нормализации уровня артериального давления (АД) или индекса массы тела по сравнению с лицами, которым лечение не проводилось. В лечебной ветви в целом выявлено благоприятное влияние на уровни общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), однако данные были противоречивы и в большинстве исследований не достигли достоверных различий, а клиническая значимость величины влияния не была точно определена.

J. Mitchell и соавт. [23] изучили взаимосвязь между уровнем ТТГ и прогнозом у больных с систолической ХСН, включенных в многоцентровое клиническое исследование SCD-HeFT (Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial) [24]. В исследовании принимали участие пациенты со стабильной ХСН ишемического или неишемического генеза II или III функционального класса (ФК) по NYHA (Нью-Йоркская ассоциация сердца) и фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) <35%, рандомизированные на прием плацебо (n=847), амиодарона

($n=845$) или имплантацию однокамерных кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД) ($n=829$). Уровень ТТГ определяли в исходных условиях и далее каждые 6 мес на протяжении 5 лет. Из 2225 больных у большинства (87%) в исходных условиях выявлены нормальные значения содержания ТТГ в крови (0,3–5,0 мкЕд/мл), в 12% случаев — значения, указывающие на гипотиреоз, и у 1% — значения, свидетельствующие в пользу гипертиреоза. Пациенты с гипотиреозом были старше и среди них было больше женщин ($p<0,05$). Период наблюдения в среднем составил 45,5 мес. В процессе лечения у 89 участников с исходно нормальной функцией щитовидной железы было обнаружено снижение уровня ТТГ в крови и у 341 больного — значительное повышение указанного показателя. У пациентов, рандомизированных на прием амиодарона (средняя доза — 300 мг), определен повышенный риск изменения уровня ТТГ по сравнению с группами ИКД или плацебо ($p<0,0001$). У больных с дисфункцией щитовидной железы в исходных условиях или в процессе терапии установлен более высокий уровень смертности, чем у лиц с нормальной функцией щитовидной железы, причем даже после поправки на другие известные предикторы смертности (для гипотиреоза ОР составил 1,58; 95% ДИ от 1,29 до 1,94; $p<0,0001$; для гипертиреоза — ОР 1,85; 95% ДИ от 1,21 до 2,83; $p=0,0048$). Польза от ИКД не зависела от функции щитовидной железы. Итак, нарушение функции щитовидной железы у пациентов с симптоматической ХСН и ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ ассоциируется со значительным увеличением риска смерти, даже с учетом известных предикторов смертности.

В исследованиях, в которых оценивались клинические исходы у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в зависимости от состояния щитовидной железы, были обнаружены значительно отличающиеся результаты. В обсервационном исследовании Framingham Heart Study [25] с участием 4331 пациента не выявлено взаимосвязи между субклиническими нарушениями функции щитовидной железы по данным измерения уровня ТТГ и риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности. В то же время в проспективном 4-летнем исследовании [17], включившем 2730 мужчин и женщин в возрасте от 70 до 79 лет, установлено, что у больных с умеренным или тяжелым субклиническим гипотиреозом риск развития ХСН был в 2–3 раза выше, чем в популяции с нормальной функцией щитовидной железы.

В. Gencer и соавт. [20] провели объединенный анализ 6 когортных исследований, включивших 25 390 участников, в которых оценивали функцию щитовидной железы и изучали клинические исходы,

в частности развитие ХСН. У 2068 (8,1%) участников выявлен субклинический гипотиреоз и у 648 (2,6%) — субклинический гипертиреоз. Анализ, скорректированный по возрасту и полу, показал, что частота возникновения ХСН возрастала у лиц как с повышенными, так и со сниженными уровнями ТТГ, особенно при уровне ТТГ ≥ 10 и $< 0,10$ мМЕ/л. Так, в ходе объединенного анализа отмечено, что у пациентов с уровнем ТТГ ≥ 10 мМЕ/л увеличивалась частота случаев СН (ОР 1,86; 95% ДИ от 1,27 до 2,72) в сравнении с эутиреоидным контролем [20]. В то же время скорректированный на факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний риск возникновения ХСН оставался без изменений.

В проспективном когортном исследовании PROSPER (Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk) [26] изучено влияние субклинического гипертиреоза и гипотиреоза на риск развития СН и сердечно-сосудистых заболеваний у пожилых лиц. В исследовании принимали участие 5316 лиц в возрасте 70–82 лет с факторами риска или сердечно-сосудистыми заболеваниями, из которых у 71 участника выявлен субклинический гипертиреоз (ТТГ $< 0,45$ мМЕ/л), у 199 — субклинический гипотиреоз (ТТГ $\geq 4,5$ мМЕ/л, обе группы с нормальным уровнем свободного Т4); у остальных — эутиреоз (ТТГ $= 0,45$ – $4,5$ мМЕ/л). Длительность наблюдения составила 3,2 года. Изучались следующие показатели: частота госпитализаций в связи с обострением СН, фибрилляцией предсердий, сердечно-сосудистыми событиями, уровень смертности в зависимости от исходного состояния щитовидной железы. Установлено, что частота госпитализаций в связи с обострением СН была выше у лиц с субклиническим гипертиреозом по сравнению с участниками с эутиреозом (скорректированный по возрасту и полу ОР составил 2,93; 95% ДИ от 1,37 до 6,24; $p=0,005$; при многофакторном анализе скорректированный ОР 3,27; 95% ДИ от 1,52 до 7,02; $p=0,002$). Субклинический гипотиреоз (ТТГ > 10 мМЕ/л) ассоциировался с СН (скорректированный по возрасту и полу ОР составил 3,01; 95% ДИ от 1,12 до 8,11; $p=0,029$; при многофакторном анализе ОР 2,28; 95% ДИ от 0,84 до 6,23). Не выявлено убедительных доказательств существования взаимосвязи между субклинической дисфункцией щитовидной железы, частотой развития сердечно-сосудистых событий и показателем смертности, за исключением больных с уровнем ТТГ $< 0,1$ или > 10 мМЕ/л и не принимавших правастатин. Таким образом, у пожилых лиц с высоким риском возникновения сердечно-сосудистых событий, с низким или очень высоким уровнем ТТГ и нормальным уровнем свободного Т4 увеличен риск частоты госпитализаций в связи с СН.

Гормоны щитовидной железы и сердечно-сосудистая система

Синтез и секреция тиреоидных гормонов регулируется тиреотропин-рилизинг-гормоном гипоталамуса, который осуществляет контроль над синтезом ТТГ и концентрацией тиреоидных гормонов в крови.

Тиреоидным гормонам принадлежит ключевая роль в регуляции разнообразных физиологических функций, включая рост, дифференцировку тканей и метаболический гомеостаз, в частности контроль синтеза и активности регуляторных белков и ключевых ферментов метаболизма.

Основной формой тиреоидных гормонов, синтезируемых щитовидной железой, является прогормон тироксин (Т₄, тетраiodтиронин), который биологически малоактивен, однако может превращаться в организме в биологически активную форму — трийодтиронин (Т₃) посредством удаления иодида с помощью дейодиназ (семейство селенсодержащих ферментов йодтирониндейодиназы 1-го, 2-го и 3-го типов, которые катализируют дейодинацию тироксина и его производных). Щитовидная железа секретирует Т₄ в 10 раз больше, чем Т₃; до 80% биологически активной формы Т₃ образуется под действием дейодиназ 1-го (D1) и 2-го типа (D2) в периферических тканях [27]. Инактивация тиреоидных гормонов осуществляется путем дейодирования их внутреннего кольца. Данную реакцию катализирует дейодиназа 3-го типа (D3) [28].

В крови Т₄ и Т₃ циркулируют в двух формах: в свободной и связанной с транспортными белками. Между связанными и свободными фракциями гормонов установлено динамическое равновесие. Уменьшение концентрации свободного гормона приводит к снижению связывания и наоборот. В клинической практике можно определять и свободные, и связанные с белками фракции гормонов. Уровень общих Т₄ и Т₃ в большей степени зависит от концентрации связывающих белков, чем от степени нарушения функции щитовидной железы. В случае повышения уровня транспортных белков (беременность, прием контрацептивов) или их уменьшения (цирроз печени, нефротический синдром, прием андрогенов, генетические нарушения) общая концентрация гормонов изменяется, однако содержание свободных фракций остается прежним. Изменения уровня связывающих белков может осложнять интерпретацию результатов исследования общих Т₄ и Т₃. Поэтому особую диагностическую значимость имеет определение свободных фракций Т₄ и Т₃ [29].

Сердечно-сосудистая система особенно чувствительна к снижению локального уровня Т₃, который

имеет фундаментальное значение в поддержании морфологии и функций сердца с помощью геномных и негеномных эффектов. Многочисленные геномные эффекты гормонов щитовидной железы на сердце опосредуются путем взаимодействия со специфическими рецепторами к тиреоидным гормонам (TRs). TRs кодируется двумя генами — THRA и THRB, расположенными в хромосомах 17 и 3 соответственно. Т₃ — активная форма тиреоидных гормонов — оказывает большинство своих эффектов при участии следующих TRs: TR α 1, TR α 2, TR β 1. Установлено, что экспрессия TRs, за исключением TR β 2, осуществляется во всех тканях; при этом паттерн экспрессии варьирует в различных типах тканей.

Экспрессия TR α 1 выявлена преимущественно в миокарде. Предполагается, что TR α 1 регулирует важные гены, которые связаны с дифференцировкой и ростом клеток, сократительной функцией, пейсмекерной активностью и проводимостью. Для трех основных изоформ TRs (TR α 1, TR β 1 и TR β 2) установлена тканеспецифичная экспрессия и отмечено участие в регуляции ряда метаболических функций и процессах клеточного роста. Кроме того, TRs являются членами суперсемейства ядерных рецепторов и выполняют роль транскрипционных факторов, индуцируемых Т₃. В кардиомиоцит Т₃ поступает при участии специфичных транспортных белков, расположенных на его клеточной мембране [30], и далее в ядро, где связывается с ядерным рецептором (TRs), и данный комплекс, в свою очередь, связывается с элементами, отвечающими за гормональный ответ (TREs) на промоторных зонах регуляторных генов [31].

