

Российское кардиологическое общество

Государственный научно-исследовательский центр
профилактической медицины

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Официальный сайт журнала

www.roscardio.ru

№ 5, 2015

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Вырваться из паутины депрессии и паники

Реклама

- Быстрая помощь пациентам с депрессией¹ и паническими расстройствами² без выраженной седации³
- Селектра – высокая селективность⁴ и хорошая переносимость¹
- Оптимальный выбор для лечения депрессии у пациентов с соматическими заболеваниями^{5,6}
- Селектра – западноевропейское качество⁷

RUSEL 140600(1) 21.08.2015

Селектра
Регистрационный номер: ЛСР-008205/08. МНН: эсциталопрам. Фармакотерапевтическая группа: антидепрессант. Показания к применению: депрессивные расстройства любой степени тяжести, панические расстройства (без агорафобии). Противопоказания: повышенная чувствительность к препарату или его компонентам, детский и юношеский возраст (до 18 лет), одновременный прием с ингибиторами моноаминоксидазы (МАО), беременность, период грудного вскармливания. С осторожностью: почечная недостаточность (клиренс креатинина (КК) ниже 30 мл/мин), гипотония, маниакальные расстройства, фармакологически неконтролируемая эпилепсия, депрессия с суицидальными попытками, сахарный диабет, пожилой возраст, склонность к кровотечениям, одновременный прием с лекарственными средствами, снижающими порог судорожной готовности, вызывающими гипотензию, этанолом, лекарственными средствами, метаболизирующимися с участием CYP2C19. Способ применения и дозы: внутрь. Препараты назначают 1 раз в сутки независимо от приема пищи, обычно назначают 10 мг один раз в сутки. В зависимости от индивидуальной реакции пациента доза может быть увеличена до максимальной – 20 мг/сут. Антидепрессивный эффект обычно развивается через 2-4 недели после начала лечения. После исчезновения симптомов депрессии, как минимум еще в течение 6 месяцев необходимо продолжать терапию для закрепления полученного результата. В течение первой недели лечения рекомендуется доза 5 мг/сут, которая затем увеличивается до 10 мг/сут. В зависимости от индивидуальной реакции пациента доза может быть увеличена до 20 мг/сут. Максимальный терапевтический эффект достигается примерно через 3 месяца после начала лечения. Терапия длится несколько месяцев, рекомендуется использовать полновесную рекомендованную дозу (т.е. всего 5 мг/сут и более низкую максимальную дозу 10 мг/сут, при легкой и умеренной почечной недостаточности корректировка дозы не требуется). Пациентам с выраженной почечной недостаточностью (КК ниже 30 мл/мин) следует назначать препарат с минимальных терапевтических доз, постепенно их увеличивая с учетом переносимости и эффективности. Препараты рекомендуется начинать с дозы в течение первых двух недель лечения составляет 5 мг/сут. В зависимости от индивидуальной реакции пациента доза может быть увеличена до 10 мг/сут, для пациентов со слабой активностью изофермента CYP2C19 рекомендована начальная доза в течение первых двух недель лечения составляет 5 мг/сут. В зависимости от индивидуальной реакции пациента доза может быть увеличена до 10 мг/сут, при прекращении лечения препаратом доза должна постепенно снижаться в течение 1-2 недель для того, чтобы избежать возникновения синдрома отмены. Побочное действие. Побочные эффекты наиболее часто возникают на 1 или 2 недели лечения, затем обычно становятся менее интенсивными и возникают реже при продолжении терапии. Полный перечень побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. Предостережения: головокружение, тремор, зжигания, сонливость, помрачение сознания, судорожные припадки, тахикардия, изменения ЭКГ (изменение сегмента ST, зубца T, расширение комплекса QRS, удлинение QT интервала), аритмия, угнетение дыхательной деятельности, рвота, диарея, метеоризм, метаболический ацидоз, гипонатриемия, очень редко – острая почечная недостаточность, специфического антитела не существует. Лечение симптоматическое и поддерживающее: промывание желудка, замедление окисления. Мониторирование функции сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Взаимодействие с другими лекарственными средствами. Эсциталопрам нельзя назначать одновременно с ингибиторами МАО. Эсциталопрам может быть назначен через 14 дней после прекращения лечения ингибиторами МАО, как минимум через 7 дней после прекращения терапии обратными ингибиторами МАО типа А – моноаминоксидом. Как минимум 14 дней должно пройти после окончания приема эсциталопрама прежде чем можно начать лечение неселективными ингибиторами МАО. Совместное применение с серотонинергическими лекарственными средствами (например, триптофаном, серотонином и другими триптами) может привести к развитию серотонинергического синдрома. Требуется проявлять осторожность при одновременном назначении с другими лекарственными средствами, снижающими порог судорожной готовности. Эсциталопрам усиливает фармакологические эффекты триптофана (усиление серотонинергического эффекта) и токсические эффекты препаратов лития. Одновременное назначение эсциталопрама и препаратов, содержащих эфедрин, прокарбамид может привести к увеличению числа побочных эффектов. Нарушение свертываемости крови может возникнуть при одновременном назначении эсциталопрама с пероральными антикоагулянтами и другими лекарственными средствами, влияющими на свертываемость крови. В подобных случаях необходим контроль показателей свертываемости крови. Одновременное применение эсциталопрама и алкоголя не рекомендуется. Совместная терапия с лекарственными препаратами, ингибирующими цитохром CYP2C19, может повышать концентрацию эсциталопрама в плазме крови. С осторожностью следует назначать высокие дозы эсциталопрама одновременно с высокими дозами циметидина, являющегося сильным ингибитором цитохрома CYP2C9, CYP3A4 и CYP2A2. Эсциталопрам является ингибитором изофермента CYP2D6. Необходимо проявлять осторожность при одновременном назначении эсциталопрама и лекарственных средств, метаболизирующихся с помощью этого изофермента и имеющих малый терапевтический индекс. Рекомендуется проявлять осторожность при одновременном использовании эсциталопрама и медицинских препаратов, метаболизирующихся CYP2C19. Полная информация по взаимодействию с другими лекарственными средствами представлена в инструкции по медицинскому применению. Особые указания. У некоторых пациентов с паническими расстройствами в начале лечения СИОЗС может наблюдаться усиление тревоги. Эсциталопрам должен с осторожностью применяться у больных с маниакальным эпизодом. У пациентов с сахарным диабетом лечение эсциталопрамом может изменить уровень глюкозы в крови (возможно как гипогликемия, так и гипергликемия). Необходимо тщательное наблюдение за пациентами, находящимися на лечении антидепрессантами особенно в начале лечения из-за возможности клинического ухудшения или появления суицидальных проявлений (мыслей и поведения). Гипонатриемия, возможно, связанная с нарушением секреции АДГ, на фоне приема эсциталопрама возникает редко и обычно исчезает при отмене терапии. При приеме эсциталопрама возможно развитие побочных кровоточивых (экхимозов и пурпур). Побочный клинический опыт одновременного применения эсциталопрама и электролитических препаратов ограничен, то в подобных случаях следует соблюдать осторожность. Сочетать эсциталопрам и ингибиторы МАО типа А не рекомендуется из-за риска развития серотонинергического синдрома. У больных, принимающих эсциталопрам и другие СИОЗС, одновременно с серотонинергическими препаратами, в редких случаях может развиваться серотонинергический синдром. Влияние на способность управлять автомобилем или механизмами. В процессе лечения препаратом больным следует избегать выполнения потенциально опасных видов деятельности, требующих высокой скорости психомоторных реакций, таких, как вождение автомобиля или управление механизмами. Условия отпуска из аптек – по рецепту. Полная информация по препарату представлена в инструкции по медицинскому применению.

Информация исключительно для медицинских и фармацевтических работников. Подлежит распространению только в рамках мероприятий, связанных с повышением профессионального уровня медицинских и фармацевтических работников, включая специализированные выставки, конференции, симпозиумы и т.д.

1. Heshl G, Svestka J. Escitalopram for the treatment of major depression and anxiety disorders. Expert Rev Neurother 2008; 8 (4): 537-52.
2. Stahl SM et al. Escitalopram in the treatment of panic disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Clin Psychiatry 2003; 64 (11): 1222-7.
3. Mossaoui CH et al. Клиническая эффективность и переносимость препарата эсциталопрам при лечении умеренной и тяжелой депрессии. Современная терапия психических расстройств. 2007; 2: 42-47.
4. Owens MJ, Knight DL, Nemeroff CB. Second-generation SSRIs: human monoamine transporter binding profile of escitalopram and R-fluoxetine. Biol Psychiatry 2001; Sep 1; 50: 5: 345-50.
5. Wade A, Lemming OM, Bang Hedegaard K. Escitalopram 10 mg/day is effective and well tolerated in a placebo-controlled study in depression in primary care. Int Clin Psychopharmacol 2002; 17: 95-102.
6. Мельдеш В.С., Зуркова Н.П. Перспективы использования эсциталопрама (Селектра®) в терапии депрессии и тревожных расстройств у пациентов общей медицинской сети. Обзоры психиатрии в медицинской психологии и психотерапии. 2010; 3: 52-57.
7. Инструкция по медицинскому применению препарата Селектра от 26.12.2011.

Российское кардиологическое общество

Государственный
научно-исследовательский
центр профилактической
медицины

**Научно-практический
рецензируемый
медицинский журнал**

Журнал зарегистрирован Министерством РФ
по делам печати, телерадиовещания и средств
массовых коммуникаций 30.11.2001 г.
(ПИ № 77-11335)

Журнал включен в Перечень ведущих научных
журналов и изданий ВАК

Журнал включен в SCOPUS
Российский индекс научного цитирования:
SCIENCE INDEX (2014) 2,803
импакт-фактор (2014) 1,053

Правила публикации авторских материалов
и архив номеров: www.rosccardio.ru

Полнотекстовые версии всех номеров размещены
на сайте Научной Электронной Библиотеки:
www.elibrary.ru

Информация о подписке:
www.rosccardio.ru/ru/subscription

Объединенный каталог "Пресса России":
42434 — для индивидуальных подписчиков
42524 — для предприятий и организаций

Зарубежная подписка (International subscription):
"МК-Periodica" partners or directly:
e-mail: info@periodicals.ru, www.periodicals.ru

Издательство:
ООО "Силиacea-Полиграф"
115478, Москва, а/я 509;
тел. +7 (499) 323 53 88; факс +7 (499) 324 22 34;
e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

Перепечатка статей возможна только
с письменного разрешения издательства

Ответственность за достоверность рекламных
публикаций несет рекламодатель

Периодичность: 6 раз в год

Установочный тираж — 5 000 экз.

Отдел рекламы Леонтьева Е. В.
тел.: +7 (499) 323 53 88,
e-mail: leontyeva.silicea@yandex.ru

Отдел распространения Гусева А. Е.
тел.: +7 (499) 324 22 34,
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

©КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

Основан в 2002 г.

Том 14 5'2015 / Vol.14 5'2015

Главный редактор

Оганов Р. Г. (Москва)

Заместители главного редактора

Бузиашивили Ю. И. (Москва),

Вёрткин А. Л. (Москва)

Ответственный секретарь

Киселева Н. В. (Москва)

Ответственный редактор номера

Глезер М. Г. (Москва)

Редакционная коллегия

Бойцов С. А. (Москва)

Бритов А. Н. (Москва)

Васюк Ю. А. (Москва)

Вебер В. Р. (Великий Новгород)

Габинский Я. Л. (Екатеринбург)

Галлявич А. С. (Казань)

Глезер М. Г. (Москва)

Гринштейн Ю. И. (Красноярск)

Довгалецкий П. Я. (Саратов)

Драпкина О. М. (Москва)

Задонченко В. С. (Москва)

Кобалава Ж. Д. (Москва)

Кухарчук В. В. (Москва)

Мамедов М. Н. (Москва)

Мартынов А. И. (Москва)

Марцевич С. Ю. (Москва)

Мацкеплишвили С. Т. (Москва)

Небиеридзе Д. В. (Москва)

Недогода С. В. (Волгоград)

Подзолков В. И. (Москва)

Поздняков Ю. М. (Жуковский)

Симонова Г. И. (Новосибирск)

Тюрин В. П. (Москва)

Фишман Б. Б. (Великий Новгород)

Чазова И. Е. (Москва)

Шальнова С. А. (Москва)

Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург)

Батыралиев Т. А. (Газiantep, Турция)

Бахшалиев А. Б. (Баку, Азербайджан)

Габинский В. Л. (Атланта, США)

Чумбуридзе В. В. (Тбилиси, Грузия)

Редактор

Киселева Н. В. (Москва)

Шеф-редактор

Родионова Ю. В. (Москва)

Выпускающий редактор

Рыжова Е. В. (Москва)

Корректор

Чекрыгина Л. Л. (Москва)

Ответственный переводчик

Таратухин Е. О. (Москва)

Компьютерная верстка

Андреева В. Ю. (Москва),

Иванова А. Е. (Москва)

Адрес Редакции:

101990, Москва,

Петроверигский пер-к, д. 10, стр. 3

тел./факс: +7 (495) 623 93 84;

+7 (495) 553 69 53

e-mail: oganolv@gnicpm.ru; www.rosccardio.ru

Editor-In-Chief

Oganov R. G. (Moscow)

Deputy Chief Editors

Buziashvili J. I. (Moscow),

Vertkin A. L. (Moscow)

Executive secretary

Kisseleva N. V. (Moscow)

Executive Editor of the issue

Glezer M. G. (Moscow)

Editorial board

Boytsov S. A. (Moscow)

Britov A. N. (Moscow)

Vasyuk Yu. A. (Moscow)

Weber V. R. (Velikiy Novgorod)

Gabinskiy Ja. L. (Yekaterinburg)

Galjovich A. S. (Kazan')

Glezer M. G. (Moscow)

Greenstein Yu. I. (Krasnoyarsk)

Dovgalevskiy P. Ja. (Moscow)

Drapkina O. M. (Moscow)

Zadionchenko V. C. (Moscow)

Kobalava Zh. D. (Moscow)

Kukharchuk V. V. (Moscow)

Mamedov M. N. (Moscow)

Martynov A. I. (Moscow)

Martsevich S. Yu. (Moscow)

Matskeplishvili S. I. (Moscow)

Nebieridze D. V. (Moscow)

Nedogoda S. V. (Volgograd)

Podzolkov V. I. (Moscow)

Pozdnyakov Yu. M. (Zhukovskiy)

Simonova G. I. (Novosibirsk)

Tyurin V. P. (Moscow)

Fishman B. B. (Velikiy Novgorod)

Chazova I. E. (Moscow)

Shalnova S. A. (Moscow)

Shlyakht E. V. (St-Petersburg)

Batyraliev T. A. (Gaziantep, Turkey)

Bakhshaliyev A. B. (Baku, Azerbaijan)

Gabinskiy V. L. (Atlanta, USA)

Chumburidze V. B. (Tbilisi, Georgia)

Senior editor

Kisseleva N. V. (Moscow)

Managing editors

Rodionova Yu. V. (Moscow)

Ryzhova E. V. (Moscow)

Proofreader

Chekrygina L. L. (Moscow)

Translator

Taratukhin E. O. (Moscow)

Design, desktop publishing

Andreeva V. Yu. (Moscow),

Ivanova A. E. (Moscow)

Editorial office address

Petroverigskiy per. 10, str. 3,

Moscow 101990, Russia

Tel./Fax: +7 (495) 623 93 84;

+7 (495) 553 69 53

e-mail: oganolv@gnicpm.ru; www.rosccardio.ru

Содержание

Передовая статья

Суслонова Н. В., Оганов Р. Г., Шевцова Н. Н.
Семейная медицина — оптимальный подход
к профилактике сердечно-сосудистых и других
неинфекционных заболеваний

Оригинальные статьи

Артериальная гипертензия

Курданова М. Х., Бесланев И. А., Батырбекова Л. М.,
Прокопец Е. Н., Эльбаева Р. Н., Курданов Х. А.
Оксид азота и ремоделирование миокарда
у больных артериальной гипертензией в условиях
высокогорья

Гусаковская Л. И., Томашевская Ю. А., Хромова А. А.
Влияние современных антигипертензивных
препаратов на центральное давление
и артериальную ригидность

Адамян К. Г., Тунян Л. Г., Чилингарян А. Л.
Влияние аэробной и резистентной нагрузок
на частоту возникновения фибрилляции
предсердий у больных артериальной гипертензией
и с пароксизмальной фибрилляцией предсердий

Скибицкий В. В., Скибицкий А. В., Фендрикова А. В.
Влияние комбинированной антигипертензивной
терапии на основные показатели структурно-
функционального состояния миокарда левого
желудочка у пациентов с неконтролируемой
артериальной гипертензией и депрессивными
расстройствами

Острый коронарный синдром

Гринштейн И. Ю., Савченко А. А., Гринштейн Ю. И.,
Шимохина Н. Ю., Петрова М. М.
Состояние гемостаза и функциональной
активности нейтрофилов у больных с разной
чувствительностью к ацетилсалициловой кислоте
при остром коронарном синдроме

Инфаркт миокарда

Тавлueva Е. В., Барбараш О. Л.
Взаимосвязь уровней провоспалительных
маркеров у женщин и мужчин в раннем
постинфарктном периоде с годовым прогнозом

Метаболический синдром

Драпкина О. М., Деева Т. А.
Прогностическое значение определения уровня
галектина-3 у пациентов с метаболическим
синдромом и неалкогольной жировой болезнью
печени

Разное

Марцевич С. Ю., Навасардян А. Р., Захарова Н. А.,
Лукьянов М. М.
Новые оральные антикоагулянты: можно ли
результаты международных контролируемых
исследований с этими препаратами переносить
на российских больных?

Contents

Editorial

Suslonova N. V., Oganov R. G., Shevtsova N. N.
Family medicine — the optimal approach to prevention
of cardiovascular and other non-communicable diseases

Original articles

Arterial hypertension

Kurdanova M. Kh., Beslaneev I. A., Bатыrbekova L. M.,
Prokopets E. N., Elbaeva R. N., Kurdanov Kh. A.
Nitric oxide and myocardial remodeling in arterial
hypertension in areas of higher altitudes

Gusakovskaya L. I., Tomashevskaya Yu. A.,
Khromova A. A.
Impact of modern antihypertension medications
on the central pressure and arterial rigidity

Adamyan K. G., Tunyan L. G., Chilingaryan A. L.
Influence of aerobic and resistant load on the risk
of atrial fibrillation in arterial hypertension
and paroxysmal atrial fibrillation

Skibitsky V. V., Skibitsky A. V., Fendrikova A. V.
The impact of combination antihypertension therapy
on the main parameters of structural and functional
condition of the left ventricle myocardium in non-
controlled arterial hypertension with depression
spectrum disorder

Acute coronary syndrome

Grinshtein I. Yu., Savchenko A. A., Grinshtein Yu. I.,
Shimokhina N. Yu., Petrova M. M.
Hemostasis and functional properties of neutrophils
in patients with various sensitivity to acetylsalicylic acid
in acute coronary syndrome

Myocardial infarction

Tavlyueva E. V., Barbarash O. L.
Relation of pro-inflammatory markers in men
and women with one year outcomes after myocardial
infarction

Metabolic syndrome

Drapkina O. M., Deeva T. A.
Prognostic significance of galectin-3 measurement in
patients with metabolic syndrome and non-alcoholic
fatty liver disease

Miscellaneous

Martsevich S. Yu., Navasardian A. R., Zakharova N. A.,
Lukianov M. M.
New oral anticoagulants: is that plausible to implement
the data from international trials to Russian population?

Балыкова Л. А., Ивянский С. А., Широкова А. А.,
Щекина Н. В., Калабкин Н. А.
Современные подходы и возможности оценки
состояния сердечно-сосудистой системы в детском
спорте

Гарганеева Н. П., Таминова И. Ф., Тюкалова Л. И.,
Ворожцова И. Н., Буховец И. Л., Пашкова Е. Н.
Влияние динамических и статических физических
нагрузок на показатели внутрисердечной
гемодинамики и физической работоспособности
у квалифицированных спортсменов

Эпидемиология и профилактика

Сумин А. Н., Щеглова А. В., Федорова Н. В.,
Артамонова Г. В.
Значения сердечно-лодыжечного сосудистого
индекса у здоровых лиц разного возраста
по данным исследования ЭССЕ-РФ
в Кемеровской области

Максимов С. А., Мулерова Т. А., Индукаева Е. В.,
Данильченко Я. В., Табакаев М. В., Черкасс Н. В.,
Артамонова Г. В.
Связь сердечно-сосудистого здоровья
с профессиональной занятостью населения
(ЭССЕ-РФ в Кемеровской области)

Мнение по проблеме

Мясников Р. П., Благова О. В.,
Куликова О. В., Мершина Е. А., Харлап М. С.,
Андреев Е. Ю., Корецкий С. Н.,
Сердюк С. Е., Базаева Е. В., Виравова И. А.,
Береговская С. А., Синицын В. Е., Бойцов С. А.
Особенности манифестации некомпактной
кардиомиопатии

Обзоры

Каштанова Д. А., Ткачева О. Н., Бойцов С. А.
Микробиота кишечника и факторы
кардиоваскулярного риска.
Часть 2. Микробиота кишечника и ожирение

Имаева А. Э., Шальнова С. А.
Оценка сердечно-сосудистого здоровья: старые
факторы — новая модель

Информация

Мамедов М. Н.
Итоги Европейского конгресса кардиологов 2015

53

Balykova L. A., Ivyansky S. A., Shirokova A. A.,
Shchyokina N. V., Kalabkin N. A.
Modern approaches and opportunities for
the evaluation of cardiovascular system in childhood
sports

60

Garganeeva N. P., Taminova I. F., Tyukalova L. I.,
Vorozhtsova I. N., Bukhovets I. L., Pashkova E. N.
The influence of dynamic and static physical exercises
on the parameters of intracardiac hemodynamics
and physical endurance in higher-level sportsmen

Epidemiology and prevention

67

Sumin A. N., Shcheglova A. V., Fedorova N. V.,
Artamonova G. V.
Values of cardiac-ankle vascular index in healthy
people of different age by the data of ESSE-RF study
in Kemerovskaya Region

73

Maksimov S. A., Mulerova T. A., Indukaeva E. V.,
Danilchenko Ya. V., Tabakaev M. V., Cherkass N. V.,
Artamonova G. V.
The relation of cardiovascular health with professional
occupation (ESSE-RF in Kemerovo region)

Opinion on a problem

78

Myasnikov R. P., Blagova O. V., Kulikova O. V.,
Merzhina E. A., Kharlap M. S., Andreenko E. Yu.,
Koretsky S. N., Serdyuk S. E., Bazaeva E. V.,
Virabova I. A., Beregovskaya S. A., Sinitsyn V. E.,
Boytssov S. A.
The specifics of noncompacted cardiomyopathy
manifestation

Reviews

83

Kashtanova D. A., Tkacheva O. N., Boytsov S. A.
Gut microbiota and cardiovascular risk factors. Part 2.
Gut microbiota and obesity

87

Imaeva A. E., Shalnova S. A.
Cardiovascular health evaluation: former factors —
novel model

Information

94

Mamedov M. N.
The results of the European congress of cardiology 2015

УВАЖАЕМЫЕ АВТОРЫ!

Всем, кто ожидают публикацию в журнале “Кардиоваскулярная терапия и профилактика” и “Российский кардиологический журнал” в 2016 году (т.е. имеется подтверждение, что статья принята к печати, но в текущем году не будет опубликована), необходимо сделать подписку на 2016 год на указанный журнал (можно одну на весь авторский коллектив). Подписку можно оформить — <http://roscardio.ru/ru/subscription.html>

Издательство журнала не рассылает авторские экземпляры — ни в бумажном, ни в электронном виде. По дополнительному запросу авторов мы можем передавать авторские экземпляры через нашу редакцию в ГНИЦ ПМ.

Семейная медицина — оптимальный подход к профилактике сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний

Суслонова Н. В.^{1,3}, Оганов Р. Г.², Шевцова Н. Н.^{1,3}

¹Министерство здравоохранения Московской области. Красногорск, Россия; ²ФГБУ “Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины” Минздрава России. Москва, Россия;

³ГБУЗ Московской области “Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского”. Москва, Россия

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015; 14(5): 4–7
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-5-4-7>

Поступила 03/08-2015
Принята к публикации 31/08-2015

Family medicine — the optimal approach to prevention of cardiovascular and other non-communicable diseases

Suslonova N. V.^{1,3}, Oganov R. G.², Shevtsova N. N.^{1,3}

¹Ministry of Healthcare of Moscow Region. Krasnogorsk, Russia; ²FSBI “State Scientific-Research Center of the Preventive Medicine” of the Healthcare Ministry. Moscow, Russia; ³SBHI of Moscow Region “Moscow Regional Scientific-Research Clinical Institute n.a. M. F. Vladimirovsky”. Moscow, Russia

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2015; 14(5): 4–7

<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-5-4-7>

ВОП — врач общей практики, ГНИЦПМ — Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины, МОНИКИ — Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского, НИЗ — неинфекционные заболевания, ОВП — общая врачебная практика, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — факторы риска.

Во второй половине XX века распространенность сердечно-сосудистых (ССЗ) и других неинфекционных заболеваний (НИЗ) приобрела характер эпидемии, являясь основной причиной смерти среди населения экономически развитых стран. Аналогичная ситуация наблюдается в РФ, где вклад НИЗ в общую смертность составляет ~80% [1].

Накопленный медициной многолетний опыт показывает, что любую эпидемию может остановить только профилактика, а не индивидуальные усилия лечащих врачей. Но для этого необходимо знать причины развития эпидемии или хотя бы факторы, способствующие ее развитию и распространению, которые, как правило, имеют в основном социальный характер. Еще в XIX веке известный ученый, врач Рудольф Вирхов [2] писал “Не указывают ли массовые заболевания всегда на недостатки общества? Можно ссылаться на атмосферные или космические условия или подобные факторы. Но они одни сами по себе никогда не приводят к эпидемиям. Они вызывают их только там, где люди из-за плохих социальных условий жили в течение некоторого времени в ненормальной обстановке”. Конечно,

речь в то время шла об инфекционных заболеваниях, но это цитата оказалась абсолютно справедливой для НИЗ в настоящее время. Появление нового направления в эпидемиологии — эпидемиология НИЗ, позволило выявить факторы, способствующие развитию эпидемии НИЗ. Эпидемиологические исследования среди разных популяций показали, что эпидемия ССЗ и других НИЗ в основном обусловлена особенностями образа жизни и связанных с ним факторами риска (ФР). Модификация образа жизни, приводящая к снижению уровня ФР среди населения, может замедлять и даже предупредить развитие НИЗ. Во многом благодаря эпидемиологическим исследованиям была разработана концепция ФР, ставшая научной основой профилактики НИЗ. Смысл этой концепции достаточно простой: первопричины НИЗ полностью не изучены, это многофакторные заболевания, но сегодня известны факторы, способствующие развитию и прогрессированию этих заболеваний — это ФР. Воздействуя на эти факторы, можно предупредить или замедлить развитие заболевания как до, так и после появления клинических симптомов [3].

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (903) 524-26-77

e-mail: natashenka2104@yandex.ru

[Суслонова Н. В. — “министр здравоохранения Московской области, Заслуженный врач РФ, ³д.м.н., профессор кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья, Оганов Р.Г. — д.м.н., профессор, академик РАН, руководитель отдела профилактики коморбидных состояний, главный научный сотрудник, Шевцова Н. Н. — “главный специалист по общей врачебной практике (семейной медицине), ³д.м.н., доцент кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) факультета усовершенствования врачей].

Сегодня распространенность ФР НИЗ и их вклад в смертность населения России хорошо изучены и освещены во многих публикациях [1, 3]. Что надо делать, чтобы снизить бремя НИЗ на здоровье населения, понятно — создать условия для здорового образа жизни и предупредить появление ФР, а также снизить их уровень, если они уже широко распространены среди населения. Более сложная задача состоит в том, как добиться этого среди населения и кто в системе здравоохранения должен этим заниматься.

В РФ первый документ о политике и стратегии профилактики НИЗ был разработан по инициативе ГНИЦПМ Минздрава России, и опубликован в 1994г “К здоровой России. Политика укрепления здоровья и профилактика заболеваний: приоритет — основные неинфекционные заболевания” [4]. Второй документ был опубликован в 1997г “К здоровой России. Политика и стратегия профилактики сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний в контексте реформ здравоохранения в России” [5]. Третий документ, посвященный проблеме профилактики НИЗ, был опубликован в 2008г при поддержке Министерства здравоохранения и социального развития РФ “Стратегия профилактики и контроля неинфекционных заболеваний и травматизма в Российской Федерации” [6].

Цель этих документов — стимулирование высших органов государственной власти к разработке и реализации политики и стратегии профилактики основных НИЗ, создание межсекторального сотрудничества, направленного на предупреждение развития и прогрессирования НИЗ в России посредством комплексных действий, способствующих оздоровлению образа жизни и коррекции факторов, лежащих в их основе. Прошедшая в Москве в 2011г Первая глобальная министерская конференция по здоровому образу жизни и профилактике НИЗ свою цель обозначила как содействие государствам в разработке и укреплении политики и программ по формированию здорового образа жизни и профилактики НИЗ, т.к. социально-экономические последствия НИЗ приобрели чрезвычайный характер.

Понимание необходимости профилактики НИЗ в России существует давно, однако политическая воля для реальных действий в этом направлении появилась сравнительно недавно, и большим стимулом явилось проведение в Москве в 2011г министерской конференции.

Объявление 2015г, по инициативе В. В. Путина, годом борьбы с ССЗ в России можно считать высшим проявлением политической воли в сохранении и укреплении здоровья населения страны, т.к. на долю ССЗ приходится половина всех смертей.

Не вызывает сомнения, что профилактика НИЗ — это межсекторальная проблема, реализация

которой во многом находится вне сферы здравоохранения. В то же время роль медиков не следует недооценивать. Они, как правило, являются инициаторами, “катализаторами”, анализаторами всех процессов, направленных на укрепление здоровья и профилактику НИЗ, а также информируют правительство и население о происходящих изменениях. В этом их основная роль в стратегии массовой профилактики (популяционная стратегия).

Однако основной вклад в профилактику НИЗ службы здравоохранения могут внести, используя стратегии высокого риска и вторичной профилактики, выявляя ФР у лиц практически здоровых, а также у больных НИЗ, и помогая этим лицам избавиться от выявленных факторов с помощью профилактического консультирования, немедикаментозных — например, программ физических тренировок, и медикаментозных — коррекция дислипидемии, снижение артериального давления, методов.

В настоящее время многими исследованиями доказано, что снижение уровня ФР оказывает положительное влияние на прогноз как у лиц без клинических признаков заболевания, так и после их появления. Возникает вопрос: кто в системе здравоохранения должен заниматься профилактикой НИЗ? Идеальный ответ — все врачи, медицинские сестры и другие медицинские работники. Однако в реальной жизни этого не происходит, и профилактика НИЗ в российском здравоохранении развивается по экстенсивному пути, создавая для реализации этой задачи различные структуры: кабинеты, отделения, центры медицинской профилактики, центры здоровья. Конечно, это лучше, чем ничего, но это не оптимальный вариант, т.к. все эти структуры требуют ресурсы — кадровые, материальные, финансовые, которых в здравоохранении постоянно не хватает, а, кроме того, в их взаимодействии и координации существуют значительные противоречия. Более оптимальный подход — это развитие семейной медицины. Семейный врач, кроме выявления и коррекции ФР, может решать еще одну важную задачу, которую не в состоянии решить сегодняшние профилактические структуры, — профилактику с момента зачатия, а, может быть, и раньше — с момента планирования семьи и продолжение ее в детском, подростковом, взрослом и пожилом возрастах, т.е. на протяжении всей жизни. При сегодняшних профилактических структурах это сделать невозможно, даже центры здоровья создаются раздельно для детей и взрослого населения; при этом четкой преемственности между ними нет. Конечно, чтобы семейный врач мог реально заниматься профилактикой НИЗ, он должен быть обучен этому, иметь медицинские руководства, соответствующее оборудование и условия. Каждое посещение в отделение общей врачебной практики (семейной медицины) может быть исполь-

зовано для консультации по здоровому образу жизни, для профилактического осмотра и обследования. Еще одна причина, по которой семейные врачи могут эффективно осуществлять профилактику — это доверие пациентов. Отношения врача с пациентом строятся и укрепляются годами, они продолжаются в течение жизненного цикла человека, вовлекая всех членов семьи. Всего этого можно добиться, а центры здоровья и медицинской профилактики могут стать для семейных врачей организационно-методической и обучающей структурой.

Сегодня врач общей практики (ВОП) — это врач, прошедший специальную многопрофильную подготовку по оказанию первичной медико-социальной помощи членам семьи независимо от их пола и возраста. Это врач, обладающий знаниями и навыками не только в области терапии, педиатрии, но и в области смежных узких специальностей. Он может пройти дополнительную углубленную подготовку по другим специальностям, и получить соответствующие сертификаты на право оказывать квалифицированную или специализированную помощь [7, 8]. Именно такой специалист необходим для профилактики НИЗ, которые по своей природе являются многофакторными, их развитие и прогрессирование во многом зависит от образа жизни и связанным с ним ФР, формирование которого надо начинать с детского возраста; семья является естественной и наиболее оптимальной средой для воспитания у ее членов привычек здорового образа жизни.

Общую врачебную практику (семейную медицину) как специальность отличает ряд важных для профилактической медицины принципов [7, 8]:

- Отношение к семье как к единице медицинской помощи. ВОП может реально оказывать влияние на отношение в семье к здоровью, здоровому образу жизни, вредным привычкам, и у него есть уникальная возможность использовать превентивные меры на раннем этапе развития негативных событий в семье.

- Профилактическая направленность в деятельности врача и медсестры. ВОП, зная семьи своих пациентов, может проводить профилактическую работу, гармонично вплетая ее в жизнь семьи, учитывая ее социальный статус, образование, культуру, религиозную принадлежность.

- Длительность и непрерывность наблюдения, что позволяет вмешиваться в негативные тенденции на ранних стадиях их появления в течение многих лет жизни.

- Многопрофильность первичной медицинской помощи, что особенно важно для профилактики НИЗ, которые являются многофакторными заболеваниями, на развитие которых влияют генетические, социальные и биологические факторы.

- Формирование ответственности у членов семьи за сохранение и укрепление здоровья.

- Координация медицинской помощи, доверие пациентов, партнерские отношения между врачом и пациентом.

В последние десятилетия значение ВОП в профилактике НИЗ еще более увеличилось в связи с демографическими изменениями, происходящими в России. Смертность снижается, ожидаемая продолжительность жизни растет, население стареет, эффективность лечения острых и хронических заболеваний повышается, однако большинство из них полностью вылечить невозможно, все эти процессы ведут к появлению проблемы коморбидности, т.е. наличию у одного больного одновременно нескольких заболеваний, лечение и профилактика которых могут значительно различаться. Как решать эту проблему, ведь клиническая медицина развивается по пути специализации. И этот процесс неизбежен в связи со сложностью новых методов диагностики и лечения. Рекомендуется командный подход, когда разные специалисты объединяют усилия для лечения конкретного больного. Но чтобы команда работала слаженно, нужен координатор и не просто диспетчер, а специалист, способный многие проблемы решать самостоятельно, в сложных случаях привлекать узких специалистов и, в конечном счете, определять тактику лечения и профилактики у конкретного пациента. В структуре первичной медицинской помощи оптимальной фигурой для выполнения роли координатора, особенно в области долгосрочной профилактики, является ВОП — семейный врач.

Первыми документами, положившими начало развитию семейной медицины в РФ, были приказ №237 Минздрава РФ от 26.08.1992г “О поэтапном переходе к организации первичной медицинской помощи по принципу врача общей практики (семейного врача)” и приказ Минздрава РФ № 350 от 20.11.2002г “О совершенствовании амбулаторно-поликлинической помощи населению РФ”, в которых указывалось, что ключевой задачей в решении проблем первичной медико-санитарной помощи является развитие принципов семейной медицины и повышение роли ВОП. Ряд других приказов Минздрава России были посвящены конкретным вопросам организации работы ВОП, и способствовали реальному развитию этого направления в России.

В Московской области вопросам подготовки ВОП и созданию условий для их работы уделяется много внимания со стороны губернатора области, Министерства здравоохранения и МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. Общая врачебная практика (семейная медицина) является приоритетным направлением развития первичной медико-санитарной помощи в рамках реализации государственной программы Московской области “Здравоохранение Подмоскovie” на 2014–2020гг, утвержденной постановлением Правительства Московской обла-

сти от 23.08.2013г №663/38. Общая врачебная практика Подмосковья входит в первую пятерку лидеров в РФ и постоянно набирает обороты: растет обеспеченность ВОП, достигнув в 2014г показателя 0,46 на 10 тыс. населения, функционирует 254 офиса ВОП, в них прием ведут 325 ВОП, активно продолжается работа по организации новых офисов ВОП, оснащению рабочих мест и подготовке кадров. В 2014г в рамках государственной программы в 12 районах и 2 городах было открыто рекордное количество офисов ВОП — 44, в т.ч. 3 учреждения с предоставлением квартир для врачей согласно инвестиционной программе губернатора. До 2020г планируется открыть 105 офисов ВОП в 22 муниципальных образованиях.

С 2002г подготовка ВОП для работы в учреждениях здравоохранения Московской области проводится на кафедре общей врачебной практики (семейной медицины) факультета усовершенствования врачей МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (заведующий кафедрой — декан факультета, профессор Агафонов Б.В.).

В течение 13 лет профессиональную переподготовку по разделу “Общая врачебная практика” прошли 380 врачей, а программу усовершенствования — 419 врачей в соответствии с планами долгосрочных целевых программ Московской области. За последние 3 года наметилась тенденция к “омоложению” кадрового состава; увеличилось число врачей в возрасте 30-39 лет на 10%.

Для привлечения, закрепления на местах как молодых, так и стажированных ВОП в Московской области создана система экономической мотивации деятельности ВОП, которая будет стимулировать медицинское обслуживание населения в соответствии с новыми требованиями, а также самого врача к расширению кругозора с целью удовлетворения потребностей пациентов: повышение заработной платы, переход на “Эффективный контракт”, еди-

новременные компенсационные выплаты в размере 1 млн. рублей медицинским работникам, приехавшим работать в сельский населенный пункт или рабочий поселок, предоставление жилья молодым и стажированным специалистам в городской и в сельской местности, обеспечение жильем ВОП на основе долевого софинансирования или предоставления целевой жилой площади на условиях социального найма в качестве служебного помещения в аренду. Важно, чтобы ВОП, которые приходят в медицинские учреждения региона, чувствовали себя комфортно, чтобы в их распоряжении были дополнительные возможности в обучении, стажировке и пр., поэтому разрабатывается, и внедряется программа их долгосрочной психологической и профессиональной поддержки.

Наибольший эффект от деятельности ВОП отмечается в тех муниципальных образованиях (Ступинский, Шатурский, Луховицкий, Орехово-Зуевский районы), где переход работы на принцип ОВП осуществлен системно, с учетом достаточного оснащения, обучения, лицензирования и финансирования.