Кроме геномного (ядерного) действия гормонов щитовидной железы, опосредованного TRs, негеномные эффекты тиреоидных гормонов часто ассоциируются с активацией сигнальных путей. Классические геномные эффекты Т₃ опосредованы высокоаффинными ядерными рецепторами, которые регулируют экспрессию генов-мишеней. В настоящее время выделен ряд генов, чувствительных к действию тиреоидных гормонов (табл. 2). Тиреоидные гормоны могут оказывать как позитивную, так и негативную регуляцию. Позитивная регуляция приводит к возрастанию транскрипционной активности гена и увеличению продукции мРНК. Результатом негативной регуляции является угнетение транскрипционной активности гена и снижение образования мРНК.

Негеномные эффекты тиреоидных гормонов на кардиомиоциты и общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) не предполагают связывания с ядерными рецепторами [33]. Указанные эффекты развиваются довольно быстро и обусловлены

Таблица 2. Влияние тиреоидных гормонов на экспрессию генов, определяющих синтез белков в кардиомиоцитах [32]

Позитивная регуляция	Негативная регуляция
α -тяжелых цепей миозина	β -тяжелых цепей миозина
Ca^{2+} -АТФ-азы саркоплазматического ретикулума	Фосфоламбана
Na^+/K^+ -АТФ-азы	Аденилатциклазы типа V и VI
β_1 -адренергического рецептора	α_1 -адренергического рецептора
Предсердного натрийуретического пептида	$\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -транспортера
Потенциал зависимых K^+ -каналов	–

влиянием на транспорт ионов кальция, натрия и калия через клеточную мембрану, а также транспорт глюкозы, на функции митохондрий и различные внутриклеточные сигнальные пути [34]. Таким образом, влияние ТЗ на сердце и центральную гемодинамику осуществляется при участии геномных и негеномных механизмов.

Экспрессия генов Са-АТФ-азы саркоплазматического ретикулума и ее ингибитора фосфоламбана находится под контролем ТЗ. Вход кальция и его перераспределение в саркоплазматическом ретикулуме являются критическими детерминантами систолической сократительной функции и диастолического расслабления [35, 36]. Активный транспорт кальция Са-АТФ-азой в пластинку саркоплазматического ретикулума регулируется фосфоламбаном, активность которого, в свою очередь, зависит от уровня фосфорилирования [36]. Следовательно, изменения относительного количества указанных белков и степень фосфорилирования фосфоламбана при патологии щитовидной железы оказывают влияние на диастолическую функцию.

ТЗ уменьшает ОПСС, что вызывает рефлекторный положительный инотропный и хронотропный эффекты. Вследствие прямого расслабляющего действия на гладкомышечные клетки и увеличения синтеза оксида азота эндотелиальными клетками отмечается уменьшение среднего артериального и диастолического давления (постнагрузки на ЛЖ). Это, в свою очередь, приводит к активации ренин-ангиотензиновой системы (РАС), увеличению реабсорбции натрия и воды в почках, повышению объема циркулирующей крови (ОЦК) и преднагрузки на ЛЖ [37]. Таким образом, ТЗ посредством значительного снижения ОПСС (до 50% от исходного уровня), с одной стороны, и повышения венозного возврата к сердцу — с другой, повышает сердечный выброс [38].

Сердечно-сосудистая система при гипертиреозе

Тиреоидные гормоны модулируют каждый компонент сердечно-сосудистой системы, необходимый для ее нормального функционирования.

Избыток тиреоидных гормонов вызывает значительные изменения со стороны сердечно-сосудистой системы. Для гипертиреоза характерны следующие проявления: увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС) в покое (у половины пациентов с гипертиреозом выявляется синусовая тахикардия >100 уд/мин), объема крови, ударного объема, сократимости миокарда и ФВ ЛЖ, улучшение диастолического расслабления. Повышение уровня тиреоидных гормонов индуцирует тахикардию в покое и сердцебиение, которые являются наиболее распространенными симптомами при манифестном гипертиреозе. У 10-15% больных с гипертиреозом диагностируется фибрилляция предсердий [39]. Частое нерегулярное сокращение предсердий увеличивает риск образования тромбов в полости сердца, которые, в конечном счете, могут привести к системной эмболии, инсульту и другим осложнениям. Симптомы тиреотоксикоза часто неспецифичны, развиваются медленно, а фибрилляция предсердий может быть первым клиническим проявлением дисфункции щитовидной железы [37, 40].

В проспективном когортном исследовании [41], включившем 84 пациента с впервые зарегистрированным гипертиреозом, проведен анализ симптомов тиреотоксикоза в зависимости от возраста. В группе больных ≥ 70 лет (средний возраст 80,2 года) более 50% предъявляли 3 жалобы: тахикардия, усталость и потеря веса; реже — гиперрефлексия, повышенная потливость, непереносимость жары, тремор, нервозность, полидипсия и повышенный аппетит. По сравнению с молодыми пациентами (≤ 50 лет, средний возраст 37,4 года) у пожилых больных более часто диагностировали анорексию (32 против 4%) и фибрилляцию предсердий (35 против 2%). Зоб выявлялся у 94% молодых пациентов и у 50% пожилых больных. По сравнению со здоровыми сверстниками установлено, что с тиреотоксикозом ассоциировались следующие симптомы: апатия, тахикардия и потеря веса (отношение шансов 14,8, 11,2 и 8,7 соответственно).

Как правило, отмечается постоянная форма фибрилляции предсердий, которая чаще обнаруживается

у пожилых пациентов, что, по-видимому, отражает снижение порога обнаружения данной аритмии с возрастом. Определяется высокое пульсовое давление, повышение сердечного выброса, увеличение симпатического тонуса вегетативной нервной системы. При аускультации выявляют усиление тонов сердца (особенно на верхушке), акцент второго тона над легочной артерией, систолические шумы в области основания сердца и на верхушке.

При тиреотоксикозе определяется положительный хронотропный и батмотропный эффекты, по-видимому, ассоциированные с вегетативным дисбалансом вследствие уменьшения парасимпатической активности, гиперактивности симпатико-адреналовой системы, увеличения количества β -адренорецепторов гуанидин-нуклеотид-регулирующего белка, а также повышенной чувствительности к катехоламинам. Тиреоидные гормоны могут действовать независимо от катехоламинов, но подобными путями, что, возможно, связано с их структурной схожестью. Так, катехоламины и тиреоидные гормоны являются аналогами тирозина, они подвергаются действию одних и тех же ферментов. Исходя из вышесказанного, можно предположить, что аналоги адреналина и норадреналина, образовавшиеся из тиреоидных гормонов, могут функционировать как псевдокатехоламины, взаимодействуя с β -адренорецепторами [42]. Считается, что трийодтиронин высвобождается из нервных синапсов и действует как симпатомиметический нейротрансмиттер [43, 44].

Наблюдается увеличение систолической функции ЛЖ в покое, а также скорости релаксации и диастолического наполнения ЛЖ [45]. При гипертиреозе отмечается незначительное снижение уровня среднего АД вследствие повышения систолического АД, связанного с увеличением ударного объема, и снижения диастолического АД в результате периферической вазодилатации. Под влиянием тиреоидных гормонов происходит уменьшение ОПСС вследствие дилатации артериол и повышенной скорости метаболизма в периферических тканях [46]. Ускоренная утилизация кислорода увеличивает образование конечных продуктов обмена, а расслабление гладкой мускулатуры артериальных волокон под влиянием тиреоидных гормонов, вызывающих периферическую вазодилатацию, приводит к снижению ОПСС и способствует дальнейшему повышению ЧСС. При этом наблюдается селективное увеличение кровотока в коже, скелетных мышцах и сердце. Вазодилатация наряду с отсутствием увеличения почечного кровотока приводит к снижению перфузионного давления в почках и активации

ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) с повышением почечной задержки натрия и увеличением ОЦК. Указанные изменения ведут к повышению преднагрузки и снижению постнагрузки, что приводит к значительному росту ударного объема [47]. Установлено, что увеличение преднагрузки оказывает стимулирующее влияние на секрецию предсердного натрийуретического пептида (ПНУП). Предполагается, что у здоровых лиц секреция ПНУП, индуцированная тиреоидными гормонами, является не следствием прямого действия на миокард, а возникает в ответ на изменения состояния сердечно-сосудистой гемодинамики, приводящей к увеличению растяжения предсердий [48]. Итак, при тиреотоксикозе наблюдается тахикардия с высоким сердечным выбросом, увеличение преднагрузки, наряду со снижением ОПСС, что сопровождается развитием гиперкинетического типа гемодинамики.

Кроме того, в ответ на повышение давления в левом предсердии и стимуляцию барорецепторов увеличивается давление в легочных венах, что, в свою очередь, стимулирует рефлекторное сужение легочных артериол (рефлекс Китаева) [49]. Вследствие сужения артериол малого круга кровообращения повышается давление в легочной артерии и увеличивается нагрузка на правый желудочек, которому необходимо больше усилий для проталкивания крови в легочный ствол, что способствует дальнейшему увеличению резистентности легочных сосудов и повышению легочной гипертензии [50]. Также развитию легочной гипертензии при тиреотоксикозе способствуют аутоиммунные процессы, ассоциированные с повреждением эндотелия или эндотелиальной дисфункцией, увеличением сердечного выброса и повышением интенсивности процессов метаболизма сосудорасширяющих веществ в легочных сосудах [51]. Следует отметить, что у пациентов с тиреотоксикозом после достижения эутиреоидного состояния обнаружено реверсирование легочной гипертензии [52]. Таким образом, у больных с тиреотоксикозом, которые предъявляют жалобы на одышку, нужно учитывать возможность наличия легочной гипертензии.