Таким образом, снижение смертности, старение населения и повышение эффективности лечения острых и хронических заболеваний сопровождается увеличением числа больных, страдающих одновременно несколькими заболеваниями. Уменьшить количество таких больных можно только с помощью первичной профилактики, влияя на распространенность ФР, связанных, в основном, с образом жизни. В системе здравоохранения оптимальным специалистом, способным проводить профилактику одновременно нескольких ХНИЗ на протяжении всей жизни человека, является ВОП, семейный врач. Опыт Московской области может быть полезным в развитии общей врачебной практики в регионах России, подготовке ВОП и создании благоприятных условий для их работы.

Литература

- Oganov RG, Maslennikova GYa. Demographic tendencies in the Russian Federation: the role of cardiovascular diseases. Cardiovascular Therapy and Prevention 2012; 11(1): 5-10. Russian (Оганов Р.Г., Масленикова Г.Я. Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2012; 11(1): 5-10).
- Myocardial infarction. Prevention and rehabilitation. Sponsored by the Council on Rehabilitation, International Society of Cardiology. (Translation from English by Oganov RG) Moscow.: Medicine 1976; 164 p. Russian (Инфаркт миокарда. Предупреждение и реабилитация. Подготовлено Советом по реабилитации Международного общества кардиологов (перевод с английского Оганова Р.Г.). М.: Медицина 1976; 164 с).
- Oganov RG, Maslennikova GYa, Shalnova SA, Deev AD. The significance of cardiovascular and other non-communicable diseases for the health of the Russian population. Disease Prevention and Health Promotion 2002; 2: 3-7. Russian (Оганов Р.Г., Масленикова Г.Я., Шальнова С.А., Деев А.Д. Значение сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний для здоровья населения России. Профилактика заболеваний и укрепление здоровья 2002; 2: 3-7).
- Towards a Healthy Russia. Policy for health promotion and disease prevention: focus on major noncommunicable disease. Moscow 1994; 80 p. Russian (К здоровой России. Политика укрепления здоровья и профилактики заболеваний: приоритет — основные неинфекционные заболевания. Москва 1994; 80 с).
- Towards a Healthy Russia. Policy and strategy for the Prevention of Cardiovascular and other Noncommunicable diseases in the context of Public Health Reforms in Russia. Moscow 1997; 94 p. Russian (К здоровой России. Политика и стратегия профилактики сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний в контексте реформ здравоохранения в России. Москва 1997; 94 с).
- Strategy for prevention and control of non-infectious diseases and injuries in the Russian Federation. Moscow 2008; 24 p. Russian (Стратегия профилактики и контроля неинфекционных заболеваний и травматизма в Российской Федерации. Москва 2008; 24 с).
- Gets L, Vestin S. Manual for teachers and practitioners of family medicine. Translated from Norwegian by editor Kuznetsova OU. SPb.: SPbMAPO 2005; 352 p. Russian (Гец Л., Вестин С. Руководство для преподавателей и врачей общей практики / перевод с норвежского под ред. Кузнецовой О.Ю. СПб.: СПбМАПО 2005; 352 с).
- General practice: a national manual in 2 volumes, Vol. 1. Editors Denisov IN, Lesnyak OM. Moscow.: GAOTAR-Media 2013; 976 p. Russian (Общая врачебная практика: национальное руководство. В 2 т. Т.1. Под ред. Денисова И.Н., Лесняк О.М. М.: ГЭОТАР-Медиа 2013; 976 с).

Оксид азота и ремоделирование миокарда у больных артериальной гипертензией в условиях высокогорья

Курданова М. Х., Бесланев И. А., Батырбекова Л. М., Прокопец Е. Н., Эльбаева Р. Н., Курданов Х. А.

Центр медико-экологических исследований — филиал ФГБУН “Государственный научный центр Российской Федерации” Института медико-биологических проблем РАН. Нальчик, Россия

Цель. Изучить влияние оксида азота (NO) на типы ремоделирования миокарда левого желудочка (ЛЖ) и параметры гемодинамики у больных артериальной гипертензией (АГ), жителей высокогорья.

Материал и методы. В высокогорных районах Приэльбрусья обследованы 170 человек в возрасте 37-68 лет: 110 больных АГ разной степени тяжести и 60 здоровых лиц. Всем пациентам проведены: общеклиническое, инструментальное и лабораторное обследование. Продукцию NO оценивали по содержанию нитрит-анионов NO_2^- и нитрат-анионов NO_3^- в плазме крови и эритроцитах спектрофотометрическим методом.

Результаты. Изменения геометрии миокарда выявлены у 53% больных АГ, взаимосвязанные с изменением концентрации метаболитов NO в крови и параметрами гемодинамики. Концентрация NO снижена на 5% у больных АГ с нормальной геометрией ЛЖ. Значительное снижение NO выявлено у больных с концентрическим ремоделированием ЛЖ и концентрической гипертрофией ЛЖ

на 39% и 92%, соответственно. Нормальная продукция NO с высокой концентрацией нитритов в крови выявлена у больных с эксцентрической гипертрофией.

Заключение. Совокупность полученных данных свидетельствует о важной роли NO в регуляции артериального давления и течении ремоделирования миокарда ЛЖ у больных АГ. В условиях хронической гипоксии продукция NO возрастает, и этот факт может вносить свой существенный вклад в параметры гемодинамики и типы геометрии миокарда у жителей высокогорья.

Ключевые слова: оксид азота, ремоделирование миокарда, артериальная гипертензия, высокогорье.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015; 14(5): 8–12
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-5-8-12>

Поступила 04/05-2015

Принята к публикации 18/06-2015

Nitric oxide and myocardial remodeling in arterial hypertension in areas of higher altitudes

Kurdanova M. Kh., Beslaneev I. A., Bатырбекова L. M., Prokopets E. N., Elbaeva R. N., Kurdanov Kh. A.

Center for Medical Ecological Studies — filial of FSBSI “State Scientific Center of Russian Federation” of the Institute of Medical and Biological Problems RAS. Nalchik, Russia

Aim. To study the influence of nitric oxide (NO) on the types of remodeling of the left ventricle myocardium (LV) and hemodynamics parameters in patients with arterial hypertension (AH), inhabitants of the higher altitudes areas.

Material and methods. In high altitudes of Elbrus areas we studied 170 person at the age 37-68 y.o.: 110 patients with AH of various grade and 60 healthy persons. All patients underwent general clinical, instrumental and laboratory investigations. Production of NO was assessed by nitrite-anion NO_2^- and nitrate-anion NO_3^- concentration in plasma and erythrocytes by spectral method.

Results. Myocardial geometry changes were found in 53% patients with AH, related to the changes of NO metabolites concentration in blood and hemodynamics. NO concentration was decreased by 5% in patients with AH with normal geometry of the LV. Significant decrease of NO was

found in the groups of patients with concentric remodeling of the LV and concentric hypertrophy of the LV by 39% and 92%, respectively. Normal production of NO with higher concentration of nitrites in the blood was found in patients with eccentric hypertrophy.

Conclusion. In total, the data shows a significant role of NO for the regulation of blood pressure and course of the LV remodeling in AH patients. Under conditions of chronic hypoxia production of NO increases, and that might influence significantly hemodynamics and types of the left ventricle geometry in higher altitudes inhabitants.

Key words: nitric oxide, myocardial remodeling, arterial hypertension, higher altitudes.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2015; 14(5): 8–12
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-5-8-12>

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ИКДО — индекс конечно-диастолического объема ЛЖ, ИММ — индекс массы миокарда ЛЖ, ИСд — индекс диастолической сферичности, ИСс — индекс систолической сферичности, КГЛЖ — концентрическая гипертрофия ЛЖ, КДМС — конечный диастолический меридиональный стресс, КДО — конечно-диастолический объем ЛЖ, КДО ПЖ — конечно-диастолический объем правого желудочка, КРЛЖ — концентрическое ремоделирование ЛЖ, КСМС — конечный систолический меридиональный стресс, КСО — конечно-систолический объем ЛЖ, ЛЖ — левый желудочек, ММЛЖ — масса миокарда ЛЖ, НГЛЖ — нормальная геометрия ЛЖ, ОПСС — общее периферическое сосудистое сопротивление, ОС — относительное сокращение, ОТ МЖП — относительная толщина межжелудочковой перегородки, ОТЗС ЛЖ — относительная толщина задней стенки ЛЖ, ОТС ЛЖ — относительная толщина стенки ЛЖ, РМ — ремоделирование миокарда, СдАД — среднестатистическое артериальное давление, УИ — ударный индекс ЛЖ, УПСС — удельное периферическое сосудистое сопротивление, ФВ — фракция выброса, ЭГЛЖ — эксцентрическая гипертрофия ЛЖ, NO — оксид азота, NO_2^- — нитрит-анион, $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ — суммарная концентрация нитрит-анионов и нитрат-анионов в крови, NO_3^- — нитрат-анион.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: + 7 (8662) 44-23-90

e-mail: ibis@yandex.ru

[Курданова М. Х. — к.м.н., в.н.с. отдела клинической медицины и физиологии, научный секретарь, Бесланев И. А.* — к.м.н., в.н.с. отдела физиологии и патологии высокогорья, Батырбекова Л. М. — к.м.н., в.н.с., зам. директора по научной работе, зав. отделом клинической медицины и физиологии, Прокопец Е. Н. — с.н.с. отдела клинической медицины и физиологии, Эльбаева Р. Н. — к.ф.-м.н., с.н.с. отдела физиологии и патологии высокогорья, Курданов Х. А. — д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, г.н.с., директор].

Основу морфологических изменений при ремоделировании миокарда (РМ) составляют несбалансированные эффекторные механизмы апоптоза и пролиферации кардиомиоцитов. РМ сопровождается увеличением массы миокарда, изменением размеров желудочков и геометрии камер сердца [1]. Считается, что РМ определяет высокий риск развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений артериальной гипертензии (АГ) — аритмий, инфаркта миокарда, внезапной смерти, с большей достоверностью, чем только повышение системного артериального давления (АД). У больных с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) в 2-3 раза увеличивается риск развития сердечной недостаточности [2, 3].

Дисфункция эндотелия, для которой характерно нарушение баланса синтеза вазодилататоров и вазоконстрикторов, вносит существенный вклад в процессы РМ [4]. Синтезируемые эндотелием оксид азота (NO) и ряд биологически активных веществ, вызывают расслабление гладкомышечных клеток и вазодилатацию, что обеспечивает регуляцию АД, общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС). NO снижает синтез эндотелинов, норадреналина, препятствует выработке чрезмерных количеств ренина, ангиотензина, тромбоксана A_2 , обладает выраженными антиатерогенными и антитромбоцитарными свойствами, ингибирует избыточный апоптоз и пролиферацию [5].

На основании исследований, проведенных у больных АГ, выяснилось, что дефицит эндогенного NO, обусловленный снижением активности эндотелиальной NO-синтазы приводит к снижению вазодилатации, увеличению АД и ОПСС и в итоге к прогрессированию АГ и развитию ее осложнений [6].

Известно, что у жителей высокогорья АГ встречается реже, чем у жителей равнины. Течение АГ у жителей высокогорья более благоприятное с редким развитием тяжелых осложнений — ГЛЖ, инфаркта миокарда, инсульта мозга [7]. В условиях гипоксии синтез NO увеличивается (в 5-10 раз) за счет нитритредуктазной активности гемсодержащих белков, эритроцитоза, активации NO-синтаз, депонирования NO, снижения элиминации NO свободными радикалами и других адаптивных процессов [8].

Клинические исследования, посвященные особенностям РМ левого желудочка (ЛЖ) и продукции NO у больных АГ, жителей высокогорья, в доступной литературе практически отсутствуют.

Цель исследования — изучение морфофункциональных особенностей миокарда ЛЖ, параметров гемодинамики и их связей с продукцией NO у больных АГ в условиях высокогорья.

Материал и методы

В высокогорных районах Приэльбрусья (2200-3300 м над уровнем моря) обследованы 170 человек — 110 больных АГ разной степени:

- 40 больных АГ 1 степени, I стадии (21 мужчина и 19 женщин), средний возраст $47,3 \pm 3,4$ лет, индекс массы тела $24,6 \pm 1,4$, kg/m^2 , с длительностью течения АГ $7,6 \pm 1,8$ лет.
- 40 больных АГ 2 степени, I-III стадии (18 мужчин и 22 женщин), средний возраст $53,9 \pm 2,8$ года, индекс массы тела $25,3 \pm 1,8$, kg/m^2 , с длительностью течения АГ $10,9 \pm 2,3$ лет.
- 30 больных АГ 3 степени, II-III стадии (14 мужчин и 16 женщин), индекс массы тела $24,1 \pm 1,7$, kg/m^2 , с длительностью течения АГ $12,6 \pm 2,8$ лет, (средний возраст $56,8 \pm 3,7$) лет. Все обследованные больные АГ были сопоставимы по полу и индексу массы тела.
- 60 практически здоровых лиц, средний возраст $43,2 \pm 4,8$ года, (мужчин 29 женщин 31), индекс массы тела $23,9 \pm 1,2$, kg/m^2 .

Все пациенты ознакомлены с методами обследования, от них получено информированное согласие для дальнейшего проведения. Протокол обследования одобрен Комитетом по этике.

Диагноз АГ и степень АД верифицировали на основании данных клинических, инструментальных, лабораторных и биохимических методов исследований. Стратификацию общего риска определяли в соответствие с рекомендациями Рабочей группы по лечению артериальной гипертензии Европейского общества гипертензии и Европейского общества кардиологов (ESH/ESC) 2013г [9].

Критерии исключения из исследования: пациенты с симптоматической АГ; с метаболическими и эндокринными заболеваниями; с признаками сопутствующих воспалительных заболеваний; с нарушениями ритма и проводимости; с выявленной стенокардией и/или постинфарктным кардиосклерозом в анамнезе; пациенты с ассоциированными клиническими состояниями в анамнезе; пациенты, принимающие лекарственную терапию, влияющую на метаболизм нитритов и нитратов в крови. Антигипертензивная терапия отменялась за 5 сут. до исследования, 43% больных не лечились регулярно.

Систолическое и диастолическое АД (САД, ДАД) определяли автоматическими тонометрами “Omron, AMD”, (Япония) 3 раза в сут. и суточными мониторами АД “Mobil-O-Graph”, (Нидерланды). Пульсовое и среднединамическое АД (ПАД, СдАД) рассчитывали по общепринятым методам. Эхокардиографию проводили на аппарате “Aloka SSD-500”, (Япония) в М, В, М/В — режимах эхолокации в сечениях сердца по длинной и короткой осям ЛЖ из стандартных позиций, согласно общепринятым рекомендациям [10].

В исследовании все обследованные пациенты были разделены на группы по массе миокарда ЛЖ (ММЛЖ), индексированной к поверхности тела — (иММ, g/m^2), критерию относительной толщины стенки ЛЖ — (ОТС ЛЖ, ед.) и уровню — (СдАД, мм рт.ст.). ГЛЖ констатировали при иММ $>124 g/m^2$ у мужчин и $>109 g/m^2$ у женщин. Рассчитывались следующие показатели: конечно-диастолический и систолический размеры (КДР, см; КСР, см); объемы (КДО, мл; КСО, мл) ЛЖ, ударный объем (УО, мл) и ударный индекс (УИ=УО, $мл/m^2$) ЛЖ. Рассчитывали относительную толщину стенки ЛЖ (ОТС ЛЖ); относительную толщину межжелудочковой перегородки (ОТ МЖП) в диастолу; относительную толщину задней стенки (ОТЗС) ЛЖ в диастолу; индекс дилатации ЛЖ — (КДР/Р), где Р — поверхность тела, m^2 . Определяли конечно-диастолический объем правого желудочка (КДО ПЖ, мл), толщину передней стенки правого желудочка (ТПС ПЖ, см). Рассчитыва-

ли общее и удельное периферическое сосудистое сопротивление (УПСС=ОПСС, $\text{дина} \cdot \text{сек} / \text{см}^3 / \text{м}^2$ поверхности тела); функциональный индекс соответствия (УИ/иММ, $\text{мл} / \text{г} / \text{м}^2$); показатель систолического напряжения миокарда ЛЖ (САД/КСО, $\text{мм рт.ст.} / \text{мл}$); объемно-массовое соотношение ЛЖ — отношение (ИКДО/иММ, $\text{мл} / \text{г} / \text{м}^2$), где ИКДО, $\text{мл} / \text{м}^2$ — индекс конечно-диастолического объема ЛЖ. Индексы систолической (ИСс, ед.) и диастолической сферичности ЛЖ (ИСд, ед.) вычисляли как отношение диаметра ЛЖ к его длинной оси: $\text{ИСс} = \text{КСР} / l$, $\text{ИСд} = \text{КДР} / l$, где КСР — конечно-систолический размер ЛЖ, КДР — конечно-диастолический размер ЛЖ, l — длинная ось ЛЖ. Фракцию выброса ФВ%, относительное сокращение ОС%, конечный систолический (КСМС) и диастолический меридиональный стресс (КДМС) рассчитывали по общепринятым формулам [11].

Согласно рекомендациям Всероссийского Научного общества кардиологов (IV пересмотр) 2010г выделяли следующие типы геометрии миокарда ЛЖ:

- Нормальная геометрия ЛЖ (НГЛЖ), при иММ = N и ОТС ЛЖ $< 0,42$ ед.
- Концентрическое ремоделирование ЛЖ (КРЛЖ), при иММ = N и ОТС ЛЖ $> 0,42$ ед.
- Концентрическая гипертрофия ЛЖ (КГЛЖ), при иММ $> N$ и ОТС ЛЖ $> 0,42$ ед.
- Эксцентрическая гипертрофия ЛЖ (ЭГЛЖ), при иММ $> N$ и ОТС ЛЖ $< 0,42$ ед.

Содержание NO рассчитывали по суммарной концентрации его стабильных метаболитов: нитрит-анионов (NO_2^-) и нитрат-анионов (NO_3^-) в безбелковых фильтратах плазмы крови и трижды отмытых эритроцитах (0,92% раствор хлорида натрия), спектрофотометрическим методом (СФ-6-А, Россия). Пробы крови брали утром, натощак, в количестве не менее 6 мл. Концентрацию NO_2^- определяли с помощью реактива Грисса по методу Грина. Концентрацию NO_3^- определяли в безбелковых фильтратах плазмы крови и эритроцитах прямым методом, используя бруциновый реактив [12]. Величину экстинкции рассчитывали при длине волны 543 нм для (NO_2^-) и 405 нм для (NO_3^-). Концентрацию NO_2^- и NO_3^- рассчитывали по калибровочным графикам, построенным для стандартных растворов (NaNO_2) и (NaNO_3).

Статистический анализ. Рассчитывались средние величины, их стандартные средние ошибки ($M \pm m$), а также 95% доверительный интервал. Для сравнения независимых групп использовали t-критерий Стьюдента и тест Манна-Уитни. Анализ корреляционных связей был проведен стандартным методом математического моделирования с помощью программы “Statistica v. 10.01” в модулях “корреляция” и “множественная регрессия”. Значимость факторов оценивали по F — критерию Фишера. Результаты обработаны на ПК и считались статистически значимыми при коэффициенте достоверности $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В завершеном виде, распределение всех больных АГ по типам РМ ЛЖ, представлено ниже по группам (гр.) в цифрах и процентах от общего числа наблюдений:

I гр. — НГЛЖ ($n=52/47,3\%$); II гр. — КРЛЖ ($n=28/25,5\%$); III гр. — КГЛЖ ($n=14/12,7\%$); IV гр. — ЭГЛЖ ($n=16/14,5\%$). Здоровые лица составили контрольную группу — К. гр.

У 47,3% больных АГ выявлена НГЛЖ. Типы геометрии миокарда без увеличения иММ ЛЖ верифицированы у 72,8% больных АГ в I гр. (47,3%) и во II гр. (25,5%). ГЛЖ с увеличением иММ ЛЖ выявлена у 27,2% больных АГ в III гр. и IV гр.

При сопоставимой длительности течения АГ в группах с различными типами РМ ЛЖ, уровни СдАД были достоверно выше у больных во II гр., III гр. и IV гр. на 20%, 30% и 24%, соответственно, по сравнению с I гр. (таблица 1).

иКДО в К. гр. достоверно не отличался от иКДО у больных в I гр. и значительно снижен во II гр. — на 44%. Высокие показатели иКДО выявлены у больных в IV гр. — на 64% и 19% выше по сравнению с больными во II и III гр.

УИ ($\text{мл} / \text{м}^2$) достоверно снижен у больных во II гр. на 66% и увеличен в IV гр. на 9% по сравнению с К. гр. Высокие показатели УПСС выявлены у больных во II и III гр. на 32% и 39% выше, чем в К. гр. У больных АГ в IV гр. УПСС было увеличено на 5% по сравнению с I гр.

Значения иММ ($\text{г} / \text{м}^2$) у больных АГ увеличены в III и IV гр. на 30% и 32% по сравнению с больными в I гр. Низкие значения объемной нагрузки на миокард — иКДО/иММ ($\text{мл} / \text{г} / \text{м}^2$) выявлены у больных во II и III гр. на 65% и 38% ниже, чем в К. гр. Увеличенное значение иКДО/иММ на 40% отмечено у больных IV гр. по сравнению со II гр. ОТС ЛЖ, ОТМЖП и ОТЗС ЛЖ увеличены на 12-35% во II и III гр. по сравнению с показателями в I гр.

У больных АГ в I и II гр. выявлены высокие показатели КСМС — на 18 и 30% выше, чем в К. гр. У больных АГ с ГЛЖ высокие цифры КСМС установлены во II и IV гр. — на 63% и 59% выше аналогичных показателей в К. гр. Высокие показатели КДМС выявлены у больных во II, IV и III гр. — на 21%, 65% и 64%, соответственно, выше, чем в К. гр.

Изменение геометрии миокарда ЛЖ от эллипсоидной формы к сферичной, характерно для типов РМ с преобладанием процессов дилатации над процессами гипертрофии миокарда [13]. Индексы сферичности достоверно увеличены у больных в IV гр. — на 11%. У больных в I и II гр. индексы сферичности ЛЖ достоверно не отличались от показателей в К. гр. Индекс КДР/Р ($\text{см} / \text{м}^2$) снижен во II гр. на 43% и увеличен у больных в IV гр. на 24%. Показатель напряженности миокарда (САД/КСО) увеличен у больных АГ в I, во II и III гр. на 17%, 44% и 35%, соответственно, по сравнению с К. гр.

Увеличение ТПС ПЖ (см) было достоверно выше у больных АГ во II и III гр. — на 27% и 36%. КДО ПЖ выше у больных в IV гр. по сравнению с К. гр. на 13%, и превышает аналогичные показатели на 8-70% в I, во II и III гр.

Показатели сократимости — ФВ и ОС, снижены в III и IV гр. больных АГ на 5% и 10% по сравнению с К. гр. Функциональный индекс соответ-

Таблица 1

Сравнительная характеристика основных анализируемых параметров в группах с различными типами РМ ЛЖ ($M \pm m$)

Значения	Группы Здоровые лица К. гр. (n=60)	Типы РМ ЛЖ (n=110)			
		НГЛЖ I гр. (n=52)	КРЛЖ II гр. (n=28)	КГЛЖ III гр. (n=14)	ЭГЛЖ IV гр. (n=16)
СдАД, мм рт.ст	89,8±1,8	112,7±2,3*	121,8±2,6*	139,7±2,5**	122,8±2,8**
иКДО, мл/м ²	57,2±1,6	58,2±2,5	39,7±0,32**	58,3±1,25**	69,7±2,1**
УИ, мл/м ²	37,6±1,2	38,3±1,3	24,8±1,6**	36,2±0,82	41,2±1,3**
УПСС, дина*с/см ³ /м ²	829,5±10,2	989,6±20,1	1218,6±16,3**	1372,8±23,7**	992,3±12,8*
иММ, г/м ²	98,8±3,2	106,4±3,6*	112,8±4,3*	139,2±4,6**	141,2±2,4**
иКДО/иММ, мл/г/м ²	0,58±0,01	0,55±0,02*	0,35±0,05**	0,42±0,03**	0,49±0,01*
УИ/иММ, мл/г/м ²	0,38±0,02	0,36±0,02*	0,20±0,03**	0,26±0,06**	0,29±0,01**
ОТС ЛЖ, ед.	0,36±0,01	0,39±0,01*	0,52±0,02**	0,57±0,02**	0,41±0,01**
ОТ МЖП, ед.	0,35±0,005	0,38±0,01*	0,52±0,02**	0,57±0,02**	0,41±0,01**
ОТЗС ЛЖ, ед.	0,36±0,01	0,39±0,01*	0,53±0,03**	0,58±0,03**	0,42±0,02**
КСМС, г/см ²	54,6±1,3	78,5±1,5*	87,3±2,4**	89,5±1,9**	87,3±1,3**
КДМС, г/см ²	28,8±1,5	36,7±1,8*	48,8±2,5**	86,3±2,3**	84,3±2,8**
КДР/Р, см/м ²	2,82±0,01	2,93±0,02*	2,26±0,03**	2,74±0,02**	3,39±0,1**
ФВ, %	65,7±1,2	65,8±1,1	62,7±0,8**	61,7±0,3**	59,1±0,2**
ОС, %	36,2±0,4	36,4±0,3	33,8±0,2**	33,2±0,11**	32,5±0,1**
САД/КСО, мм рт.ст./мл	3,74±0,05	4,56±0,2*	6,67±0,22**	5,77±0,23**	3,69±0,21**
КДО ПЖ, мл	65,2±1,2	67,8±1,5	43,2±1,6**	63,4±1,2**	73,8±1,3**
ТПС ПЖ, см	0,52±0,1	0,61±0,03	0,72±0,05**	0,68±0,02**	0,53±0,06

Примечание: * — различия достоверны между К. гр. по сравнению с больными АГ в I гр., во II гр., в III гр. и в IV гр. ($p < 0,05$ — $p < 0,01$), # — различия достоверны между больными АГ в I гр. по сравнению с больными АГ во II гр., III гр. и IV гр. ($p < 0,05$ — $p < 0,01$).

Таблица 2

Показатели концентрации метаболитов NO в крови и их соотношение в плазме крови и эритроцитах у здоровых лиц и в группах больных АГ с различными типами РМ ЛЖ ($M \pm m$)

Значения	Группы Здоровые лица К. гр. (n=60)	Типы РМ ЛЖ (n=110)			
		НГЛЖ I гр. (n=52)	КРЛЖ II гр. (n=28)	КГЛЖ III гр. (n=14)	ЭГЛЖ IV гр. (n=16)
NO ₂ ⁻ , в крови, мкмоль/л	38,7±1,7^	35,3±1,5**^	22,5±0,3**^	21,9±1,1**^	49,6±1,6
Соотношение NO ₂ ⁻ плазма/эритроциты	1/0,4	1/0,5	1/0,62	1/0,97	1/0,95
NO ₃ ⁻ , в крови, мкмоль/л	224,7±4,8	215,9±6,2	163,6±3,6**^	120,3±3,1**^	202,9±3,2
Соотношение NO ₃ ⁻ плазма/эритроциты	1/0,42	1/0,75	1/0,69	1/0,82	1/0,73
NO, в крови, мкмоль/л	263,4±6,8	251,2±7,8	186,1±3,7**^	142,2±3,2**^	252,5±3,9

Примечание: * — различия достоверны между больными АГ в I гр., в II гр., в III гр. по сравнению с К. гр. ($p < 0,05$ — $p < 0,001$), # — различия достоверны между больными АГ во II гр., в III гр. по сравнению с больными в I гр. ($p < 0,05$ — $p < 0,001$), ^ — различия достоверны между больными АГ в IV гр. по сравнению с больными в II гр., III гр. и К. гр. ($p < 0,05$ — $p < 0,01$).

ствия (УИ/иММ) снижен во II и III гр. в 1,5-1,8 раза по сравнению с больными в I гр.

Концентрация в крови метаболитов NO — нитрит-анионов (NO₂⁻) и нитрат-анионов (NO₃⁻), представлены в таблице 2.

Концентрация нитритов — NO₂⁻ в крови ниже на 9% и 72% в I и во II, а у больных в III гр. снижена в 1,7 раза по сравнению с К. гр. В IV гр. больных АГ выявлена высокая концентрация NO₂⁻ в крови на 28% и 40% выше, чем в I и К гр. и в 2,2 и 2,3 раза выше, чем у больных во II и III гр.

Концентрация нитратов — NO₃⁻ в крови у больных АГ в I и IV гр. снижена на 4% и 9%, а во II и III гр. снижена на 37% и 86% по сравнению с К. гр. Суммарная концентрация NO (NO₂⁻+NO₃⁻) в крови снижена на 5%

в I и IV гр. по сравнению с К. гр. Значительное снижение концентрации NO в крови выявлено во II и III гр. по сравнению с К. гр. на 46% и 72% и I гр. на 26% и 60%.

Соотношение нитритов NO₂⁻ и нитратов NO₃⁻ в плазме крови и эритроцитах отличалось, как между группами больных АГ с разными типами геометрии ЛЖ, так и в группе здоровых. Наибольшие концентрации NO₂⁻ и NO₃⁻ в эритроцитах выявлены у больных в IV гр. по сравнению с больными АГ во II, III и К. гр.

Полученные результаты согласуются с данными полученными в других исследованиях, проведенными у больных АГ с различными типами геометрии ЛЖ на равнине, но отличаются процентным отношением типов ремоделирования ЛЖ с гипертрофией миокарда и нормальной геометрией миокарда,

а также концентрациями NO в компонентах крови. В частности, нормальная геометрия миокарда реже определяется у больных АГ, жителей равнины. Не выявлено достоверного снижения продукции NO у больных с ЭГЛЖ по сравнению с I гр., что может свидетельствовать о гиперкинетическом типе кровообращения у данной категории больных [14, 15]. В исследовании у жителей высокогорья РМЛЖ с увеличенным иММ отмечено у 27,2% больных в гр. с КГЛЖ и ЭГЛЖ. Нормальный иММ выявлен в 72,8% случаях — у больных АГ с НГЛЖ и КРЛЖ.

Проведенный корреляционный анализ выявил значимые взаимосвязи между содержанием NO_2^- , NO_3^- в крови и уровнями СдАД в I. гр. (НГЛЖ) $r=-0,497$; $p<0,001$, $r=-0,522$; $p<0,001$, во II гр. (КРЛЖ) $r=-0,793$; $p<0,01$, $r=-0,878$; $p<0,001$, в III гр. (КГЛЖ) $r=-0,672$; $p<0,05$, $r=-0,584$; $p<0,05$ и в IV гр. (ЭГЛЖ) $r=-0,553$; $r=-0,393$; $p<0,05$.

При анализе концентрации NO_3^- в крови во II гр. были выявлены обратные взаимосвязи между ОТС ЛЖ и концентрацией NO_3^- в крови ($r=-0,488$; $p<0,05$); между ОТЗС ЛЖ и концентрацией NO_3^- в крови ($r=-0,453$; $p<0,05$); между ОТ МЖП и концентрацией NO_3^- в крови ($r=-0,458$; $p<0,05$), менее выраженные в других гр.

Между концентрацией NO в крови и иММ выявлены обратные взаимосвязи во II ($r=-0,472$; $p<0,05$) и III гр. ($r=-0,486$; $p<0,05$), слабо выраженные у больных в IV гр.

Между концентрацией NO в крови и КСМС выявлены обратные взаимосвязи у больных в I ($r=-0,417$; $p<0,01$), во II гр. ($r=-0,483$; $p<0,05$), в III ($r=-0,522$; $p<0,05$) и в IV гр. ($r=-0,387$; $p<0,05$). Между концентрацией NO в крови и КДМС выявлены обратные взаимосвязи у больных в I ($r=-0,437$; $p<0,01$), во II ($r=-0,542$; $p<0,05$), в III ($r=-0,512$; $p<0,05$) и в IV ($r=-0,482$; $p<0,05$).

Обнаружена прямая тесная взаимосвязь между уровнем СдАД и иММ во II и III гр. больных АГ ($r=0,893$; $r=0,898$; $p<0,001$). Между концентрацией

NO в крови и УПСС выявлены тесные обратные взаимосвязи во II и III гр. ($r=-0,678$; $r=-0,672$; $p<0,01$).

Между ИСс, ИСд и концентрацией NO_2^- в крови получены прямые взаимосвязи у больных в IV гр. ($r=0,392$; $r=0,419$; $p<0,05$).

Установлена обратная взаимосвязь между концентрацией NO в крови и возрастом у всех больных АГ ($r=-0,653$; $p<0,0001$) и у здоровых лиц ($r=-0,432$; $p<0,01$), а также обратная взаимосвязь между концентрацией NO и длительностью течения АГ ($r=-0,485$; $p<0,001$).

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о важной роли NO в регуляции системного АД, ОПСС, интракардиальной гемодинамики, морфофункциональных параметров ЛЖ, и, следовательно, в течении АГ и развитии ее осложнений, в т.ч. в процессах РМ.

Таким образом, факторами, влияющими на развитие и прогрессирование процессов РМ при АГ в условиях высокогорья, являются нарушения продукции NO, нарушения гемодинамики, морфологии и геометрии желудочков и предсердий.

Последствия сниженной продукции NO проявляются высоким уровнем АД, увеличением ОПСС и ММЛЖ. КСМС и КДМС возрастают на фоне снижения концентрации NO в крови, и характерны для типов РМ с высоким уровнем СдАД.

Течение АГ у лиц, проживающих в высокогорье, редко сопровождается развитием КГЛЖ и ЭГЛЖ, что наряду с другими факторами, может быть связано с длительным содержанием и/или перераспределением пула стабильных метаболитов NO в эритроциты, что характерно для больных с НГЛЖ и ЭГЛЖ. Большинство больных АГ, жителей высокогорья, имеют нормальную геометрию ЛЖ, и характеризуются небольшим увеличением ОПСС и СдАД с ИСс $<0,44$ и ИСд $<0,66$.

РМ у больных АГ, жителей высокогорья, в 48% случаев сопровождается умеренной гипертрофией правого желудочка, более выраженной у больных АГ с КРЛЖ и КГЛЖ.

Литература

- Jugdutt BI, Dhalla NS. Cardiac remodeling: molecular mechanisms. Springer: London 2013; 121-343.
- Nadruz W. Myocardial remodeling in hypertension. J Hum Hypertens 2015; 29: 1-6.
- Frohlich ED, Susic D. Pressure overload. Heart Failure Clin 2012; 8: 21-32.
- Gonzalez A, Lopez B, Ravassa S, et al. Biochemical markers of myocardial remodeling in hypertensive heart disease. Cardiovasc Res 2009; 81: 509-18.
- Lupinskaja ZA, Zarif'jan AG, Gurovich TC, Shleifer SG. Endothelium: function and dysfunction. Barys.: KRSU im. B.N. El'cina. 2008; 373p: 33-321. Russian (Лупинская З.А., Зарифьян А.Г., Гурович Т.Ц., Шлейфер С.Г. Эндотелий. Функция и дисфункция. Барыс.: КРСУ им. Б.Н. Ельцина 2008: 33-321).
- Bian K, Doursout MF, Murad F. Vascular system: Role of nitric oxide in cardiovascular diseases. J Clin Hypertens 2008; 10: 304-10.
- Narayan J, Ghildyal A, Goyal M, et al. Cold pressor response in High Landers versus Low Landers. J Clin and Diag Research 2014; 8(10): BC08-11.
- Erzurum SC, Ghosh S, Janocha AJ, et al. Higher blood flow and circulating NO products offset high-altitude hypoxia among Tibetans. Proc Natl Acad Sci USA 2007; 104(45): 17593-8.
- 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertension 2013; 31(7): 1281-357; 1284-340.
- Rybakova MK, Alehin MN, Mit'kov VV. Practical guidance on ultrasonic diagnostics. Eehokardiografija. M.: Izdatel'skij dom Vidar-M 2008: 53-69. Russian (Рыбакова М.К., Алевин М.Н., Митков В.В. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Эхокардиография. М.: Издательский дом Видар-М 2008: 53-69).
- Nechesova TA, Korobko IJu, Kuzneceva NI. Left ventricular remodeling: pathogens and estimation methods. Medicinskie novosti 2008; 11: 7-13. Russian (Нечесова Т.А., Коробко И.Ю., Кузнецова Н.И. Ремоделирование левого желудочка: патогенез и методы оценки. Медицинские новости 2008; 11: 7-13).
- Tsikas D. Methods of quantitative analysis of the nitric oxide metabolites nitrite and nitrate in human biological liquids. Free Radic Res 2005; 39(8): 797-815.
- Feihl F, Liaudet L, Levy BI, Waeber B. Hypertension and micro-vascular remodeling. Cardiovascular Res 2008; 78: 274-85; 277-83.
- Kovaleva ON, Nizhegorodceva OA. Nitric oxide system condition at formations hypertensive heart. Ukrain'skii kardiologichnij zhurnal 2003; 3: 71-5. Russian (Ковалева О.Н., Нижегородцева О.А. Состояние системы оксида азота при формировании гипертонического сердца. Украинский кардиологический журнал 2003; 3: 71-5).
- Drazner MH. The progression of hypertensive heart disease. Circulation 2011; 123: 327-34.

Влияние современных антигипертензивных препаратов на центральное давление и артериальную ригидность

Гусаковская Л. И., Томашевская Ю. А., Хромова А. А.

ФГБОУ ВПО «Пензенский государственный университет». Пенза, Россия

Цель. Изучить влияние 16-недельной фармакотерапии α_1, β -адреноблокатором карведилолом (К) на показатели давления и сосудистой ригидности в артериях различного калибра у больных артериальной гипертензией (АГ) 1-2 степеней.

Материал и методы. Обследованы 36 больных АГ 1-2 степеней в возрасте $49,9 \pm 9,4$ лет. Анализировали структурно-функциональные свойства сосудистой стенки, используя методы суточного мониторирования АД и определения ригидности технологией Vasotens, объемной сфигмографии, а также потокозависимой вазодилатации (ПЗВД) в пробе с постокклюзионной реактивной гиперемией на ультразвуковом аппарате My Lab 90. Все пациенты в течение 16 нед. получали К.

Результаты. На фоне фармакотерапии К наблюдалась достоверная динамика давления в аорте и плечевой артерии по данным суточного мониторирования. Отмечено снижение среднесуточных значений центральной скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) на 5,2% ($p < 0,01$) при отсутствии неблагоприятного

воздействия на отраженную пульсовую волну. По результатам объемной сфигмографии выявлено достоверное уменьшение СРПВ в аорте на 13%, в артериях преимущественно эластического типа на 6% и мышечного — на 14% ($p < 0,05$). При изучении ПЗВД в пробе с постокклюзионной реактивной гиперемией терапия К также способствовала улучшению эндотелиальной функции.

Заключение. 16-недельная терапия К, помимо нормализации АД в артериях различного калибра, способствовала достоверному улучшению структурно-функциональных свойств сосудистой стенки.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, β -адреноблокаторы, центральное (аортальное) давление, жесткость артерий.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015; 14(5): 13–18
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-5-13-18>

Поступила 16/02-2015

Принята к публикации 31/08-2015

Impact of modern antihypertension medications on the central pressure and arterial rigidity

Gusakovskaya L. I., Tomashevskaya Yu. A., Khromova A. A.

FSBEI "Penza State University". Penza, Russia

Aim. To study the impact of 16-week pharmacotherapy with α_1, β -adrenoblocker carvedilol (C) on the parameters of pressure and vascular rigidity in arteries of different size in 1-2 grade arterial hypertension (AH) patients.

Material and methods. Totally 36 patients studied with AH of 1-2 grade at the age $49,9 \pm 9,4$ y.o. We analyzed structural-functional parameters of the vessel wall, using methods of 24-hour blood pressure monitoring and assessment of the rigidity by Vasera-1000 equipment and current-related vasodilation (CRVD) in test with post occlusion reactive hyperemia by ultrasound device My Lab 90. All patients received C during 16 weeks treatment.

Results. At the background of pharmacotherapy, there was significant dynamic of aortic pressure by the data of 24-hour monitoring. There was a decrease of the mean 24-hour values of the central velocity of pulse

wave (PWV) by 5,2% ($p < 0,01$) with the absence of adverse influence on reflected pulse wave. By the data of volume-related sphygmography there was significant decrease of PWV in aorta by 13%, in mostly elastic arteries by 6% and muscular type — by 14% ($p < 0,05$). While studying CRVD in post occlusion reactive hyperemia test the C therapy has also supported the improvement of endothelial function.

Conclusion. 16-week C therapy, except BP normalization in various caliber arteries, improved structural-functional properties of the vessel wall.

Key words: arterial hypertension, β -adrenoblockers, central (aortic) pressure, arterial stiffness.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2015; 14(5): 13–18
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-5-13-18>

АГ — артериальная гипертензия, АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, β -АБ — β -адреноблокаторы, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДПА — диаметр плечевой артерии, Ире — индекс реактивности, ЛС — лекарственное средство, ОПСС — общее периферическое сосудистое сопротивление, ПАД — пульсовое артериальное давление, ПА — плечевая артерия, ПВ — пульсовая волна, ПЗВД — потокозависимая вазодилатация, САД — систолическое АД, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, СПА — скорость в плечевой артерии, СРПВ — скорость распространения пульсовой волны, ФЭ — функция эндотелия, ЧСС — частота сердечных сокращений, Aix_{90}/AI — индекс аугментации, ASI — индекс ригидности, В-РВВ — скорость распространения пульсовой волны в артериях мышечного типа, $(dP/dt)_{max}$ — максимальная скорость нарастания артериального давления, L-/CAVI₁ — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс справа и слева, РТТ — время распространения пульсовой волны, РВВ/РВВ₉₀ — скорость распространения пульсовой волны в аорте, R/L-PWV — скорость распространения пульсовой волны в артериях преимущественно эластического типа справа и слева, RWT — время распространения отраженной волны, К — карведилол.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (962) 472-67-84

e-mail: gusakovskaya58@mail.ru

[Гусаковская Л. И. — доцент кафедры терапии, Томашевская Ю. А. — доцент кафедры терапии, Хромова А. А. — ассистент кафедры терапии].

Введение

Согласно Европейским рекомендациям по артериальной гипертензии (АГ) β -адрено-блокаторы (β -АБ) сохраняют позицию одного из 5 основных классов антигипертензивных препаратов [1]. Выполненные мета-анализы последних лет свидетельствуют об отсутствии различий между классами по снижению артериального давления (АД) и уменьшению риска сердечно-сосудистых событий у данной категории больных [1, 2]. В то же время результаты рандомизированных клинических исследований демонстрируют меньшее влияние β -АБ на центральное систолическое и пульсовое давление [3], а также регресс параметров ригидности артерий различного калибра [4]. Описанные эффекты β -АБ предположительно связаны с кардиоселективными препаратами II поколения атенололом и метопрололом [5]. Негативное влияние этих препаратов связывают с ранним возвратом отраженной пульсовой волны (ПВ) от периферических артерий в систолу на фоне урежения частоты сердечных сокращений (ЧСС) [6]. В условиях блокады β -адренорецепторов действие катехоламинов на α -рецепторы способствует констрикции и повышению тонуса сосудов, что, в свою очередь, приводит к увеличению индекса аугментации [6]. Важно подчеркнуть, что крупных клинических исследований по изучению влияния β -АБ III поколения с комбинированным механизмом действия (дополнительным вазодилатирующим эффектом) [5] на параметры ПВ у больных АГ не проводилось [1].

Цель исследования состояла в изучении влияния 16-недельной фармакотерапии неселективным β -АБ с дополнительным α_1 -блокирующим действием карведилолом (К) на показатели АД и ригидности в артериях различного калибра у лиц с АГ 1-2 степеней.

Материал и методы

В открытом, наблюдательном исследовании приняли участие 36 больных трудоспособного возраста. Протокол был одобрен локальным этическим комитетом, все пациенты подписывали информированное согласие. Критериями включения являлись: уровень систолического АД (САД) 140-179 и/или диастолического АД (ДАД) 90-109 мм рт.ст., отсутствие систематической антигипертензивной терапии (АГТ) в течение предшествующих 7-10 сут. Симптоматическая АГ, 3 степени, любые тяжелые сопутствующие заболевания, в т.ч. перенесенные инсульт и инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, сердечная недостаточность, сахарный диабет 2 типа, требующий медикаментозной коррекции инсулином, являлись критериями исключения из исследования.

В группу больных вошли 13 мужчин и 23 женщины, страдающих АГ 1-2 степеней. Средний возраст — $49,9 \pm 9,4$ лет, индекс массы тела — $31,9 \pm 4,7$ кг/м². Значения последнего соответствовали критериям ожирения 1 степени. Длительность АГ составила 8,8 (6; 11) лет. АГ 1 степени выявлена у 16 (44%) пациентов, 2 степени — у 20 (56%) человек.

Уровень офисного САД (САД_{оф}) составил $148,8 \pm 11,7$ мм рт.ст., ДАД (ДАД_{оф}) — $97,2 \pm 5,1$ мм рт.ст., ЧСС — $73,5 \pm 6,1$ уд./мин.

Клинико-инструментальное обследование проводили до лечения после 7-10-суточного отмывочного периода и спустя 16 нед. фармакотерапии. Больные в качестве основного лекарственного средства (ЛС) получали К в дозе 12,5-37,5 мг/сут. При недостижении целевых значений АД проводили комбинированное лечение нифедипином пролонгированного действия в дозе 20-40 мг/сут. Эффективность фармакотерапии определяли на каждом из 5 визитов. Целевому уровню соответствовали ≤ 139 и 89 мм рт.ст. по данным офисных измерений [2].

Параметры ПВ анализировали, используя методы суточного мониторирования АД (СМАД) и ригидности прибором BPLab МнСДП-3 (2011) технологией Vasotens («Петр Телегин», Россия), объемной сфигмографии прибором Vasera-1000 («Fukuda Denshi», Япония), а также потоказависимой вазодилатации (ПЗВД) в пробе с постокклюзионной гиперемией на ультразвуковом аппарате My Lab 90 («Esaote», Италия).

Современная система СМАД дополнена регистрацией и последующим анализом параметров, характеризующих свойства артерий различного калибра. Программное обеспечение совместно с мониторами давления осуществляет математическое преобразование записей осциллограмм АД [7]. Помимо показателей АД на уровне плечевой артерии (САД, ДАД, ПАД) анализировали следующие параметры центральной (аортальной) гемодинамики: САД_{ао}, ДАД_{ао}, ПАД_{ао}. Кроме того, оценивали суточные показатели аортальной жесткости: центральный индекс аугментации (Aix_{ао}), скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) в аорте (PWV_{ао}), время распространения отраженной волны (RWTT). Среди параметров, характеризующих ригидность периферических артерий, определяли время распространения ПВ (РТТ), индекс ригидности (ASI), максимальную скорость нарастания АД ((dP/dt)_{max}).

С помощью объемной сфигмографии лодыжечно-плечевым методом автоматически осциллометрическим способом регистрировали АД и сфигмограммы с последующим измерением показателей, характеризующих жесткость сосудистой стенки. Определяли СРПВ в аорте (PWV), в артериях преимущественно эластического типа справа и слева (R/L-PWV), в артериях мышечного типа (B-PWV). Для характеристики отраженной волны использовали индекс аугментации (AI). Биологический возраст определяли по графику с учетом полученных значений R/L-PWV, фактического возраста пациента, введенного в меню, и стандартного статистического отклонения PWV. С целью минимизации влияния АД на показатели артериальной ригидности, использовали сердечно-лодыжечный сосудистый индекс справа и слева (L-/CAVI₁), отражающий истинную жесткость сосудистой стенки.

С целью изучения функции эндотелия (ФЭ) определяли ПЗВ в пробе с постокклюзионной реактивной гиперемией по методике Celermajer DS [12] на ультразвуковом аппарате MyLab 90 (Esaote, Италия) с регистрацией исходных и максимальных после стресса значений скорости (СПА_{исх}, СПА_{max}), диаметра плечевой артерии (ДПА_{исх}, ДПА_{max}). Рассчитывали показатель индекс реактивности (Ире), отражающий положительный прирост величины максимальной скорости кровотока в ответ на функцио-

нальную нагрузку. Кроме того, определяли ПЗВД — процент прироста ДПА в ответ на ее окклюзию в течение 4 мин. Маркером адекватной ФЭ считали значения показателя $>10\%$.

При обработке результатов исследования использовали лицензионную версию программы Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Результаты представлены в виде $M \pm SD$ при нормальном распределении, для анализа применяли параметрический критерий t Стьюдента. При асимметричном распределении значения представляли Me (Q 25%; Q 75%), а для проверки нулевой гипотезы использовали непараметрический ранговый критерий Вилкоксона.

Результаты

Через 16 нед. по протоколу лечение окончили 33 (92%) пациента. Причины выбывания были связаны с низким комплаенсом у 2 человек и развитием стойкой брадикардии — ЧСС <50 уд./мин., на фоне приема К у 1 больного. Из других побочных действий, не потребовавших отмены препаратов, отмечались сухость во рту у 5 (15%) человек и у 4 (12%) — незначительное головокружение.

Монотерапию К получали 17 (51,5%) пациентов в дозе $27,1 \pm 9,3$ мг/сут. Дополнительное назначение нифедипина пролонгированного действия потребовалось в 48,5% случаев, доза препарата составила $31,8 \pm 10,1$ мг/сут. При этом достижение целевого уровня САД_{оф} и ДАД_{оф} отмечено у 31 (94%) больного.

На фоне 16-недельной АГТ наблюдалось достоверное снижение САД_{оф} на 15%, ДАД_{оф} — на 18% ($p < 0,01$). ЧСС достоверно уменьшилась до $65,7 \pm 3,2$ уд./мин — на 10,6% ($p < 0,01$).

По данным СМАД 16-недельная фармакотерапия позволила снизить все суточные показатели давления (таблица 1): уровень САД — на 8,5%, ДАД — на 10,6%, ПАД — на 7,7% ($p < 0,01$), со снижением средней ЧСС за сут. — на 8,2%. На фоне лечения К отмечено достоверное снижение показателей центрального АД, в большей степени ДАД: САД_{ао} на 8,4%, ДАД_{ао} — 10,7%, что сопровождалось выраженным снижением ПАД_{ао} на 9,5% ($p < 0,01$). Важно отметить отсутствие неблагоприятного воздействия исследуемого препарата на центральный Aix_{ao} . В то же время СРПВ в аорте достоверно уменьшилась к 16 нед. лечения на 5,2%. Улучшение структурно-функциональных свойств периферического артериального русла заключалось в увеличении времени распространения ПВ (РТТ), а также снижении ASI и (dPdt)_{max}, являющихся суррогатными маркерами сосудистой жесткости.

По результатам объемной сфигмографии на фоне терапии К положительную динамику претерпели большинство показателей (таблица 2). Отмечено достоверное снижение СРПВ в аорте на 13%, в артериях преимущественно эластического

Таблица 1

Динамика среднесуточных показателей СМАД и сосудистой ригидности

Показатель	0 нед.	16 нед.
периферическая гемодинамика		
САД, мм рт.ст.	$140,5 \pm 7,1$	$128,4 \pm 11,5^{**}$
ДАД, мм рт.ст.	$87,8 \pm 6,3$	$78,5 \pm 7,6^{**}$
ПАД, мм рт.ст.	$52,0 (47,0; 59,0)$	$48,0 (44,0; 50,0)^{**}$
ЧСС, уд./мин	$74,1 \pm 9,2$	$68,0 (63,0; 72,0)^{**}$
РТТ, мс	$132,9 \pm 8,8$	$138,7 \pm 11,3^{**}$
ASI, мм рт.ст.	$165,1 \pm 30,4$	$143,0 (128,0; 151,0)^{**}$
(dPdt) _{max} , мм рт.ст./с	$572,0 (523,0; 734,0)$	$556,0 (481,0; 607,0)^{**}$
центральная гемодинамика		
САД _{ао} , мм рт.ст.	$130,1 \pm 6,6$	$119,2 \pm 10,9^{**}$
ДАД _{ао} , мм рт.ст.	$87,7 \pm 6,6$	$78,3 \pm 8,0^{**}$
ПАД _{ао} , мм рт.ст.	$42,0 (38,0; 48,0)$	$38,0 (35,0; 44,0)^*$
Aix_{ao} , %	$20,2 \pm 11,5$	$19,4 \pm 14,3$
PWV _{ao} , м/с	$7,7 (7,3; 8,0)$	$7,3 (6,8; 7,8)^{**}$
RWTТ, мс	$133,0 \pm 10,1$	$138,7 \pm 11,8$

Примечание: данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения $M \pm SD$ при нормальном распределении, в виде медианы и 25-, 75-межквартильных интервалов Me (Q 25%; Q 75%) — при асимметричном, * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$.

Таблица 2

Динамика показателей объемной сфигмографии у больных АГ

Показатель	0 нед.	16 нед.
PWV в аорте, м/с	$7,5 (5,2; 8,2)$	$6,5 \pm 1,4^*$
R-/L-PWV, м/с	$14,2 \pm 1,5$	$13,3 \pm 1,4^{**}$
B-PWV, м/с	$7,7 \pm 1,2$	$6,6 \pm 0,8^{**}$
AI	$1,2 \pm 0,2$	$1,0 \pm 0,2$
L-/CAVI ₁	$8,2 \pm 1,3$	$7,9 \pm 0,7$

Примечание: данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения $M \pm SD$ при нормальном распределении, в виде медианы и 25-, 75-межквартильных интервалов Me (Q 25%; Q 75%) — при асимметричном, * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$.

Таблица 3

Динамика показателей функции эндотелия у больных АГ

Показатель	0 нед.	16 нед.
ДПА _{исх} , мм	$4,0 \pm 0,5$	$4,2 \pm 0,5^*$
СПА _{исх} , см/с	$51,1 (31,0; 61,5)$	$45,6 (33,9; 67,2)$
ПЗВД, %	$10,0 (5,4; 13,9)$	$12,2 \pm 3,7^*$
Ире	$1,3 (1,2; 1,5)$	$1,8 \pm 0,6^*$

Примечание: данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения $M \pm SD$ при нормальном распределении, в виде медианы и 25-, 75-межквартильных интервалов Me (Q 25%; Q 75%) — при асимметричном, * — $p < 0,01$.

типа на 6% и мышечного — на 14%. При этом уровень биологического возраста артерий уменьшился с $57,3 \pm 8,7$ до $54,4 \pm 10,2$ года ($p < 0,05$).

При изучении ПЗВД в пробе с постокклюзионной реактивной гиперемией прирост ДПА $<10\%$

характеризует наличие дисфункции эндотелия. Исходно патологический уровень показателя наблюдался в 48% случаев; на фоне 16-недельного лечения — в 30% (нд). Важно отметить прирост абсолютных значений ПЗВД как в целом по группе на 22% ($p < 0,01$), так и среди лиц с отрицательной реакцией в ответ на окклюзию с 5,6 (4,7; 8,3) до $9,7 \pm 3,2\%$ ($p < 0,01$). Благоприятное влияние К на ФЭ подтверждается достоверной положительной динамикой ДПА до проведения пробы и после: исходный ДПА с $4,0 \pm 0,5$ до $4,2 \pm 0,5$ мм, максимальный ДПА с $4,3 \pm 0,6$ до $4,7 \pm 0,6$ мм ($p < 0,01$) (таблица 3).

Ире отражает прирост максимальной скорости кровотока в плечевой артерии (ПА) в ответ на функциональную нагрузку. Исходно положительная реакция (Ире $> 1,1$) наблюдалась в 76% случаев, отрицательная (Ире 0,9–1,1) в 15%, парадоксальная (Ире $< 0,9$) зарегистрирована у 2 (6%) больных. На фоне фармакотерапии распространенность патологического ответа ПА в пробе с постокклюзионной реактивной гиперемией достоверно уменьшилась: отрицательная реакция выявлена у 2 (6%) больных ($p < 0,05$). При этом значения параметра в целом по группе увеличились с 1,3 (1,2; 1,5) до $1,8 \pm 0,6$ ($p < 0,01$). Исходно уровень Ире у лиц с патологическим ответом в пробе с ПЗВД составил 1,1 (0,8; 1,1), спустя 16 нед. фармакотерапии — $1,5 \pm 0,7$. Таким образом, 16-недельная терапия К благоприятно повлияла на ФЭ ПА у больных АГ.

Обсуждение

Одним из важных аспектов в оценке АГТ, помимо достижения целевых значений АД, является регресс поражения органов-мишеней. Это позволяет снизить риск сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, а также проводить контроль эффективности фармакотерапии в целом [8]. В частности, в крупных, рандомизированных, клинических исследованиях продемонстрирована необходимость анализа динамики гипертрофии левого желудочка и микроальбуминурии [9]. Жесткость аорты также является независимым предиктором общей и сердечно-сосудистой смертности как в общей популяции, так и у больных АГ. Неинвазивный метод измерения каротидно-фemorальной СРПВ в настоящее время используется в качестве “золотого стандарта” оценки эластичности сосудистой стенки [10].

Хорошо известна прогностическая ценность АД, измеренного на уровне ПА. Однако в настоящее время получено немало доказательств значения анализа параметров центральной гемодинамики для понимания патофизиологии АГ. АД определяет сердечный выброс и коронарную перфузию, мозговой и почечный кровоток [1, 10].

Разные классы антигипертензивных препаратов неоднотипно влияют на характеристики ПВ

в магистральных сосудах и центральное (аортальное) давление, хотя и сопоставимо снижают АД в ПА. В клиническом исследовании REASON (pREterax in regression of Arterial Stiffness in a controlled double-bliNd Study) при сравнении влияния монотерапии атенололом и комбинации препаратов периндоприла с индапамидом на параметры гемодинамики в сонной артерии было показано, что нормализация плечевого САД достигается при значительно большем снижении каротидного САД на фоне 48-недельного лечения комбинацией ингибитора ангиотензин-превращающего фермента и диуретика [11]. Мета-анализ [12] также заставил усомниться в целесообразности применения атенолола у больных АГ без сопутствующей ишемической болезни сердца (ИБС).

Известно, что класс β -АБ неоднороден по фармакодинамическим эффектам. Это касается, прежде всего, кардиоселективности и липофильности, а также дополнительных свойств — вазодилатирующий эффект, отсутствие внутренней симпатомиметической активности и др., что не позволяет экстраполировать положительные и отрицательные эффекты отдельных представителей на класс в целом. Так как β -АБ исключительно широко используются в гипертензиологии во многих странах, авторы сочли актуальным изучение влияния К на структурно-функциональные свойства артерий различного калибра.

Согласно результатам 4-летнего исследования SHS (STRONG Heart Study) величина центрального АД была более сильным предиктором клинических исходов, по сравнению с АД в ПА. У лиц без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе увеличение центрального ПАД на каждые 10 мм рт.ст., но не периферического САД и ПАД, сопровождалось повышением относительного риска кардиоваскулярных событий [13].

Согласно результатам настоящего исследования, АГТ на протяжении 16 нед. позволила достоверно уменьшить все суточные показатели АД, измеренного как на уровне ПА, так и в аорте. Помимо указанных характеристик, у пациентов наблюдали достоверное снижение центральной СРПВ. Положительным эффектом АГТ К явилось отсутствие неблагоприятного воздействия К на Aix_{ao} и PPA.

Определение плече-лодыжечной СРПВ с помощью объемной сфигмографии помогает идентифицировать лиц с высоким кардиоваскулярным риском среди пациентов с сахарным диабетом 2 типа [14]. Согласно исследованию определение показателя может служить в качестве потенциального скринингового метода выявления метаболического синдрома [15]. Выявлена положительная корреляция индекса CAVI с маркерами воспаления и окислительного стресса, индикатором постна-

грузки левого желудочка и дисфункцией других органов и систем у больных АГ. Было показано, что параметр отражает наличие бляшек коронарных артерий у пациентов с доказанной ИБС [16].

Данные объемной сфигмографии подтверждают положительный эффект 16-недельной фармакотерапии на параметры ригидности магистральных артерий. Согласно результатам исследования отмечалось снижение СРПВ в артериях различного типа, а также отсутствие изменений индекса отражения.

Известно, что К относится к группе высоколипфильных неселективных β -АБ третьего поколения с α_1 -блокирующей активностью, что отличает его от всех других представителей класса уникальным спектром фармакологического действия.

Гемодинамические эффекты блокады α_1 -рецепторов связаны с расширением периферических артерий, снижением АД, общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) [17]. Вероятно, выраженное вазопротективное действие К также было обусловлено антиокислительной активностью и ингибированием пролиферации гладкомышечных клеток сосудов [17]. Препарат уменьшает образование свободных радикалов в нейтрофилах, тормозит окисление холестерина липопротеинов низкой плотности и защищает клетки эндотелия от повреждения в условиях окислительного стресса [18].

Продemonстрированные в ряде исследований и мета-анализов неблагоприятные эффекты β -АБ на центральное давление, возможно, связаны с ОПСС, которое неселективные ЛС первого поколения повышают, а β_1 -селективные препараты либо не оказывают существенного воздействия, либо несколько увеличивают [12, 19]. К, напротив, благодаря своей α_1 -блокирующей активности уменьшает ОПСС. По данным 4-недельного, сравнительного исследования у больных АГ К снижал уровень ОПСС на 13%, в то время как метопролол повысил этот показатель на 28% [19]. Определенная роль, вероятно, принадлежит отрицательному инотропному эффекту, хотя и свойственному всем β -АБ, однако выраженному в разной степени [12, 19].

Согласно современной концепции развития и прогрессирования АГ начальным этапом болезни является повреждение эндотелиального слоя сосудистой стенки. Одним из ранних проявлений нарушения ФЭ, предшествующих структурной перестройке, выступает снижение выработки оксида азота и, как следствие, нарушение способности артерий к адекватной вазодилатации в ответ на соответствующие стимулы [20]. ФЭ значительно ухудшалась у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема ST. В исследуемой группе лиц ПЗВД в течение 3 мес. после

острого события была значимым, независимым предиктором сердечно-сосудистых исходов [21]. В настоящем исследовании достоверное увеличение ДПА, уменьшение распространенности патологической реакции ПА вследствие окклюзии по данным ПЗВД обусловлены α_1 -блокирующей активностью К.

Необходимо отметить, что в представленной работе 16 пациентов получали комбинированную АГТ нифедипином пролонгированного действия. Вазопротективное действие препарата обусловлено инактивацией кальциевых каналов гладкомышечных клеток артерий, что сопровождается вазодилатацией и снижением ОПСС, уменьшением пролиферации кардиомиоцитов сосудистой стенки и снижением содержания в ней коллагена. Препараты класса блокаторов медленных кальциевых каналов доказали свою эффективность в замедлении прогрессирования каротидного атеросклероза в исследованиях ELSA (The European Lacidipine Study on Atherosclerosis), INSIGHT (International Nifedipine GITS Study Intervention as a Goal in Hypertension Treatment) и PREVENT (Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial) [22]. Терапия нифедипином способствовала снижению частоты выявления новых атеросклеротических бляшек в коронарных артериях и выраженности эндотелиальной дисфункции у больных ИБС [23].

Заключение

Разные классы антигипертензивных препаратов неоднотипно влияют на характеристики ПВ в магистральных сосудах и давление в аорте, хотя и сопоставимо снижают АД в ПА. Особый интерес представляет влияние β -АБ на центральную гемодинамику и структурно-функциональные свойства артерий. При выборе ЛС этого класса для лечения больных АГ имеет значение наличие дополнительных свойств. Вазодилатирующий эффект β -АБ третьей генерации К обусловлен α_1 -адреноблокирующей активностью. По результатам настоящего исследования длительная терапия К у больных АГ сопровождалась достоверным снижением среднесуточных значений центрального (аортального) давления: САД, ДАД и ПАД, а также СРПВ в аорте. Вазопротективный эффект дополнительно подтверждается отсутствием негативного влияния препарата на отраженную волну. По данным объемной сфигмографии на фоне 16-недельной фармакотерапии отмечено уменьшение параметров ригидности артерий эластического и мышечного типа, а также нормализация биологического (сосудистого) возраста. Лечение К сопровождается улучшением показателей ПЗВД в пробе с реактивной гиперемией, характеризующих активность ауторегуляторных механизмов.

Литература

- Kobalava ZhD. New European guidelines for the management of arterial hypertension: long-awaited answers and new questions. *Arterial hypertension* 2014; 1(20):19-26. Russian (Кобалава Ж.Д. Новые Европейские рекомендации по артериальной гипертензии: долгожданные ответы и новые вопросы. *Артериальная гипертензия* 2014; 1(20): 19-26).
- Diagnostics and treatment of arterial hypertension. Russian guidelines (fourth review). *System hypertension* 2010; 3:5-26. Russian (Диагностика и лечение артериальной гипертензии: долгожданные ответы и новые вопросы. *Артериальная гипертензия* 2010; 3: 5-26).
- Boutouyrie P, Achouba A, Trunet P, Laurent S. Amlodipine-valsartan combination decreases central systolic blood pressure more effectively than the amlodipine-atenolol combination: the EXPLOR study. *Hypertension* 2010; 55(6): 1314-22.
- Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. Reappraisal of the European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *Hypertension* 2009; 27(11): 2121-58.
- Belousov YB, Kukes VG, Lepahin VK, et al. Clinical pharmacology: national guidelines. М.: GEOTAR-Media, 2009; 976 p. Russian (Белосов Ю.Б., Кукес В.Г., Лепехин В.К. и др. Клиническая фармакология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; 976 с).
- Nedogoda SV. Control of heart rate and elasticity of a vascular wall at treatment of arterial hypertension: how to reach the first one, without having worsened the second? *Kardiologiya* 2014; 3: 71-6. Russian (Недогода С.В. Контроль частоты сердечных сокращений и эластичность сосудистой стенки при лечении артериальной гипертензии: как достичь первого, не ухудшив второго? *Кардиология* 2014; 3: 71-6).
- User Guide BPLab V. 3.2, Part 1, 2010; 149 p. Russian (Руководство пользователя ПО BPLab V. 3.2, Часть 1, 2010; 149 с).
- Kotovskaya YV, Kravtsova OA, Pavlova EA. New in therapeutic strategy. *Arterial hypertension* 2014; 1(20):27-32. Russian (Котовская Ю.В., Кравцова О.А., Павлова Е.А. Новое в терапевтических стратегиях. *Артериальная гипертензия* 2014; 1(20): 27-32).
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC). 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *Hypertension* 2007; 25(9): 1105-87.
- Doumas M, Gkaliagkousi E, Katsiki N. The Effect of Antihypertensive Drugs on Arterial Stiffness and Central Hemodynamics: Not All Fingers are Made the Same. *The Open Hypertens J* 2013; 5(Suppl.1:M5): 75-81.
- De Luca N, Asmar RG, London GM. REASON Project Investigators. Selective reduction of cardiac mass and central blood pressure on low-dose combination perindopril/indapamide in hypertensive subjects. *Hypertension* 2004; 22: 1623-30.
- Bangalore S, Messerli FH, Kostis JB, Pepine CJ. Cardiovascular protection using beta-blockers a critical review of the evidence. *JACC* 2007; 50: 563-72.
- Roman MJ, Kizer JR, Ali T, et al. Central blood pressure better predicts cardiovascular events than does peripheral blood pressure: The Strong Heart Study. *Circulation* 2005; 112 (suppl.II): II-778.
- Katakami N, Osonoi T, Takahara M, et al. Clinical utility of brachial-ankle pulse wave velocity in the prediction of cardiovascular events in diabetic patients. *Cardiovascular Diabetology* 2014; 13: 128.
- Wang G, Zheng L, Li X, et al. Using brachial-ankle pulse wave velocity to screen for metabolic syndrome in community populations. *Scientific Reports* 2015; 5: 9438.
- Sun C. Cardio-ankle vascular index (CAVI) as an indicator of arterial stiffness. *Integr Blood Press Control* 2013; 6: 27-38.
- Kartasheva ED, Linchak RM. Role of β -blockers in treatment and prevention of cardiovascular diseases: accent on carvedilol. *Difficult patient* 2010; 5(8): 21-7. Russian (Карташева Е.Д., Линчак Р.М. Роль β -адреноблокаторов в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний: акцент на карведилол. *Трудный пациент* 2010; 5(8): 21-7).
- Lopez BL, Christopher TA, Yue TL, et al. Carvedilol, a new beta-adrenoreceptor blocker antihypertensive drug, protects against free-radical-induced endothelial dysfunction. *Pharmacology* 1995; 51(3): 165-73.
- Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, et al. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension 2004; 292(18): 2227-36.
- Nebiyeridze DV. Clinical value of endothelial dysfunction in arterial hypertension. *System hypertension* 2005; 7(1):43-9. Russian (Небиеридзе Д.В. Клиническое значение дисфункции эндотелия при артериальной гипертензии. *Системные гипертензии* 2005; 7(1): 43-9).
- Careri G, Nerla R, Di Monaco A. Clinical correlates and prognostic value of flow mediated dilation in patients with non-ST segment elevation acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2013; 111(1): 51-7.
- Oleynikov VE, Matrosova IB. Vascular remodeling in arterial hypertension in patients older than 60 years. Features of therapy correction. Materials of the XVI Russian National Congress "Human and medicine". Moscow 2010; 2: 200-17. Russian (Олейников В.Э., Матросова И.Б. Сосудистое ремоделирование при артериальной гипертензии у лиц старше 60 лет. Возможности медикаментозной коррекции. Труды XVI Российского национального конгресса "Человек и лекарство". Москва 2010; 2: 200-17).
- Jost S, Deckers J, Rafflenbeul W, et al. International nifedipine trial on antiatherosclerotic therapy (INTACT) — methodologic implications and results of a coronary angiographic follow-up study using computer-assisted film analysis. *Int J Card Imaging* 1990-1991; 6(2): 117-33.

Влияние аэробной и резистентной нагрузок на частоту возникновения фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертонией и с пароксизмальной фибрилляцией предсердий

Адамян К. Г., Тунян Л. Г., Чилингарян А. Л.

Научно-исследовательский институт кардиологии. Ереван, Армения

Цель. Изучить влияние двух основных типов нагрузок, аэробной (АН) и резистивной с отягощениями (РН), на течение артериальной гипертензии, эхокардиографические, структурно-функциональные параметры левого желудочка и левого предсердия и частоту возникновения фибрилляции предсердий (ФП).

Материал и методы. Проведено контрольное исследование у 102 пациентов (45 женщин) с АГ в возрасте 56 ± 9 лет с синусовым ритмом и хотя бы одним известным эпизодом пароксизма ФП. Больные были рандомизированы в три группы для получения АН на тредмиле ($n=34$), РН ($n=34$) и контрольную группу (КГ) ($n=34$) — без нагрузки.

Результаты. По данным исследования оба типа нагрузки достоверно улучшали структурно-функциональные параметры левого желудочка и левого предсердия и уменьшали частоту возникновения ФП по сравнению с КГ. Однако через 6 мес. регулярных тренировок группа РН имела лучшие показатели диастолических параметров левого желудочка и параметров левого предсердия,

а также не имела эпизодов ФП по сравнению с группой АН и КГ. Артериальное давление и систолические параметры левого желудочка не отличались в группах.

Заключение. Приверженность пациентов РН была выше, чем АН. Последствие РН у пациентов, прекративших тренировки, было более выраженным по сравнению с прекратившими тренировки пациентами АН, что проявлялось большим пиком потребления кислорода после 9-минутного тредмил-теста у этих пациентов из группы РН.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, аэробная нагрузка, резистивная нагрузка, фибрилляция предсердий.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015; 14(5): 19–22
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-5-19-22>

Поступила 10/06-2015

Принята к публикации 13/08-2015

Influence of aerobic and resistant load on the risk of atrial fibrillation in arterial hypertension and paroxysmal atrial fibrillation

Adamyan K. G., Tunyan L. G., Chilingaryan A. L.

Scientific-Research Institute of Cardiology. Erevan, Armenia

Aim. To study the influence of the two basic load types, aerobic exercise (AE) and resistant with weights (RW), on the course of atrial fibrillation, on echocardiographic, structural and functional parameters of the left ventricle and left atrium and on the frequency of atrial fibrillation (AF) onsets.

Material and methods. We performed controlled study in 102 patients (45 women) with AH at the age 56 ± 9 years with sinus rhythm and at least one known episode of AF. The patients were randomized to three groups for AE on thread-mill ($n=34$), for RW ($n=34$), and controls without any load ($n=34$).

Results. As the study has shown, both types of load significantly improved structural and functional parameters of the left ventricle and atrium, and reduced the frequency of onset of AF comparing to controls. However, in 6 months of regular exercise the RW group had better

diastolic function parameters of the left ventricle and the left atrium, and did not have any episodes of AF comparing to AE and controls. Systemic pressure and systolic parameters of the left ventricle did not differ in groups.

Conclusion. Adherence in RW was better than AE group. Aftereffect in patients who stopped training was more significant than in stopped AE patients, which presented with higher peak of oxygen consumption in 9-minute thread-mill test in these patients with RW.

Key words: arterial hypertension, aerobic load, resistance training, cardiovascular training, atrial fibrillation.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2015; 14(5): 19–22
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-5-19-22>

АГ — артериальная гипертония, АД — артериальное давление, АН — аэробный тип нагрузки, БАР — блокаторы рецепторов ангиотензина, ВАФ — продолжительность активной функции ЛП, ВПМД — продолжительность резервуарной функции ЛП, ВПФ — продолжительность проточной функции ЛП, ВСР — вариабельности сердечного ритма, Е — скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ, Ем — усредненная скорость движения латерального и медиального частей митрального кольца в фазу раннего диастолического наполнения, ИКДО — индекс конечно-диастолического объема ЛЖ, ИКСО — индекс конечно-систолического объема ЛЖ, ИМТ — индекс массы тела, ИОЛПмакс — индекс максимального объема ЛП, ИОЛПмин — индекс минимального объема ЛП, ИУО — индекс ударного объема ЛЖ, КГ — контрольная группа, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МДЛП — максимальная деформация (strain) ЛП, нд — недостоверная разница, ОИВ — общее ишемическое время, РН — резистивная нагрузка, СД — сахарный диабет, ФВ — фракция выброса ЛЖ, ФП — фибрилляция предсердий, ЧСС — частота сердечных сокращений, VO_2 — пик потребления кислорода, А — скорость предсердного сокращения.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (916) 393-91-88

e-mail: lusine@tunyan.com

[Адамян К. Г. — академик, зав. кафедрой кардиологии постдипломного образования Ереванского государственного медицинского университета им. М. Гераци, главный консультант директора НИИ кардиологии, научный руководитель инфарктного отделения, Тунян Л. Г.* — к.м.н., научный сотрудник инфарктного отделения, Чилингарян А. Л. — д.м.н., н.с. инфарктного отделения].

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) широко распространенное заболевание, которое легко диагностируется и поддается лечению. АГ является главной причиной смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, которая составляет 56% от общей смертности [1], мозгового инсульта, сердечной и почечной недостаточности. Поэтому профилактика, диагностика и лечение АГ и ее осложнений необходимы для увеличения продолжительности жизни. Течение АГ зависит не только от уровня артериального давления (АД). При сочетании с несколькими прогностическими факторами: мужской пол, курение, сахарный диабет (СД), ожирение, гиперхолестеринемия, злоупотребление алкоголем, риск сердечно-сосудистых осложнений может увеличиться в 20 раз [2]. Без лечения АГ сокращает жизнь на 10-20 лет, а через 7-10 лет у 30% этих больных начинается атеросклероз [3].

Сердечно-сосудистая система является главной мишенью АГ, и возникновение нарушений ритма сердца частое ее осложнение вследствие гипертрофии миокарда, снижения его податливости, повы-

шения жесткости, коронарной болезни, клапанных повреждений [4, 5].

У больных АГ часто возникают эпизоды ФП вследствие повышения нагрузки левого предсердия (ЛП) в фазу сокращения для адекватного наполнения мало податливого левого желудочка (ЛЖ). Пароксизмальная ФП часто переходит в перманентную форму с уменьшением сердечного выброса и возникновением сердечной недостаточности [6]. Лекарственная профилактика путем контроля АД, удлинения диастолы ЛЖ, назначения антиаритмических препаратов является малоэффективной [7].

Физическая активность — одна из главных компонентов лечения АГ [8]. В исследованиях, посвященных профилактике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний в основном применялся аэробный тип нагрузки (АН) [9, 10]; сравнительно недавно началось исследование влияния резистивной нагрузки (РН), т.е. с отягощениями, на профилактику и течение сердечно-сосудистых заболеваний [11].

В работе представлена оценка влияния двух основных типов нагрузок, АН и РН, на течение АГ и частоту возникновения ФП у больных с хотя бы одним известным эпизодом пароксизмальной ФП.

Таблица 1

Результаты обследования пациентов

	АН	РН	КГ	р
Пациенты	34	34	34	нд
Возраст (годы)	55±8	54±7	58±6	нд
Пол (М/Ж)	19/15	19/15	19/15	нд
ИМТ (кг/м ²)	25±3	24±3	23±4	нд
САД (мм рт.ст.)	150±13	148±11	153±12	нд
ДАД (мм рт.ст.)	95±7	93±6	97±7	нд
ЧСС (уд./мин)	76±8	75±6	74±5	нд
СД (%)	12	11	13	нд
ИАПФ/БАР	25/6	23/7	28/3	нд
β-адреноблокаторы	21	20	22	нд
Антагонисты кальция	24	26	25	нд
Диуретики	19	17	19	нд

Примечание: САД — систолическое АД, ДАД — диастолическое АД, БАР — блокаторы рецепторов ангиотензина, ИАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента.

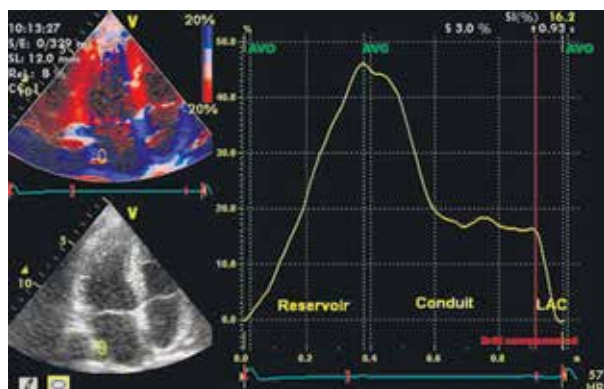


Рис. 1 Определение показателей продольной деформации ЛП.