Сердечная недостаточность при гипертиреозе

Понимание патофизиологических механизмов развития СН при гиперфункции щитовидной железы является важным для врачей, особенно для кардиологов и эндокринологов. Это обусловлено тем, что пациенты с манифестным и субклиническим гипертиреозом имеют высокий риск развития сердечно-сосудистой смерти. В двух метаанализах [53, 54] оценивалась сердечно-сосудистая

летальность при манифестном гипертиреозе. В первом [53], включавшем 7 когортных исследований, установлено увеличение риска сердечно-сосудистой смертности в 1,7 раза при манифестном гипертиреозе. В более позднем метаанализе, проведенном F. Brandt и соавт. [54] с включением данных 31 138 больных с гиперфункцией щитовидной железы, обнаружено, что ОР общей смертности составил 1,21 (95% ДИ от 1,05 до 1,38). Авторы сделали заключение, что у пациентов с гипертиреозом уровень смертности увеличивается примерно на 20% от исходного.

Противоречивые результаты были получены в больших проспективных исследованиях, посвященных оценке сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у больных с субклиническим гипертиреозом, что, по-видимому, отражает гетерогенность анализируемых популяций [55]. Тем не менее в двух последних метаанализах установлено, что субклинический гипертиреоз может увеличить сердечно-сосудистую смертность, особенно у пациентов с неопределяемыми уровнями ТТГ. Так, в метаанализе [56], включившем 17 когортных исследований, у больных с субклиническим гипертиреозом продемонстрировано значительное повышение риска общей и сердечно-сосудистой смертности: ОР составил 1,25 (95% ДИ 1,00-1,55) и 1,52 (95% ДИ 1,08-2,13) соответственно.

Увеличение риска сердечно-сосудистой смерти может быть результатом повышения риска нарушений ритма [57], в частности предсердных аритмий и риска развития СН, особенно у пожилых пациентов [58]. Установлено, что возникновение фибрилляции предсердий при тиреотоксикозе ассоциировалось с повышенным риском развития мозгового инсульта и эмболии легочной артерии [59, 60]. Важно отметить, что при аутоиммунном гипертиреозе аутоиммунные процессы часто затрагивают сердечно-сосудистую систему. Так, у пациентов с болезнью Грейвса выявляются легочная гипертензия, миксоматозное поражение клапанного аппарата сердца и тиреотоксическая кардиомиопатия [61].

Установлено, что распространенность ХСН при диффузном токсическом зобе составляет 12-68% [63]. При этом почти у 90% пациентов с тиреотоксикозом и ХСН отмечалась фибрилляция предсердий [64]. В исследовании Т. Гома [65], включившем 89 больных с диффузным токсическим зобом, сердечно-сосудистые нарушения зарегистрированы в 80,9% случаев. При этом артериальная гипертензия (АГ) отмечена у 34,8% пациентов, фибрилляция предсердий и ХСН — у 21,3% больных. Выявлено, что у пациентов с диффузным

токсическим зобом и с АГ, фибрилляцией предсердий и ХСН наблюдается ремоделирование миокарда, расширение полостей сердца, легочная гипертензия и снижение ФВ ЛЖ. Продemonстрировано, что с возникновением ХСН у больных с диффузным токсическим зобом ассоциированы наличие постоянной формы фибрилляции предсердий и АГ, возраст старше 40 лет, мужской пол, длительность течения диффузного токсического зоба ≥ 10 лет, наличие более 6 эпизодов тиреотоксикоза.

Под действием тиреоидных гормонов происходит изменение диастолической и систолической функции ЛЖ; сократительная способность миокарда изменяется в соответствии с гемодинамическим паттерном, вторичным по отношению к эффектам гормонов щитовидной железы на ОПСС. Оптимальный баланс тиреоидных гормонов поддерживает положительное желудочково-артериальное взаимодействие, являющееся важнейшей детерминантой функционирования сердечно-сосудистой системы [37]. Тиреотоксикоз усиливает работу сердца посредством модуляции гемодинамических нагрузок. Усиление метаболизма и потребления кислорода путем оптимизации механико-энергетических процессов повышает производительность ЛЖ. Изменения гемодинамики, обусловленные гипертиреозом, уменьшают сократительный резерв миокарда и не позволяют повышаться ФВ ЛЖ и сердечному выбросу при физической нагрузке, по-видимому, вследствие невозможности снижения и так низкого ОПСС, хотя констрикция венозных сосудов возрастает. Результатом уменьшения ОПСС является активация РААС, ведущая к задержке натрия и жидкости [66].

Увеличение преднагрузки и ОЦК активизирует работу сердца и стимулирует прогрессирование гипертрофии миокарда. Вследствие увеличения ЧСС и повышения ударного объема возрастает сердечный выброс, усиливается венозный возврат крови к сердцу. Указанные изменения приводят к увеличению среднего гемоциркуляторного давления наполнения, что способствует ретроградному притоку крови к правому предсердию [35]. Причиной увеличения ОЦК при тиреотоксикозе является изменение сывороточного уровня эритропоэтина в соответствии с изменением сывороточного уровня тироксина, что приводит к увеличению массы эритроцитов [42]. Кроме того, транскрипционные эффекты тиреотропных гормонов способствуют повышению контрактильности миокарда через регуляцию транспорта кальция в кардиомиоцитах и фосфорилирование фосфоламбана. Нетранскрипционные эффекты гормонов щитовидной

железы связаны с их влиянием на различные ионные каналы.

Вышеперечисленные кардиальные влияния в сочетании с низким ОПСС и увеличением ОЦК ведут к состоянию высокого сердечного выброса, так называемой «сердечной недостаточности с высоким выбросом» (табл. 3).

Таблица 3. СН с высоким выбросом при гипертиреозе [37]
Замедление кровотока отмечается при высоком сердечном выбросе и отсутствии основного заболевания сердца вследствие:
стойкой тахикардии
увеличения преднагрузки
снижения ОПСС
повышения давления наполнения желудочков
увеличения давления в легочной артерии

Больные с гипертиреозом предъявляют жалобы на снижение переносимости физических нагрузок, одышку при незначительной физической нагрузке при отсутствии в анамнезе заболеваний сердца. Это может быть обусловлено неадекватным увеличением сердечного выброса при физической нагрузке [67]. Таким образом, нарушение толерантности к физической нагрузке можно интерпретировать как первый симптом ХСН у пациентов с гипертиреозом, что отражает неспособность сердца при гипертиреозе адекватно реагировать на возрастающие требования к сердечно-сосудистой системе при физической нагрузке [61].

В то же время у больных с тиреотоксикозом также может развиваться СН с низким сердечным

выбросом. В соответствии с клиническими данными [68] такой тип ХСН выявляется у 6-15% пациентов. Отмечено, что наряду со снижением сердечного выброса увеличивается системное сосудистое сопротивление, уменьшается контрактильность ЛЖ и его наполнение при увеличенном ОЦК (табл. 4, рис. 1). Риск возникновения СН с низким сердечным выбросом возрастает при наличии у пациентов с тиреотоксикозом сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы, в частности ИБС, АГ, пороков сердца и/или фибрилляции предсердий.

При тиреотоксикозе наблюдается укорочение фазы диастолической деполяризации, снижение потенциала действия клеток синусового узла, неравномерное укорочение рефрактерных периодов предсердных миоцитов, что обуславливает возникновение электрической гетерогенности миокарда предсердий. Отмечается также укорочение рефрактерного

Таблица 4. СН с низким сердечным выбросом при тиреотоксикозе [37]
СН с низким сердечным выбросом может выявляться у пожилых пациентов и лиц с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями вследствие:
увеличения преднагрузки
снижения наполнения ЛЖ
нарушения изгнания крови из предсердий в желудочки при фибрилляции предсердий
увеличения частоты сокращений желудочков
увеличения ОПСС
снижения сократительного резерва

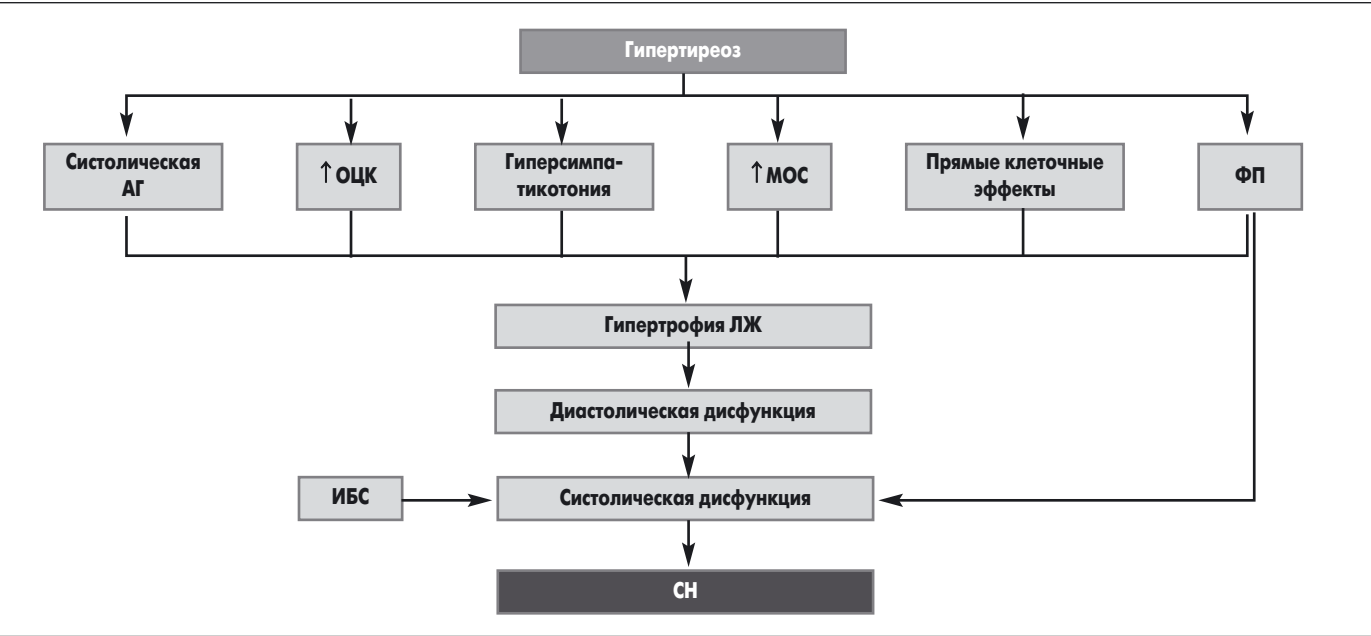


Рис. 1. Механизмы развития сердечной недостаточности при гипертиреозе [86]

Примечание: МОС – минутный объем сердца; ФП – фибрилляция предсердий.