Материал и методы

В исследование включены 102 пациента (45 женщин) с АГ в возрасте 56 ± 9 лет с синусовым ритмом и хотя бы одним известным эпизодом ФП. Больные были рандомизированы в три группы для получения АН ($n=34$), РН ($n=34$) и контрольной группы (КГ) из 34 больных без нагрузки. Исходные данные обследования пациентов приведены в таблице 1.

Эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование проведено на аппарате GE Vivid 7 Dimension двумя исследователями, с вычислением межисследовательского отклонения всех показателей (среднее значение $0,92 \pm 0,4$). Исследование выполнено в парастернальной длинной и апикальной 2-х и 4-х камерной позициях. Все измерения были усреднены для трех сердечных циклов.

Индексы конечно-диастолического, конечно-систолического и ударного объемов (ИКДО, ИКСО, ИУО) ЛЖ, а также фракция выброса (ФВ) измерены в 4-камерной позиции. Скорость раннего диастолического наполнения (Е) и предсердного сокращения (А), а также Е/А были вычислены по доплеркардиографии (ДопплерКГ) в апикальной 4-камерной позиции на уровне смыкания митрального клапана, усредненная скорость движения латеральной и медиальной частей митрального кольца в фазу раннего диастолического наполнения; (Ем) и Е/Ем были вычислены тканевой ДопплерКГ в апикальной 4-камерной позиции.

Индексы максимального и минимального объемов левого предсердия (ЛП) были измерены в момент открытия митрального клапана и во время закрытия митрального клапана, соответственно.

Продолжительность резервуарной функции, как время до пика максимальной деформации ЛП, продолжительность проточной и активной функций ЛП, а также максимальная деформация (strain) ЛП были измерены тканевой ДопплерКГ в режиме продольной деформации (longitudinal strain) в апикальной 4-камерной позиции (рисунок 1).

96ч суточное ЭКГ мониторирование проводилось для вычисления вариабельности сердечного ритма (ВСР) за 24ч, общего ишемического времени (ОИВ) за 24ч, как суммы продолжительностей всех ишемических эпизодов, определяемых как депрессия и элевация ST сегмента >1 мм ≥ 1 мин, разделенных между собой промежутком ≥ 1 мин, а также регистрации эпизодов ФП за 96ч. Проводился также 9-минутный тест на механическом тредмиле (для контроля нагрузки самим пациентом) с вычислением пика потребления кислорода (VO_2).

АН выполняли 4 раза в нед. на тредмиле после 5 мин разминки в течение 30 мин с последующим 5-минутным восстановительным периодом с 70% VO_2 . РН проводили в виде весовых тренировок из десяти упражнений верхних и нижних мышц по 2 подхода из 10 повторений одинаковой продолжительности и частоты АН с интенсивностью 50% от веса одного возможного повторения.

ЭхоКГ, суточное ЭКГ мониторирование и 9-минутный тредмил тест проводили в начале исследования, через 3, 6 мес. наблюдения. Затем пациентам обеих нагрузочных групп было рекомендовано продолжать физические тренировки без наблюдения медицинского персонала.

Статистический анализ проведен по программе SPSS. Значения параметров представлены как $M \pm m$. Были применены t тест Стьюдента и U тест. Значение $p < 0,05$ было принято статистически достоверным.

Результаты

Параметры, измеренные в начале исследования, не отличались в группах (таблица 2).

Через 3 мес. наблюдали уменьшение Е/Ем, а также увеличение индекса минимального объема ЛП (ИОЛП-мин), продолжительности резервуарной функции ЛП (ВПМД) и максимальной деформации ЛП (МДЛП) в обеих группах физической нагрузки по сравнению с КГ. Также в группах физической нагрузки ЧСС была ниже, ВСР выше, а пик VO_2 по 9-минутному тредмил-тесту больше. ОИВ было достоверно меньше в обеих группах с физической нагрузкой по сравнению с КГ. Остальные параметры не отличались в группах. 3 пациента из КГ имели асимптоматический пароксизм ФП, выявленный при суточном мониторировании ЭКГ. Значения достоверно отличающихся параметров представлены в таблице 3.

Через 6 мес. наблюдения пациенты обеих нагрузочных групп имели более достоверное улучшение показателей, однако группа РН имела лучшие параметры диастолической функции ЛЖ и продольной деформации ЛП, меньшие ИОЛПмакс и ЧССср, а также большую ВСР. В КГ симптоматические эпизоды ФП были у 6 больных на 4, 5 мес. исследования, и у 4 больных были зафиксированы асимптоматичные пароксизмы ФП во время ЭКГ мониторирования (таблица 4).

Через 6 мес. исследования без контроля медицинского персонала 36% пациентов АН и 19% пациентов РН ($p < 0,03$) прекратили занятия в течение года. 9-минутный тредмил выявил снижение VO_2 в обеих группах с большим снижением в группе АН $19 \pm 2,2$ vs $23 \pm 3,1$ ($p < 0,03$).

Таблица 2

Показатели пациентов в начале исследования

Параметры	АН	РН	КГ	p
ИКСО (мл/м ²)	14 $\pm$ 4,3	15 $\pm$ 4,6	15 $\pm$ 4,6	нд
ИКДО (мл/м ²)	45,1 $\pm$ 8,1	45,7 $\pm$ 8,3	45,7 $\pm$ 8,3	нд
ИУО (мл/м ²)	34 $\pm$ 4,7	35 $\pm$ 4,9	35 $\pm$ 4,9	нд
ФВ (%)	66 $\pm$ 8	67 $\pm$ 8	67 $\pm$ 8	нд
Е/А	0,76 $\pm$ 0,31	0,79 $\pm$ 0,33	0,81 $\pm$ 0,36	нд
Е/Ем	9,6 $\pm$ 1,6	9,8 $\pm$ 1,8	10,1 $\pm$ 1,9	нд
ИОЛПмакс (мл)	28,5 $\pm$ 2,9	29,3 $\pm$ 3,1	28,9 $\pm$ 2,8	нд
ИОЛПмин (мл)	7,7 $\pm$ 2,8	7,5 $\pm$ 2,3	7,8 $\pm$ 2,7	нд
ВПМД (мсек)	473 $\pm$ 63	482 $\pm$ 68	487 $\pm$ 70	нд
ВПФ (мсек)	428 $\pm$ 84	432 $\pm$ 86	434 $\pm$ 86	нд
ВАФ (мсек)	101 $\pm$ 25	98 $\pm$ 21	103 $\pm$ 26	нд
МДЛП (%)	20,3 $\pm$ 5,0	19,7 $\pm$ 4,6	20,5 $\pm$ 4,8	нд
ОИВ (мин)	36 $\pm$ 12	38 $\pm$ 13	35 $\pm$ 11	нд
ВСР (СОHR)	123,05 $\pm$ 31,7	129,08 $\pm$ 34,8	126,13 $\pm$ 31,7	нд
VO_2 (мл/кг/мин)	13,9 $\pm$ 1,6	14,2 $\pm$ 2,0	13,5 $\pm$ 1,4	нд
ФП	-	-	-	нд

Примечание: СОHR — стандартное отклонение нормальных RR интервалов.

Таблица 3

Параметры, отличающиеся между группами через 3 мес.

Параметры	АН	РН	КГ	p
Е/Ем	8,9 $\pm$ 1,8	8,3 $\pm$ 1,4	10,0 $\pm$ 1,9*	$<0,05$
ИОЛПмин (мл)	8,9 $\pm$ 1,8	9,2 $\pm$ 2,0	7,8 $\pm$ 2,7*	$<0,05$
ВПМД (мсек)	480 $\pm$ 75	482 $\pm$ 75	468 $\pm$ 70*	$<0,05$
МДЛП (%)	25,8 $\pm$ 5,6	26,0 $\pm$ 5,8	20,5 $\pm$ 4,8*	$<0,05$
ЧССср	73 $\pm$ 5	74 $\pm$ 4	83 $\pm$ 5*	$<0,05$
ВСР (СОHR)	138,05 $\pm$ 31,7	139,08 $\pm$ 34,8	117,13 $\pm$ 31,7*	$<0,03$
VO_2 (мл/кг/мин)	19,8 $\pm$ 2,1	20,1 $\pm$ 2,7	13,5 $\pm$ 1,4*	$<0,01$
ФП	-	-	3	

Примечание: СОHR — стандартное отклонение нормальных RR интервалов, * — данные пациентов КГ достоверно отличаются от данных пациентов АН и РН групп.

Обсуждение

ФП является нередким осложнением течения АГ [5] в результате хронической перегрузки ЛП для обеспечения адекватного наполнения мало податливого ЛЖ [12]. Медикаментозная профилактика ФП при АГ путем коррекции АД и применением антиаритмических препаратов является малоэффективной. Физическая нагрузка является одним из самых важных методов немедикаментозного лечения АГ через снижение периферического сосудистого сопротивления в результате воздействия на автономную нервную и ренин-ангиотензиновую системы и увеличение синтеза оксида азота [13]. Все эти известные в настоящее время нейрогуморальные механизмы снижения АД участвуют также в патогенезе ФП [14]. Большинство исследований влияния физической нагрузки на сердечно-сосудистую систему проведено использованием АН [8, 9], и имеется только несколько исследований с применением РН [10].

Исследовали влияние обеих типов нагрузок на профилактику ФП и структурно-функциональные параметры ЛЖ и ЛП у больных АГ с хотя бы одним

Таблица 4

Параметры, отличающиеся между группами через 6 мес.

Параметры	АН	РС	КГ	p1	p2	p3
Е/А	0,98±0,22	1,3±0,26	0,72±0,20	<0,05	<0,02	<0,01
Е/Em	8,2±1,2	7,4±1,2	10,3±1,9	<0,05	<0,02	<0,01
ИОЛПмакс (мл)	16,7±2,6	14,9±1,9	21,3±2,8	<0,05	<0,02	<0,01
ВГМД (мсек)	489±79	495±75	468±70	<0,05	<0,02	<0,01
МДЛП (%)	26,8±5,7	27,9±5,9	20,5±4,8	<0,05	<0,02	<0,01
ЧССср	68±5	62±4	73±6	<0,05	<0,02	<0,01
ВСР (СОНР)	148,05±34,6	159,08±38,7	117,13±31,7	<0,05	<0,02	<0,01
VO ₂ (мл/кг/мин)	25±4,6	31±2,8	17±1,4	<0,05	<0,01	<0,01
ФП	2	-	10			<0,01
ИМТ	25±4	21±3	27±6			

Примечание: p1 — различие между показателями АН и РС, p2 — различие между показателями АН и КГ, p3 — различие между показателями РС и КГ, СОНР — стандартное отклонение нормальных RR интервалов.

известным эпизодом пароксизмальной ФП. Оба типа нагрузки достоверно улучшали структурно-функциональные параметры ЛЖ и ЛП и уменьшали частоту возникновения ФП по сравнению с КГ. Однако через 6 мес. регулярных тренировок группа РН имела лучшие показатели диастолических параметров ЛЖ и ЛП, а также не имела эпизодов ФП по сравнению с группой АН и КГ. АД и систолические параметры ЛЖ в группах не отличались.

Более благоприятное воздействие РН, по-видимому, объясняется несколькими преимуществами. РН тренирует сердце под большим диапазоном ЧСС, в отличие от АН, при которой достигается стабильный уровень ЧСС. РН приводит к увеличению мышечной массы, потребляющей энергию, что повышает метаболизм, а также обеспечивает большую чувствительность к инсулину [15], что приводит к снижению массы тела за счет жира. При РН основным источником энергии является гликоген [16], что, по-видимому, программирует организм на накопление запасов пищевой энергии в виде гликогена печени и мышц, а не в виде жира. РН приводит к большему

постнагрузочному потреблению кислорода для репарации мышечной ткани [17] по сравнению с АН, что также повышает потребляемую постнагрузочную энергию. В представленном исследовании не отслеживали потребляемые калории пациентов, однако индекс массы тела (ИМТ) был достоверно ниже в группе РН по сравнению с АН — 21±3 vs 25±4 (p<0,05). Интенсивная РН приводит к снижению податливости артерий, что можно предотвратить комбинацией РН и АН [18, 19]. В представленном исследовании РН не была очень интенсивной, что, по-видимому, не привело к снижению артериальной податливости, т.к. обе нагрузочные группы имели одинаковые уровни АД в процессе исследования.

Заключение

Приверженность пациентов РН была выше, чем у АН. Последствие РН у пациентов, прекративших тренировки, было более выраженным по сравнению с прекратившими тренировки пациентами АН, что проявлялось большим VO₂ после 9-минутного тредмил-теста у этих пациентов из группы РН.

Литература

- Lawes C, Vander Hoorn S, Law M, et al. Blood pressure and the burden of coronary heart disease. In: Marmot M, Elliott P, editors. *Coronary heart disease epidemiology*. Oxford (United Kingdom): Oxford University Press; 2005.
- Graziano J. Global burden of cardiovascular disease. In: Zipes D, Libby P, Bonow R, Braunwald E, editors. *Heart disease*. London: Elsevier; 2004. p 1-19.
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903-13.
- Messerli FH, Grodzicki T. Hypertension, left ventricular hypertrophy, ventricular arrhythmias and sudden death. *Eur Heart J* 1992; 13(Suppl D): 66-9.
- Pierdomenico S, Lapenna D, Bucci A, et al. Cardiovascular outcome in treated hypertensive patients with responder, masked, false resistant, and true resistant hypertension. *Am J Hypertens* 2005; 18: 1422-8.
- Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol* 1998; 82: 2N-9.
- Healey JS, Connolly SJ. Atrial fibrillation: hypertension as a causative agent, risk factor for complications, and potential Am J Cardiol. 2003 May 22; 91(10A): 9G-14.
- Komatsu T, Tachibana H, Sato Y, et al. Long term efficacy of amiodaron therapy for the prevention of recurrence of paroxysmal atrial fibrillation. *Int Heart J* 2011; 52: 212-17.
- Hagberg, J, Park, J-J, and Brown. The role of exercise training in the treatment of hypertension. An update. *Sports Medicine* 2000; 30 (3), 193-206.
- Whelton SP, Chin A, Xin X. Effect of aerobic exercise on blood pressure: A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Annals of Internal Medicine*, 2002; 136 (7): 493-503.
- Cornelissen V and Fagard R. Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanisms, and cardiovascular risk factors. *Hypertension* 2005; 46: 667-75.
- Cornelissen V, and Fagard R. Effect of resistance training on resting blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertension* 2005; 23: 251-9.
- Avdić, Zulfo Mujčinović, Mensura Aščerić, et al. Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Essential Hypertension. *Bosnian journal of basic medical sciences* 2007; 7 (1): 15-20.
- Hamer M. The anti-hypertensive effects of exercise. *Sports Medicine* 2006; 36(2): 109-16.
- Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, Goette A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiol Rev* 2011; 91: 265.
- Poehlman ET, Dvorak RV, DeNino WF. Effects of resistance training and endurance training on insulin sensitivity in nonobese, young women: a controlled randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(7):2463-8.
- Astorino T, Kravitz L. Glycogen and resistance training. *IDEA Personal Trainer* 2000; 11(7): 21-3.
- Osterberg KL, Melby CL. Effect of acute resistance exercise on postexercise oxygen consumption and resting metabolic rate in young women. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism* 2000; 10(1): 71-81.
- Miyachi M, Donato AJ, Yamamoto K, et al. Greater age-related reductions in central arterial compliance in resistance-trained men. *Hypertension* 2003; 41: 130-5.

Влияние комбинированной антигипертензивной терапии на основные показатели структурно-функционального состояния миокарда левого желудочка у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и депрессивными расстройствами

Скибицкий В. В., Скибицкий А. В., Фендрикова А. В.

ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России. Краснодар, Россия

Цель. Оценить влияние комбинированной антигипертензивной терапии, включающей антидепрессант, на основные показатели структурно-функционального состояния миокарда левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией (НКАГ) и депрессивными расстройствами (ДР).

Материал и методы. В исследование включены 160 пациентов с НКАГ и ДР, медиана возраста 58 (53–64) лет, которым была назначена комбинированная терапия, включавшая ингибитор ангиотензин-превращающего фермента периндоприл 10 мг/сут. и диуретик индапамид SR 1,5 мг/сут. Больные рандомизированы на 2 группы: в 1 группе к антигипертензивной терапии добавляли антидепрессант эсциталопрам 10 мг/сут.; во 2 группе — антагонист кальция (АК) амлодипин 5–10 мг/сут. Всем пациентам исходно и через 6 мес. лечения проводили суточное мониторирование артериального давления (АД), эхокардиографическое исследование, диагностику ДР с использованием шкал HADS и Цунга.

Результаты. Через 4 нед. наблюдения терапия, включавшая антидепрессант, способствовала достижению целевого уровня АД у 52,6%, при назначении АК — у 24,4% больных, а через 24 нед. лечения число пациентов, достигших целевого уровня АД, было сопоставимо в обеих группах. Сравнительный анализ кардиопротективного действия комбинированной антигипертензивной терапии показал, что как при использовании антидепрессанта, так и АК имел место сопоставимый регресс гипертрофии и диастолической

дисфункции миокарда ЛЖ. На фоне лечения в 1 группе отмечалось увеличение числа больных с нормальной геометрией ЛЖ до 54,7%, а во 2 группе — до 52,4% ($p < 0,05$). В 1 и во 2 группах отмечалось увеличение количества больных с нормализовавшейся диастолической функцией ЛЖ: до 68,8% и до 65,1%, соответственно, ($p < 0,05$).

Заключение. Назначение эсциталопрама в составе комбинированной терапии, обеспечивало достаточно выраженный антигипертензивный эффект, несколько превосходящий лечение с применением амлодипина. Использование при сочетании НКАГ и ДР трехкомпонентной комбинации с антидепрессантом или АК сопровождалось достоверным и сопоставимым регрессом структурно-функциональных изменений миокарда ЛЖ, что может быть использовано для оптимизации контроля АД у данной категории больных.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, комбинированная антигипертензивная терапия, депрессия, антидепрессант, ремоделирование миокарда, диастолическая функция.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015; 14(5): 23–28
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-5-23-28>

Поступила 27/08-2015

Принята к публикации 21/09-2015

The impact of combination antihypertension therapy on the main parameters of structural and functional condition of the left ventricle myocardium in non-controlled arterial hypertension with depression spectrum disorder

Skibitsky V. V., Skibitsky A. V., Fendrikova A. V.

SBEI HPE "Kubansky State Medical University" of the Healthcare Ministry. Krasnodar, Russia

Aim. To evaluate the influence of antihypertension therapy that includes antidepressants, on the main parameters of structural and functional condition of the left ventricle (LV) myocardium in patients with non-controlled arterial hypertension (NCAH) and depression-spectrum disorder (DD).

Material and methods. Totally 160 patients included, with NCAH and DD, median age 58 (53–64) y.o., who were administered combination therapy that included angiotensin-converting enzyme inhibitor perindopril 10 mg/day and diuretic indapamide SR 1,5 mg/day. The patients were randomized into 2 groups: to the 1st group we added escitalopram (Selectra, Abbott Laboratories) as antidepressant, 10 mg/

day; to the 2nd group — calcium channel antagonist (CA) amlodipine 5–10 mg/day. All patients at the baseline and in 6 months underwent ambulatory blood pressure monitoring (ABPM), echocardiography, DD diagnostics with the Tsung and HADS scores.

Results. After 4 weeks of treatment the therapy that included antidepressant led to the decrease of BP to target levels in 52,6% of patients, in CA — in 24,4%, and in 24 weeks of treatment there was comparable number of target reached patients in both groups. Comparative analysis of cardioprotection action of combination antihypertension therapy showed that in the usage of antidepressant, as in CA usage there was comparable regression of hypertrophy and

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: vvsdoctor@mail.ru ; alexandra2310@rambler.ru

Тел.: 8 (960) 493-59-11

[Скибицкий В. В. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии, Скибицкий А. В. — ассистент кафедры, Фендрикова А. В. — к.м.н., доцент кафедры].

diastolic function of LV myocardium. With the treatment, in the 1st group there was increase of patients with normal geometry of the LV by 54,7%, and in the 2nd group — by 52,4% ($p < 0,05$). In the 1 and 2 groups we saw the increase of those with normalized diastolic LV function: to 68,8% and to 65,1%, respectively ($p < 0,05$).

Conclusion. Addition of escitalopram as part of combination therapy mediated a significant antihypertensive effect, a little overcoming the treatment with amlodipine addition. Usage of tetracomponent therapy in combination of HADS and DD led to significant and comparable

regression of structural and functional changes of the LV myocardium, that can be utilized for optimization of arterial hypertension control in this category of patients.

Key words: arterial hypertension, combination antihypertensive treatment, depression, antidepressant, myocardial remodeling, diastolic function.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2015; 14(5): 23–28
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-5-23-28>

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АК — антагонист кальция, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ДР — депрессивное расстройство, ДФ ЛЖ — диастолическая функция левого желудочка, ИАПФ — ингибитор ангиотензин-превращающего фермента, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, КГЛЖ — концентрическая гипертрофия левого желудочка, КРЛЖ — концентрическое ремоделирование левого желудочка, КДР — конечно-диастолический размер, КСР — конечно-систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, НКАГ — неконтролируемая артериальная гипертензия, ТЗС ЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ФВ — фракция выброса, ЦУ АД — целевой уровень артериального давления, ЭГЛЖ — эксцентрическая гипертрофия левого желудочка, ЭхоКГ — эхокардиографическое исследование, А — пиковая скорость позднего диастолического наполнения ЛЖ, DT — время замедления раннего диастолического кровотока, Е — пиковая скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ, IVRT — время изоволюмического расслабления.

Введение

Неконтролируемая артериальная гипертензия (НКАГ) остается одной из самых обсуждаемых проблем современной кардиологии. Хорошо известно, что отсутствие адекватного контроля артериального давления (АД) является одной из ключевых причин повышения риска развития нарушений мозгового кровообращения, инфаркта миокарда, хронической сердечной и почечной недостаточности [1, 2]. Ухудшение прогноза при НКАГ в значительной мере связано не только с повышением АД, но и с поражением органов-мишеней, в частности со структурно-функциональными изменениями миокарда левого желудочка (ЛЖ): гипертрофией и нарушением его диастолической функции.

Несмотря на использование в клинической практике современных лекарственных средств с доказанными антигипертензивным и органопротективным эффектами, количество пациентов с НКАГ остается практически неизменным на протяжении последних десятилетий. Существует целый ряд причин, затрудняющих проведение эффективной фармакотерапии АГ, одна из которых — наличие тревожно-депрессивных расстройств. Установлено, что присоединение депрессии к АГ не только утяжеляет ее течение, но и сопровождается развитием ремоделирования миокарда ЛЖ, а также увеличением риска кардиоваскулярных осложнений [3, 4]. В связи с этим в последнее время с целью повышения антигипертензивной эффективности предпринимаются попытки использования антидепрессантов у пациентов с АГ и депрессивными расстройствами (ДР) [5]. Однако результаты этих исследований неоднозначны и противоречивы. Более того, возможность регресса структурно-функциональных изменений миокарда, обеспечение кардиопротекции ЛЖ на фоне применения антидепрессанта в комбинации с собственно антигипертензивными препаратами практически не изучены.

В связи с этим целью настоящего исследования явилась оценка влияния комбинированной антигипер-

тензивной терапии, включающей антидепрессант, на основные показатели структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ у пациентов с НКАГ и ДР.

Материал и методы

На первом этапе работы были обследованы 398 пациентов с НКАГ, которым проводилось тестирование с использованием шкалы тревоги и депрессии HADS и опросника Цунга для выявления тревожно-депрессивных расстройств [6]. НКАГ диагностировалась при уровне АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. на фоне применения комбинированной антигипертензивной фармакотерапии, включавшей ≥ 2 препарата. В результате скрининга были отобраны 160 больных, 69 мужчин и 81 женщина, с сочетанием ДР и НКАГ. Медиана возраста — 58 (53–64) лет. Все включенные в исследование пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения являлись: вторичная АГ; сахарный диабет; стенокардия напряжения III–IV функционального класса, инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия; перенесенный инфаркт миокарда; нарушение мозгового кровообращения за < 3 мес. до включения в исследование; хроническая сердечная недостаточность II–IV функционального класса по NYHA (New-York Heart Association); тяжелые сопутствующие заболевания, определяющие неблагоприятный прогноз на ближайшее время; в анамнезе непереносимость ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), антагонистов кальция (АК), диуретиков. Вторичный генез АГ исключался на основании анализа анамнестических данных, результатов клинического и лабораторно-инструментального обследования больных (общий и биохимический анализы крови, мочи, ультразвукового исследования почек, щитовидной железы, рентгенографии и др.).

Исследование было проспективным, сравнительным, открытым, рандомизированным в параллельных группах. Рандомизация в группах лечения проводилась методом “конвертов”.

Для сравнительной оценки эффективности двух вариантов комбинированной антигипертензивной терапии пациенты с НКАГ и ДР были рандомизированы на группы:

— группа 1 ($n=78$) — больные, которым назначалась комбинация ИАПФ периндоприла в дозе 10 мг/сут., ди-

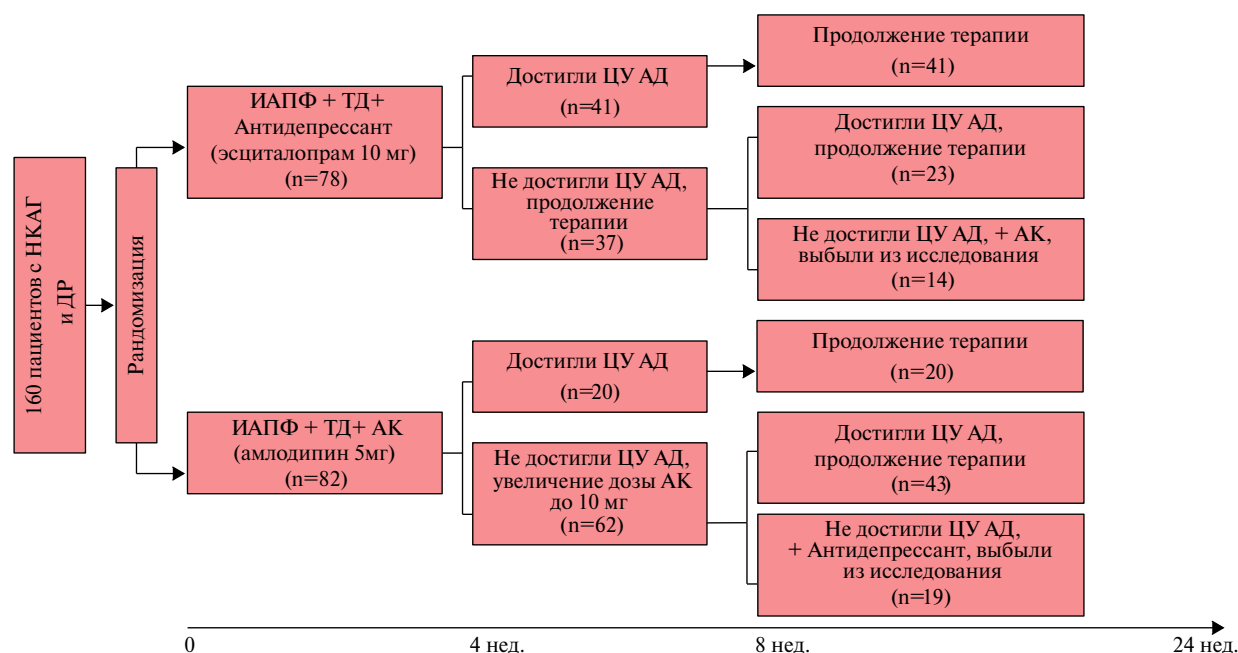


Рис. 1 Дизайн исследования.

Примечание: НКАГ — неконтролируемая артериальная гипертензия, ДР — депрессивные расстройства, ИАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ТД — тиазидоподобный диуретик, АК — антагонист кальция, ЦУ АД — целевой уровень артериального давления.

уретика индапамида SR в 1,5 мг/сут. и антидепрессанта — селективного ингибитора обратного захвата серотонина эсциталопрама в дозе 10 мг/сут.;

— группа 2 (n=82) — больные, которым была назначена комбинация ИАПФ периндоприла в дозе 10 мг/сут., диуретика индапамида SR в дозе 1,5 мг/сут. и дигидропиридинового АК амлодипина в стартовой дозе 5 мг/сут.

Через 4 нед. наблюдения в обеих группах оценивалась частота достижения целевого уровня (ЦУ) АД на основании регистрации офисного АД. При отсутствии эффективного контроля АД у пациентов 1 группы комбинированная терапия с использованием антидепрессанта продолжалась без изменений еще 4 нед., а во 2 группе доза АК увеличивалась до 10 мг/сут. Через 8 нед. лечения в обеих группах у больных, не достигших ЦУ АД, проводилась коррекция терапии, и их исключали из дальнейшего анализа антигипертензивного эффекта.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Всем включенным в исследование пациентам исходно и через 24 нед. терапии проводили общеклиническое исследование, суточное мониторирование АД (аппаратный комплекс суточного мониторирования артериального давления ООО “Петр Телегин” BPLab Vasotens, Россия), а также эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование (“ALOKA SSD 2500”, Япония). Анализ влияния лечения на структурно-функциональное состояние миокарда ЛЖ проводили только у больных, достигших ЦУ АД. Оценивали конечно-диастолический и конечно-систолический размеры (КДР и КСР) ЛЖ, фракцию выброса (ФВ) ЛЖ, толщину задней стенки (ТЗС) ЛЖ, толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП), массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ), индекс ММЛЖ (ИММЛЖ). Гипертрофию ЛЖ (ГЛЖ) диагностировали у женщин при ИММЛЖ >95 г/м², у мужчин при >115 г/м² [7].

По результатам ЭхоКГ выделяли следующие типы ремоделирования ЛЖ: эксцентрическая гипертрофия

(ЭГЛЖ), концентрическая гипертрофия (КГЛЖ), концентрическое ремоделирование (КРЛЖ) [7]. Диастолическую функцию (ДФ) ЛЖ оценивали в режиме доплер-ЭхоКГ. Определяли пиковую скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ (Е), пиковую скорость позднего диастолического наполнения (А), коэффициент Е/А, время замедления раннего диастолического кровотока (DT), время изоволюметрического расслабления (IVRT). Выделяли гипертрофический, псевдонормальный и рестриктивный типы диастолической дисфункции ЛЖ [8].

Обработка результатов исследования осуществлялась с использованием программы Statistica 6.1 (StatSoft Inc, США). Количественные признаки представлены медианами и интерквартильными интервалами. Сравнение выборок по количественным показателям производили с помощью U-критерия Манна-Уитни (для двух независимых групп), критерия Вилкоксона (для зависимых групп). Множественные сопоставления проводились между качественными признаками по критерию χ^2 с уровнем достоверности $p < 0,05$.

Результаты

Через 4 нед. использования комбинированной антигипертензивной терапии, включавшей антидепрессант (группа 1), у 41 (52,6%) пациента был зарегистрирован ЦУ АД, в то время как во 2 группе снижение АД до ЦУ имело место лишь у 20 (24,4%) больных. Следует отметить, что в 1 группе количество пациентов с зарегистрированным ЦУ АД было достоверно больше, чем во 2 группе ($p < 0,01$). Согласно дизайну исследования, в 1 группе комбинированная антигипертензивная терапия осталась без изменений еще на 4 нед., а во 2 группе у пациентов, не достигших ЦУ АД, суточная доза АК амло-

Таблица 1

Динамика основных показателей структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ на фоне комбинированной фармакотерапии у пациентов с НКАГ и ДР

Вариант терапии	Группа 1 (ИАПФ+ТД+Антидепрессант) n=64			Группа 2 (ИАПФ+ТД+АК) n=63			P _{Δ1-2}
Показатель	До лечения	Через 24 нед.	Δ ₁ %	До лечения	Через 24 нед.	Δ ₂ %	
КДР, мм	53 (52-54)	50 (49-52)	-3,7*	53 (49-59)	52 (47-55)	-2,2*	нд
КСР, мм	36 (34-37)	33 (32-35)	-6,3*	38 (33-42)	36(30-40)	-6,8*	нд
ТЗС ЛЖ, мм	13 (12-13)	12 (11-12)	-6,2*	13 (12-13)	12 (11-12)	-6,5*	нд
ТМЖП, мм	12 (12-14)	11 (10-12)	-6,5*	13 (12-14)	12 (12-13)	-6,7*	нд
ФВ ЛЖ, %	58 (56-61)	63 (62-65)	8,8	57 (54-61)	61 (58-66)	8,0	нд
ММЛЖ, г	329 (308-362)	279 (257-311)	-12,7*	339 (319-387)	296 (274-347)	-14,7*	нд
ИММЛЖ, г/м ²	159 (146-182)	140 (124-161)	-7,6*	157 (145-164)	144 (132-158)	-12,5*	нд
Е/А	0,91 (0,83-1,03)	1,1 (1,03-1,21)	23,9*	0,94 (0,81-0,92)	1,07 (0,93-1,1)	19,4*	нд
DT, мс	223 (218-234)	211 (207-214)	-7,2*	227 (222-236)	210 (196-215)	-10,8*	нд
IVRT, мс	123 (116-127)	105 (96-113)	-14,2*	120 (117-129)	103 (100-110)	-13,6*	нд

Примечание: * — $p < 0,05$ — достоверность различий между показателями до и через 24 нед. лечения, Δ₁% — разница (в %) между показателями до и через 24 нед. лечения в группе 1, Δ₂% — разница (в %) между показателями до и через 24 нед. лечения в группе 2, P_{Δ1-2} — достоверность различий степени изменения ЭхоКГ показателей через 24 нед. применения трехкомпонентной терапии в 1 и 2 группах, нд — недостоверно, ТД — тиазидоподобный диуретик.

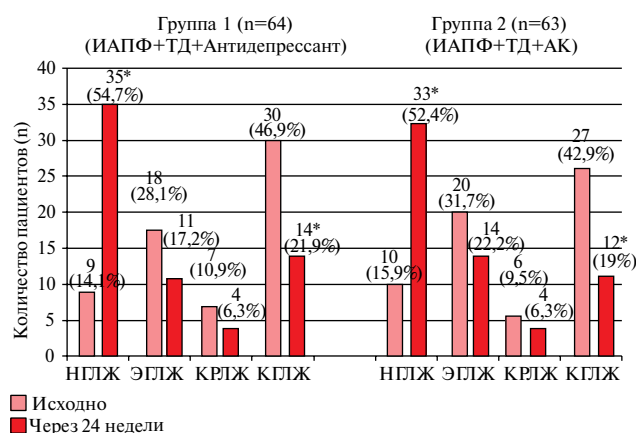


Рис. 2 Количество пациентов (n) с различными типами ремоделирования миокарда ЛЖ до и через 24 нед. лечения.

Примечание: * — $p < 0,05$ — достоверность различий регистрации нормальной геометрии и различных типов ремоделирования миокарда ЛЖ до и через 24 нед. терапии.

дипина была увеличена до 10 мг. В результате, через 8 нед. от начала лечения отмечалось снижение АД до ЦУ у 64 (82%) из 78 пациентов 1 группы и у 63 (76,8%) из 82 больных 2 группы.

Таким образом, комбинированная антигипертензивная терапия, включавшая антидепрессант, обеспечивала снижение АД до ЦУ у половины больных уже через 4 нед., в то время как в контрольной группе у 43 пациентов для достижения ЦУ АД потребовалось увеличение дозы амлодипина до 10 мг/сут.

Через 24 нед. лечения по данным ЭхоКГ в обеих группах пациентов, достигших ЦУ АД, регистрировалось статистически значимое улучшение основных показателей структурно-функционального

состояния миокарда ЛЖ (таблица 1). Применение комбинированной терапии с антидепрессантом сопровождалось достоверным уменьшением значений КДР на 3,7%, КСР на 6,3%, ТМЖП на 6,5%, ТЗС ЛЖ на 6,2%, ММЛЖ на 12,7%, ИММЛЖ на 7,6%. На фоне комбинации с АК также отмечался регресс ГЛЖ, что проявлялось статистически значимым уменьшением ТМЖП на 6,7%, ТЗСЛЖ на 6,5%, ММЛЖ на 14,7%, ИММЛЖ на 12,5%, а также КДР на 2,2%, КСР на 6,8%.

Важно, что степень уменьшения таких параметров как ТМЖП, ТЗС ЛЖ, ММЛЖ и ИММЛЖ, при использовании в составе комбинации эсциталопрама, была сопоставимой с таковой при применении АК, что свидетельствует о достаточно выраженном антиремоделирующем эффекте антидепрессанта у больных с НКАГ и ДР.

Комбинированная терапия с использованием антидепрессанта или АК приводила к достоверному увеличению показателя Е/А на 23,9% в 1 группе и на 19,4% во 2 группе, статистически значимому уменьшению IVRT на 14,2% и 13,6% и DT — на 7,2% и 10,8%, соответственно. Эти изменения отражали улучшение релаксационных свойств миокарда ЛЖ и, возможно, снижение его жесткости.

Позитивная динамика ЭхоКГ параметров сопровождалась изменением числа пациентов с различными вариантами ремоделирования в обеих группах (рисунок 2). Через 24 нед. лечения в 1 группе отмечалось увеличение числа больных с нормальной геометрией ЛЖ до 54,7% ($p < 0,05$), а во 2 группе — до 52,4% ($p < 0,05$). Увеличение доли пациентов с нормализовавшейся геометрией ЛЖ происходило, прежде всего, за счет уменьшения случаев регистрации КГЛЖ — с 46,9% до 21,9% при

Таблица 2

Количество пациентов с различными типами диастолической дисфункции ЛЖ до и через 24 нед. применения двух вариантов комбинированной антигипертензивной терапии

Типы ДД ЛЖ	Группа 1 (ИАПФ+ТД+Антидепрессант) n=64		Группа 2 (ИАПФ+ТД+АК) n=63	
	До лечения	Через 24 нед. лечения	До лечения	Через 24 нед. лечения
Нормальная ДФ ЛЖ	21 (32,8%)	44 (68,8%)*	18 (28,6%)	41 (65,1%)*
“Гипертрофический”	33 (51,6%)	13 (20,3%)*	32 (50,8%)	12 (19,0%)*
“Псевдонормальный”	10 (15,6%)	7 (10,9%)	13 (20,6%)	10 (15,9%)

Примечание: ДД ЛЖ — диастолическая дисфункция ЛЖ, ТД — тиазидоподобный диуретик, * — $p < 0,05$ — достоверность различий регистрации нормальной ДФ и различных типов ДД миокарда ЛЖ до и через 24 нед. терапии.

использовании антидепрессанта, и с 42,3% до 19% на фоне применения АК в составе комбинированной антигипертензивной терапии (рисунок 2).