периода АВ-узла, повышается чувствительность к адренергической стимуляции, что может провоцировать возникновение наджелудочковых аритмий, прежде всего фибрилляции предсердий [69]. В результате возможно развитие **кардиомиопатии, индуцированной тахикардией**. Последняя являет собой вторичную дисфункцию ЛЖ, вызванную длительной тахикардией, которая полностью или частично восстанавливается после нормализации сердечного ритма. Диагноз подтверждается после восстановления функции ЛЖ, достижения контроля ЧСС и эутиреоидного состояния [70]. Как правило, при кардиомиопатии, индуцированной тахикардией, размеры сердца значительно увеличиваются, уменьшается толщина стенок ЛЖ, а снижение контрактильности ЛЖ подобно дилатационной кардиомиопатии. Указанные показатели улучшаются после достижения контроля ЧСС и СН.

Отмечено, что у пациентов с тиреотоксикозом после достижения состояния эутиреоза наблюдалось улучшение течения ХСН, в частности быстрое улучшение клинических симптомов и признаков ХСН, наряду с корригирующим влиянием на функцию сердца. Тем не менее в некоторых ситуациях ХСН может становиться необратимой [58]. Пр продемонстрировано, что примерно у 1/3 больных может развиваться тиреотоксическая кардиомиопатия [58].

Тиреотоксическое сердце или тиреотоксическая кардиомиопатия являет собой повреждение миокарда, вызванное токсическими эффектами избытка гормонов щитовидной железы, приводящими к нарушению энергообразующей функции кардиомиоцитов (окислительное фосфорилирование, гликолиз), внутриклеточного метаболизма (синтез белковых структур) и сократительной функции миофибрилл. Выделяют 3 стадии тиреотоксической кардиомиопатии (табл. 5).

Основные проявления включают гипертрофию ЛЖ, нарушения ритма сердца, фибрилляцию предсердий, расширение полостей сердца, СН, легочную гипертензию и диастолическую дисфункцию. В исследовании А.С. Карась [72] отмечено,

что особенностями тиреотоксической кардиомиопатии являются: частичная субъективная манифестация синдрома поражения мышцы сердца; развитие электрической негомогенности миокарда как предсердий, так и желудочков; увеличение размеров полостей сердца и массы миокарда ЛЖ; ускорение расслабления ЛЖ и увеличение вклада левого предсердия в диастолическое наполнение ЛЖ.

Несмотря на то что у пациентов с тиреотоксикозом выявляется снижение ОПСС и уровня диастолического АД, среднее давление в легочной артерии обычно возрастает и возможно развитие **правожелудочковой СН** вследствие перегрузки объемом правого желудочка, что обусловлено увеличением ОЦК и венозного возврата. При этом отмечается дилатация правого желудочка и трикуспидальная недостаточность вследствие растяжения клапанного кольца трикуспидального клапана, часто в сочетании с легочной гипертензией.

Сердечно-сосудистая система при гипотиреозе

Дефицит тиреоидных гормонов влияет на многие физиологические функции и метаболические процессы в организме. При дефиците тиреоидных гормонов снижается активность клеточных ферментов, участвующих в регуляции обратного захвата кальция, и экспрессия сократительных белков в кардиомиоцитах, что ведет к снижению ЧСС, ослаблению контрактильности и нарушению процесса релаксации миокарда. Наиболее очевидным эффектом дефицита тиреоидных гормонов на сердечную мышцу является удлинение временных характеристик систолы и ранней диастолы [73]. При гипотиреозе отмечается уменьшение сердечного выброса, ударного объема и ОЦК, однако в отличие от застойной СН давление в легочной артерии не возрастает.

Клинические симптомы и признаки нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы при гипотиреозе ассоциированы с брадикардией, увеличением ОПСС, уменьшением пульсового давления и незначительной АГ [50]. Наблюдается увеличение времени циркуляции крови (замедление кровообращения), однако давление наполнения правых

Таблица 5. Стадии развития тиреотоксического сердца [71]

Стадия	Клиническая характеристика
Гиперкинетическая	Повышение сократительной функции миокарда, начальные признаки миокардиодистрофии и гипертрофии миокарда, обратимые при длительной компенсации тиреоидными гормонами или излечении
Нормокинетическая	Компенсаторная умеренная диффузная гипертрофия миокарда с последующей дилатацией полостей сердца, прогрессирующая миокардиодистрофия. Изменения частично обратимы
Гипокинетическая	Миокардиосклероз, снижение сократительной функции миокарда и развитие СН. Изменения необратимы

и левых отделов сердца, как правило, остается в пределах нормальных значений, если не увеличивается в случае перикардального выпота. Повышение ОПСС при нормальном венозном давлении приводит к перераспределению кровотока с существенным снижением мозгового, почечного и кожного кровотока [74]. При гипотиреозе потребность миокарда в кислороде снижается в большей степени, чем его кровоснабжение. Однако гиперхолестеринемия с увеличением уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и аполипопротеинов В [75] повышает риск развития атеросклероза. У пациентов с гипотиреозом ХСН может развиваться и при отсутствии основного заболевания сердца [50]. В то же время у таких пациентов часто выявляются ИБС, АГ, нарушения проводимости и перикардит [76].

Экспериментально [77] установлено, что гипотиреоз приводит к тяжелой прогрессирующей систолической дисфункции и увеличению соотношения толщины стенки к размеру полости ЛЖ наряду с уменьшением массы миокарда ЛЖ. Дилатация камер сердца ассоциировалась с увеличением числа саркомеров, что характерно для СН. Кроме того, отмечено ухудшение миокардиального кровотока вследствие значительного уменьшения количества артериол [77].

В клинических исследованиях [73, 78] установлено, что у больных с манифестным и субклиническим гипотиреозом изменения структурно-функционального состояния сердца зависели от степени и длительности дефицита тиреоидных гормонов. Причем при субклиническом гипотиреозе выявляются такие же нарушения работы сердца и сосудов, как при выраженном гипотиреозе. Обнаружено, что у пациентов с незначительным дефицитом гормонов щитовидной железы наблюдалось нарушение диастолической функции ЛЖ, в частности удлинение периода изоволюметрической релаксации миокарда желудочков и нарушение диастолического наполнения ЛЖ [79]. Тиреоидные гормоны влияют на активность аденилатциклазы, клеточный транспорт кальция и модулируют состав изоферментов АТФ-азы в кардиомиоцитах [80]. В связи с этим при их дефиците миокарду требуется больше энергии и времени для осуществления процессов расслабления и наполнения, что и находит отражение в нарушении показателей диастолической функции сердца. Установлено, что при гипотиреозе выявляется снижение минутного объема сердца вследствие уменьшения ударного объема сердца

Таблица 6. Патогенетические механизмы развития СН при гипотиреозе [37]

Развитие СН у больных с манифестным гипотиреозом и у пожилых пациентов с субклиническим гипотиреозом (ТТГ >10 мЕд/л) может быть результатом:
брадикардии
нарушения систолической функции
нарушения диастолической функции
ухудшение диастолического наполнения ЛЖ
увеличения ОПСС
увеличения массы миокарда ЛЖ
увеличения артериальной ригидности
эндотелиальной дисфункции
перикардального выпота

и ЧСС [81]. В случае СН и анемии пульс, напротив, может быть даже учащен.