Кроме того, через 24 нед. терапии в обеих группах наблюдения с НКАГ и ДР регистрировалось достоверное увеличение количества больных с нормализовавшейся ДФ ЛЖ (таблица 2), а именно: в 1 группе — до 68,8%, во 2 группе — до 65,1%. Это происходило, прежде всего, за счет уменьшения частоты выявления гипертрофического типа ДФ ЛЖ: с 51,6% до 20,3% в группе больных, получавших антидепрессант, и с 50,8% до 19,0% — получавших АК. Следует отметить, что степень выраженности позитивного влияния на ДФ ЛЖ была сопоставимой в обеих группах.

Таким образом, на фоне применения обоих вариантов комбинированной антигипертензивной терапии у пациентов с НКАГ и ДР наблюдалась статистически значимая положительная динамика основных ЭхоКГ параметров, отражающих структурно-функциональное состояние миокарда ЛЖ, в т.ч. характеризующих его ДФ. Независимо от варианта используемой комбинации отмечалось существенное и сопоставимое увеличение количества пациентов с нормальными геометрией и ДФ миокарда ЛЖ.

Обсуждение

В представленном исследовании у пациентов с НКАГ и ДР оценивались антигипертензивная и кардиопротективная эффективности двух вариантов комбинированной трехкомпонентной антигипертензивной терапии.

Как показали результаты исследования, использование в составе комбинации антидепрессанта обеспечивало более быстрое достижение ЦУ АД по сравнению с группой пациентов, получавших комбинацию с АК: через 4 нед. наблюдения количество пациентов, достигших ЦУ АД на фоне эсциталопрама, было на 28,2% больше, чем в группе больных, получавших амлодипин ($p < 0,05$). Для достижения ЦУ АД в группе пациентов, получавших “традиционную” антигипертензивную терапию без

антидепрессанта, в большинстве случаев потребовалось увеличение суточной дозы амлодипина до 10 мг.

Вместе с тем у пациентов с НКАГ и ДР использование в составе комбинированной антигипертензивной терапии как антидепрессанта, так и АК сопровождалось сопоставимым и достоверным позитивным влиянием на основные ЭхоКГ показатели ремоделирования миокарда ЛЖ.

Способность комбинированной антигипертензивной терапии, включающей АК, обеспечивать регресс ГЛЖ и улучшение его ДФ у больных АГ давно и хорошо известна. В то же время механизмы улучшения структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ на фоне применения антидепрессантов, в частности эсциталопрама, практически не исследованы. Безусловно, органопротективный эффект эсциталопрама отчасти объясняется снижением АД до оптимальных значений, что было продемонстрировано в настоящем исследовании. Вместе с тем можно предполагать наличие и других механизмов. Известно, что развитие депрессии ассоциировано с дефицитом серотонина в межсинаптической щели нейронов отдельных структур головного мозга [9]. Эсциталопрам как селективный ингибитор обратного захвата серотонина связывается с переносчиком серотонина уменьшает обратный захват нейротрансмиттера из синаптической щели в пресинаптический нейрон и увеличивает доступность серотонина [10]. Однако в настоящее время выделены серотониновые рецепторы, располагающиеся и вне головного мозга. Например, идентифицированы и активно изучаются три типа серотониновых рецептора в миокарде человека — 5-НТ_{2A}, 5-НТ_{2B} и 5-НТ₄ [11]. Роль этих рецепторов в развитии и прогрессировании ремоделирования миокарда ЛЖ до конца не ясна, а результаты экспериментальных исследований достаточно противоречивы. С одной стороны, в ряде работ показана взаимосвязь гиперактивации 5-НТ_{2B} рецепторов и структурно-функциональных изменений миокарда ЛЖ [12, 13]. Блокада этих рецепторов сопровождалась регрессом ГЛЖ, уменьшением выраженности окислительного стресса. С другой стороны, в исследовании [14]

с использованием блокатора 5-HT_{2B} в группе гипертензивных крыс (SHRs) было высказано предположение о кардиопротективных эффектах данных рецепторов. Возвращаясь к результатам работы, можно полагать, что назначение эсциталопрама как препарата, не взаимодействующего с рецепторами 5-HT 1-7, способствовало увеличению связывания серотонина с 5-HT_{2B} рецепторами миокарда, с чем, возможно, и связан кардиопротективный эффект комбинированной терапии, включавшей антидепрессант.

Нельзя исключить роль еще одного механизма регресса ремоделирования миокарда ЛЖ на фоне применения антидепрессанта. Известно, что снижение активности серотонинергической системы у пациентов с ДР может способствовать возникновению гиперсимпатикотонии [15]. В свою очередь, чрезмерная и стойкая активность симпатoadrenalной системы, как известно, приводит к увеличению ММЛЖ и развитию диастолической дисфункции миокарда ЛЖ у пациентов с НКАГ и ДР. Вероятно,

восстановление функционирования нейротрансмиттерной серотониновой передачи сопровождается и уменьшением активности симпатoadrenalной системы, что также вносит свой вклад в обеспечение позитивного изменения структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ.

Заключение

Таким образом, назначение эсциталопрама в составе комбинированной терапии, включавшей ИАПФ периндоприл и тиазидоподобный диуретик индапамид, обеспечивало достаточно выраженный антигипертензивный эффект, несколько превосходящий лечение с применением амлодипина. В то же время использование при сочетании НКАГ и ДР трехкомпонентной комбинации с антидепрессантом или АК сопровождалось достоверным и сопоставимым регрессом структурно-функциональных изменений миокарда ЛЖ, что может быть использовано для оптимизации контроля АГ у данной категории больных.

Литература

1. Chazova IE, Fomin VV, Razuvaeva MA. Resistance and uncontrolled hypertension: the challenge of the XXI century. Pharmateca 2011; 5: 8-13. Russian (Чазова И.Е., Фомин В.В., Разуваева М.А. Резистентная и неконтролируемая артериальная гипертензия: проблема XXI века. Фарматека 2011; 5: 8-13).
2. Chazova IE, Fomin VV, Razuvaeva MA. Epidemiological characteristics of resistant and uncontrolled hypertension in the Russian Federation. Systemic Hypertension. 2010; 3: 34-41. Russian (Чазова И.Е., Фомин В.В., Разуваева М.А. и др. Эпидемиологическая характеристика резистентной и неконтролируемой артериальной гипертензии в Российской Федерации. Системные гипертензии 2010; 3: 34-41).
3. Scuteri A, Castello L, Coluccia R, et al. Depression is associated with increased occurrence of left ventricle concentric geometry in older subjects independently of blood pressure levels. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases 2011; 21(12): 915-21.
4. Nemeroff CB, Goldschmidt-Clermont PJ. Heartache and heartbreak — the link between depression and cardiovascular disease. Nature Reviews Cardiology 2012; 9(9): 526-39.
5. Vasjuk UA, Dovzhenko TV, Nesterova EA, et al. Left ventricular remodeling in hypertensive patients with anxiety and depressive disorders in the combined therapy antihypertensive drugs and antidepressants. Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2008; 3 (4): 76-82. Russian (Васюк Ю.А., Довженко Т.В., Нестерова Е.А. и др. Особенности ремоделирования левого желудочка у больных артериальной гипертензией с тревожно-депрессивными расстройствами на фоне комбинированной терапии гипотензивными препаратами и антидепрессантами. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2008; 3 (4): 76-82).
6. The Federal guidelines for the diagnosis and treatment of recurrent depressive disorder. 2013; <http://psychiatr.ru/>. Russian (Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению рекуррентного депрессивного расстройства. 2013; <http://psychiatr.ru/>).
7. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. American Society of Echocardiography 2015; 28 (1): 14-39.
8. Pristrom MS, Sushinskiy VE. Diastolic myocardial dysfunction: diagnosis and treatment approaches. Medical News. 2008; 12: 17-9. Russian (Пристром М.С., Сушинский В.Э. Диастолическая дисфункция миокарда: диагностика и подходы к лечению. Медицинские новости. 2008; 12: 17-9).
9. Serretti A, Olgiati P. Biochemistry of depressive disorders. Role of serotonin, amino acid neurotransmitters, substance P and neurosteroids. Clinical Neuropsychiatry 2008; 5(5): 225-41.
10. Kirino E. Escitalopram for the management of major depressive disorder: a review of its efficacy, safety, and patient acceptability. Patient Preference and Adherence. 2012; 6: 853.
11. Artigas F. Serotonin receptors involved in antidepressant effects. Pharmacology & Therapeutics 2013; 137(1): 119-31.
12. Jaffre F, Bonnin P, Callebort J, et al. Serotonin and angiotensin receptors in cardiac fibroblasts coregulate adrenergic-dependent cardiac hypertrophy. Circulation Research 2009; 104(1): 113-23.
13. Shyu KG. Serotonin 5-HT_{2B} receptor in cardiac fibroblast contributes to cardiac hypertrophy: a new therapeutic target for heart failure. Circulation Research 2009; 104(1): 1-3.
14. Ayme-Dietrich E, Marzak H, Lawson R, et al. Contribution of serotonin to cardiac remodeling associated with hypertensive diastolic ventricular dysfunction in rats. J Hypertens 2015; Aug 7. [Epub ahead of print].
15. Carney RM, Freedland KE, Veith RC. Depression, the autonomic nervous system, and coronary heart disease. Psychosom Med 2005; 67 (1): 29-33.

Состояние гемостаза и функциональной активности нейтрофилов у больных с разной чувствительностью к ацетилсалициловой кислоте при остром коронарном синдроме

Гринштейн И. Ю.¹, Савченко А. А.^{1,2}, Гринштейн Ю. И.¹, Шимохина Н. Ю.¹, Петрова М. М.¹

¹ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. Красноярск, Россия; ²ФГБНУ “НИИ медицинских проблем Севера”. Красноярск, Россия

Цель. Изучить особенности взаимосвязи между показателями гемостаза и функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов у чувствительных и резистентных к ацетилсалициловой кислоте (АСК) больных с острым коронарным синдромом (ОКС).

Материал и методы. В исследование включены 53 пациента в первые 24 ч от развития ОКС. Контрольная группа сформирована из 50 относительно здоровых добровольцев. Все больные до начала лечения и реваскуляризации были обследованы на резистентность к АСК, и соответственно разделены на группы чувствительных (АЧ) и резистентных (АР). Оценка чувствительности к АСК осуществлялась *in vitro*. У всех обследованных изучались показатели сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза. С помощью хемилюминесцентного анализа исследовалась функциональная активность нейтрофилов.

Результаты. У АР больных с ОКС в крови снижено содержание тромбоцитов, уровень АДФ- (АДФ в 5 мкМ) и адреналин-индуцированной агрегации, повышается уровень АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов (АТ) при АДФ в 0,1 мкМ и уровень фактора Виллебранда. У чувствительных к АСК пациентов обнаружено снижение агрегации тромбоцитов с адреналином. Особенности состояния коагуляционного гемостаза в зависимости от чувствительности к АСК не обнаружено. Хемилюминесценция нейтрофилов больных с ОКС характеризуется увеличением времени выхода на максимум. У АР больных обнаружено снижение индекса активации. У АЧ больных с ОКС функциональная активность нейтрофилов

более выражено коррелирует с показателями, характеризующими процессы свертывания, тогда как у АР пациентов — с показателями фибринолитической и антикоагуляционной активности.

Заключение. У больных с ОКС в зависимости от чувствительности к АСК обнаружены характерные особенности в состоянии сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, выражающиеся у АР больных в повышении АДФ-индуцированной агрегационной способности тромбоцитов, в снижении их количества и повышении уровня фактора Виллебранда. У больных с ОКС выявляется замедленная скорость развития “респираторного взрыва” в нейтрофилах. У АР больных с ОКС обнаружен более выраженный дисбаланс между состоянием коагуляционного гемостаза и “респираторного взрыва” нейтрофильных гранулоцитов, определяемый в снижении зависимости реактивности нейтрофилов от свертывающей активности и появлении взаимосвязей с показателями фибринолитической и антикоагуляционной активности.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, ацетилсалициловая кислота, тромбоциты, агрегация, нейтрофилы, хемилюминесцентная активность.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015; 14(5): 29–34
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-5-29-34>

Поступила 01/06-2015

Принята к публикации 22/06-2015

Hemostasis and functional properties of neutrophils in patients with various sensitivity to acetylsalicylic acid in acute coronary syndrome

Grinshtein I. Yu.¹, Savchenko A. A.^{1,2}, Grinshtein Yu. I.¹, Shimokhina N. Yu.¹, Petrova M. M.¹

¹SBEI HPE “Krasnoyarsk State Medical University n.a. Voyno-Yasenetsky” of the Healthcare Ministry. Krasnoyarsk, Russia; ²FSBSI SRI of Medical Problems of the North. Krasnoyarsk, Russia

Aim. To study the specifics of relation between hemostasis parameters and functional activity of neutrophil granulocytes in sensitive and resistant to acetylsalicylic acid (ASA) patients with acute coronary syndrome.

Material and methods. Totally 53 patients included during the first 24 hours of ACS. Controls consisted of 50 relatively healthy individuals. All patients before the treatment and revascularization were assessed for the resistance to ASA, and selected into groups of sensitive (AS) and

resistant (AR). Sensitivity test was done *in vitro*. In all participants the coagulation and platelet clotting systems were studied. With the luminescent method the neutrophil activity was assessed.

Results. In AR with ACS there was decrease of platelets in blood, decreased level of ADP- (ADP 5 mcM) and adrenalin-induced aggregation, increases the level of ADP-induced platelets aggregation (PA) with ADP 0,1 mcM, and von Willebrand factor level. In the ASA sensitive patients there was a decrease of adrenalin induced aggregation.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (391) 264-27-18

e-mail: grinstein.yi@gmail.com

[Гринштейн И. Ю. — к.м.н., ассистент кафедры поликлинической терапии и семейной медицины, Савченко А. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой физиологии им. проф. А. Т. Пшоника, заведующий лабораторией молекулярно-клеточной физиологии и патологии, Гринштейн Ю. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии ИПО, Шимохина Н. Ю. — к.м.н., докторант кафедры поликлинической терапии, семейной медицины и здорового образа жизни с курсом ПО, Петрова М. М. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии, семейной медицины и здорового образа жизни с курсом ПО].

There were no specifics of coagulation hemostasis according to ASA sensitivity. Chemiluminescence (CL) of neutrophils in ACS has a maximized out time. In AR there was decrease of activation. In AS functional activity of neutrophils more significantly correlates with the parameters of clotting, but in AR — with fibrinolytic and anticoagulation parameters.

Conclusion. In ACS patients depending on ASA sensitivity, there are character specifics of platelet clotting: increase of ADP-induced aggregation in AR, decrease of platelet amount and the level of von Willebrand factor. In ACS patients there is a decreased velocity of

“respiratory boost” in neutrophils. In AR there is more prominent dysbalance of coagulation hemostasis and “respiratory boost” of neutrophils, with the decrease of neutrophil reactivity related to clotting activity and appearance of relations with the parameters of fibrinolytic and anticoagulation activity.

Key words: acute coronary syndrome, acetylsalicylic acid, platelets, aggregation, neutrophils, chemiluminescence.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2015; 14(5): 29–34

<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-5-29-34>

АДФ — аденозиндифосфат, АР — аспирин-резистентные, АСК — ацетилсалициловая кислота, АТ — агрегация тромбоцитов, АТ III — антитромбин III, АЧ — аспирин-чувствительные, АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ[↑]ST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, КИА — коэффициент ингибирования агрегации, ОКС — острый коронарный синдром, РФМК — растворимые фибрин-мономерные комплексы, САТ — спонтанная агрегация тромбоцитов, ТВ — тромбиновое время, ФВ — фактор Виллебранда, ХЛ — хемилюминесценция, люминисцентный, I_{max} — максимальное значение интенсивности ХЛ, S — площадь под хемилюминесцентной кривой, Синд — индуцированная зимозаном ХЛ, Синд/Спонт — индекс активации, Спонт — S спонтанная ХЛ, T_{max} — время выхода на максимум интенсивности ХЛ.

Несмотря на развитие новых технологий в диагностике и терапии, острый коронарный синдром (ОКС) остается основной причиной смертности как в России, так и за рубежом. В настоящее время хорошо известно, что атеротромбоз — это результат хронического воспалительного процесса в атероматозных бляшках при атеросклерозе. Суммарный результат ишемического повреждения проявляется следующими основными изменениями: снижением капиллярной перфузии и трофики миокардиоцитов, протромботической стимуляцией сосудистой стенки и провоспалительной активацией клеток в зоне повреждения [1–3]. Изменения в гемостазе и активация воспалительных процессов тесно ассоциированы между собой, вследствие чего тромбоцитарно-лейкоцитарное взаимодействие становится ведущим в патогенезе ОКС. При этом взаимодействие тромбоцитов и лейкоцитов реализуется различными механизмами: контактным путем (формирование агрегатов) и гуморальным (сигнальные коммуникации при участии различных биологически активных веществ) [4–6].

Назначенная антитромбоцитарная терапия при ОКС предотвращает возможность активного тромбообразования, но зачастую имеет место недостаточная реакция на дезагреганты. В этих случаях речь идет о резистентности к антитромбоцитарным препаратам. Повышенная резистентность к ацетилсалициловой кислоте (АСК, аспирин) и клопидогрелу наиболее часто наблюдается у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМ[↑]ST), что объясняет высокий риск развития ишемических осложнений у пациентов с ОКС по сравнению со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) [7, 8]. Вместе с тем, роль воспаления, в частности функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов в развитии вторичной резистентности при ОКС, остается не ясной. Поэтому весьма перспективным представляется изучение взаимосвязи между показателями гемостаза и функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов у чув-

ствительных (АЧ) и резистентных (АР) к АСК (аспирину) больных с ОКС.

Целью исследования явилось изучение особенностей взаимосвязи между показателями гемостаза и функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов у АЧ и АР больных с ОКС.

Материал и методы

В исследование включены 53 пациента в первые 24 ч от развития ОКС (средний возраст $61,1 \pm 1,1$ лет, 25 мужчин и 28 женщин). Критериями включения в исследование являлись: ОКС у пациентов обоего пола в возрасте 35–75 лет в первые 24 ч поступления в стационар от начала заболевания, не принимавших до госпитализации антиагреганты и антикоагулянты, и подписавших информированное согласие. Диагноз ОКС, а в дальнейшем острого ИМ[↑]ST или депрессией сегмента ST и положительным тропонином Т устанавливался в соответствии с критериями Европейского общества кардиологов [9]. Критерии исключения: сопутствующие сахарный диабет, тяжелая патология (почечная недостаточность, последствия инсульта), сердечная недостаточность III стадии, кардиогенный шок при поступлении в стационар, отсутствие информированного согласия. Всем больным была проведена реперфузионная терапия в виде чрескожного коронарного вмешательства или тромболитической терапии. В дальнейшем больные получали терапию антитромбоцитарными препаратами (АСК, клопидогрел), β-адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента, статинами.

Контрольная группа сформирована из 50 относительно здоровых добровольцев без сердечно-сосудистых заболеваний (все испытуемые были обследованы на наличие сердечно-сосудистых заболеваний), сопоставимых по полу и возрасту — средний возраст $56,9 \pm 1,4$ года, 27 мужчин и 23 женщины. Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Все больные до начала лечения и реваскуляризации были обследованы на резистентность к АСК и, соответственно, разделены на группы АЧ и АР. Оценка АР/АЧ

Таблица 1

Показатели сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у АЧ и АР больных с ОКС (Ме, C₂₅–C₇₅)

Показатели	Контроль n=50 1		АЧ больные n=34 2		АР больные n=19 3	
	Ме	C ₂₅ –C ₇₅	Ме	C ₂₅ –C ₇₅	Ме	C ₂₅ –C ₇₅
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	215,0	187,0-242,0	216,0	200,0-240,0	184,5	180,0-207,5
					p ₁ =0,048 p ₂ =0,010	
САТ, усл. ед.	1,33	1,17-1,64	1,50	1,22-1,95	1,72	1,28-2,72
АТ с АДФ 0,1 мкМ, усл. ед.	1,72	1,48-2,26	2,06	1,72-3,02	3,21	1,50-3,81
					p ₁ =0,049	
АТ с АДФ 5 мкМ, %	38,3	25,0-48,7	32,6	26,2-35,1	24,4	21,1-29,8
					p ₁ <0,036	
АТ с адреналином 10 мкг/мл, %	36,9	21,2-47,9	13,9	9,2-22,9	12,5	9,1-25,5
			p ₁ <0,001		p ₁ <0,001	
ФВ, %	112,0	98,0-128,0	149,0	89,0-167,0	159,0	108,0-190,0
					p ₁ =0,015	

Примечание: p₁ — статистически значимые различия с контролем, p₂ — статистически значимые различия между АР и АЧ пациентами.

к АСК осуществлялась *in vitro* путем последовательного инкубирования обогащенной тромбоцитами плазмы с 5 мкМ аденозиндифосфата (АДФ) и 3,36 мМ АСК и определения уровня агрегации тромбоцитов (АТ) после каждого инкубирования. Сущность определения заключалась в том, что у больных до начала терапии АСК исследовали АДФ-индуцированную и АСК-зависимую АТ, и по их разнице определяли величину коэффициента ингибирования агрегации (КИА); величина КИА <24% свидетельствует о АР, при КИА ≥24% — о АЧ [10].

Изучались показатели сосудисто-тромбоцитарного гемостаза: АТ, спонтанная (САТ) и индуцированная, с применением в качестве индукторов АДФ в дозах 0,1 мкМ и 5 мкМ и адреналина в дозе 10 мкг/мл на агрегометре “LA230-2 БИОЛА” (Россия). Определялась концентрация фактора Виллебранда (ФВ) в плазме крови. Исследовались следующие показатели плазменного гемостаза: содержание фибриногена, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), уровень Д-димера, тромбиновое время (ТВ), растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), антитромбина III (АТ III) на анализаторе “STA-COMPACT” (Швейцария).

В качестве показателей функциональной активности нейтрофилов была исследована кинетика люминол-зависимой хемилюминесценции (ХЛ) в связи с тем, что синтез первичных и вторичных активных форм кислорода отражает состояние “респираторного взрыва” клеток, который развивается при их взаимодействии с объектом фагоцитоза, и интегрально характеризует уровень фагоцитоза и внешнего киллинга нейтрофилов [11-13]. Исследование спонтанной и зимозан-индуцированной люминол-зависимой ХЛ гранулоцитов крови осуществляли с помощью хемилюминесцентного анализатора “CL3606М” (СКТБ “Наука”, Красноярск, Россия) [11]. Результаты ХЛ анализа характеризовали по следующим параметрам: время выхода на максимум интенсивности ХЛ (Tmax), максимальное значение интенсивности ХЛ (Imax) и площадь под ХЛ кривой (S). Усиление ХЛ, индуцированной зимозаном, оценивали соотношением площади индуцированной (Синд) к площади спонтанной (Сспонт) и определяли как индекс активации (Синд/Сспонт).

Описание выборки производили с помощью подсчета медианы (Ме) и интерквартильного размаха в виде 25 и 75 процентилей (C₂₅ и C₇₅). Достоверность различий между показателями по непараметрическому U-критерию Манна-Уитни. Для исследования силы взаимосвязей показателей вычислялся коэффициент ранговой корреляции по Спирмену (r). Статистический анализ осуществляли в пакете программ Statistica 7.0 (StatSoft Inc. 2004).

Результаты

При исследовании состояния сосудисто-тромбоцитарного гемостаза обнаружено, что только у АР больных с ОКС в периферической крови снижено содержание тромбоцитов как относительно контрольных значений, так и показателей, выявленных у АЧ пациентов (таблица 1). У АР больных с ОКС снижается уровень АДФ- (при дозе АДФ в 5 мкМ) и адреналин-индуцированной АТ по сравнению с контролем. Также особенностями сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у АР больных с ОКС является увеличение уровня ФВ. У АЧ пациентов относительно контрольного диапазона отмечается снижение АТ с адреналином.

Особенностей состояния коагуляционного гемостаза в зависимости от чувствительности к АСК у больных с ОКС не обнаружено (таблица 2). В обеих группах пациентов повышен уровень РФМК, удлинено ТВ, и снижено содержание Д-димеров.

Кинетика спонтанной люминол-зависимой ХЛ активности нейтрофильных гранулоцитов крови у больных с ОКС отличается от контрольной только увеличением времени выхода на максимум (таблица 3). Время выхода на максимум зимозан-индуцированной ХЛ нейтрофилов у пациентов с ОКС также увеличено. Однако только у АР больных обнаружено снижение Синд/Сспонт как относительно

Таблица 2

Показатели коагуляционного гемостаза у АЧ и АР больных ОКС (Ме, C₂₅-C₇₅)

Показатели	Контроль n=50 1		АЧ больные n=34 2		АР больные n=19 3	
	Ме	C ₂₅ -C ₇₅	Ме	C ₂₅ -C ₇₅	Ме	C ₂₅ -C ₇₅
Фибриноген, г/л	2,90	2,63-3,39	3,41	2,58-3,97	2,89	2,68-5,07
РФМК, мг %	7,50	5,50-9,50	44,00	17,00-112,50	24,00	15,00-111,00
			p ₁ <0,001		p ₁ <0,001	
АТ III, %	97,5	89,0-103,0	94,5	90,0-104,0	101,0	73,0-111,0
ТВ, с.	15,70	14,70-16,80	20,60	17,50-27,50	21,20	19,40-25,20
			p ₁ <0,001		p ₁ <0,001	
АЧТВ, с.	35,10	32,80-36,50	33,45	30,20-37,30	36,00	34,20-41,80
Д-димер, нг/мл	220,0	168,0-220,0	22,0	14,0-79,0	68,50	12,50-223,00
			p ₁ <0,001		p ₁ =0,023	

Примечание: p₁ — статистически значимые различия с контролем.

Таблица 3

Люминол-зависимая ХЛ активность
нейтрофильных гранулоцитов у АЧ и АР больных с ОКС (Ме, C₂₅-C₇₅)

Показатели	Контроль n=50 1		АЧ больные n=34 2		АР больные n=19 3	
	Ме	C ₂₅ -C ₇₅	Ме	C ₂₅ -C ₇₅	Ме	C ₂₅ -C ₇₅
Спонтанная ХЛ						
Тmax, с.	634,0	506,5-1332,5	1913,0	1092,0-2594,0	1957,0	1595,0-2137,0
			p ₁ =0,049		p ₁ =0,014	
I _{max} , о.е. × 10 ³	45,21	12,60-61,59	31,73	17,85-56,16	52,04	35,39-68,58
S, о.е. × с. × 10 ⁶	3,21	1,43-8,51	5,23	3,28-70,70	5,46	4,02-14,98
Зимозан-индуцированная ХЛ						
ХЛ Тmax, с.	664,0	580,0-1285,5	1091,0	987,0-1819,0	1559,0	1374,0-1692,0
			p ₁ =0,041		p ₁ =0,041	
ХЛ I _{max} , о.е. × 10 ³	64,69	23,01-118,70	81,12	31,53-118,15	61,95	30,43-109,96
S, о.е. × с. × 10 ⁶	6,74	1,23-23,50	8,52	5,71-170,80	5,52	4,42-34,61
Индекс активации	2,17	1,61-3,63	2,19	1,45-2,78	1,36	1,19-1,84
					p _{1,2} =0,040	

Примечание: p₁ — статистически значимые различия с контролем, p₂ — статистически значимые различия между АР и АЧ пациентами, Тmax — время выхода на максимум интенсивности ХЛ, I_{max} — максимальное значение интенсивности ХЛ, S — площадь под хемилюминесцентной кривой, индекс активации — отношение S индуцированной зимозаном ХЛ/S спонтанной ХЛ.

контрольных значений, так и уровня, выявленного у АЧ больных с ОКС.

С помощью корреляционного анализа исследованы особенности взаимосвязи между показателями гемостаза и ХЛ активности нейтрофильных гранулоцитов у лиц контрольной группы и больных с ОКС. Обнаружено, что у лиц контрольной группы показатели ХЛ активности нейтрофилов взаимосвязаны только с параметрами сосудисто-тромбоцитарного гемостаза. У лиц данной группы Тmax положительно коррелирует с количеством тромбоцитов (r=0,80, p=0,017) и отрицательно — с уровнем адреналин-индуцированной агрегации (r=-0,73, p=0,039), Тmax зимозан-индуцированной ХЛ отрицательно взаимосвязано с уровнем САТ (r=-0,71, p=0,048), АДФ-индуцированной (при дозе АДФ

в 5 мкМ) (r=-0,78, p=0,023) и адреналин-индуцированной (r=-0,85, p=0,007) АТ.

У АЧ больных с ОКС показатели ХЛ активности нейтрофильных гранулоцитов преимущественно коррелируют с параметрами коагуляционного гемостаза: время выхода на максимум индуцированной ХЛ положительно взаимосвязано с ТВ (r=0,47, p=0,042) и отрицательно — с уровнем АТ III (r=-0,62, p=0,005); уровень РФМК положительно взаимосвязан с площадью под кривой спонтанной (r=0,73, p<0,001) и зимозан-индуцированной (r=0,64, p=0,004) ХЛ. Единственная корреляционная взаимосвязь с показателями сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у пациентов данной группы выявляется между максимумом интенсивности индуцированной ХЛ и уровнем ФВ (r=0,48, p=0,045).

У АР больных с ОКС между показателями сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и ХЛ активностью нейтрофилов также выявляется одна корреляционная связь: индекс активации (Синд/Спонт) положительно коррелирует с АДФ-индуцированной (при дозе АДФ в 5 мкМ) АТ ($r=0,64$, $p=0,018$). У пациентов данной группы обнаружена положительная корреляционная связь между уровнем фибриногена и временем выхода на максимум спонтанной ХЛ ($r=0,56$, $p=0,047$). Уровень АТ III положительно взаимосвязан с площадью под кривой спонтанной ($r=0,71$, $p=0,007$) и зимозан-индуцированной ($r=0,85$, $p<0,001$) ХЛ и индексом активации ($r=0,69$, $p=0,009$). При этом количество Д-димеров отрицательно коррелирует с площадью под кривой спонтанной ($r=-0,64$, $p=0,048$) и зимозан-индуцированной ($r=-0,64$, $p=0,048$) ХЛ нейтрофильных гранулоцитов.

Обсуждение

Известно, что ОКС ассоциируется с повышенной реактивностью тромбоцитов в отличие от ИБС со стабильным течением [14]. АР наиболее часто наблюдается у больных ИМ[↑]ST, что коррелирует с высоким уровнем АДФ в крови. Это обусловлено генерализованной активацией тромбоцитов и высвобождением большого количества АДФ, тромбоксана, повышенным уровнем ФВ из-за повреждения эндотелиальных клеток. Кроме того, во время ишемии АДФ может высвобождаться и другими клетками: миоцитами, эндотелиальными клетками, эритроцитами, окончаниями симпатических нервов [8, 15].

При исследовании гемостаза обнаружено, что наиболее выраженные различия в зависимости от чувствительности к АСК у больных с ОКС выявляются со стороны сосудисто-тромбоцитарного звена. Особенностью сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у АР больных с ОКС является увеличение уровня АДФ-индуцированной АТ как при дозе АДФ в 0,1 мкМ, так и в 5 мкМ, что определяет повышенную готовность тромбоцитов к агрегации. При этом АР пациентов риск тромбообразования определяется тем, что на фоне пониженного количества тромбоцитов в периферической крови, в 1,4 раза повышается содержание ФВ. Независимо от чувствительности к АСК у больных ОКС значительно понижается адреналин-индуцированная АТ.

Состояние коагуляционного гемостаза при ОКС не различается у больных с различной чувствительностью к АСК и характеризуется активацией начальной стадии свертывания с увеличением длительности свертывания и значительным снижением содержания Д-димеров.

Особенность состояния “респираторного взрыва” у больных ОКС характеризуется увеличением Тmax спонтанной и индуцированной люминол-

зависимой ХЛ. Тmax отражает скорость развития “респираторного взрыва” в случае регуляторного или антигенного воздействия на фагоцитирующие клетки и определяется всем диапазоном активационного каскада, начиная с рецепторных процессов на внешней цитоплазматической мембране и заканчивая синтезом первичных и вторичных активных форм кислорода [11, 12, 16]. Следует отметить, что стимуляция нейтрофилов метаболитами, образующимися в очаге ишемии, активирует “респираторный взрыв” фагоцитов, в результате которого образуется большое количество свободных радикалов кислорода. Это приводит к повреждению эндотелия, разрушению факторов свертывания, способствует возникновению феномена “no-reflow” [17]. Снижение скорости “респираторного взрыва” нейтрофилов характеризует замедление их функциональной активации, что может быть связано с компенсаторными процессами при воспалительных реакциях, развивающихся у больных с ОКС.

Особенностью ХЛ реакции нейтрофильных гранулоцитов у АР пациентов с ОКС является снижение индекса активации. Спонтанная ХЛ характеризует интенсивность синтеза активных форм кислорода нейтрофилами в состоянии относительного покоя, определяющейся регуляторно-температурным воздействием инкубационной среды при термостатировании в кюветном отделении ХЛ анализатора. Введение в среду инкубации зимозана приводит к активации “респираторного взрыва”, что реализуется в виде высокого уровня синтеза первичных и вторичных активных форм кислорода [12]. Соответственно, индекс активации характеризует уровень метаболических резервов в нейтрофилах необходимых для развития “респираторного взрыва” при антигенной (зимозаном) стимуляции. Следовательно, у АР больных с ОКС метаболический потенциал нейтрофильных гранулоцитов крови для функциональной активации снижен, что может быть обусловлено компенсаторными процессами, направленными на ингибирование атеротромботического воспаления в условиях острой ишемии.

С помощью корреляционного анализа обнаружено, что если у лиц контрольной группы показатели кинетики “респираторного взрыва” взаимосвязаны только с параметрами сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, то в обеих группах больных с ОКС отмечаются корреляционные связи и с параметрами коагуляционного гемостаза. Причем, анализируя исследуемые корреляционные связи у лиц контрольной группы, можно определить следующий механизм тромбоцитарно-лейкоцитарного взаимодействия. Во-первых, показатели сосудисто-тромбоцитарного гемостаза взаимосвязаны только с показателями, характеризующими скорость развития “респираторного взрыва”, что

определяется отсутствием воспалительных процессов и изменений со стороны гемостаза у здоровых людей. И, во-вторых, агрегационная активность тромбоцитов, как спонтанная, так и индуцированная, повышается при ускорении развития “респираторного взрыва” в диапазоне, выявляемом у здоровых людей.

Развитие воспалительных и тромбогенных процессов при ОКС значительно меняет корреляционные взаимосвязи между показателями гемостаза и функциональной активностью нейтрофильных гранулоцитов, которые в целом можно охарактеризовать следующим. Во-первых, появляются взаимосвязи между показателями коагуляционного гемостаза и функциональной активностью нейтрофильных гранулоцитов. Во-вторых, значительно уменьшается количество взаимосвязей между показателями сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и функциональной активностью нейтрофилов. Причем, между показателями сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и параметрами “респираторного взрыва” у больных с ОКС определяются положительные корреляционные связи. У АЧ больных уровень ФВ положительно коррелирует с максимумом интенсивности зимозан-индуцированной ХЛ, что отражает положительную взаимосвязь между увеличением тромбогенной активности и функциональной активностью нейтрофилов. У АР больных отмечена прямая зависимость между АДФ-индуцированной АТ и уровнем метаболических резервов

в нейтрофилах необходимых для развития “респираторного взрыва”.

В то же время, в корреляционных связях показателей коагуляционного гемостаза и функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов существуют особенности в зависимости от АР. У АЧ пациентов показатели спонтанной и индуцированной ХЛ нейтрофилов взаимосвязаны преимущественно с показателями, характеризующими процессы свертывания (ТВ и РФМК), тогда как у АР больных с ОКС — с показателями фибринолитической (Д-димеры) и антикоагуляционной (АТ III) активности.

Заключение

Таким образом, механизм недостаточного ответа на АСК обусловлен не только метаболически-рецепторным состоянием тромбоцитов в условиях острой ишемии, но также зависит от функционального состояния нейтрофилов и других компонентов гемостаза. Можно предполагать наличие взаимосвязи между вторичной резистентностью тромбоцитов к АСК и системным воспалением при ОКС. Не исключено, что применение болюсных доз АСК и других дезагрегантов (клопидогрела/тикагрелора) позволяет воздействовать не только на рецепторы тромбоцитов, но и на тромбоцитарно-нейтрофильную ассоциацию уменьшая проявления системного воспаления и тем самым понижая остаточную агрегационную активность тромбоцитов.

Литература

- Bae MH, Lee JH, Yang DH, et al. White blood cell, hemoglobin and platelet distribution width as short-term prognostic markers in patients with acute myocardial infarction. J Korean Med Sci 2014; 29(4): 519-26.
- Nahrendorf M, Swirski FK. Imaging systemic inflammation in patients with acute myocardial infarction. Circ Cardiovasc Imaging 2014; 7(5): 762-4.
- Yoshizaki T, Umetani K, Ino Y, et al. Activated inflammation is related to the incidence of atrial fibrillation in patients with acute myocardial infarction. Intern Med 2012; 51(12): 1467-71.
- Becatti M, Fiorillo C, Gori AM, et al. Platelet and leukocyte ROS production and lipoperoxidation are associated with high platelet reactivity in Non-ST elevation myocardial infarction (NSTEMI) patients on dual antiplatelet treatment. Atherosclerosis 2013; 231(2): 392-400.
- Schmalbach B, Stepanow O, Jochens A, et al. Determinants of Platelet-Leukocyte Aggregation and Platelet Activation in Stroke. Cerebrovasc Dis 2015; 39(3-4): 176-80.
- Sexton TR, Wallace EL, Macaulay TE, et al. The Effect of Rosuvastatin on Platelet-Leukocyte Interactions in the Setting of Acute Coronary Syndrome. JACC 2015; 65(3): 306-7.
- Kirtane AJ, Rinaldi M, Parise H, et al. Impact of Point-of-Care Platelet Function Testing among Patients with and without Acute Coronary Syndromes Undergoing PCI with Drug-Eluting Stents: an Adapt-Des Substudy. JACC 2012; 59:E291.
- Grinshtein Yul, Kosinova AA, Grinshtein Yu. The possible causes and mechanisms of development of secondary acetylsalicylic acid resistance. Rossijskie medicinskie vesti 2013; 2: 4-13. Russian (Гринштейн Ю.И., Косинова А.А., Гринштейн И.Ю. Возможные причины и механизмы развития вторичной резистентности к ацетилсалициловой кислоте. Российские медицинские вести 2013; 2: 4-13).
- ESC Guidelines For the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2011; 32: 2999-3054.
- Grinshtein Yul, Filonenko IV, Savchenko AA, et al. A method for diagnosing resistance to acetylsalicylic acid. Patent № 2413953 Russia, MPK G01N 33/86 (2006.01). Published 10.03.2009, Bul. № 7: 8 p. Russian (Гринштейн Ю.И., Филоненко И.В., Савченко А.А. и др. Способ диагностики резистентности к ацетилсалициловой кислоте. Патент № 2413953 РФ, МПК G01N 33/86 (2006.01). Опубл. 10.03.2009, Бул. № 7: 8 с).
- Kolenchukova OA, Savchenko AA, Smirnova SV. Features of luminol- and lucigenin-dependent chemiluminescence of neutrophils in patients with chronic rhinosinusitis. Medical immunology 2010; 12(4-5): 437-40. Russian (Коленчукова О.А., Савченко А.А., Смирнова С.В. Особенности люминол- и люцигенин-зависимой хемилюминесценции нейтрофильных гранулоцитов у больных хроническим риносинуситом. Медицинская иммунология 2010; 12(4-5): 437-40).
- Kurtasova LM, Savchenko AA, Shkapova EA. Clinical aspects of neutrophil granulocytes functional disorders in cancer pathology. Novosibirsk: Nauka 2009; 183 p. Russian (Куртасова Л.М., Савченко А.А., Шкапова Е.А. Клинические аспекты функциональных нарушений нейтрофильных гранулоцитов при онкопатологии. Новосибирск: Наука 2009; 183 с).
- Braga PC, Dal Sasso M, Lattuada N, et al. Antioxidant activity of hyaluronic acid investigated by means of chemiluminescence of equine neutrophil bursts and electron paramagnetic resonance spectroscopy. J Vet Pharmacol Ther 2015; 38(1): 48-54.
- Borna C, Lazarowski E, van Heusden C, et al. Resistance to aspirin is increased by ST-elevation myocardial infarction and correlates with adenosine diphosphate levels. Thromb J 2005; 3: 10.
- Chakroun T, Gerotziakas, Robert F, et al. In vitro aspirin resistance detected by PFA-100 closure time: pivotal role of plasma von Willebrand factor. Br J Haematol 2004; 124 (1): 80-5.
- Shimohina NJu, Savchenko AA, Petrova MM, et al. Features of the hemostatic system and chemiluminescent activity of neutrophilic granulocytes in patients with acute coronary syndrome. Sibirskoe medicinskoje obozrenie 2012; 6: 21-4. Russian (Шимохина Н.Ю., Савченко А.А., Петрова М.М. и др. Особенности системы гемостаза и хемилюминесцентной активности нейтрофильных гранулоцитов у больных острым коронарным синдромом. Сибирское медицинское обозрение 2012; 6: 21-4).
- Ito H. No-reflow phenomenon and prognosis in patients with acute myocardial infarction. Nat Clin Pract Cardiovasc Med 2006; 3: 499-506.