Снижение систолической и диастолической функции в покое и при физической нагрузке приводит к ухудшению качества жизни больных [82]. Диастолическая дисфункция и снижение ОЦК являются причиной уменьшения преднагрузки на сердце, при этом сердечный выброс поддерживается на субнормальном уровне или снижается на 30-40% от исходного. Для гипотиреоза характерно существенное повышение ОПСС (до 30% от нормальных значений), что приводит к повышению уровня диастолического АД [83]. Продемонстрировано, что тиреоидные гормоны участвуют в процессах ангиогенеза,

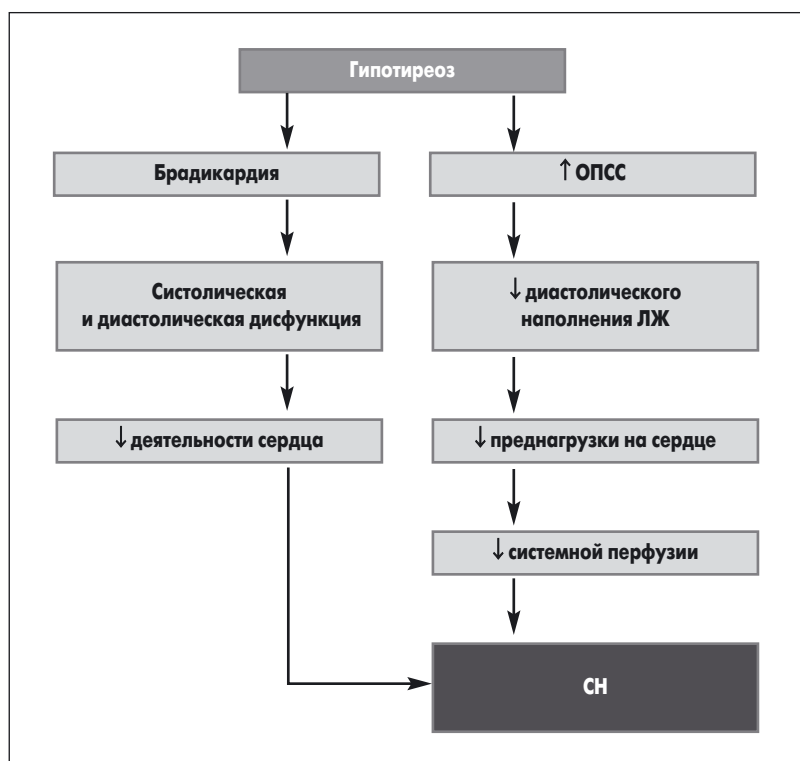


Рис. 2. Механизмы развития СН при гипотиреозе [86]

стимулируют рост артериол в сердце взрослых пациентов, а также после перенесенного инфаркта миокарда [84]. Соответственно, низкие уровни свободного Т3 будут ингибировать неоваскуляризацию в сердце после острого инфаркта миокарда, способствуя ускорению патологического ремоделирования ЛЖ и развитию СН, внося коррективы в краткосрочный и долгосрочный прогноз развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [85, 86].

Установлено, что при микседеме размеры сердца могут быть значительно увеличены за счет расширения полостей, интерстициального отека миокарда и скопления муцинозной жидкости в полости перикарда; в миокарде определяются диффузные изменения в виде выраженного отека интерстиция и мышечных волокон, вакуолизации части мышечных волокон, пикноза ядер, частичного исчезновения поперечной исчерченности; в ряде случаев можно обнаружить очаги фиброза [87]. Классическими признаками микседемы являются: увеличение размеров сердца, брадикардия, пульс слабого наполнения и напряжения, артериальная гипотония, глухость сердечных тонов, низкий вольтаж зубцов на электрокардиограмме (ЭКГ), плотные на ощупь отеки подкожной клетчатки — голеней, лица (кожа над ними не собирается в складку), признаки СН.

В полости перикарда может накапливаться трансудат, его количество, как правило, небольшое (15–150 мл) [88]. Частота выявления перикардiallyного выпота у больных с тяжелым гипотиреозом составляет 30–80%, а при легкой форме гипотиреозе — 3–6% [89, 90]. Накопление в тканях и серозных полостях белка и жидкости обусловлено усиленной экстравазацией белков плазмы и недостаточностью лимфооттока. При перикардiallyном выпоте у пациентов с гипотиреозом на ЭКГ определяются низковольтажные комплексы QRS, депрессия сегмента PR, смещение сегмента ST, изменения зубца Т и электрические альтернации.

Установлено, что у больных с гипотиреозом, включая субклинический гипотиреоз, отмечается увеличение дисперсии интервала QT [91]. Данные клинических исследований [92, 93] свидетельствуют о том, что, несмотря на существенное удлинение интервала QT, у пациентов с гипотиреозом редко встречаются такие осложнения, как злокачественные желудочковые аритмии и внезапная смерть. Однако вероятность возникновения последних повышается при сочетании увеличенной дисперсии интервала QT с гипокалиемией, гипомagneмией и синдромом удлиненного QT. Среди других изменений на ЭКГ возможно выявление неполной или полной блокады правой ножки пучка Гиса,

снижение амплитуды зубца Р, уплощение или инверсия зубца Т на фоне низкого вольтаж всех комплексов ЭКГ [92].

Вследствие снижения скорости почечного кровотока, клубочковой фильтрации снижается диурез. Нарушения функции почек и секреции антидиуретического гормона могут приводить к гипонатриемии.

Сердечная недостаточность при гипотиреозе

Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы при гипотиреозе полностью противоположны таковым при тиреотоксикозе. Наиболее часто встречаемые: снижение сердечного выброса и сократительной способности миокарда, повышение уровня диастолического АД, увеличение ОПСС и нарушения ритма, а также нарушение систолической и диастолической функции ЛЖ в покое и при физической нагрузке [94]. Характерное для гипотиреоза увеличение ОПСС предположительно связано как с прямым воздействием Т3 на гладкомышечные клетки сосудов, так и нарушением эндотелийзависимой вазодилатации, ассоциированным с уменьшением синтеза и секреции оксида азота при дефиците Т3 [79]. Отмечается снижение преднагрузки, обусловленное развитием диастолической дисфункции и снижением ОЦК, а увеличение постнагрузки, уменьшение инотропной и хронотропной функций сердца способствуют снижению сердечного выброса (табл. 6) [95, 96].

Кроме того, при гипотиреозе происходит снижение потребления кислорода тканями, а также снижение расхода энергии и утилизации энергетических субстратов. Характерно снижение термогенеза, которое клинически проявляется непереносимостью холода и зябкостью. Уровень основного обмена снижается на 35–40% от исходного [94].

Следует отметить, что эффекты Т3 в клетках сердца, его стимулирующее влияние на Na^+/K^+ -АТФ-азу и Ca^{2+} -АТФ-азу саркоплазматического ретикула определяют хронотропный ответ клеток предсердия и растяжение мышцы сердца в диастолу. Развитие диастолической и систолической дисфункции ЛЖ, дилатация камер сердца и ухудшение миокардиального кровотока способствуют развитию ХСН у больных с гипотиреозом (рис. 2).

Следует подчеркнуть, что тиреоидные гормоны влияют на синтез N-терминального предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-pro-BNP) — маркера наличия и тяжести течения ХСН [97, 98]. В ряде клинических исследований [99–101] отмечено, что содержание NT-pro-BNP в сыворотке крови существенно увеличивалось

у пациентов с гипертиреозом и уменьшалось у больных с гипотиреозом. Установлена существенная положительная корреляционная связь между содержанием NT-pro-BNP в сыворотке крови и уровнями свободного T4 ($r=0,549$; $p=0,012$) у пациентов с гипертиреозом [99]. Многофакторный регрессионный анализ продемонстрировал, что повышение уровня свободного T4 было независимо связано с высокими уровнями NT-pro-BNP в сыворотке крови [99, 100]. Установлено, что у больных гипотиреозом применение левотироксина приводило к увеличению концентрации NT-pro-BNP в сыворотке крови ($p<0,001$) [102]. На фоне терапии у пациентов с гипертиреозом выявлено существенное снижение концентрации NT-pro-BNP в сыворотке крови ($p=0,05$), поэтому оценивать его содержание в крови целесообразно в состоянии эутиреоза [102].

В исследовании А.С. Карась [32] продемонстрировано, что в большинстве случаев дистиреоидизма преобладающей кардиальной нозологией является метаболическая тиреоидная кардиомиопатия. Особенности клинических, инструментальных и лабораторных изменений у больных с нарушенной функцией щитовидной железы являются: для гипотиреоза — преобладание лиц женского пола, стертость субъективной симптоматики, тенденция к повышению уровня систолического АД, отсутствие значимой дислипидемии, дисгликемии, кардиоцитоза и гепатоцитоза. Недостаток гормонов щитовидной железы ассоциирован с повышением гетерогенности процессов реполяризации миокарда: субклинический гипотиреоз сопровождается нарушением процессов реполяризации и развитием электрической гетерогенности миокарда желудочков, в то время как при явном гипотиреозе изменения в большей степени связаны с нарушением гомогенности проведения электрического импульса по предсердиям. Морфофункциональными особенностями поражения сердца при гипотиреозе являются развитие гипертрофии миокарда, увеличение полости левого предсердия, большая репрезентативность митральной недостаточности, укорочение раннего диастолического наполнения ЛЖ, зависимость процессов ремоделирования миокарда от уровня свободного тироксина, концентрации холестерина и ЛПНП.

В последнее время внимание исследователей приковано к начальным стадиям тиреоидных расстройств, в том числе к субклиническому гипотиреозу, поскольку уже на данном этапе заболевания выявляются особенности нарушения работы сердца и сосудов, свойственные выраженному

гипотиреозу. В исследовании З.Н. Бланковой [38] отмечено, что у пациентов с ХСН и манифестным гипотиреозом частота встречаемости повышенного уровня NT-pro-BNP (>200 пг/мл) достоверно ниже, чем у таких же больных с субклиническим гипотиреозом (28,6 против 50,0% соответственно, $p<0,05$). Гормональная заместительная терапия левотироксином у пациентов с ХСН и с сопутствующим как манифестным, так и субклиническим гипотиреозом приводит к достоверному улучшению их клинического и функционального состояния, диастолической функции ЛЖ, эндотелиальной функции. Выявлено, что лечение левотироксином больных с ХСН и с сопутствующим гипотиреозом сопровождается не снижением, а увеличением уровня NT-proBNP, что свидетельствует не об обострении ХСН, а связано с непосредственным повышающим влиянием левотироксина на уровень NT-proBNP [38].