Взаимосвязь уровней провоспалительных маркеров у женщин и мужчин в раннем постинфарктном периоде с годовым прогнозом

Тавлуева Е. В., Барбараш О. Л.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». Кемерово, Россия

Цель. Оценка выраженности субклинического неспецифического воспаления у женщин и мужчин с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМ[↑]ST) с различным годовым прогнозом.

Материал и методы. Включены 223 пациента с ИМ[↑]ST — 56 (25,1%) женщин, 167 (74,9%) мужчин. На 10-14 сут. госпитализации проведено определение факторов воспаления: интерлейкины (ИЛ) — 1 α , 6, 8, 10, 12, С-реактивный белок, фактор некроза опухоли, неоптерин. При оценке уровня воспалительной реакции у мужчин и женщин каждая группа была рассмотрена в целом, и в последующем разделена в зависимости от возраста: <65 лет и $\geq$ 65 лет.

Результаты. При оценке комбинированной конечной точки установлено, что достоверно чаще сосудистые события возникали у женщин, и составили 47% случаев, в то время как у мужчин только 33% ($p=0,001$). При распределении пациентов по возрастной категории оказалось, что в возрасте <65 лет у женщин сосудистые события возникали чаще, чем у мужчин в этом возрасте: 50% ($n=20$) и 26% ($n=89$), соответственно, ($p=0,000$). При анализе уровня ИЛ-12 установлено, что у женщин по сравнению с мужчинами этот показатель выше как у пациентов с бла-

гоприятным, так и с неблагоприятным прогнозом: с благоприятным прогнозом в 1,4 раза выше ($p=0,019$), а при неблагоприятном прогнозе — в 1,6 раз ($p=0,045$). При анализе неоптерина в зависимости от комбинированной конечной точки оказалось, что у мужчин с неблагоприятным прогнозом уровень неоптерина был достоверно выше — 17,41 (9,52; 20,90) нмоль/л, по сравнению с мужчинами с благоприятным прогнозом — 10,80 (6,53; 10,91) нмоль/л ($p=0,000$).

Заключение. Неблагоприятный прогноз у женщин с ИМ[↑]ST ассоциируется с повышением на 10-14 сут. заболевания концентрации ИЛ-12, у мужчин — неоптерина.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, провоспалительные маркеры, гендерные отличия.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015; 14(5): 35–39
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-5-35-39>

Поступила 15/06-2015

Принята к публикации 01/07-2015

Relation of pro-inflammatory markers in men and women with one year outcomes after myocardial infarction

Tavluева E. V., Barbarash O. L.

FSBSI "Scientific-Research Institute of Complex Cardiovascular Problems". Kemerovo, Russia

Aim. The evaluation of the prominence of subclinical nonspecific inflammation in men and women with ST-elevation myocardial infarction (STEMI) with different one year outcomes.

Material and methods. Totally 223 patients with STEMI included — 56 (25,1%) women, 167 (74,9%) men. At 10-14 day of hospitalization we checked inflammation factors: interleukins (IL) — 1 α , 6, 8, 10, 12, C-reactive protein, tumor necrosis factor, neopterin. In the assessment of inflammatory reaction severity in men and women each group was assessed in general, and further was spread by the age: <65 y.o. and $\geq$ 65 y.o.

Results. In assessment of the combination endpoint it was found that more significantly vascular events developed in women and made up 47% cases, but in men just 33% ($p=0,001$). Selecting the patients by age-relevant subgroups it was shown that in the age <65 y.o. women had more frequent vascular episodes, than men in this age: 50% ($n=20$) and

26% ($n=89$), respectively ($p=0,000$). In analysis of the IL-12 it is shown than women, comparing to men have this parameter higher in negative as in positive outcome: in positive prognosis 1,4 times higher ($p=0,019$), and negative prognosis — 1,6 times ($p=0,045$). In neopterin analysis, depending on combination endpoint it was found than in men with negative outcome the level of neopterin was significantly higher — 17,41 (9,52; 20,90) nmoles/L, than in men with positive outcome — 10,80 (6,53; 10,91) nmoles/L ($p=0,000$).

Conclusion. Negative prognosis in women with STEMI is associated with the increase of IL-12 by 10-14 day, in men — neopterin.

Key words: myocardial infarction, pro-inflammatory markers, gender specifics.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2015; 14(5): 35–39
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-5-35-39>

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЛ — интерлейкин, ИМ — инфаркт миокарда, ИМ[↑]ST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, КАГ — коронароангиография, ККТ — комбинированная конечная точка, НС — нестабильная стенокардия, ОКС — острый коронарный синдром, СРБ — С-реактивный белок, ФНО α — фактор некроза опухоли α .

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (8342) 64-32-79, 64-45-93

e-mail: OLB61@mail.ru, tavlev@cardio.kem.ru

[Тавлуева Е. В.* — д.м.н., в.н.с. лаборатории патофизиологии мультифокального атеросклероза, Барбараш О. Л. — д.м.н., профессор, директор]

Введение

В последние годы получены доказательства важной роли воспаления в возникновении атеросклероза и его клинических проявлений. Доказано, что развитие инфаркта миокарда (ИМ) влечет за собой активацию системной и локальной воспалительных реакций, острофазовых белков, в частности, компонентов системы комплемента, С-реактивного белка (СРБ), ороомукоида, калликреина, кининов. Установлено, что в процесс атерогенеза вовлекаются клетки эндотелия, гладкомышечные клетки, макрофаги, а также большое количество цитокинов и факторов роста, которые усиливают экспрессию адгезивных молекул, стимулируют прокоагулянтную активность эндотелия, нарушают метаболизм липидов, вызывая увеличение содержания окисленных липопротеидов низкой плотности [1]. Существует значительное количество факторов, определяющих активность воспалительной реакции при ИМ. В настоящее время активно обсуждается роль пола в реализации воспалительного ответа. Наряду с мнением, что женский пол ассоциируется с более выраженной воспалительной реакцией, существуют данные об отсутствии гендерных различий [2]. Известно, что прогноз после перенесенного ИМ у женщин хуже, чем у мужчин [3].

Целью настоящего исследования явилась оценка выраженности субклинического, неспецифического воспаления у женщин и мужчин с ИМ с подъемом сегмента ST (ИМ[↑]ST) у пациентов с различным годовым прогнозом.

Материал и методы

Представленное исследование проспективное, наблюдательное.

В течение 2008г в МУЗ “Кемеровский кардиологический диспансер” функционировал электронный регистр острого коронарного синдрома (ОКС) с подъемом сегмента ST.

Критериями включения в регистр были следующие: начало симптомов не более, чем за 24 ч до госпитализации, ангинозная боль ≥ 20 мин или ее эквиваленты, подъем сегмента ST ≥ 1 мм, по крайней мере, в 2 смежных отведениях электрокардиограммы или вновь возникшая полная блокада левой ножки пучка Гиса.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical

Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен локальным Этическим комитетом. До включения в исследование от всех участников было получено письменное информированное согласие.

Методом сплошной выборки в регистр были включены 223 пациента с ОКС — 56 (25,1%) женщин, 167 (74,9%) мужчин. Средний возраст мужчин составил 57,1 (51; 62) лет; женщин — 61,8 (57; 71) лет ($p=0,000$). Все женщины находились в постменопаузальном периоде. В первые 12 ч госпитализации пациентам выполнялась селективная коронароангиография (КАГ), INNOVA 3100, США. КАГ в госпитальном периоде была выполнена 50 (89,28%) женщинам и 152 (91,01%) мужчинам ($p=0,241$). Транслуминальная баллонная ангиопластика со стентированием симптом-связанной коронарной артерии выполнялась при гемодинамически значимом стенозе ($>65\%$). Среди пациентов с известными результатами КАГ чрескожное коронарное вмешательство проведено в целом 38 (76%) женщинам и 99 (65,13%) мужчинам ($p=0,371$).

У женщин достоверно чаще в анамнезе встречался сахарный диабет 2 типа: 19 (33,92%) — женщин, 12 (7,18%) — мужчин ($p=0,000$), а также артериальная гипертензия: 54 (96,42%) — женщины, 136 (81,43%) — мужчин ($p=0,031$). Однако по тяжести течения ИМ у женщин и мужчин не различался. В обеих группах с одинаковой частотой регистрировался передний ИМ — 13 (23,21%) женщин, 50 (29,94%) мужчин ($p=0,521$). Обе группы не отличались по степени выраженности острой сердечной недостаточности: средний балл по Killip у женщин составил 1,3, у мужчин — 1,15 ($p=0,362$). Фракции выброса левого желудочка также была одинаковой, и составила в среднем 52,2% у женщин и 48,5% у мужчин ($p=0,064$).

На 10-14 сут. госпитализации определены факторы воспаления: интерлейкины (ИЛ) — 1 α , 6, 8, 10, 12, СРБ, фактор некроза опухоли альфа (ФНО α), неоптерин. Выбор в настоящем исследовании сроков определения биологических маркеров определялся тем, что именно через 1 нед. после острого сосудистого события, сохраняющиеся высокие значения показателей воспаления способны прогнозировать дальнейшее течение атеросклероза [4]. Концентрацию оценивали иммуноферментным методом с помощью реактивов фирм BIOSOURCE (Бельгия) и BIOMERICA (Австрия). Концентрацию СРБ определяли иммуноферментным анализом с использованием тест-систем фирмы Biomerica (США). В методе использовались уникальные моноклональные антитела к определенной антигенной детерминанте молекулы СРБ. Средние значения маркёров воспаления у здоровых мужчин и женщин контрольной группы, сопоставимых по возрасту приведены в таблице 1.

При оценке уровня воспалительной реакции у мужчин и женщин каждая группа была рассмотрена в целом и в по-

Таблица 1

Сравнительные результаты анализов сыворотки крови на факторы воспаления у здоровых лиц, Ме (25%; 75%)

Показатели	Мужчины (n=8)	Женщины (n=8)	p
ФНО α , пг/мл	0,95 (0,71; 2,61)	2,42 (2,56; 7,41)	$>0,05$
ИЛ-10, пг/мл	0,32 (0,29; 0,36)	0,33 (0,26; 0,40)	$>0,05$
ИЛ-8, пг/мл	2,34 (2,03; 2,87)	2,14 (1,98; 2,39)	$>0,05$
ИЛ-6, пг/мл	0,99 (0,31; 1,67)	0,74 (0,27; 1,22)	$>0,05$
ИЛ-12, пг/мл	37,99 (30,53; 45,46)	54,73 (47,54; 61,92)	0,003*
ИЛ-1 α , пг/мл	0,21 (0,11; 0,42)	0,13 (0,07; 0,25)	$>0,05$
СРБ, мг/л	1,09 (0,29; 1,90)	2,73 (0,49; 5,95)	$>0,05$
Неоптерин, нмоль/л	11,1 (6,9; 12,4)	10,5 (6,7; 11,08)	$>0,05$

Примечание: * — $p<0,05$.

Таблица 2

Средние значения провоспалительных маркеров у женщин и мужчин с ИМ[†]ST на 10-14 сут. заболевания в зависимости от прогноза и возраста, Ме (25%; 75%)

Прогноз	Женщины, n=45			Мужчины, n=142			p
	Все (1)	<65, лет (2)	≥65, лет (3)	Все (4)	<65, лет (5)	≥65, лет (6)	
ИЛ-12							
Благоприятный, пг/мл	128,13 (92,1; 142)	111,7 (92,1; 142)	93,78 (67,11; 111,4)	88,70 (57,53; 108,5)	94,85 (62,38; 111)	93,78 (67,11; 111,4)	1-4=0,019*
Неблагоприятный, пг/мл	168,2 (125,1; 228,3)	159 (125; 228,3)	158,4 (116,5; 228,3)	114,12 (99; 164,3)	135,8 (111,2; 186,3)	102,9 (68,63; 135,7)	1-4=0,045*
p	0,065	0,301	0,077	0,040*	0,184	0,089	
ИЛ-10							
Благоприятный, пг/мл	1,47 (0,97; 1,04)	2,08 (1,18; 2,95)	1,41 (1,06; 2,24)	1,73 (1,06; 3)	1,77 (1,06; 2,71)	1,77 (1,13; 3)	>0,05
Неблагоприятный, пг/мл	2,18 (1,06; 3)	2,18 (1,14; 2,98)	1,74 (1,06; 2,48)	1,78 (1,12; 3,14)	1,77 (1,1; 3,03)	1,61 (1,1; 2,24)	>0,05
p	0,379	0,301	0,989	0,792	0,576	0,125	
ИЛ-8							
Благоприятный, пг/мл	2,53 (1,7; 5,31)	2,94 (1,7; 5,68)	2,88 (1,76; 5,57)	3,8 (1,65; 6,23)	3,42 (1,65; 5,92)	3,05 (1,54; 6,23)	>0,05
Неблагоприятный, пг/мл	3,5 (2,14; 6,04)	2,81 (1,71; 5,31)	3,43 (1,93; 6,04)	3,15 (1,47; 4,62)	3,05 (1,54; 6,23)	3,39 (1,56; 5,25)	>0,05
p	0,466	0,427	0,794	0,874	0,715	0,463	
ИЛ-6							
Благоприятный, пг/мл	3,18 (1,58; 5,34)	3,24 (1,43; 6,57)	3,18 (1,58; 5,34)	2,09 (0,34; 5,68)	2,09 (0,34; 5,75)	1,86 (0,23; 5,56)	>0,05
Неблагоприятный, пг/мл	2,28 (0,09; 14,64)	3,06 (1,31; 7,36)	3,18 (0,49; 8,12)	2,22 (0,16; 910)	2,15 (0,43; 5,68)	1,57 (0,08; 5,76)	>0,05
p	0,909	0,853	0,865	0,913	0,429	0,372	
ИЛ-1α							
Благоприятный, пг/мл	0,93 (0,75; 1,27)	0,92 (0,75; 1,31)	0,91 (0,70; 1,27)	1,06 (0,76; 1,43)	1,10 (0,78; 1,47)	1,06 (0,76; 1,45)	>0,05
Неблагоприятный, пг/мл	0,87 (0,57; 1,23)	0,90 (0,70; 1,23)	0,86 (0,70; 1,35)	1,39 (0,78; 1,80)	1,14 (0,77; 1,52)	1,19 (0,78; 1,56)	>0,05
p	0,311	0,696	0,254	0,166	0,103	0,535	
ФНОα							
Благоприятный, пг/мл	9,48 (6,27; 10,98)	9,61 (6,6; 13,85)	9,51 (6,96; 11,84)	9,42 (7,34; 11,20)	9,24 (7,19;11,26)	9,53 (7,36; 11,7)	>0,05
Неблагоприятный, пг/мл	11,84 (8,26; 15,63)	10,1 (6,96; 14,6)	9,66 (7,81; 14,9)	10,08 (6,93; 16,55)	9,58 (7,24; 11,84)	9,02 (7,08; 14,75)	>0,05
p	0,106	0,165	0,335	0,172	0,980	0,068	
неоптерин							
Благоприятный, нмоль/л	15,22 (7,6; 23,4) n=27	9,90 (6,41; 1,08) n=10	18,83 (9,41; 25,12) n=17	8,16 (6,53; 10,95) n=95	9,85 (6,94; 13,10) n=66	10,54 (6,51; 10,31) n=29	>0,05
Неблагоприятный, нмоль/л	13,56 (6,99; 15,01) n=24	7,631 (5,3; 8,80) n=10	25,0 (11,7; 31,6) n=14	11,24 (9,54; 23,54) n=47	17,72 (9,41; 21,20) n=23	20,43 (9,62; 27,31) n=24	2-3=0,019*
p	0,919	0,156	0,540	0,000*	0,008*	0,024*	

Примечание: * — $p < 0,05$, p_{2-3} — различия между женщинами в возрастных группах <65 лет и ≥65 лет, p_{1-4} — различия между женщинами и мужчинами без учета возраста.

следующем разделена в зависимости от возраста: <65 лет и ≥65 лет. Через год оценивались конечные точки — госпитализации по поводу повторного ИМ, нестабильной стенокардии (НС) или хронической СН, острого нарушения мозгового кровообращения, смерть. Также оценивалась комбинированная конечная точка (ККТ), которая представляла собой сумму всех неблагоприятных событий. Оценка конечных точек проводилась методом телефонного контакта.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью программы SPSS 10.0.5 for Windows фирмы SPSS Inc (США). Количественные признаки представлены в виде медианы с межквартильным интервалом. Две независимые группы по количественному признаку

сравнивались с помощью U-критерия Манна-Уитни или метода Колмогорова-Смирнова. Анализ различия частот в двух независимых группах проводили при помощи точного критерия Фишера с двусторонней доверительной вероятностью, критерия χ^2 с поправкой Йетса. Различия в сравниваемых группах считались достоверными при уровне статистической значимости ($p < 0,05$).

Результаты

ККТ оценивалась через 12 мес. у 51 женщины и 142 мужчин. При оценке ККТ установлено, что достоверно чаще сосудистые события возникали у женщин,

и составили 47% случаев, в то время как у мужчин только 33% ($p=0,001$). При распределении пациентов по возрастным группам оказалось, что в группе пациентов ≥ 65 лет количество сосудистых событий за год наблюдения у женщин и мужчин не различалось и составило 45% ($n=31$) и 45% ($n=53$), соответственно, ($p=0,755$). В то же время у пациентов в возрасте <65 лет сосудистые события возникали чаще у женщин, чем у мужчин: 50% ($n=20$) и 25,84% ($n=89$), соответственно, ($p=0,000$).

При оценке отдельных конечных точек отмечено, что женщины в возрасте <65 лет по сравнению с мужчинами в течение года после ОКС госпитализировались достоверно чаще по причине НС — 20% и 12%, соответственно, ($p=0,001$). Достоверные различия по другим конечным точкам у женщин и мужчин отсутствовали. Повторный ИМ у женщин развился в 18% случаев, у мужчин в 12% ($p=0,140$); повторные госпитализации, связанные с прогрессированием хронической СН, у женщин зарегистрированы в 4%, у мужчин в 3% ($p=0,932$). В течение 12 мес. после индексного события умерли по причине сердечно-сосудистых заболеваний 12% женщин и 8% мужчин ($p=0,194$). Острое нарушение мозгового кровообращения было зарегистрировано у 2% женщин.

В настоящем исследовании у женщин и мужчин не было получено достоверных различий уровня СРБ, оцененного на 10-14 сут. ИМ, как при благоприятном, так и при неблагоприятном прогнозах. Концентрация СРБ при благоприятном прогнозе составляла у женщин 11,63 (8,47; 20,70) мг/л, у мужчин — 11,70 (5,47; 19,30) мг/л ($p=0,409$); при неблагоприятном прогнозе — 15,41 (8,62; 19,90) мг/л и 15 (6,99; 17,60) мг/л, соответственно, ($p=0,742$). Проанализировав уровень СРБ у мужчин и женщин с благоприятным и неблагоприятным прогнозами, в зависимости от возраста, гендерные различия не выявлены. Тем не менее, неблагоприятный прогноз ассоциировался с более высокими значениями маркеров воспаления как у мужчин, так и женщин.

При изучении уровней ИЛ-12 у мужчин и женщин в зависимости от прогноза установлено, что у женщин этот показатель оказался выше как у пациентов с благоприятным, так и с неблагоприятным прогнозом (таблица 2): с благоприятным прогнозом в 1,4 раза ($p=0,019$), а в группе с неблагоприятным прогнозом — в 1,6 раз ($p=0,045$). У женщин с неблагоприятным прогнозом уровень ИЛ-12 оказался достоверно выше по сравнению с пациентками с благоприятным прогнозом ($p=0,055$).

Проанализировав уровень ИЛ-12 у мужчин и женщин с благоприятным и неблагоприятным прогнозами, в зависимости от возраста, гендерных различий выявлено не было. Достоверные различия среди других изучаемых маркеров воспаления — ИЛ-1 α , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО α , в зависимости от прогноза, возраста и пола отсутствовали (таблица 2).

При определении неоптерина у пациентов с разным годовым прогнозом, оказалось, что у мужчин с неблагоприятным прогнозом уровень неоптерина,

оцененный в госпитальном периоде был достоверно выше — 17,41 (9,52; 20,90) нмоль/л, по сравнению с мужчинами с благоприятным прогнозом — 10,80 (6,53; 10,91) нмоль/л ($p=0,000$). Подобных различий в группе обследованных женщин не выявлено.

При распределении пациентов по возрастным группам обнаружено, что у мужчин независимо от возраста при неблагоприятном прогнозе концентрация неоптерина на 10-14 сут. ИМ была достоверно выше. Таким образом, наиболее высокая концентрация изучаемого биомаркера была характерна для мужчин старшей возрастной группы и при неблагоприятном годовом прогнозе ($p=0,028$) (таблица 2).

У женщин вне зависимости от возраста достоверных отличий концентрации неоптерина у пациентов с различным годовым прогнозом выявлено не было. Однако среди женщин с неблагоприятным прогнозом уровень неоптерина был достоверно выше в старшей возрастной группе по сравнению с более молодыми женщинами ($p=0,019$) (таблица 2).

Обсуждение

Изменения липидного спектра и активация воспалительного процесса развиваются у женщин в среднем за 2-3 года до наступления менопаузы и, возможно сохраняют свою роль в прогрессировании ишемической болезни сердца (ИБС) [2]. В последние годы ведется поиск новых информативных биологических маркеров, оценка которых позволит, с одной стороны, уточнить механизмы прогрессирования атеросклероза, с другой, повысить эффективность прогнозирования течения заболевания.

Прогнозирование течения постинфарктного периода является важной задачей госпитального этапа ведения пациента и позволяет обосновать адекватные меры медикаментозной и немедикаментозной постгоспитальной реабилитации. Особенности женского организма определяют гендерные различия в характере течения и прогнозе ИБС [5].

Прогноз течения постинфарктного периода в настоящем исследовании оказался у женщин хуже, чем у мужчин: ККТ в течение одного года после ИМ у женщин развивалась в 1,5 раза чаще по сравнению с мужчинами как в целом, так и в возрасте <65 лет. Женщины в возрасте <65 лет достоверно чаще в течение года по сравнению с мужчинами госпитализировались по поводу НС. Полученные данные подтверждаются результатами работы [6], где исследователи доказали, что естественное течение постинфарктного периода у женщин протекает тяжелее, чем у мужчин.

В настоящее время известно >300 факторов риска развития и прогрессирования ИБС, включая как классические — курение, возраст и др., так и новые — гомоцистеинемию, гиперурикемию и др. Основу патогенеза ИМ $\uparrow$ ST представляет окклюзирующий тромбоз коронарной артерии как следствие нестабильности атеросклеротической бляшки. Существен-

ная роль в возникновении нестабильности бляшки в настоящее время отводится воспалению [7, 8]. Ряд исследований доказывает, что для женщин с ОКС без подъема сегмента ST, в отличие от мужчин уровень СРБ имеет большую диагностическую ценность, чем значения классических маркеров некроза — тропонинов, для оценки риска неблагоприятных исходов в течение первого года [3].

Вопреки данным многих исследований о клинической и прогностической ценности концентрации СРБ в плазме крови у пациентов с острыми [9] и хроническими формами ИБС, а также здоровых лиц [10], в представленном исследовании у пациентов с благоприятным и неблагоприятным прогнозами не выявлено различий в уровне данного показателя.

Исследования последующих лет продемонстрировали, что помимо СРБ воспалительную реакцию при атеросклерозе можно оценить по концентрации в крови ИЛ, хемокинов, молекул межклеточной адгезии. Использование этих маркеров, помимо СРБ, позволяет более информативно характеризовать различные стороны воспалительного процесса при атеросклерозе [11].

В настоящем исследовании изучена связь средних концентраций факторов воспаления с годовым прогнозом. При неблагоприятном и благоприятном прогнозах определены достоверно более высокие концентрации ИЛ-12 у женщин по сравнению с мужчинами. Уровень ИЛ-12 оказался в 1,4 раза выше у женщин с неблагоприятным, чем с благоприятным прогнозом. Данный факт доказывает, что активность воспалительной реакции, сохраняющейся после перенесенного ИМ, является не только маркером тяжести перенесенного ИМ, но и критерием неблагоприятного прогноза. Среди всех анализируемых показателей воспаления наибольшей диагностической ценностью в определении женщин с высоким риском выявления тяжелого коронарного и последующих осложнений обладает ИЛ-12.

Известно, что эстрогены влияют на уровень цитокинов, обеспечивая альтерацию их экспрессии на уровне

транскрипции и посттранскрипционного этапа; модуляцию экспрессии цитокиновых рецепторов; модификацию эффекта цитокинов на клетки-мишени. Макрофаги и лимфоциты имеют глюкокортикоидные рецепторы, с помощью которых [2] прогестерон оказывает влияние на иммунную систему. На тимоцитах выявлены андрогенные рецепторы, посредством которых андрогены влияют на иммунологические реакции. По-видимому, влияние эстрогенов и прогестерона на провоспалительные цитокины значительно превосходит подобное влияние андрогенов [1].

Участие неоптерина в прогрессировании атеросклероза находит подтверждение и в других источниках литературы. Было показано, что повышенный уровень неоптерина является предиктором кардиоваскулярных событий у пациентов с ИБС [12]. По данным ряда авторов [13], повышенный уровень неоптерина является маркером нестабильности атеросклеротической бляшки. В другом исследовании [14] отмечено, что высокая концентрация неоптерина является независимым предиктором смертности у пациентов даже с незначительными стенозами коронарных артерий. Высказано предположение [15], что неоптерин сам является стимулом для развития воспаления и формирования нестабильности атеросклеротической бляшки.

Заключение

Таким образом, прогноз течения постинфарктного периода у женщин хуже, чем у мужчин. ККТ в течение одного года после ИМ у женщин развивается в 1,5 раза чаще по сравнению с мужчинами, как в целом, так и в возрасте <65 лет. Женщины в возрасте <65 лет достоверно чаще в течение года по сравнению с мужчинами госпитализируются по поводу НС.

Неблагоприятный прогноз у женщин с ИМ↑ST ассоциируется с повышением на 10-14 сут. заболевания концентрации ИЛ-12, у мужчин — неоптерина.

Благодарности. Проект выполнялся с частичной финансовой поддержкой гранта РФФИ № 13-04-02162.

Литература

1. Mueck AO, Seeger H. Smoking, estradiol metabolism and hormone replacement therapy. *Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents* 2005; 3 (1): 45-54.
2. Leslee JS, Raffaele B. Women and Ischemic Heart Disease. *JACC* 2009; 54: 1561-75.
3. Spence JD, Pilote L. Importance of sex and gender in atherosclerosis and cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2015; 241(1): 205-7.
4. Roberts WL, Sedrick R, Moulton L, et al. Evaluation of four automated high-sensitive C-reactive protein methods; implications for clinical and epidemiological applications. *Clin Chem* 2000; 46: 461-8.
5. Raman SV, Sharkey-Toppens TS, Tran T, et al. Iron, inflammation and atherosclerosis risk in men vs. perimenopausal women. *Atherosclerosis* 2015; 241(1): 249-54.
6. Christopher BA, Timothy RW, Paul MR, et al. Multimarker approach predicts adverse cardiovascular events in women evaluated for suspected ischemia: results from the national heart, lung, and blood institute-sponsored women's ischemia syndrome evaluation. *Clin Cardiol* 2009; 32(5): 244-50.
7. Oliveira GH. Novel serologic markers of cardiovascular risk. *Current Atherosclerosis Reports* 2005; 7: 88-95.
8. Puz P, Lasek-Bal A, Ziada D, et al. Inflammatory markers in patients with internal carotid artery stenosis. *Arch Med Sci* 2013; 9(2): 254-60.
9. Tousoulis D, Antoniadis C, Stefanadis C. Assessing inflammatory status in cardiovascular disease. *Heart* 2007; 93: 1001-7.
10. Singh SK, Suresh MV, Voleti B, et al. The connection between C-reactive protein and atherosclerosis. *Ann Med* 2008; 40(2): 110-20.
11. Martins TB, Anderson JL, Muhlestein JB, et al. Risk factor analysis of plasma cytokines in patients with coronary artery disease by a multiplexed fluorescent immunoassay. *Am J Clin Pathol* 2006; 125: 906-13.
12. Fuchs D, Avanzas P, Arroyo-Espiguero R, et al. The role of neopterin in atherogenesis and cardiovascular risk assessment. *Curr Med Chem* 2009; 16: 4644-53.
13. Ray K, Morrow D, Sabatine AM, et al. Long-term prognostic value of neopterin. A novel marker of monocyte activation in patients with acute coronary syndrome. *Circulation* 2007; 115: 3071-8.
14. Avanzas P, Arroyo-Espiguero R, Cosin-Sales J, et al. Prognostic value of neopterin levels in treated patients with hypertension and chest pain but without obstructive coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2004; 93: 627-9.
15. Adachi T, Naruko T, Itoh A, et al. Neopterin is associated with plaque inflammation and destabilisation in human coronary atherosclerotic lesions. *Heart* 2007; 93: 1537-41.

Прогностическое значение определения уровня галектина-3 у пациентов с метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени

Драпкина О.М.^{1,2}, Деева Т.А.²

¹ФГБУ "Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины" Минздрава России. Москва, Россия; ²ГБОУ ВПО "Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова" Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Оценить уровень сывороточного маркера фиброза (галектина-3) у пациентов с метаболическим синдромом (МС) и неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП).

Материал и методы. В исследование включены 76 пациентов, 43 больных с МС, из них у 72,1% диагностирована НАЖБП; 33 больных без МС и НАЖБП (группа контроля), средний возраст 61±12 лет. Выполнено комплексное обследование, в т.ч. определение уровня галектина-3.

Результаты. Средний уровень галектина-3 в группе пациентов с МС оказался достоверно выше по сравнению с группой контроля ($p=0,006$). Гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) диагностированы достоверно чаще у пациентов группы МС ($p<0,05$). Средние значения концентрации галектина-3 статистически достоверно выше у пациентов с ХСН ($p<0,05$). Средняя объемная фракция фиброза в межжелудочковой перегородке достоверно выше в группе МС по сравнению с группой без МС ($p<0,001$). У пациентов из группы МС у 72,1% диагностирована НАЖБП. Выявлены положительные корреляционные связи между уровнем галектина-3, с одной стороны и ГЛЖ ($r=0,30$), ХСН ($r=0,35$), ишемической болезнью сердца ($r=0,34$), фракцией фиброза сердца ($r=0,24$), стеатозом печени ($r=0,43$) и поджелудочной железы ($r=0,24$), NAFLD fibrosis score ($r=0,30$), с другой стороны ($p<0,05$).

Заключение. В ходе работы выявлены взаимосвязи между уровнем галектина-3, с одной стороны, и состояниями, тесно ассоциированными с МС — ГЛЖ, ХСН, фракцией фиброза сердца, стеатозом печени и поджелудочной железы, с другой стороны. У всех пациентов с МС были достоверно выше показатели галектина-3, что можно рассматривать как свидетельство более выраженного фиброза сердца и печени у этих пациентов. Сывороточный маркер фиброза (галектина-3) может быть перспективной молекулой при оценке состояния пациента с МС и использоваться, как дополнительный критерий диагностики сердечно-сосудистых катастроф, и, возможно, патологии печени — НАЖБП.

Ключевые слова: галектин-3, фиброз, метаболический синдром, гипертрофия миокарда левого желудочка, хроническая сердечная недостаточность, неалкогольная жировая болезнь печени, стеатоз печени, стеатоз поджелудочной железы.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015; 14(5): 40–47
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-5-40-47>

Поступила 15/06-2015

Принята к публикации 31/08-2015

Prognostic significance of galectin-3 measurement in patients with metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease

Drapkina O. M.^{1,2}, Deeva T. A.²

¹ FSBI "State Scientific-Research Center of the Preventive Medicine" of the Healthcare Ministry, Moscow, Russia; ² SBEI HPE "First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov" of the Healthcare Ministry. Moscow, Russia

Aim. To assess the levels of serum fibrosis marker (galectin-3) in patients with metabolic syndrome (MS) and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)

Material and methods. Totally 76 patients included, 43 with MS, of those 72,1% had the NAFLD diagnosed; 33 patients without MS and NAFLD (controls), mean age 61±12 y. The complex investigation was done, incl. the levels of galectin-3 measurement.

Results. Mean level of galectin-3 in MS group was significantly higher than in controls ($p=0,006$). Left ventricle myocardium hypertrophy (LVH), chronic heart failure (CHF) were diagnosed significantly more frequently in MS group ($p<0,05$). Mean values of galectin-3 statistically more significantly higher were in CHF ($p<0,05$). Mean volumetric fibrosis fraction in interventricular septum was significantly higher in MS group than in non-MS ($p<0,001$). Of MS patients 72,1% had NAFLD. There were positive correlations of galectin-3 and the following: LVH ($r=0,30$), CHF ($r=0,35$), coronary heart disease ($r=0,34$), heart fibrosis fraction

($r=0,24$), liver steatosis ($r=0,43$) pancreas steatosis ($r=0,24$), NAFLD fibrosis score ($r=0,30$), — all $p<0,05$.

Conclusion. The study revealed correlations of the level of galectin-3 and the conditions closely associated with MS — LVH, CHF, fraction of heart fibrosis, liver and pancreas steatosis. In all MS patients the galectin-3 values were significantly higher that can be regarded as the witness of more prominent fibrosis of the heart and the liver. Serum fibrosis marker (galectin-3) might be promising molecule for assessment of the patient condition in MS and be used as an additional criteria for diagnostics of cardiovascular catastrophes and, probably, of liver pathology — NAFLD.

Key words: galectin-3, fibrosis, metabolic syndrome, left ventricle myocardium hypertrophy, chronic heart failure, non-alcoholic fatty liver disease, liver steatosis, pancreas steatosis.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2015; 14(5): 40–47
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-5-40-47>

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: deeva_ta@mail.ru ; drapkina@yandex.ru

[Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, ¹заместитель директора по научной и лечебной работе, ²профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, Деева Т.А. — соискатель кафедры].

АГ — артериальная гипертензия, ГЛЖ — гипертрофия миокарда левого желудочка, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, МС — метаболический синдром, НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени, НАСГ — неалкогольный стеатогепатит, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, УДХК — урсодезоксихолевая кислота, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография.

Высокая распространенность метаболического синдрома (МС) среди населения >30 лет, по данным различных авторов составляет от 10% до 35%, а также высокая смертность от его осложнений диктует необходимость тщательного мониторинга таких пациентов с обязательным комплексным обследованием и лечением. Ключевыми моментами в развитии МС служат воспаление, инсулинорезистентность и, как следствие, замещение нормальной ткани на соединительную с формированием фиброза.

Актуальность проблемы МС связана с повышенным риском развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). На фоне НАЖБП часто наблюдается нарушение липидного обмена и, как следствие, повышение риска возникновения атеросклероза и ССЗ. В настоящее время отсутствуют единые схемы лечения НАЖБП и нет точных терапевтических молекул для воздействия на разные факторы патогенеза НАЖБП. Однако в клинической практике хорошо зарекомендовали себя препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). На базе кафедры Университетской клинической больницы № 2 ПМГМУ им. И.М. Сеченова под руководством академика РАН В.Т. Ивашкина проведено исследование, целью которого являлась детализация клинической картины МС [1]. Интересно, что стеатоз печени выявлен у 100% пациентов с МС. Пациентам проводилась комплексная терапия, направленная на улучшение функции печени и уменьшение явлений неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) с использованием препарата УДХК (Урсосан, “ПРО.МЕД.ЦС Прага а. о.”, Чешская Республика). Препарат обладает плеiotропным действием, что выражается в наличии холеретического, цитопротективного, иммуномодулирующего, антиапоптотического, гипохолестеринемического и литолитического механизмов действия. У пациентов с МС функциональное состояние печени эффективно улучшает применение УДХК [1]. Необходимы дальнейшие исследования эффективности назначения различных биологических молекул, с целью оценки их влияния на развитие и течение НАЖБП, что может служить профилактикой фиброза печени и ССЗ.

Для диагностики и оценки степени фиброза в клинической практике можно использовать две большие группы методов исследования: инвазивные и неинвазивные. Все больший интерес представляют неинвазивные методы, а именно сывороточные маркеры фиброза, как достаточно динамические показатели для оценки степени тяжести, прогноза пациентов, дальнейшего наблюдения и коррекции терапии.

В настоящее время все больший интерес привлекают научные работы по использованию галектина-3, как возможного потенциального маркера фиброза различных органов, в т.ч. сердца и печени.

Галектины — группа лектиновых белков, связывающих β -галактозиды через консервативный элемент — домен, узнающий углеводы (CRD — carbohydrate recognition domain). Лигандами для галектинов могут быть белки внеклеточного матрикса, поверхностные гликопротеины клетки, бактериальный липополисахарид, рецепторы для факторов роста (эпидермальный фактор роста фибробластов, инсулиноподобный и тромбоцитарный факторы роста), специфические рецепторы иммунных клеток (например, Т-клеток, нейтрофилов, макрофагов).

Галектин-3 проявляет плеiotропные биологические функции, играя ключевую роль во многих физиологических и патологических процессах. Установлено, что галектин-3 может участвовать в пролиферации миофибробластов, фиброгенезе, ремоделировании сосудов и сердца [2, 3], в процессах фиброза в печени [4].

Особенности структуры и механизма действия галектина-3. Галектин-3 имеет уникальную структуру среди галектинов, представляет собой химерный белок (химерный-тип), имеющий с одной стороны домен, узнающий углеводы (CRD), с другой — дополнительный нелектиновый домен, который может быть вовлечен в процесс олигомеризации галектина-3.

Хотя галектины имеют особенности цитозольных белков, их можно найти не только внутри клетки, но и во внеклеточном пространстве. У галектина-3 выявлены противоположные эффекты на клетки в зависимости от его локализации: внутриклеточно он защищает клетки от апоптоза, внеклеточно может вызвать гибель клеток.

Большинство функций, описанных для галектина-3, скорее усиливают, чем уменьшают воспалительный процесс. Эти выводы подтверждаются тем, что повышенный уровень галектина-3 сопровождается различными воспалительными заболеваниями. В исследованиях отмечается повышение уровня галектина-3 у пациентов с ожирением и /или МС [5], а также у пациентов с преддиабетом и диабетом [6].

Сердечно-сосудистая система и галектин-3. Фиброз миокарда играет одну из ключевых ролей в патогенезе ССЗ, в особенности в развитии [7] хронической сердечной недостаточности (ХСН) остается актуальной проблемой современной медицины. В последнее время интерес к взаимосвязи НАЖБП и ХСН возрос. По данным литературы

у пациентов с НАЖБП выше степень гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ) [8], чаще наблюдается атеросклероз коронарных артерий [9], выше риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) [10]. Фиброз — процесс, протекающий по единым, нередко сходным механизмам, независимо от пораженного органа. Поэтому фиброз сердца и печени часто сочетаются [11]. Возможно, фиброз служит связующим патогенетическим звеном между ХСН и стеатозом/стеатогепатитом. С этой точки зрения привлекательна роль галектина-3.

Экспериментальные и клинические данные демонстрируют корреляцию между экспрессией галектина-3 и пролиферацией миофибробластов, фиброгенезом, репарацией тканей, воспалением и ремоделированием сосудов и сердца, а также тяжестью ХСН [2, 3]. Повышение уровня галектина-3 связано с высоким риском смерти при острой и ХСН [12]. Галектин-3 может использоваться как медиатор кардиального фиброза и ремоделирования сердца для оценки прогноза (декомпенсация и терапия ХСН не влияет на уровень галектина-3) [13]. С 2013г галектин-3 включен АНА (American Heart Association) как дополнительный маркер стратификации пациентов в группу высокого риска возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов — смерть, повторные госпитализации [14]. Таким образом, можно сделать вывод, что галектин-3 участвует в развитии ХСН и фиброза сердца.

Печень и галектин-3. Фиброз печени — это комплекс динамических нелинейных процессов, опосредованных воспалительными реакциями, активацией звездчатых клеток печени, гибелью гепатоцитов, с разрастанием соединительной ткани, что может наблюдаться при НАЖБП. НАЖБП служит печеночной формой манифестации МС. С учетом субклинического воспаления у пациентов с НАЖБП в ткани печени повышен риск развития фиброза.

Галектин-3 может участвовать в развитии и регуляции фиброза печени. Описана возможная активация миофибробластов и синтеза коллагена на экспериментальных моделях фиброза печени мутантных грызунов [6]. В этой работе была показана роль галектина-3 в регуляции и активации звездчатых клеток *in vitro* и *in vivo*. Было установлено, что при фиброзе печени независимо от этиологического фактора, экспрессия галектина-3 была минимальной в нормальной ткани печени и резко возрастала на стадии цирроза. Этот факт позволяет предположить, что галектин-3 участвует в регуляции фиброза в печени независимо от инициирующего агента или стадии заболевания [6].

В другом исследовании, у мышей, дефицитных по гену галектина-3, в биоптате печени наблюдали уменьшение признаков воспаления, повреждения гепатоцитов и фиброза, снижение синтеза и отложения жира в печени, уменьшение окислительного

стресса и инсулинорезистентности [15]. У этих экспериментальных животных реже развивался НАСГ [15]. Таким образом, можно сделать вывод, что галектин-3 участвует в развитии НАЖБП и фиброза печени.

Все эти данные, а также интерес к фиброзу в сердечно-сосудистой системе и печени у пациентов с МС послужили отправной точкой для настоящего исследования.

Материал и методы

Работа основана на анализе результатов наблюдения 76 больных, которые проходили обследование в отделении кардиологии клиники пропедевтики внутренних болезней ПМГМУ им. И. М. Сеченова. Из 76 пациентов, включенных в исследование, 43 больных были с МС, из них у 72,1% диагностирована НАЖБП; 33 больных без МС и НАЖБП, сопоставимых по возрасту и полу, которые были включены в группу сравнения.

Для включения пациентов в группу МС использовались основные критерии IDF (International Diabetes Federation, Международная федерация по сахарному диабету), 2005г (<http://www.idf.org/metabolic-syndrome>).

Все пациенты прошли комплексное обследование, включавшее сбор жалоб, изучение анамнеза, физикальное обследование, антропометрические измерения. У всех больных исследованы лабораторные анализы.

Диагноз НАЖБП установлен на основании исключения других возможных причин развития патологии печени. Проводилось определение спектра маркеров вируса гепатита В (HBsAg и HBeAg, anti-HBs и anti-HBe, anti-HBcorIgG и anti-HBcorIgM) и антител к вирусу гепатита С (anti-HCV). При необходимости исследовались маркеры аутоиммунных заболеваний — AMA, ANA, LKM-1, ASMA, уровень железа, ферритина. Тщательно проводилась оценка лекарственного, в т.ч. с учетом приема биологически активных добавок, фитопрепаратов за последние 6 мес., и алкогольного — не более 20 г/сут. для мужчин и 10 г/сут. для женщин, анамнезов, исключались стигмы и биохимические маркеры употребления алкоголя.

Основными критериями постановки диагноза НАЖБП, по данным ультразвукового исследования органов брюшной полости, были: увеличение размеров печени, повышение ее эхогенности, снижение звукопроводимости, ухудшение визуализации ветвей портальной и печеночных вен, эхогенность печени, превышающая эхогенность почек, относительно сниженная плотность печени по сравнению с селезенкой (liver-to spleen ratio < 1).

Оценка диастолической функции, гемодинамики проводилась с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ), доплеровской ЭхоКГ, тканевого доплеровского исследования (аппарат Acuson Sequoia 512 с использованием секторного датчика 3V2Cs). В ходе представленной работы проводили неинвазивную оценку фиброза миокарда. На аппарате Acuson "Cardiac Difficult" (серошкальные изображения, частота датчика 3,5 МГц) записывались ЭхоКГ изображения в формате jpeg и переносились для последующей оценки в компьютер, где они анализировались с помощью программного обеспечения Image J 1.4 (NIH, 2009).

Всем больным определяли уровни галектина-3 в сыворотке крови с помощью иммуноферментного анализа и наборов "Platinum ELISA" в межмолекулярной лаборатории ПМГМУ им. И. М. Сеченова.

УРСОСАН

урсодезоксихолевая кислота

Звезда гепатологии

**БОЛЬШАЯ ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА
БЕЗУПРЕЧНАЯ РЕПУТАЦИЯ**



- Оптимальный препарат для патогенетической терапии широкого спектра заболеваний печени и желчевыводящих путей с воздействием на максимальное число звеньев патогенеза
- Входит по МНН в 11 стандартов терапии заболеваний печени и ЖКТ
- Единственный препарат УДХК в России, представленный европейской компанией-производителем, аттестованной по GMP
- Гепатопротектор с доказанным гиполипидемическим эффектом (исследование РАКУРС)

Таблица 1

Сравнительная характеристика липидного спектра у пациентов двух групп (n=76)

Параметры	Основная группа (с МС)	Контрольная группа (без МС)	p
ОХС, ммоль/л	6,42±1,27	6,05±1,16	p=0,194
ТГ, ммоль/л	1,57±0,95	1,12±0,52	p=0,017
ЛОНП, ммоль/л	0,35±0,25	0,25±0,1	p=0,042
ЛНП, ммоль/л	4,6±1,16	3,6±1,02	p<0,001
ЛВП, ммоль/л	1,09±0,24	1,47±0,28	p<0,001
КА	4,96±1,16	3,35±1,06	p<0,001

Примечание: ОХС — общий холестерин, ТГ — триглицериды, ЛОНП — липопротеиды очень низкой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, КА — коэффициент атерогенности.

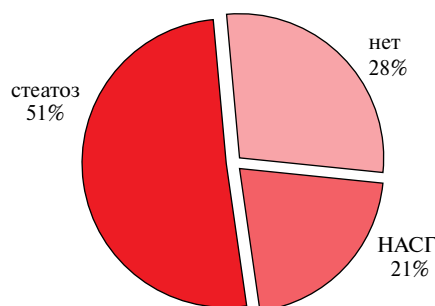


Рис. 1 Частота НАЖБП (стеатоза печени и НАСГ) в группе пациентов с МС.

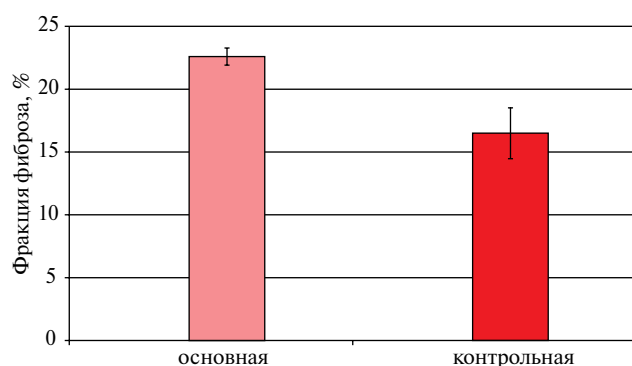


Рис. 2 Средняя величина фракции фиброза МЖП в основной и контрольной группах с 95% доверительным интервалом (ДИ) (p<0,001).

Результаты

Проведен анализ результатов антропометрических, клинических и лабораторных методов исследования. У пациентов с МС достоверно чаще встречалась различная степень ожирения, с преимущественным абдоминальным (висцеральным) распределением жировой ткани (p<0,05). Длительность и степень артериальной гипертензии (АГ), а также распространенность некоторых ССЗ — ИБС, класс ХСН по NYHA (New York Heart Association), инфаркт миокарда в анамнезе, чаще наблюдались у пациентов с МС по сравнению с группой контроля (p<0,05). В двух группах выявлена дислипидемия (p>0,05). При оценке липидного спектра, у пациентов с МС гиперхолестеринемия и дислипидемия была обусловлена более неблагоприятными качественными изменениями

состава липопротеидов, а именно: гипертриглицеридемией, увеличением количества атерогенных липопротеидов низкой плотности, концентрации липопротеидов очень низкой плотности, снижением уровня липопротеидов высокой плотности по сравнению с контрольной группой (p<0,05) (таблица 1). Данные изменения служат предикторами развития сердечно-сосудистых катастроф.

Нарушение углеводного обмена (сахарный диабет 2 типа и нарушение толерантности к глюкозе) диагностировано только в группе МС в 53,5% случаев (p<0,001).

Ультразвуковые критерии стеатоза печени выявлены у 72,1% пациентов только из группы МС (p<0,001). Наиболее частым и нередко единственным лабораторным признаком НАСГ было повышение активности сывороточных трансаминаз >40 ЕД/л. Таким образом, НАСГ выявлен у 20,9% пациентов из группы МС (рисунок 1). У 34,9% пациентов из группы МС диагностирован стеатоз поджелудочной железы и не выявлен в группе без МС (p<0,001).

При сравнении двух групп по результатам ЭхоКГ получены следующие результаты: ГЛЖ, увеличение размеров сердца, увеличение межжелудочковой перегородки (МЖП), сужение диаметра корня аорты, а также признаки ее атеросклероза, увеличение толщины эпикардального жира и снижение фракции выброса левого желудочка (ЛЖ) достоверно чаще встречалось в группе МС по сравнению с группой контроля (p<0,05).

ГЛЖ выявлена в 74,4% случаев у пациентов с МС vs 30,4% у пациентов без МС (p<0,001). Проведена оценка ЭхоКГ индекса диастолической функции ЛЖ — Е/А. Выявлены достоверные отличия в частоте диастолической дисфункции в группе пациентов с МС — 88,4% vs 45,5% — в группе без МС (p<0,001). Таким образом, нарушение расслабления ЛЖ и затруднение оттока крови из левого предсердия достоверно чаще встречались у пациентов с МС.

Результаты работы показали, что средняя объемная фракция фиброза в МЖП достоверно различалась в исследуемых группах — 22,6±4,45% в группе с МС vs 16,5±3,95% в контрольной группе, без МС (p<0,001) (рисунок 2).

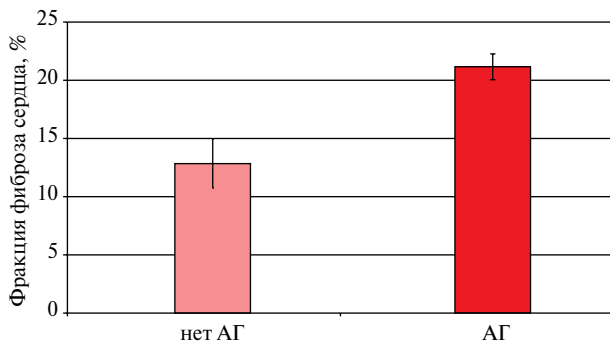


Рис. 3 Фракция фиброза сердца при наличии или отсутствии АГ с 95% ДИ ($p < 0,001$).

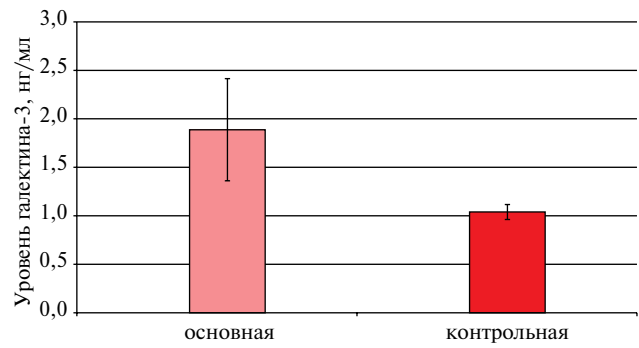


Рис. 4 Средний уровень галектина-3 в основной и контрольной группах с 95% ДИ ($p = 0,006$).

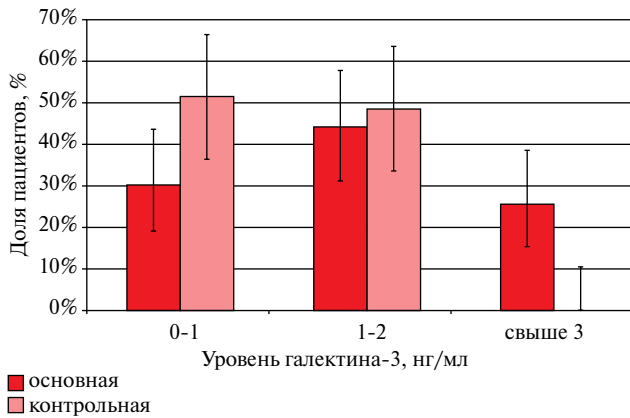


Рис. 5 Распределение уровня галектина-3 по двум группам: с МС (основная) и без МС (контрольная).

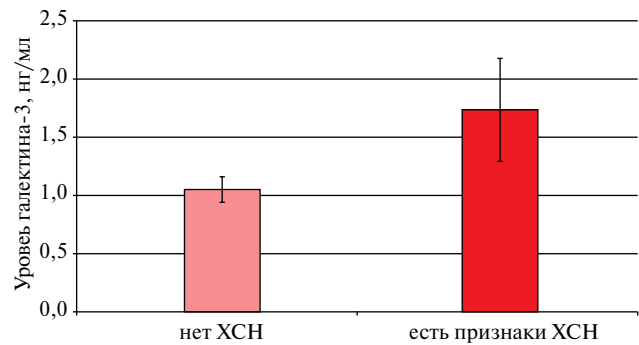


Рис. 6 Уровень галектина-3 в зависимости от наличия или отсутствия признаков ХСН с 95% ДИ ($p = 0,006$).

Наличие более выраженного фиброза миокарда МЖП у пациентов с МС, возможно, связано с более длительным анамнезом по АГ, а также свою отягчающую роль, вероятно, вносит комплекс метаболических нарушений при МС. У пациентов с АГ средние значения фракция фиброза МЖП составили $21,16 \pm 4,45\%$, у пациентов без АГ — $12,84 \pm 3,14\%$ (рисунок 3).

Средний уровень галектина-3 в группе пациентов с МС оказался достоверно выше и составил $1,89 \pm 1,71$ нг/мл, по сравнению с группой без МС — $1,03 \pm 0,22$ нг/мл ($p = 0,006$) (рисунок 4). На рисунке 5 представлено распределение уровня галектина-3 по двум группам. В группе контроля максимальное значение уровня галектина-3 составило 1,5 нг/мл, в то время как в группе пациентов с МС у 27% пациентов значение галектина-3 превышало 3 нг/мл (максимальные значения составили 8,5 нг/мл).

ХСН диагностирована у 81,4% пациентов из группы с МС и у 51,5% в группе без МС ($p = 0,006$). Средние значения концентрации галектина-3 статистически достоверно отличались в двух группах — $1,73 \pm 1,59$ нг/мл в группе с ХСН; $1,05 \pm 0,26$ нг/мл без признаков ХСН ($p = 0,040$) (рисунок 6).

Выявлены положительные корреляционные связи между уровнем галектина-3 и:

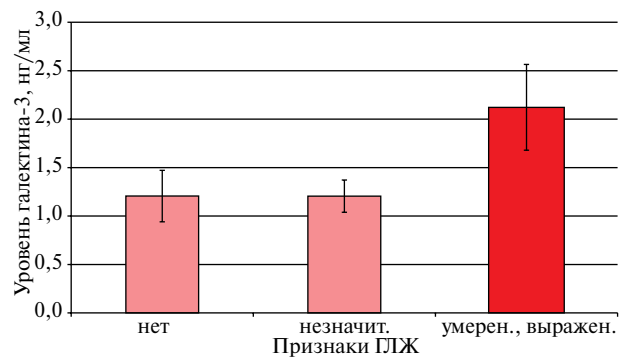


Рис. 7 Уровень галектина-3 в зависимости от степени ГЛЖ с 95% ДИ (между незначительной или отсутствием и выраженной ГЛЖ достоверные различия ($p = 0,004$)).

— ГЛЖ ($r = 0,30$, $p = 0,018$). Рисунок 7 демонстрирует, что при выраженной ГЛЖ наблюдаются достоверно более высокие значения уровня галектина-3. У пациентов с отсутствием ГЛЖ или при ее незначительной степени выраженности средние значения галектина-3 составили $1,2 \pm 0,64$ нг/мл, при выраженной ГЛЖ — $2,1 \pm 2,02$ нг/мл ($r = 0,323$, $p = 0,004$).

— функциональным классом (ФК) ИБС ($r = 0,34$, $p = 0,012$) (рисунок 8).

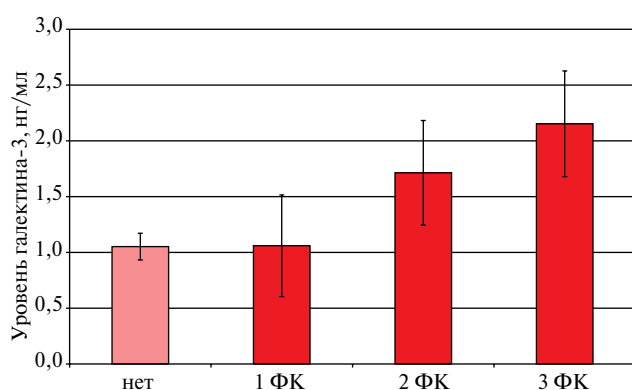


Рис. 8 Распределение уровня галектина-3 в зависимости от ФК ИБС, 95% ДИ ($p=0,040$).

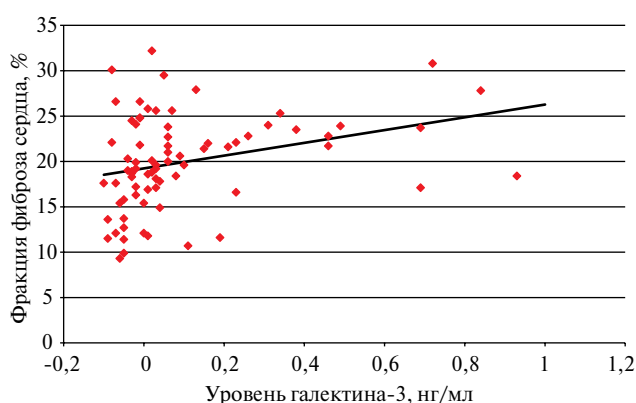


Рис. 9 Распределение величины фракции фиброза сердца и $\log_{10}$ галектина-3 ($r=0,24$, $p=0,011$).

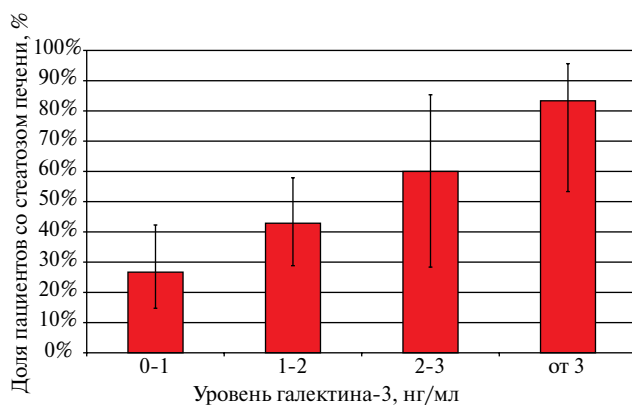


Рис. 10 Частота стеатоза печени в зависимости от уровня галектина-3 с 95% ДИ.

— фракцией фиброза сердца в МЖП ($r=0,24$, $p=0,011$). В связи с сильной некомпактностью распределение уровня галектина-3 при исследовании корреляционных связей с ним перешли от исходных значений галектина-3 к их десятичным логарифмам ($\log_{10}$). Отмечается прямая кор-

реляционная связь фракции фиброза сердца в МЖП с уровнем галектина-3. Таким образом, при увеличении концентрации галектина-3 наблюдается тенденция к увеличению фракции фиброза сердца (рисунок 9).

— стеатозом печени ($r=0,43$, $p=0,002$) и поджелудочной железы ($r=0,240$, $p=0,037$). С увеличением концентрации галектина-3 увеличивается доля пациентов со стеатозом печени. При уровне галектина-3 > 3 нг/мл у $>80\%$ пациентов с МС наблюдался стеатоз печени (рисунок 10).

Выявлена связь между уровнем галектина-3 и NAFLD fibrosis score (Nonalcoholic fatty liver disease — шкала оценки фиброза при НАЖБП) ($r=0,229$, $p=0,05$). NAFLD fibrosis score рассчитывалась на основании опубликованной формулы (<http://naflds-core.com>). Кроме того, выявлена связь между уровнем галектина-3 и признаками атеросклероза аорты ($r=0,280$, $p=0,061$), и приемом статинов ($r=0,229$, $p=0,057$), которая была близка к статистической достоверности.

Таким образом, обнаружены связи между уровнем галектина-3 в сыворотке крови и клиническими маркерами фиброза сердца — ГЛЖ, ХСН, ИБС, фракцией фиброза МЖП сердца, и печени — стеатозом печени по ультразвуковым критериям НАЖБП, а также NAFLD fibrosis score.

Заключение

МС — системное заболевание, в развитии которого основную роль играет воспаление и фиброз, и эти патологические процессы затрагивают многие органы и ткани. В настоящее время существует ряд работ, посвященных влиянию галектина-3 на развитие и прогрессирование фиброза различных органов.

В представленной работе выявлены взаимосвязи между уровнем галектина-3 с одной стороны, и патологией сердечно-сосудистой системы: ГЛЖ, ХСН, ИБС, а также патологией печени (стеатозом печени, шкалой оценки степени фиброза при НАЖБП — NAFLD fibrosis score, и стеатозом поджелудочной железы у пациентов с МС, с другой стороны.

У всех пациентов из группы МС были достоверно выше показатели галектина-3, что можно расценивать как свидетельство более выраженного фиброза сердца и печени у этих пациентов.

Сывороточный маркер фиброза (галектина-3) может быть перспективной молекулой для оценки прогноза и эффективности терапии у пациентов с МС.

Литература

1. Korneeva ON, Drapkina OM. Ursodeoxycholic acid and statins in the treatment of metabolic syndrome. Russian Medical News 2007; 3: 26-31. Russian (Корнеева О.Н., Драпкина О.М. Урсодезоксихолевая кислота и статины при лечении метаболического синдрома. Рос мед вести 2007; 3: 26-31).
2. Dumic J, Dabelic S, Flo gel M. Galectin-3: an open-ended story. Biochim Biophys Acta 2006; 1760: 616-35.
3. Liu F, Patterson RJ, Wang JL. Intracellular function of galectins. BBA General Subjects 2002; 1572 (2-3): 263-73.
4. Henderson NC, Mackinnon AC, Farnworth SL, et al. Galectin-3 regulates myofibroblast activation and hepatic fibrosis. Proc Natl Acad Sci U S A 2006; 103 (13): 5060-5.
5. Ionin VA, Listopad OV, Nifontov SE, et al. The galectin-3 in patients with metabolic syndrome and atrial fibrillation. Arterial hypertension 2014; 5: 101-8. Russian (Ионин В.А., Листопад О.В., Нифонтов С.Е. и др. Галектин-3 у пациентов с метаболическим синдромом и фибрилляцией предсердий. Артериальная гипертензия 2014; 5: 101-8).
6. Yilmaz H, Cakmak M, Inan O, et al. Increased levels of galectin-3 were associated with prediabetes and diabetes: new risk factor? J Endocrinol Invest 2014; DOI: 10.1007/s40618-014-0222-2.
7. Drapkina OM, Drapkina YS. Fibrosis and activity of the renin-angiotensin-aldosterone system. Realities and prospects. Arterial hypertension 2012; 18(5): 1-10. Russian (Драпкина О.М., Драпкина Ю.С. Фиброз и активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Реалии и перспективы. Артериальная гипертензия 2012; 18(5): 1-10).
8. Fallo F, Dalla Pozza A, Sonino N, et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with left ventricular diastolic dysfunction in essential hypertension. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2009; 19(9): 646-53.
9. Mawatari S, Uto H, Tsubouchi H. Chronic liver disease and arteriosclerosis. Nippon Rinsho. 2011; 69(1): 153-7.
10. Assy N, Djibre A, Farah R, et al. Presence of coronary plaques in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Radiology 2010; 254: 393-400.
11. Drapkina OM, Deeva TA. Statins and fibrosis. Is there a connection? Directory of outpatient physician 2011; 15-8. Russian (Драпкина О.М., Деева Т.А. Статины и фиброз. Есть ли связь? Справочник поликлинического врача 2011; 15-8).
12. Drapkina OM, Dubolazova YV. Application of biological markers in the diagnosis of diastolic heart failure. J Cardiac failure 2011; 12(6): 364-72. Russian (Драпкина О.М., Дуболазова Ю.В. Применение биологических маркеров в диагностике диастолической сердечной недостаточности. Ж Сердечная недостаточность 2011; 12 (6): 364-72).
13. Drapkina OM, Dubolazova YV. Features of the pulse wave in patients with arterial hypertension and heart failure with preserved ejection fraction. Russian Medical News 2012; XVII(4): 20-31. Russian (Драпкина О.М., Дуболазова Ю.В. Характеристики пульсовой волны у пациентов с артериальной гипертензией и сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса. Российские Медицинские Вести 2012; XVII(4): 20-31).
14. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. JACC 2013; 62(16): 147-239.
15. Iacobini C, Menini S, Ricci C, et al. Galectin-3 ablation protects mice from diet-induced NASH: A major scavenging role for galectin-3 in liver. J Hepatology 2011; 54: 975-83.

ВНИМАНИЮ АВТОРОВ!

Внесены изменения в “Правила для авторов”.

Об использовании сокращений в научных статьях, подаваемых в редакцию журнала “Кардиоваскулярная терапия и профилактика”

1. При составлении списка сокращений к статье, включая текст, таблицы и рисунки, вносятся только те, которые используются автором 3 и более раз.
2. Первое упоминание сокращения всегда сопровождается полным написанием сокращаемого понятия, а сокращение указывается в скобках. Например: артериальное давление (АД); частота сердечных сокращений (ЧСС).
3. Для обозначения сокращения чаще используются заглавные буквы.
4. Если сокращения используются только в таблицах и рисунках, а в тексте не используются, их не следует включать в список сокращений, но необходимо дать расшифровку в примечании к таблице или рисунку.
5. К резюме статьи, как к отдельному документу, применимы те же правила, что и к статье (сокращения вносятся при их использовании 3 и более раз).

Новые оральные антикоагулянты: можно ли результаты международных контролируемых исследований с этими препаратами переносить на российских больных?

Марцевич С. Ю., Навасардян А. Р., Захарова Н. А., Лукьянов М. М.

ФГБУ “Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины” Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Сравнить насколько больные с фибрилляцией предсердий (ФП), включенные в три крупные, рандомизированные, клинические исследования (РКИ), в которых изучались новые оральные антикоагулянты (НОАК), соответствуют российским больным с ФП.

Материал и методы. Были выявлены опубликованные результаты российских регистров, в которых приводилась клинико-анамнестическая характеристика пациентов со всеми формами ФП. Поиск проводился с помощью оглавления журналов и справочника Российских эпидемиологических исследований в кардиологии. Были отобраны 6 работ, соответствующие требованиям современного регистра.

Результаты. Больные, включенные в РКИ, различаются между собой по тяжести заболевания. Пациенты в исследованиях RELY-AF и ARISTOTLE были довольно схожи, однако исследование ROCKET-AF явно выделялось тяжестью заболеваний включенных в него пациентов. Из 6 отобранных российских регистров, были два амбулаторных регистра (РЕКВАЗА-Рязань и РЕКВАЗА-Ярославль), два регистра специализированных отделений (ПРОФИЛЬ и регистр на базе ПМГМУ), а также регистры острого инфаркта миокарда (ЛИС-1) и мозгового инсульта (ЛИС-2). Больные с наиболее тяжелым течением заболевания были включены в амбулаторные реги-

стры РЕКВАЗА-Рязань и РЕКВАЗА-Ярославль. Эти пациенты, больше всего похожи на больных, включенных в исследование ROCKET-AF. Хотя по ряду показателей, отражающих тяжесть течения болезни, превосходят пациентов, включенных в исследование ROCKET-AF. Больные, включенные в регистр ПМГМУ и ПРОФИЛЬ, более соответствуют больным, включенным в исследование RELY-AF и ARISTOTLE.

Заключение. В настоящее время в РФ отсутствуют крупные регистры ФП. В целом, российский “портрет” больного с ФП характеризуется более тяжелым течением болезни, чем больные, включенные в РКИ: ROCKET-AF, RELY-AF и ARISTOTLE, что диктует необходимость осторожного перенесения данных трех вышеуказанных РКИ на российскую популяцию больных с ФП.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, регистр, новые оральные антикоагулянты, клинико-анамнестическая характеристика.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015; 14(5): 48–52
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-5-48-52>

Поступила 20/08-2015

Принята к публикации 03/09-2015

New oral anticoagulants: is that plausible to implement the data from international trials to Russian population?

Martsevich S. Yu., Navasardian A. R., Zakharova N. A., Lukianov M. M.

FSBI “State Scientific-Research Center of the Preventive Medicine” of the Healthcare Ministry. Moscow, Russia

Aim. To compare, in what extent are the patients with atrial fibrillation (AF), included into three large randomized clinical trials (RCT) of the new oral anticoagulants (NOAC), comparable with Russian patients with AF.

Material and methods. We revealed the results of the published Russian registries showing clinical and anamnestic data on the patients with all types of AF. The research done with the contents of journals and the list of Russian epidemiological studies in cardiology. Totally 6 papers selected that match with the requirements of contemporary registry.

Results. Patients included into RCT, differ by the severity of the disease. In RELY-AF and ARISTOTLE study patients were quite similar, however ROCKET-AF was significantly different by the severity of included patients diseases. Of 6 selected Russian registries, two were outpatients (RECVAZA-Ryazan and RECVAZA-Yaroslavl), two registries of specialized units (PROFIL and the registry based on the FMSVU), and acute myocardial infarction (LIS-1) and stroke (LIS-2) registries. These patients

are the most similar with those included into ROCKET-AF. However, by the range of parameters that characterize the severity of pathology, they even worse comparing to those with ROCKET-AF. The patients included into FMSU registry and PROFIL are more relevant to those included into RELY-AF and ARISTOTLE.

Conclusion. Currently there are no large registries of AF in Russian Federation. In general, the Russian “portrait” of AF-patient has worse course of the disease, which those included to RCT: ROCKET-AF, RELY-AF and ARISTOTLE, that makes it very important to implement the data obtained in these three large-scale RCT in Russian population with care.

Key words: atrial fibrillation, registry, new oral anticoagulants, clinical anamnestic characteristics.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2015; 14(5): 48–52
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-5-48-52>

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: 8 (926) 558-38-81

e-mail: bk_nar@mail.ru

[Марцевич С. Ю. — д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии, Навасардян А. Р.* — аспирант отдела, Захарова Н. А. — ординатор 2-го года обучения, Лукьянов М. М. — к.м.н., в.н.с. отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики].

НОАК — новые оральные антикоагулянты, РКИ — рандомизированные клинические исследования, СН — сердечная недостаточность, ТЭО — тромбозомболические осложнения, ФП — фибрилляция предсердий, ГНИЦПМ — Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины, ЛИС-1 — Люберецкое исследование смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда, ЛИС-2 — Люберецкое исследование смертности больных, перенесших мозговой инсульт, ПМГМУ — Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова, ПРОФИЛЬ — регистр амбулаторных пациентов отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦПМ, РЕКВАЗА — амбулаторно-поликлинический РЕгистр КардиоВаскулярных Заболеваний, ARISTOTLE — Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation, CHA₂DS₂-Vasc — C—Congestive heart failure/LV dysfunction, H — Hypertension, A — Age ≥75, D — Diabetes mellitus, S — Stroke/TIA/TE, V — Vascular disease (prior myocardial infarction, peripheral artery disease, or aortic plaque), A — Age 65–74 y., S — Sex category (female gender) — шкала оценки риска тромбозомболических осложнений, CHADS₂ — C — Congestive heart failure, H — Hypertension, A — Age 75 y., D — Diabetes, S — prior Stroke/transient ischemic attack, RE-LY — Randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy, warfarin, compared with dabigatran, ROCKET-AF — Rivaroxaban-once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation.

Появление на фармацевтическом рынке новых оральных антикоагулянтов (НОАК), используемых для профилактики тромбозомболических осложнений (ТЭО) у больных с фибрилляцией предсердий (ФП), стало значительным событием в клинической медицине. Основные принципы назначения этих препаратов, изложенные в современных клинических рекомендациях, базируются исключительно на результатах крупных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), в каждом из которых конкретный НОАК сравнивался с варфарином [1–3].

С позиций доказательной медицины результаты каждого конкретного РКИ применимы исключительно к тем больным, которые участвовали в этих исследованиях [4]. Известно и то, что в РКИ обычно включают “рафинированных” больных, отвечающих достаточно строгим критериям включения, в связи с чем у клиницистов возникает понятный вопрос, насколько “портрет” больного в РКИ, соответствует “портрету” реального больного с такой же патологией, с которым постоянно приходится сталкиваться на практике, и, соответственно, насколько выводы, сделанные по результатам РКИ, могут быть перенесены на всю категорию таких больных.

Для ответа на вопрос, насколько типичны больные, включенные в те или иные РКИ, для всей популяции таких больных, очевидно, лучше всего воспользоваться данными соответствующих медицинских регистров, которые, как известно, позволяют получить достаточно полную характеристику больного с конкретной патологией, в частности, больного с ФП.

Целью работы было сравнить, насколько больные с ФП, включенные в три крупных РКИ по изучению НОАК — RELY-AF (Randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy, warfarin, compared with dabigatran), ROCKET-AF (Rivaroxaban-once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation), ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation), соответствуют российским больным с ФП, и, соответственно, существует ли полная уверенность в том, что результаты, полученные при применении НОАК в этих трех РКИ, будут воспроизводиться у больных с ФП в России.

Материал и методы

Для решения поставленной задачи сделана попытка использовать основные российские регистры, в которых можно получить информацию о клинической характеристике больных с ФП.

Критерии включения российских исследований, изучающих ФП, в представленную работу были:

- исследование должно отвечать основным требованиям организации регистров [5];

- должно включать больных со всеми формами ФП (т.к. НОАК показаны всем пациентам с ФП неклапанной этиологии);

- исследование должно быть опубликовано в рецензируемых журналах, включенных в перечень Высшей аттестационной комиссии;

- в опубликованных данных должна быть подробно изложена клиничко-анамнестическая характеристика включенных пациентов (таблица 1).

Поскольку большинство российских журналов не входят в международные поисковые системы, а собственной полноценной поисковой системы в РФ, к сожалению, нет, авторы были вынуждены пользоваться оглавлением медицинских журналов и справочником российских клинических и эпидемиологических исследований в кардиологии, изданными Всероссийским научным обществом кардиологов (Российским кардиологическим обществом) [6].

В результате поиска были отобраны 6 работ (регистров), соответствовавших заданным критериям включения (таблица 1). Вместе с тем, ряд работ не были включены в настоящее исследование. Это связано с тем, что в части исследований либо отсутствует клиничко-анамнестическая характеристика пациентов, оценивающая частоту назначения оральных антикоагулянтов [7, 8], либо клиничко-анамнестическая характеристика представлена только по отдельным формам ФП [9, 10]. По данным ретроспективного одномоментного описательного исследования, проводимого на базе кардиологического отделения многопрофильного стационара г. Волгограда, подробно описана клиничко-анамнестическая характеристика только пациентов с постоянной формой ФП. Учитывая отсутствие пациентов с другими формами ФП, данное исследование также не было включено в настоящий анализ.

В настоящее время РФ участвует в ряде крупных, международных регистров ФП [11–14]. Однако в публикациях по данным исследованиям невозможно вычлениить результаты, касающиеся России.

Таким образом, в анализ были включены два регистра ФП, а также более крупные регистры других заболеваний, в которых была возможность вычлениить пациентов с ФП и оценить их клиничко-анамнестическую характеристику [15–20].