Заключение

Наиболее частым и серьезным осложнением дисфункции щитовидной железы является поражение сердечно-сосудистой системы, поэтому данную проблему следует рассматривать не только как эндокринологическую, но и как кардиологическую. Часто патология сердечно-сосудистой системы при дисфункции щитовидной железы является ведущей в клинической картине заболевания: различные сложные нарушения ритма сердца, АГ, тиреоидные кардиомиопатии с развитием ХСН, которые нередко приводят к утрате трудоспособности, а при тяжелом течении — и к смерти у указанной категории пациентов.

Дифференциальная диагностика функциональных и органических поражений миокарда при нарушении функции щитовидной железы с прогнозированием развития ХСН актуальна и требует динамического изучения всего спектра клинических проявлений поражения сердечно-сосудистой системы на фоне тиреоидной дисфункции. Развитие минимальных структурных и функциональных изменений миокарда у больных с дисфункцией щитовидной железы должно настораживать в плане вероятности развития сердечной патологии, осложнением которой является прогрессирование ХСН и нарушений ритма сердца.

Понимание клеточных механизмов действия тиреоидных гормонов на сердечно-сосудистую систему, а также особенностей патогенеза ХСН при дистиреоидизме позволяет не только скорректировать диагностический алгоритм обследования пациентов, включающий исследование уровня тиреоидных гормонов, но и определить дальнейшую тактику ведения больных с ХСН.

Література

1. Воронков Л.Г. Пациент із ХСН в Україні: аналіз даних популяції пацієнтів, обстежених у рамках першого національного зрізового дослідження UNIVERС // Серцева недостатність. – 2012. – С. 6-13.
2. Hunt S.A., Abraham W.T., Chin M.H., for the American College of Cardiology, American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American College of Chest Physicians, International Society for Heart and Lung Transplantation, Heart Rhythm Society ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society // J Am Coll Cardiol. – 2005. – Vol. 46. – P. e1-e82.
3. Jessup M., Abraham W.T., Casey D.E., 2009 focused update: ACCF/AHA guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // J Am Coll Cardiol. – 2009. – Vol. 53. – P. 1343-1382.
4. Lloyd-Jones D., Adams R.J., Writing Group Members American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee Heart disease and stroke statistics-2010 update: a report from the American Heart Association // Circulation. – 2010. – Vol. 121. – P. e46-e215.
5. Go A.S., Mozaffarian D., Roger V.L. et al. Heart disease and stroke statistics – 2014 update: a report from the American Heart Association. Circulation 2014; 129: e28-292.
6. Heidenreich P.A., Albert N.M., Allen L.A. et al., American Heart Association Advocacy Coordinating Committee, Council on Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, Stroke Council. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association // Circ Heart Fail. – 2013. – Vol. 6. – P. 606-619.
7. McMurray J.J., Adamopoulos S., Anker S.D. et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // Eur J Heart Fail. – 2012. – Vol. 14. – P. 803-869.
8. Helfand M. Screening for subclinical thyroid dysfunction in nonpregnant adults: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force // Ann Intern Med. – 2004. – Vol. 140. – P. 128-141.
9. Canaris G.J., Manowitz N.R., Mayor G., Ridgway E.C. The Colorado thyroid disease prevalence Study // Arch Intern Med. – 2000. – Vol. 160. – P. 526-34.
10. Gardemdia M., Santos Palacios S., Guillen-Grima F., Galofri J.C. The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a meta-analysis // J Clin Endocrinol Metab. – 2014. – Vol. 99(3). – P. 923-31.
11. Stone M.B., Wallace R.B. Medicare Coverage of Routine Screening for Thyroid Dysfunction: An Evidence Review for the U.S. National Academies Press (US); 2003 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK221544/>
12. Hollowell J.G., Staehling N.W., Flanders W.D. et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) // J Clin Endocrinol Metab. – 2002. – Vol. 87. – P. 489-99.
13. Jameson J. Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th ed. New York: McGraw-Hill; 2008.
14. Surks M.I., Ortiz E., Daniels G.H. et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management // JAMA. – 2004. – Vol. 291. – P. 228-38.
15. Ruge J., Bougatsos C., Chou R. Screening and Treatment of Thyroid Dysfunction: An Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force // Ann Intern Med. – 2015. – Vol. 162(1). – P. 35-45.
16. Cappola A.R., Fried L.P., Arnold A.M., Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults // JAMA. – 2006. – Vol. 295. – P. 1033-1041
17. Rodondi N., den Elzen W.P., Bauer D.C. et al. Thyroid Studies Collaboration. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality // JAMA. – 2010. – Vol. 304. – P. 1365-74.
18. Heeringa J., Hoogendoorn E.H., van der Deure W.M., High-normal thyroid function and risk of atrial fibrillation // Arch Intern Med. – 2008. – Vol. 168. – P. 2219-2224.
19. Ochs N., Auer R., Bauer D.C. et al. Meta-analysis: subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality // Ann Intern Med. – 2008. – Vol. 148. – P. 832-45.
20. Gencer B., Collet T.H., Virgini V. et al. Thyroid Studies Collaboration. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure events: an individual participant data analysis from 6 prospective cohorts // Circulation. – 2012. – Vol. 126. – P. 1040-9.
21. Collet T.H., Gussekloo J., Bauer D.C. et al. Thyroid Studies Collaboration. Subclinical hyperthyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality // Arch Intern Med. – 2012. – Vol. 172. – P. 799-809.
22. Razvi S., Weaver J.U., Butler T.J., Pearce S.H. Levothyroxine treatment of subclinical hypothyroidism, fatal and nonfatal cardiovascular events, and mortality // Arch Intern Med. – 2012. – Vol. 172. – P. 811-7.
23. Mitchell J.E., Hellkamp A.S., Mark D.B. et al. Thyroid Function in Heart Failure and Impact on Mortality // JCHF. 2013; 1(1): 48-55.
24. Bardy G.H., Lee K.L., Mark D.B., for the SCD-HeFT Investigators Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. N Engl J Med. 2005; 352: 225-237
25. Pearce E.N., Yang Q., Sawin C.T., Vasan R.S. Relation of thyroid hormone status to incident cardiovascular disease and mortality in the Framingham Heart Study. Proceedings of the Endocrine Society 88th Annual Meeting; Boston, MA; 24-27 June 2006; Endocrine Society Press, Chevy Chase, MD; 2006; abstract 42-1.
26. Nanchen D., Gussekloo J., Westendorp R.G.J. et al. Subclinical Thyroid Dysfunction and the Risk of Heart Failure in Older Persons at High Cardiovascular Risk // JCEM. – 2011. – Vol. 97, Issue 3. – doi.org/10.1210/jc.2011-1978.
27. Pilo A., Iervasi G., Vitek F. et al. Thyroidal and peripheral production of 3,5,3'-triiodothyronine in humans by multicompartmental analysis // Am J Physiol. 1990. – Vol. 258(4 Pt 1). – P. E715-E726.
28. Bianco A.C., Salvatore D., Gereben B. et al. Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases // Endocr Rev. – 2002. – Vol. 23. – P. 38-89
29. Голицын С.П., Бакалов С.А., Свириденко Н.Ю., Платонова Н.М., Молашенко Н.В., Сердюк С.Е. Кардиальные и эндокринные аспекты применения амиодарона в современной практике лечения нарушений ритма сердца.
30. Everts M.E., Verhoeven F.A., Bezstarosti K. et al. Uptake of thyroid hormones in neonatal rat cardiac myocytes // Endocrinology. – 1996. – Vol. 137. – P. 4235-4242
31. Sabatino L., Iervasi G., Pingitore A. Thyroid hormone and heart failure: from myocardial protection to systemic regulation // Expert Rev. Cardiovasc. Ther. 2014. – P. 1-10.
32. Карась А.С., Обрезан А. Г. Влияние гормонов щитовидной железы на сердце: молекулярные, клеточные, тканевые и органые аспекты (обзор литературы) // Вестник СПбГУ. – 2009. – Сер. 11, вып. 4. – С. 28-35
33. Bianco A.C. Cracking the code for thyroid hormone signaling. Trans Am Clin Climatol Assoc. 2013; 124: 26-35.
34. Senese R., Federica Cioffi F., de Lange P., Goglia F., Lanni A. Thyroid: biological actions of 'nonclassical' thyroid hormones. J Endocrinol. 2014; 221: R1-R12.
35. Vargas-Uricoechea H., Sierra-Torres C.H. Thyroid hormones and the heart // Horm Mol Biol Clin Invest. 2014; 18: 15-26.
36. Kahaly G.J., Dillmann W.H. Thyroid hormone action in the heart // Endocr Rev. 2005; 26: 704-28.
37. Biondi B. Mechanisms in endocrinology: Heart failure and thyroid dysfunction // Eur J Endocrinol. – 2012. – Vol. 167. – P. 609-618.
38. Бланкова З.Н., Агеев Ф.Т., Середенина Е.М. и др. Гипотиреоз и сердечно-сосудистые заболевания // РМЖ. – 2014. – № 13. – С. 980-987.
39. Sawin C.T., Geller A., Wolf P.A. et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons // N Engl J Med. 1994 Nov 10; 331(19): 1249-52.
40. Grais I.M., Sowers J.R. Thyroid and the heart // Am J Med. – 2014. – Vol. 127 (8). – P. 691-8.
41. Trivella C.I., Doucet J., Chassagne P. et al. Differences in the signs and symptoms of hyperthyroidism in older and younger patients // J Am Geriatr Soc. 1996 Jan; 44(1): 50-3.
42. Аметов А.С., Кониева М.Ю., Лукьянова И.В. Сердечно-сосудистая система при тиреотоксикозе // Consilium Medicum. – 2003. – № 11.
43. Петунина Н.А. Особенности терапии заболеваний щитовидной железы у пациентов с кардиальной патологией // РМЖ. Эндокринология. – 2005. – № 28. – С. 1927-1932.
44. Kim B., Carvalho-Bianco S.D., Larsen P.R. Thyroid hormone and adrenergic signaling in the heart // Arq. Bras. Endocrinol. Metabol. 2004. – V. 48. – P. 171-175.
45. Dahl P., Danzi S., Klein I. Thyrotoxic cardiac disease. Curr Heart Fail Rep. 2008; 5170-6.
46. Pearce E.N., Yang Q., Benjamin E.J., Aragam J., Vasan R.S. Thyroid function and left ventricular structure and function in the Framingham Heart Study. Thyroid. 2010; 20: 369-73.
47. Triggiani V., Iacoviello M. Thyroid disorders in chronic heart failure: from prognostic set-up to therapeutic management. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. 2013; 13: 22-37.
48. Giamouzis G., Pappas D., Simeonidis N. et al. Acute Experimental Hyperthyroidism Does Not Affect Basal and Volume-Induced Atrial Natriuretic Peptide Secretion in Healthy Subjects // Cardiol Res Pract. 2011; 2011: 381865.

49. Коноплева Л.Ф. Хроническая правожелудочковая сердечная недостаточность: дифференцированный подход к лечению // Серце і судини. — 2014. — № 3. — С. 102-110.
50. Воронков Л.Г. Хроническая сердечная недостаточность: Пособие для кардиологов в таблицах и схемах. — К.: ТОВ «Инфо-Ф», 2002. — 136 с.
51. Marvisi M., Balzarini L., Mancini C., Mouzakiti P. Thyroid gland and pulmonary hypertension. What's the link? // Panminerva Med. 2013 Mar; 55(1): 93-7.
52. Hegazi M.O., El Sayed A. El Ghousein H. Pulmonary hypertension responding to hyperthyroidism treatment // Respirology. 2008 Nov; 3(6): 23-5.
53. Voke H. Schwahn C. Wallaschofski H., Dorr M. Review: the association of thyroid dysfunction with all-cause and circulatory mortality: is there a causal relationship? Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. — 2007; 92 2421-429.
54. Brandt F., Green A., Hegedus L., Brix T.H. A critical review and meta-analysis of the association between overt hyperthyroidism and mortality // Eur J Endocrinol. 2011 Oct; 165(4): 491-7.
55. Biondi B. Should we treat all subjects with subclinical thyroid disease the same way? European Journal of Endocrinology 2008; 159: 343-45.
56. Yang L.B., Jiang D.Q., Qi W.B., Zhang T. et al. Subclinical hyperthyroidism and the risk of cardiovascular events and all-cause mortality: an updated meta-analysis of cohort studies // Eur J Endocrinol. 2012 Jul; 167(1): 75-84.
57. Frost L., Vestergaard P. & Mosekilde L. Hyperthyroidism and risk of atrial fibrillation or flutter: a population-based study. Archives of Internal Medicine 2004;164 1675-1678.
58. Siu C.W., Yeung C.Y., Lau C.P. et al. Incidence, clinical characteristics and outcome of congestive heart failure as the initial presentation in patients with primary hyperthyroidism // Heart. — 2007. — Vol. 93. — P. 483-487.
59. Squizzato A., Gerdes V.E., Brandjes D.P., Buller H.R. & Stam J. Thyroid diseases and cerebrovascular disease // Stroke. — 2005. — Vol. 36. — P. 2302-2310.
60. Lin H.C., Yang L.Y. & Kang J.H. Increased risk of pulmonary embolism among patients with hyperthyroidism: a 5-year follow-up study // J. Thrombosis and Haemostasis. — 2010. — Vol. 8. — P. 2176-2181.
61. Biondi B. & Kahaly G.J. Cardiovascular involvement in patients with different causes of hyperthyroidism. Nature Reviews. Endocrinology 2010; 6: 431-443.
62. Шульгина В.Ю., Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Поражение миокарда при тиреотоксикозе: особенности течения, исходы, отдаленный прогноз // Клин. и Экспер. тиреодол. — 2006. — Т. 2, № 4. — С. 21-30.
63. Шульгина В.Ю., Мельниченко Г.А., Сыркин А.Л. и соавт. Прогностические факторы неблагоприятного исхода тиреотоксической кардиомиопатии // Кардиология. — 2007. — № 11. — С. 21-30.
64. Гома Т.В., Хамнуева Л.Ю., Орлова Г.М. Клинико-иммунологические аспекты поражения сердечно-сосудистой системы у больных с болезнью Грейвса и хронической сердечной недостаточностью // Клиническая и экспериментальная тиреодология. — 2011. — № 3. — С. 42-47.
65. Galli E., Pingitore A., Iervasi G. The role of thyroid hormone in the pathophysiology of heart failure: clinical evidence. Heart Fail Rev. 2010; 155-69.
66. Forfar J., Muir A.L., Sawers S.A. & Toft A.D. Abnormal left ventricular function in hyperthyroidism: evidence for a possible reversible cardiomyopathy. New England Journal of Medicine 1982; 307: 1165-1175.
67. Soh M.C., Croxson M. Fatal thyrotoxic cardiomyopathy in a young man. BMJ 2008; 337: 531.
68. Платонова Н.М., Молашенко Н.В., Абдулхабилова Ф.М., Трошина Е.А. Йодиндуцированные заболевания щитовидной железы // Consilium medicum. — 2013. — Т. 15, № 4. — С. 67-69.
69. Calo L., De Ruvo E., Sette A. et al. Tachycardia-induced cardiomyopathy: mechanisms of heart failure and clinical implications // J Cardiovasc Med (Hagerstown). — 2007. — Vol. 8 (3). — P. 138-43.
70. Зубкова С.Т. Актуальные проблемы сердечно-сосудистых нарушений при тиреотоксикозе // Здоров'я України. Темат. номер «Ендокринологія». — 2014. — № 3. — С. 44-45.
71. Карась А.С. Изменение метаболизма, структуры и функции сердца при гипотиреозе и гипертиреозе // Автореф... канд. мед. н. — Санкт-Петербург, 2011. — 26 с.
72. Fazio S., Palmieri E.A., Lombardi G. & Biondi B. Effects of thyroid hormone on the cardiovascular system // Recent Progress in Hormone Research. — 2004. — Vol. 59. — P. 31-50.
73. Mourouzis I., Forini F. Thyroid Hormone and Cardiac Disease: From Basic Concepts to Clinical Application // J. Thyroid Research. — 2011. — Vol. 2011 <http://www.hindawi.com/journals/jtr/2011/958626/>
74. Monzani F., Caraccio N., Kozakowa M., Dardano A., Vittone F., Viridis A. et al. Effect of levothyroxine replacement on lipid profile and intima-media thickness in subclinical hypothyroidism: a double-blind, placebo-controlled study // J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89 (5): 2099-106.
75. Петунина Н.А., Трухина Л.В. Болезни щитовидной железы. — М., 2011. — 216 с.
76. Tang Y.D., Kuzman J.A., Said S. et al. Low thyroid function leads to cardiac atrophy with chamber dilatation, impaired myocardial blood flow, loss of arterioles, and severe systolic dysfunction // Circulation. — 2005. — Vol. 112. — P. 3122-3130.
77. Fatourehchi V. Subclinical hypothyroidism: an update for primary care physicians // Mayo Clin Proc. — 2009. — Vol. 84(1). — P. 65-71.
78. Klein I. Endocrine disorders and cardiovascular disease In: Bonow R.O., Mann D.L., Zipes D.P., Libby P. Braunwald's Heart Disease: a textbook of cardiovascular medicine, 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008. Pp. 2033-47.
79. Тарасова А.А. Особенности состояния сердца у детей при заболеваниях щитовидной железы // Вестник Российского научного центра рентгенодиагностики. — 2007. — Вып. 7.
80. Петунина Н.А. Сердечно-сосудистая система при заболеваниях щитовидной железы // Сердце. — 2003. — Т. 2. — № 6 (12). — С. 272-279.
81. Мадиярова М.Ш., Моргунова Т.Б., Фадеев В.В. и др. Особенности клинической картины, показателей качества жизни и когнитивных функций у пациенток с гипотиреозом разной этиологии // клиническая и экспериментальная тиреодология. — 2014. — Т. 10, № 1. — С. 44-54.
82. Бланкова З.Н. Влияние терапии левотироксином на клинический, гемодинамический и нейрогуморальный статус больных хронической сердечной недостаточностью с сохранной систолической функцией левого желудочка в сочетании с субклиническим гипотиреозом // Автореф... канд. мед. н., Москва, 2012, 25 с.
83. Liu Y., Sherer B.A., Redetzke R.A., Gerdes Am. M. Regulation of arteriolar density in adult myocardium during low thyroid conditions // Vascular. Pharmacol. 2010. Vol. 52. P. 146-150.
84. Pol C.J., Muller A., Zuidwijk M.J. et al. Left-ventricular remodeling after myocardial infarction is associated with a cardiomyocyte-specific hypothyroid condition // Endocrinology. 2011 Feb; 152(2): 669-79.
85. Hernando V.U., Eliana M.S. Role of thyroid hormones in different aspects of cardiovascular system // Endocrinol Metab Syndr. — 2015. — Vol. 4. — P. 1-13.
86. Василенко В.Х., Фельдман С.Б., Хитров Н.К. Миокардиодистрофия. — «Медицина», 1989, 272 с.
87. Бирюкова Е.В. Гипотиреоз: как вовремя диагностировать и эффективно лечить? // Справочник поликлинического врача. — 2013. — № 11.
88. Kabadi U.M., Kumar S.P. Pericardial effusion in primary hypothyroidism // Am Heart J. 1990 Dec; 120 (6 Pt 1): 1393-5.
89. Tudoran C., Tudoran M., Avram R. et al. Particularities of pericardial effusion in patients with hypothyroidism // Journal of Experimental Medical & Surgical Research. — 2011. — № 4. — P. 176-179.
90. Bakiner O.1., Ertorer M.E., Haydardedeoglu F.E. et al. Subclinical hypothyroidism is characterized by increased QT interval dispersion among women // Med Princ Pract. 2008; 17 (5): 390-4.
91. Galetta F., Franzoni F., Fallahi P. et al. Changes in heart rate variability and QT dispersion in patients with overt hypothyroidism. Eur J Endocrinol 2008; 158: 85-90.
92. Yadav B.S., Gupta B., Bharani A.K. Long QT interval and torsades de pointes in hypothyroidism. Indian Heart J 1995; 47: 261-262.
93. Вербовой А.Ф. Синдром гипотиреоза // Фарматека. — 2015. — № 10. — С. 8-11.
94. Rhee C.M., Curhan G.C., Alexander E.K., et al. Subclinical hypothyroidism and survival: the effects of heart failure and race // J Clin. Endocrinol. Metab. — 2013. — Vol. 98. — P. 2326-2336.
95. Gerdes A.M., Iervasi G. Thyroid replacement therapy and heart failure // Circulation. — 2010. — Vol. 122. — P. 385-393.
96. Lee S.C., Stevens T.L., Sandberg S.M. et al. The potential of brain natriuretic peptide a biomarker for New York Heart Association class during the outpatient treatment of heart failure // J. Card. Fail. — 2002. — Vol. 8. — P. 149-154.
97. Christ-Crain M., Morgenthaler N.G., Meier C. et al. Pro-A-type and N-terminal pro-B-type natriuretic peptides in different thyroid function states // Swiss Med Wkly. — 2005. — Vol. 135 (37-38). — P. 549-554.
98. Ozmen B., Ozmen D., Parildar Z. Serum N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide (NT-pro-BNP) levels in hyperthyroidism and hypothyroidism // Endocr. Res. — 2007. — Vol. 32 (1-2). — P. 1-8.
99. Schultz M., Faber J., Kistorp C. et al. N-terminal-proB-type natriuretic peptide (NT-pro-BNP) in different thyroid function states // Clin. Endocrin. — 2004. — Vol. 60. — P. 54-59.
100. Manuchehri A.M., Jayagopal V., Kilpatrick E.S., Atkin S.L. The effect of thyroid dysfunction on N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentrations // Ann. Clin. Biochem. — 2006. — Vol. 43 (Pt 3). — P. 184-188.
101. Custro N., Scafidi V., Lo Baido R. et al. A. Subclinical hypothyroidism resulting from autoimmune thyroiditis in female patients with endogenous depression // J. Endocrinol. Invest. — 1994. — Vol. 17. — № 8. — P. 641-646. ■

Календар подій

21-22 квітня 2016 р., м. Київ, Україна

**VI Науково-практична конференція Української асоціації
спеціалістів з серцевої недостатності**
Інформація: www.ukrsn.com



21-24 травня 2016 р., м. Флоренція, Італія

III Всесвітній конгрес з серцевої недостатності
Інформація: www.escardio.org



4-7 червня 2016 р., м. Мехіко, Мексика

Всесвітній конгрес кардіологів
Інформація: www.world-heart-federation.org



10-13 червня 2016 р., м. Париж, Франція

26 з'їзд Європейського товариства з артеріальної гіпертензії
Інформація: www.eshonline.org



27-31 серпня 2016 р., м. Рим, Італія

Конгрес Європейського товариства кардіологів
Інформація: www.escardio.org



Для нотаток

Area with horizontal dashed lines for notes.

Ксипогама®

Ксипамід 10 мг, 20 мг, 40 мг

ДІУРЕТИК ІЗ ТРИВАЛИМ ЕФЕКТОМ

для лікування пацієнтів
із артеріальною гіпертензією
й кардіальними, ренальними
та гепатогенними набряками*



Скорочена інструкція для медичного застосування препарату КСИПОГАМА®. **Склад:** діюча речовина: ксипамід; 1 таблетка містить ксипаміду 10 мг, або 20 мг, або 40 мг. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Нетіазидні діуретики з помірно вираженою активністю. Сульфаміди, прості препарати. Код АТС C03B A10. **Клінічні характеристики.** **Показання.** Артеріальна гіпертензія. Кардіальні, ренальні та гепатогенні набряки. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до ксипаміду, до інших сульфонамідних дериватів або тіазидів чи до інших компонентів препарату; тяжкі порушення функції печінки (прекома та *Cirrhosis hepaticum*); важка ниркова недостатність; гіпокаліємія, що не піддається лікуванню; тяжка гіпонатріємія; гіперкальціємія; гіповолемія; подагра; спадкова непереносимість галактози, дефіцит лактази мальабсорбції, глюкози та галактози. **Спосіб застосування та дози.** Дорослим приймати 1 раз на добу 10–20 мг ксипаміду, як при артеріальній гіпертензії, так і при набряках. Для лікування набряків доза може становити 40 мг ксипаміду. У разі високого ступеня обмеження функції нирок добову дозу ксипаміду можна підвищити до 80 мг. Не рекомендується підвищення дози понад 80 мг ксипаміду на день. **Побічні реакції.** З боку центральної нервової системи та органів зору: головний біль, запаморочення, підвищена втомлюваність, незначне порушення зору, посилення існуючої короткозорості. З боку серцево-судинної системи: ортостатична гіпотензія, відчуття серцебиття, при високому дозуванні, зокрема при венозних захворюваннях, зростає ризик тромбозу та емболії. З боку травного тракту: спастичний біль у животі, діарея, сухість у роті, запор; геморагічний панкреатит, гострий холецистит при існуючій жовчокам'яній хворобі, жовтуха. З боку шкіри: алергічні реакції, підвищене потовиділення, анафілактичний шок. **Інші:** тромбоцитопенія, лейкопенія, агранулоцитоз; гіпомagneзіурія; гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіпомagneзіємія та гіпохлоремічний алкалоз. **Фармацевтичні характеристики.** **Основні фізико-хімічні властивості:** таблетки по 10 мг: жовті, круглі таблетки зі «снеп-таб» на одній стороні, практично без запаху; таблетки по 20 мг: білі круглі таблетки зі «снеп-таб» на одній стороні, практично без запаху; таблетки по 40 мг: світло-зелені, круглі таблетки зі «снеп-таб» на одній стороні, практично без запаху. **Р.н. МОЗ України №** UA/6557/01/01, UA/6557/01/02, UA/6557/01/03 від 15.04.2013 р. **Термін придатності.** 5 років. **Умови зберігання.** Зберігати при температурі +25 °C, в оригінальній упаковці у недоступному для дітей місці! **Упаковка.** По 10 таблеток у блістері, по 3 або 5, 10 блістерів у картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для працівників охорони здоров'я. Перед використанням препарату обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією для препарату.

* Інструкція для медичного застосування препарату.



Представництво компанії «Вьорваг Фарма ГмбХ і Ко.КГ», Німеччина.
04112, Київ, вул. Дегтярівська, 62.
E-mail: info@woerwagpharma.kiev.ua
www.woerwagpharma.kiev.ua

КОРВАЗАН®

НОВЕ СУЗІР'Я

У ЛІКУВАННІ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ З ДОДАТКОВИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ

α_1 -адреноблокатор

β -адреноблокатор

антиоксидантна
властивість

антипроліферативна
властивість¹



Рекомендований при:

- артеріальній гіпертензії
- хронічній серцевій недостатності
- ішемічній хворобі серця

Діюча речовина: carvedilol; 1 таблетка містить карведилолу у перерахуванні на 100% речовину 12,5 мг або 25 мг.

Фармакотерапевтична група. Блокатори альфа- та бета-адренорецепторів.

Клінічні характеристики. Показання. Есенціальна гіпертензія, хронічна стабільна стенокардія, хронічна серцева недостатність (додаткове лікування).

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин пре-

парату; декомпенсована серцева недостатність; атріо-ventрикулярна блокада II та III ступеня (крім випадків, коли встановлений постійний кардіостимулятор); виражена брадикардія (ЧСС < 50 уд/хв); синдром слабкості синусного вузла (у тому числі синоатріальна блокада); бронхіальна астма або обструктивні захворювання дихальних шляхів, що супроводжуються бронхоспазмом; виражені порушення функції печінки.

Побічні реакції. З боку центральної нервової системи: головний біль, запаморочення, підвищена втомлюва-

ність; депресія, порушення сну, парестезія, гіпестезія, вертиго. З боку серцево-судинної системи: ортостатична гіпотензія, брадикардія, артеріальна гіпертензія, втрата свідомості — особливо на початку лікування, стенокардія, прискорене серцевиття, периферичні порушення кровообігу (холодні кінцівки), переміжна кульгавість або хвороба Рейно, периферичні набряки, атріовентрикулярна блокада, прогресування серцевої недостатності.

Інформація наведена в скороченому вигляді, повна інформація викладена в Інструкції для медичного застосування ЛЗ Корвазан®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Інформація виключно для медичних і фармацевтичних працівників. Для використання у професійній діяльності.

Виробник: ПАТ «Київмедпрепарат» (01032, Україна, м. Київ, вул. Саксаганського, 139).

Р.П.: № UA/1371/01/02 від 27.06.2014 до 27.06.2019; № UA/1371/01/01 від 27.06.2014 до 27.06.2019.

1. Patel M.K., Chan P., Betteridge L.J., Schachter M., Sever P.S. Inhibition of human vascular smooth muscle cell proliferation by the novel multiple-action antihypertensive agent carvedilol // J. Cardiovasc. Pharmacol. 1995 Apr; 25(4): 652-7.

До складу Корпорації «Артеріум» входять ПАТ «Київмедпрепарат» і ПАТ «Галичфарм».

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей
 ARTERIUM