В связи с разнородностью представленных данных в изучаемых работах статистическая обработка и количе-

Таблица 1

Сравнение клинико-анамнестических характеристик пациентов с ФП по данным РКИ и некоторых российских регистров

Включенные в РКИ		Включенные в российские регистры											
	RE-LY — AF (дабигатран vs варфарин) [18]				ROCKET-AF (ривароксабан vs варфарин) [23]				ARISTOTLE (апиксабан vs варфарин) [19]				ПРО- ФИЛЬ***** [11, 12]
ФП (%)	100				100				100				14,7
Изучаемый препарат:	Д 110 мг	Д 150 мг	В.	Р.	В.	А.	В.	-	-	-	-	-	-
Количество больных (n)	6015	6076	6022	7131	7133	9120	9081	88	264	530	215	677	111
Возраст (лет)	71±9	72±9	72±9	73 (65; 78)	73 (65; 78)	70 (63; 76)	70 (63; 76)	н.д.	75±8	72±10	74±11	68±12	69 (66; 76)
Возраст ≥75 лет (%)	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	31	31	н.д.	49	40	н.д.	н.д.	27
Женский пол (%)	36	37	37	40	40	36	35	50	71	67	63	71	44
МИ/ТИА (%)	20	20	20	н.д.	н.д.	25	25	16	100	15	25	15	14
СД -2 (%)	23	23	23	40	40	25	25	22	21	21	17	19	21
ПИКС (%)	17	17	16	17	18	15	14	34	н.д.	20	20	15	20
АГ (%)	79	79	79	90	91	87	88	86	92	98	97	87	78
ХСН (%)	32	32	32	63	62	36	35	32	48	97	92	8	41
Пароксизмальная (%)	32	33	34	18	18	15	16	н.д.	20	25	30 [†]	н.д.	62
Персистирующая (%)	32	31	32	81	81	85	84	н.д.	н.д.	26	4	н.д.	
Постоянная (%)	35	36	34	не включались				н.д.	80	43 ^{††}	66	н.д.	38
CHADS ₂ (баллы)	2,1±1,1	2,2±1,2	2,1±1,1	3,5±0,9	3,5±1,0	2,1±1,1	2,1±1,1	н.д.	н.д.	3,2±1,0	н.д.	н.д.	2 (1; 2)
CHA ₂ DS ₂ -VASc (баллы)	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	4,6±1,6	н.д.	3,9	4 (3; 5)
Возможность проспективного наблюдения	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	не указано	+

Примечание: * — регистр острого инфаркта миокарда, ** — регистр мозгового инсульта, *** — амбулаторный регистр больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (Рязань) и с ФП (Ярославль), **** — стационарный регистр ФП ПМГМУ, ***** — амбулаторный регистр отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦПМ, [†] — пароксизмальная и впервые выявленная форма ФП, ^{††} — в 6% случаев форма ФП не была указана.

СД-2 — сахарный диабет 2 типа, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, АГ — артериальная гипертензия, ХСН — хроническая СН, МИ — мозговой инсульт, ТИА — транзиторная ишемическая атака, н.д. — нет данных.

ственное сравнение их между собой не проводились, результаты оценивались лишь качественно.

Результаты и обсуждение

Основные результаты проведенного анализа отражены в таблице 1. Первое, на что следует обратить внимание — больные, включенные в 3 приведенных выше РКИ, достаточно существенно различаются, прежде всего по тяжести заболевания. Если характеристики больных в исследованиях RE-LY-AF и ARISTOTLE довольно близки, то больные, включенные в исследование ROCKET-AF, явно отличаются более тяжелым течением болезни. Об этом свидетельствует более высокий риск ТЭО, оцененный по шкале CHADS₂ (С — Congestive heart failure,

H — Hypertension, A — Age 75 y, D — Diabetes, S — prior Stroke/transient ischemic attack), существенно более высокая частота сердечной недостаточности (СН). Необходимо отметить также, что в исследовании ROCKET-AF практически не включали больных с постоянной формой ФП, в исследовании RE-LY-AF их было ~35%, а в исследовании ARISTOTLE больные с постоянной и персистирующей формами ФП были объединены в одну подгруппу.

При анализе российских регистров в первую очередь надо отметить методические особенности их проведения и формы представления. В настоящее время только 2 из них были обращены на больных с ФП. При этом в регистре ФП ПМГМУ (Пер-

вого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова) отсутствуют данные о частоте различных форм ФП [19]. В этом регистре обращает внимание, что при очень высоком риске ТЭО ($\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}=3,9$), частота хронической СН была очень невелика (8%).

В регистрах ЛИС-1 (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда) и ЛИС-2 (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших мозговой инсульт) подгруппы больных с ФП были вычленены из числа больных, у которых впоследствии развился инфаркт миокарда или мозговой инсульт, поэтому их вряд ли правомерно сравнивать с больными, включенными в РКИ, хотя, безусловно, такие больные с ФП представляют интерес с точки зрения возможности оценки прогностической роли ФП [16].

По методологии организации регистры РЕКВАЗА (амбулаторно-поликлинический РЕгистр КардиоВАСкулярных ЗАболеваний) (Рязань) [15], РЕКВАЗА-ФП (Ярославль) [20] и ПРОФИЛЬ (регистр амбулаторных пациентов отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦПМ) (Москва) [21, 22] были очень близки. Однако регистры РЕКВАЗА и РЕКВАЗА-ФП проводили в районных поликлиниках; это, по-видимому, наложило отпечаток на контингент включенных в них больных — более пожилой возраст, преобладание постоянной формы ФП, большая распространенность СН. В целом, больные, включенные в эти регистры, больше всего похожи на больных, включенных в исследование ROCKET-AF: практически совпали возраст, частота перенесенного инфаркта миокарда. Однако частота СН, артериальной гипертензии были выше в регистре РЕКВАЗА. При этом риск ТЭО в регистре РЕКВАЗА, оцененный по шкале CHADS_2 , был незначительно ниже риска ТЭО в исследовании ROCKET-AF. Возможно, это отчасти связано с необычно высокой частотой сахарного диабета в исследовании ROCKET-AF (40%) [19], что свидетельствует об искусственном отборе больных, участвовавших в этом исследовании, и составит вопрос об их типичности в отношении всех больных с ФП.

Следует отметить, что риск развития ТЭО в настоящее время оценивают по более современной шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ (**C**—Congestive heart failure/LV dysfunction, **H** — Hypertension, **A** — Age ≥ 75 , **D** — Diabetes mellitus, **S** — Stroke/TIA/TE, **V** — Vascular disease (prior myocardial infarction, peripheral artery disease, or aortic plaque), **A** — Age 65–74 y., **S** — Sex с ategory (female gender) — шкала оценки риска тромбоемболических осложнений), которая используется в регистрах РЕКВАЗА и ПРОФИЛЬ; ее не использовали в момент проведения исследования ROCKET-AF.

Иными словами, есть основания утверждать, что российские больные с ФП, обращающиеся в поликлинику, имеют более тяжелое течение болезни, даже по сравнению с больными, участвовавшими в исследовании ROCKET-AF, и тем более с больными, участвовавшими в исследованиях RELY-AF и ARISTOTLE.

При анализе больных, включенных в регистр ПРОФИЛЬ, обращает внимание их более молодой возраст, значительно меньшая распространенность СН, преобладание пароксизмальной формы ФП над постоянной, и несколько меньший риск ТЭО. По-видимому, это можно объяснить спецификой регистра, в который включали больных, активно обратившихся за консультацией в специализированный кардиологический центр. Неудивительно поэтому, что течение их заболевания и риск ТЭО были ниже, чем у больных, включенных в регистры РЕКВАЗА и РЕКВАЗА-ФП. Больные, включенные в регистр ПРОФИЛЬ, более соответствуют больным, включенным в исследование RELY-AF и ARISTOTLE.

Следует отметить, что большинство участников регистров ЛИС-1, ЛИС-2, РЕКВАЗА, РЕКВАЗА-ФП, ПРОФИЛЬ являются проспективными, и в дальнейшем позволят судить об истинной роли влияния ФП на прогноз жизни больного.

Заключение

Проведенный анализ показывает, что в настоящее время в РФ не существует крупного регистра ФП, организованного по единому протоколу. Соответственно, это не дает возможности в полной мере охарактеризовать больных с ФП, типичных для РФ. Однако, ряд менее масштабных регистров, проведенных в России, в определенной мере позволят составить “портрет” больного с ФП. Анализируя менее крупные российские регистры, следует отметить, что далеко не все из них отвечают современным методическим требованиям выполнения такого рода исследований [7, 9, 10, 23]. Соответственно, не все эти исследования вошли в представленный анализ. Тем не менее, этот анализ позволяет прийти к заключению, что российский больной с ФП в целом характеризуется более тяжелым течением болезни, в сравнении с больными, включенными в РКИ (ROCKET-AF, RELY-AF и ARISTOTLE). Это диктует необходимость осторожного перенесения данных трех вышеуказанных РКИ на российскую популяцию больных с ФП. В дальнейшем в российских регистрах, как уже существующих, так и планирующихся, необходимо отслеживать реальную эффективность и безопасность этих препаратов в соответствии с современными требованиями проведения фармакоэпидемиологических исследований.

Литература

- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361 (12): 1139-51.
- Granger CB, Alexander JH, V McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365 (11): 981-92.
- Huisman MV, Lip H, Diener HC, et al. Design and rationale of Global Registry on Long-Term Oral Antithrombotic Treatment in Patients with Atrial Fibrillation: a global registry program on long-term oral antithrombotic treatment in patients with atrial fibrillation. *Am Heart J* 2014; 167 (3): 329-34.
- Martsevich SYu, Drozdova LYu, Kutishenko NP, et al. Using registers to study effectiveness and safety of drugs. *Klinitsist* 2012; 3 (4): 4-9. Russian (Марцевич С. Ю., Дроздова Л. Ю., Кутишенко Н. П. и др. Регистры как способ изучения эффективности и безопасности лекарственных препаратов. *Клиницист* 2012; 3 (4): 4-9).
- Boytsov SA, Martsevich SYu, Kutishenko NP, et al. Registries in cardiology: the main principals of conduction and real possibilities. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2013; 12(1): 4-9. Russian (Бойцов С. А., Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П. и др. Регистры в кардиологии: основные правила проведения и реальные возможности. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2013; 12(1): 4-9).
- Boytsov SA, Shal'nova SA, Tolpygina SN, et al. Russian clinical and epidemiological research in cardiology. Reference guide. Federal State Institution National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Moscow 2013; 2: 208 p. Russian (Бойцов С. А., Шальнова С. А., Толпыгина С. Н. и др. Российские клинические и эпидемиологические исследования в кардиологии. Справочник. ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России. Москва 2013; 2: 208 с).
- Drozdova EA. Secondary stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation from clinician's point of view. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2014; 10 (2): 179-83. Russian (Дроздова Е. А. Вторичная профилактика инсульта у пациентов с неклапанной формой фибрилляции предсердий с точки зрения клинициста. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2014; 10 (2): 179-83).
- Linchak RM, Kompaniyets OG, Nedbaykin AM, et al. What Are the Realities of Prescription and Control of Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation in Outpatient Practice? *Cardiologia* 2015; 55(6): 34-9. Russian (Линчак Р. М., Компаниец О. Г., Недбайкин А. М. и др. Каковы реалии назначения и контроля антитромботической терапии при фибрилляции предсердий в амбулаторной практике? *Кардиология* 2015; 55(6): 34-9).
- Graifer IV, Kuvshinova LE, Dolotovskaya PV, et al. Thromboembolic complications risk and antithrombotic therapy in hospitalized patients with permanent or recurrent atrial fibrillation in real clinical practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2012; 8 (5): 675-80. Russian (Грайфер И. В., Кувшинова Л. Е., Долотовская П. В., и др. Риск тромбозомболических осложнений и антитромботическая терапия у госпитализированных больных постоянной и рецидивирующей фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2012; 8 (5): 675-80).
- Petrov VI, Shatalova OV, Maslakov AS. Analysis of antithrombotic therapy in patients with persistent atrial fibrillation (pharmacoepidemiological study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2014; 10(2): 174-8. Russian (Петров В. И., Шаталова О. В., Маслаков А. С. Анализ антитромботической терапии у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий (фармакоэпидемиологическое исследование). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2014; 10(2): 174-8).
- Alam M, Bandell SJ, Shahzad SA, et al. Real-life global survey evaluating patients with atrial fibrillation (REALISE-AF): results of an international observational registry. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2012; 10 (3): 283-91.
- Kakkar AK, Mueller I, Bassand J-P, et al. Risk profiles and antithrombotic treatment of patients newly diagnosed with atrial fibrillation at risk of stroke: perspectives from the international, observational, prospective GARFIELD registr. *PLoS One* 2013; 8(5): e63479c.
- Kakkar AK, Mueller I, Bassand J-P, et al. International longitudinal registry of patients with atrial fibrillation at risk of stroke: Global Anticoagulant Registry in the FIELD (GARFIELD). *Am Heart J* 2012; 163(1): 13-9. e1.
- Patel MR, Patel MR, Mahaffey KW, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365(10): 883-91.
- Loukianov MM, Boytsov SA, Yakushin SS, et al. Diagnostics, treatment, associated cardiovascular and concomitant non-cardiac diseases in patients with diagnosis of "atrial fibrillation" in real outpatient practice (According to data of registry of cardiovascular diseases, RECUSA). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2014; 10(4): 366-77. Russian (Лукиянов М. М., Бойцов С. А., Якушин С. С. и др. Диагностика, лечение, сочетанная сердечно-сосудистая патология и сопутствующие заболевания у больных с диагнозом "фибрилляция предсердий" в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики (по данным РЕГИСТРА Кардиоваскулярных Заболеваний РЕКВАЗА). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2014; 10(4): 366-77).
- Martsevich SYu, Kutishenko NP, Gynzburg ML, et al. Impact of atrial fibrillation on the near and long-term prognosis of life after acute myocardial infarction. The data of the LIS-1 study (Lyubertsy mortality study of patients with acute myocardial infarction). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2014; 10(2): 170-3. Russian (Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П., Гинзбург М. Л. Влияние фибрилляции предсердий на ближайший и отдаленный прогноз жизни при остром инфаркте миокарда. Данные исследования ЛИС-1 (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2014; 10(2): 170-3).
- Martsevich SYu, Kutishenko NP, Suvorov AYu, et al. Characteristics of patients with cerebral stroke or transient ischemic attack, included into the LIS-2 register (Lyubertsy study of mortality in patients after stroke). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2015; 11(1): 18-24. Russian (Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П., Суворов А. Ю. и др. Характеристика пациентов с мозговым инсультом или транзиторной ишемической атакой, включенных в регистр ЛИС-2. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2015; 11(1): 18-24).
- Martsevich SY, Navasardyan AR, Kutishenko NP, et al. The assessment of compliance to the use of new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation according to the PROFILE register. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2014; 10 (6): 625-30. Russian (Марцевич С. Ю., Навасардян А. Р., Кутишенко Н. П. и др. Оценка приверженности к приему новых оральных антикоагулянтов (НОАК) у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) по данным регистра ПРОФИЛЬ. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2014; 10 (6): 625-30).
- Sulimov VA, Napalkov DA, Sokolova AA, et al. Anticoagulant therapy in everyday clinical practice: Data of the retrospective cross-sectional study. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2015; 11(2): 116-23. Russian (Сулимов В. А., Напалков Д. А., Соколова А. А. и др. Антикоагулянтная терапия в реальной клинической практике: данные ретроспективного одномоментного исследования. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2015; 11(2): 116-23).
- Yakusevich VV, Pozdnyakova EM, Yakusevich VV, et al. An outpatient with atrial fibrillation: key features. The first data of REKVAZA FP — YAROSLAVL register. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2015; 11 (2): 149-52. Russian (Амбулаторный пациент с фибрилляцией предсердий: основные характеристики. Первые данные регистра РЕКВАЗА ФП-Ярославль. Якусевич В. В., Позднякова Е. М., Якусевич В. В. и др. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2015; 11 (2): 149-52).
- Martsevich SYu, Navasardyan AR, Kutishenko NP, et al. Studying atrial fibrillation on the basis of the "PROFILE" registry. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2014; 13(2): 35-9. Russian (Марцевич С. Ю., Навасардян А. Р., Кутишенко Н. П. и др. Опыт изучения фибрилляции предсердий на базе регистра ПРОФИЛЬ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2014; 13(2): 35-9).
- Martsevich SY, Navasardyan AR, Kutishenko NP, et al. The assessment of compliance to the use of new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation according to the PROFILE register. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2015; 14(1): 35-40. Russian (Марцевич С. Ю., Навасардян А. Р., Кутишенко Н. П. и др. Оценка динамики назначения антитромботических препаратов у пациентов с фибрилляцией предсердий по данным регистра ПРОФИЛЬ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2015; 14(1): 35-40).
- Yurieva SV, Serdechnaya EV, Popov VV. Clinical during different atrial fibrillation and survival patients in northern Russia (25-year retrospective analysis). *Human ecology* 2010; 9: 31-7. Russian (Юрьева С. В., Сердечная Е. В., Попов В. В. Клиническое течение различных форм фибрилляции предсердий и выживаемость пациентов на севере России (ретроспективный 25-летний анализ). *Экология человека* 2010; 9: 31-7).

Современные подходы и возможности оценки состояния сердечно-сосудистой системы в детском спорте

Балыкова Л. А.¹, Ивянский С. А.¹, Широкова А. А.¹, Щекина Н. В.², Калабкин Н. А.¹

¹ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева». Саранск, Россия; ²ГБУЗ РМ «Детская республиканская клиническая больница». Саранск, Россия

В статье представлены современные подходы к оценке стрессиндуцированных изменений сердечно-сосудистой системы у молодых лиц, регулярно занимающихся спортом. Освещена проблема ранней и доступной диагностики, представленная рядом зарубежных специалистов. На основе литературных данных по стратификации риска развития жизнеугрожаемых состояний у взрослых атлетов и собственного клинического опыта предложен оригинальный подход к диагностике дезадаптационных изменений сердечно-сосудистой системы юных спортсменов. Обосновано использование комплекса клинко-инструментальных показателей для более

достоверного подтверждения стрессорной кардиомиопатии, исключая неоправданный отвод спортсменов.

Ключевые слова: дети-спортсмены, стрессорная кардиомиопатия, электрокардиография, эхокардиография, велоэргометрия.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015; 14(5): 53–59
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-5-53-59>

Поступила 02/03-2015

Принята к публикации 03/06-2015

Modern approaches and opportunities for the evaluation of cardiovascular system in childhood sports

Balykova L. A.¹, Iviansky S. A.¹, Shirokova A. A.¹, Shchyokina N. V.², Kalabkin N. A.¹

¹FSBEI HPE "Mordovskiy State University n.a. N. P. Ogarev". Saransk, Russia; ²SBHI RM "Paediatric Republic Clinical Hospital". Saransk, Russia

The article focuses on the modern approaches to evaluation of stress-induced changes in cardiovascular system in young people, regularly participating in sports. The problem of early and achievable diagnostics is highlighted, as by the experience of some abroad experts. Based upon literary data on the risk stratification of life-threatening conditions development in adult athletes and upon our own clinical experience we propose the original approach to diagnostics of desadaptational changes in cardiovascular system of adolescent sportsmen. The

fundamentals for more relevant confirmation of stress-induced cardiomyopathy are provided, including non-proved sportsmen withdraw.

Key words: young athletes, stress-induced cardiomyopathy, electrocardiography, echocardiography, veloergometry.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2015; 14(5): 53–59
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-5-53-59>

АД — артериальное давление, ВСС — внезапная сердечная смерть, ВЭМ — велоэргометрия, ГЛЖ — гипертрофия миокарда левого желудочка, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИММЛЖ — индекс массы миокарда ЛЖ, КДР — конечный диастолический размер, КФК МВ — креатинфосфокиназа, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, МПК — максимальное потребление кислорода, САД — систолическое артериальное давление, СКМП — стрессорная кардиомиопатия, ССС — сердечно-сосудистая система, ФН — физическая нагрузка, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиография, ЭОС — электрическая ось сердца, ЭхоКГ — эхокардиография.

В РФ неуклонно растет число детей и подростков, активно занимающихся спортом. Это усиливает интерес специалистов к вопросам достижения высоких спортивных результатов и поддержания при этом должного уровня здоровья молодых атлетов. Однако зачастую решение задач медицинского обеспечения тренировочного и соревновательного процессов вызывает ряд затруднений, приводящих либо к обоснованному отходу от спорта, либо, напротив, к бесконтрольному допуску юных спортсменов к интенсивным физическим нагрузкам (ФН) и жесткой стимуляции физической работоспособности без учета функциональных резервов атлета. Учитывая, что возраст победителей и призеров крупнейших мировых

первенств во многих скоростно-силовых видах спорта <18 лет и в последние годы устойчиво снижается, необходимо всерьез задуматься о разработке подходов ранней диагностики дезадаптационных изменений и сердечно-сосудистых осложнений у атлетов с детского возраста.

Особое место в прогнозе успешности атлетов, безусловно, занимает оценка состояния сердечно-сосудистой системы (ССС), как одной из наиболее уязвимых и значимых при определении лимитов физической работоспособности и перспектив дальнейшего профессионального роста [1]. Недостаточное внимание к кардиальным проблемам в спорте грозит опасностью развития тяжелых осложнений вплоть

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (8342) 32-30-02

e-mail: stivdoctor@yandex.ru

[Балыкова Л. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой педиатрии, директор, Ивянский С. А.* — доцент кафедры, Широкова А. А. — аспирант кафедры, Щекина Н. В. — зав. отделением кардиологии, Калабкин Н. А. — студент VI курса Медицинского института].

Таблица 1

Классификация изменений ЭКГ у спортсменов

Группа 1. Частые, обусловленные тренировочным процессом, изменения ЭКГ	Группа 2. Редкие, не связанные с тренировочным процессом, изменения ЭКГ
Синусовая брадикардия	Инверсия зубца Т
АВ-блокада I степени	Депрессия сегмента ST
Неполная блокада ПНПГ	Патологический зубец Q
Синдром ранней реполяризации	Увеличение левого предсердия
Изолированные вольтажные критерии ГЛЖ	Отклонение ЭОС влево/блокада передней ветви ЛНПГ
	Отклонение ЭОС вправо/блокада задней ветви ЛНПГ
	Гипертрофия миокарда правого желудочка
	Синдром преждевременного возбуждения желудочков
	Полная блокада ЛНПГ или ПНПГ
	Удлинение или укорочение интервала QT
	Бругада-подобная ранняя реполяризация

Примечание: ЛНПГ — левая ножка пучка Гиса, ПНПГ — правая ножка пучка Гиса.

до внезапной сердечной смерти (ВСС). Около 1 из 50 тыс. молодых атлетов умирает в ходе занятий спортом, и часто причина ВСС остается невыясненной. В большинстве случаев причиной ВСС являются своевременно недиагностированные болезни ССС — кардиомиопатии, кардиты, аномалии коронарных артерий, первичные электрические болезни миокарда и др. [2]. Поэтому особое значение приобретает обследование детей и подростков в дебюте спортивной карьеры с углубленной оценкой состояния ССС. Применительно к российским атлетам в рамках приказа №613 МЗ РФ оно включает, в отличие от европейского и американского подходов, помимо объективного исследования и стандартной электрокардиографии (ЭКГ), обязательную эхокардиографию (ЭхоКГ) и нагрузочные пробы — велоэргометрию (ВЭМ) или тредмил-тест. Однако, несмотря на появление этого документа, четко регламентирующего кратность и объем обследования атлетов в зависимости от уровня спортивного мастерства, сохраняется большая сложность интерпретации полученных данных и в принятии решения о допуске/отводе спортсменов от профессиональной деятельности по состоянию ССС.

Вопросы дифференциальной диагностики патологических и адаптационных реакций ССС атлетов в ответ на интенсивную и длительную ФН имеют давнюю историю. Первые шаги в этом направлении были сделаны еще Г.Ф. Лангом, а позднее — А.Г. Дембо, предложившим использовать термин “дистрофия миокарда физического перенапряжения” для обозначения кардиальных изменений, выходящих за рамки физиологических и требующих временного отказа атлета от профессиональной деятельности. Чрезвычайно много для понимания механизмов формирования клинических проявлений патологической трансформации сердца спортсмена было сделано Л.А. Бутченко, Ф.З. Меерсоном, Э.В. Земцовским и их учениками. Для обозначения дезадаптационных изменений сердца атлета в России принят термин “стрессорная кардиомиопатия” (СКМП) как разновидность метаболиче-

ской кардиомиопатии [3], тогда как зарубежные коллеги используют термин “athletes heart”, подчеркивая первостепенную роль морфологической перестройки (ремоделирования) миокарда [4], а также размеров тела, расовой, половой принадлежности, молодого возраста, вида и длительности спортивных нагрузок, употребления тех или иных фармакологических субстанций в формировании подобных изменений [5].

Безусловно, основным и самым доступным методом ранней диагностики кардиальных изменений у спортсменов является ЭКГ. В настоящее время в Европе и в Америке разработан ряд документов, четко определяющих варианты ЭКГ изменений у профессиональных атлетов и отношение к ним. В результате обследования ~1 тыс. элитных спортсменов были выделены три группы ЭКГ-феноменов [6]. К первой группе, определенно патологическим изменениям, авторами отнесены: феномен WPW, зубец Q >4 мм, отрицательный зубец Т, признаки выраженной гипертрофии ЛЖ (увеличение амплитуды зубцов R или S >35 мм), отклонение электрической оси сердца (ЭОС) влево/вправо. Среди обследуемых было выявлено 15% атлетов с подобными нарушениями. Вторая группа — пограничные изменения, включала: величину зубца R или S от 34 до 30 мм, зубца Q 2-3 мм, уплощение ST, изменения со стороны зубца R, замедление PQ >0,12 сек, блокада правой ножки пучка Гиса. Третья группа насчитывала ~60% атлетов, и характеризовалась доброкачественными изменениями: увеличением амплитуды R или S от 25 мм до 29 мм, синдромом ранней реполяризации, неполной блокадой правой ножки пучка Гиса и синусовой брадикардией <60 уд./мин.

Несколько позже, на основе этого исследования и собственных наблюдений, были выпущены рекомендации ESC (European Society of Cardiology) по интерпретации 12-канальной ЭКГ у спортсменов, выделяющие 2 группы ЭКГ изменений [10, 11] (таблица 1). Авторы считают, что в случае выявления редких, потенциально опасных ЭКГ изменений, спортсмену необходимо дальнейшее обследование для

Таблица 2

Классификация изменений ЭКГ у спортсменов

Адаптационные изменения ЭКГ, не требующие углубленного обследования при общем бессимптомном анамнезе

синусовая брадикардия — ЧСС до 30 уд./мин

синусовая аритмия

предсердные эктопические ритмы

ритмы из АВ узла

АВ блокада I степени

АВ блокада II степени разновидности Мобитц I

блокада ПНПГ

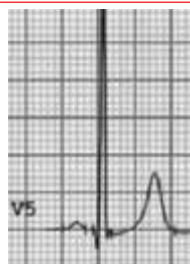
ранняя реполяризация

выпуклый подъем сегмента ST вместе с инверсией зубца Т в отведениях V₁-V₄ (у атлетов-афроамериканцев)

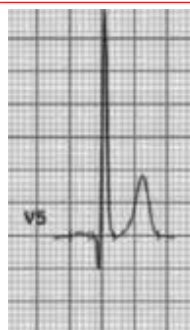
Угрожающие здоровью ЭКГ критерии у спортсменов

инверсия Т-зубца >1 мм в ≥2 отведениях II, aVF, V₂-V₆ или I и aVF

депрессия сегмента ST не менее 0,5 мм в ≥2 отведениях

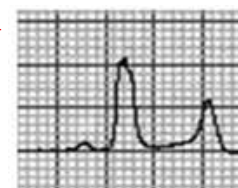


патологический зубец Q >3 мм или длительнее 40 мс в ≥2 отведениях, исключая III



полная блокада ЛНПГ при QRS не менее 120 мс

внутрижелудочковая задержка проводимости при QRS не менее 140 мс



отклонение оси сердца влево от -30 до -90 градусов

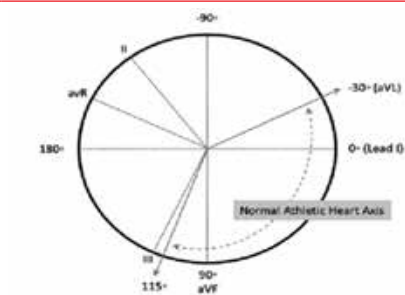
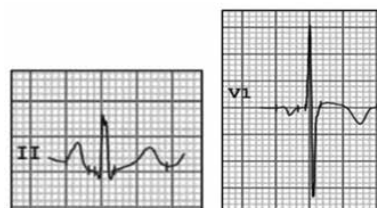


Таблица 2. Продолжение

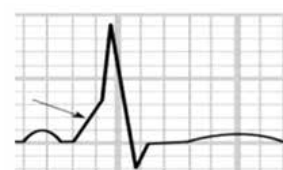
увеличение левого предсердия: длительность зубца P >120 мс, отрицательный P в V_{1,2} глубиной >1 мм



увеличение правого желудочка: R в V₁+S в V₅ >10,5 мм и отклонение ЭОС вправо >120 градусов

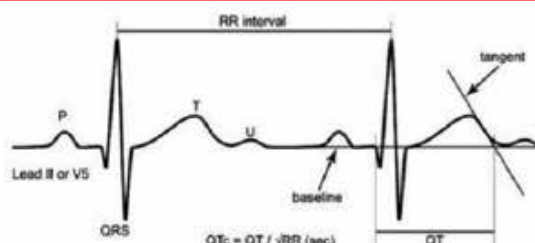


синдром преждевременного возбуждения желудочков: QRS >120 мс



удлиненный интервал QT: >470 мс для мужчин и >480 мс для женщин

укороченный интервал QT: <320 мс



Бругада-подобный паттерн: сводчатый подъем сегмента ST, переходящий в отрицательный T в ≥2 отведениях в V₁₋₃

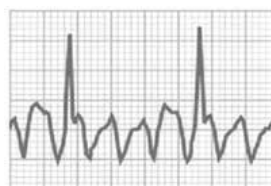


синусовая брадикардия при ЧСС ≤30 уд./мин и паузы ритма >3 сек

фибрилляция/трепетание предсердий

желудочковая экстрасистолия парная, групповая

желудочковая тахикардия



Примечание: АВ — атриовентрикулярный, ЛНПГ — левая ножка пучка Гиса, ПНПГ — правая ножка пучка Гиса.

исключения врожденных и приобретенных заболеваний ССС.

В начале 2012г Американское Медицинское Общество Спортивной Медицины (AMSSM) при поддержке Исследовательского Центра ФИФА (Международная федерация футбола — Fédération internationale de football association, сокр. FIFA) и ряда других ассоциаций провело в Сиэтле (США) саммит по проблемам интерпретации ЭКГ у спортсменов [12]. В результате были сформулированы так называемые Критерии Сиэтла (таблица 2). Во многом эта работа повторяет

предшествующие рекомендации американских специалистов, и является отражением сотрудничества европейских и американских коллег в области спортивной медицины [9].

Авторы указывают, что обнаружение патологических ЭКГ-паттернов требует дополнительных исследований по оценке их влияния на риск ВСС у спортсменов. При этом большое внимание уделяется личному опыту врача и сбору анамнеза, подчеркивая важную роль предложенной ранее американскими специалистами концепции “12-ти шагов”. Казалось, что

Таблица 3

Некоторые показатели ЭхоКГ элитных спортсменов

	Юноши, 15,6±1,2 лет	Девушки, 15,4±1,12 лет
Площадь поверхности тела (м ²)	1,77±0,16 (1,34-2,23)	1,65±0,13 (1,33-1,97)
Максимальная толщина стенки ЛЖ (мм)	9,8±1,2 (7-14)	8,6±1,1 (6-11)
МЖП (мм)	10,1±0,8 (4,5-10,9)	8,8±0,8 (4,6-10,5)
КДР ЛЖ (мм)	51,6±3,3 (42-60)	47,7±3,3 (41-55)
Масса миокарда ЛЖ (г)	211±65 (42-465)	160±50 (54-268)
ИММЛЖ (г/м ²)	90±25 (24-165)	75±21 (26-117)
Левое предсердие (мм)	33,3±3,8 (19-45)	31,1±4,5 (20-42)

появление подобных рекомендаций должно было бы заметно упростить процесс интерпретации ЭКГ у спортсменов, однако в ряде случаев процесс затрудняют гендерные и возрастные особенности ССС, в т.ч. ЭКГ, спортсменов. В частности, это относится к интерпретации нарушений реполяризации и критичности брадикардии. Принимая во внимание собственный опыт наблюдений за атлетами, а также опыт коллег из ЦССА ФМБА (Центр синкопальных состояний и сердечных аритмий Федерального медико-биологического агентства) [13, 14], считаем, что нижним порогом минимального уровня частоты сердечных сокращений (ЧСС) у атлетов должен являться 2 перцентиль распределения этого признака для соответствующего пола и возраста в общей популяции.

Говоря о структурном ремоделировании ССС у спортсменов, следует отметить зависимое от характера нагрузок увеличение размеров полостей сердца и массы миокарда (гипертрофию). Наиболее выраженная дилатация левых отделов сердца развивается при занятиях видами спорта на выносливость с максимальной выраженностью динамического компонента: академическая гребля, беговые лыжи, велосипедный спорт и плавание. Занятия высокостатическими видами спорта (тяжелая атлетика и борьба) приводят к преимущественному увеличению толщины миокарда левого желудочка (ЛЖ). Критические значения адаптационной гипертрофии и дилатации полости ЛЖ для взрослых спортсменов впервые были описаны Maron В. 2006, [8]: для конечного диастолического размера (КДР) — 60 мм, для межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки ЛЖ — 13 мм. Показатели КДР в пределах 56-60 мм и МЖП 10-12 мм предложено рассматривать как «серую зону», требующую углубленного обследования (рисунок 1).

Физиологические пределы спортивного ремоделирования сердца для подростков 12-18 лет были определены Британскими специалистами [7] (таблица 3).

Сходные данные были получены в работе Т.С. Гуревич 2012, которой определены значения 95 перцентиль для индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) — 90,8 г/м², КДР — 62 мм, толщины МЖП — 12 мм, задней стенки ЛЖ — 10 мм [15]. При определении степени гипертрофии миокарда ЛЖ

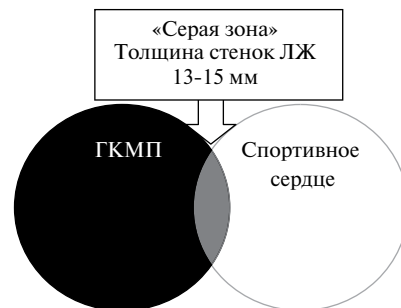


Рис. 1 Пограничные показатели ЭхоКГ согласно представлениям Maron В.

Примечание: ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия.

(ГЛЖ) у детей-спортсменов, следует использовать значения 95 перцентиль, определенные для общей популяции — 45 г/м^{2,7} для мальчиков и 40 г/м^{2,7} для девочек или 110 г/м². При этом толщина задней стенки ЛЖ и МЖП не должна превышать 10-12 мм, а КДР 55 мм у девушек и 60 мм у юношей [16, 17].

Имея определенный опыт комплексного обследования детей-спортсменов, необходимо помнить о такой вероятной причине формирования ГЛЖ, как артериальная гипертензия (АГ). Помимо стандартного физикального обследования с измерением артериального давления (АД) на обеих руках и ноге, для выявления АГ у лиц, занимающихся спортом, целесообразно проведение суточного мониторинга АД и оценка реакции АД на дозированную ФН [18].

Установлено, что в исходе ВЭМ пробы и на начальных ступенях нагрузки уровень АД у спортсменов не отличается от уровня нетренированных детей аналогичного возраста, пола и роста с тенденцией к гипотонии (таблица 4). Однако, начиная с субмаксимальной ФН (50-75 Вт), дети-спортсмены демонстрируют более значительный прирост систолического АД (САД). Для них также характерно более быстрое восстановление САД до исходных значений в восстановительном периоде.

Установлено, что у атлетов 12-16 лет (без учета подростков, занимающихся высокостатическими и высокодинамическими видами спорта — класс ПИС

Таблица 4

Уровень АД при выполнении пробы с дозированной ФН на велоэргометре

	Исходно	50 Вт	75 Вт	100 Вт	125 Вт	150 Вт	Восстановительный период
САД, мм рт.ст.							
Контрольная группа, n=40	108±9	136±12	146±14	158±11	163±13	167±12	136±21
Спортсмены, n=64	110±13	134±10	149±17	166±17*	176±14*	189±11*	128±18*
ДАД, мм рт.ст.							
Контрольная группа, n=40	68±9	70±11	85±10	91±11	94±9	96±6	74±8
Спортсмены, n=64	66±6	68±8	87±12	94±11	96±8	98±4	71±8

Примечания: * — отличия соответствующих значений контрольной группы достоверны при $p < 0,05$.

Таблица 5

Модифицированные критерии диагностики СКМП у детей-спортсменов

Большие	Малые
ЭКГ — нарушения	
Нарушение процессов реполяризации (инверсия зубца Т в 2 нижних и латеральных отведениях), не исчезающие после ФН. Депрессия сегмента ST, патологический зубец Q. Синусовая брадикардия < 50 уд./мин или тахикардия > 100 уд./мин. Паузы ритма > 2500 мс при ХМ. АВ блокада III ст. и II степени II типа на ЭКГ покоя. Частая (> 2000 /сут по данным ХМ), парная групповая полиморфная желудочковая экстрасистолия. Укорочение интервала QTc < 360 мс или удлинение QTc > 460 мс в покое или > 460 – 470 мс в ходе ВЭМ-пробы. Отклонение ЭОС вправо или влево. Полная блокада ножек пучка Гиса. Гипертрофия миокарда предсердий.	Инверсия зубца Т в 1 отведении, в т.ч. исчезающая после ФН (инверсия Т в ортостазе). Синусовая брадикардия в пределах 60 уд./мин, синусовая тахикардия ≤ 100 уд./мин. Паузы ритма 2000–2500 мс при ХМ. АВ блокада I ст, II степени I типа. Единичные экстрасистолы на ЭКГ покоя. Отсутствие восстановления QTc в процессе ВЭМ-пробы и к 3–4 мин отдыха, удлинение QTc на пике нагрузки > 400 мс. Микро- макроальтернизация зубца Т при ФН на ЭКГ или ХМ ЭКГ. Одиночная желудочковая экстрасистолия по данным ВЭМ-пробы. Вольтажные критерии ГЛЖ у девушек.
Нарушение гемодинамики	
Снижение сократительной способности миокарда (фракция выброса $< 50\%$). Снижение МПК < 45 – 54 мл/мин/кг в зависимости от вида спорта.	Снижение сократительной способности миокарда (фракция выброса $< 55\%$). Избыточный прирост (или снижение) АД, замедление времени восстановления АД и/или ЧСС после ФН > 3 – 4 мин.
Нарушение морфологии сердца	
Выраженная ГЛЖ: толщина задней стенки ЛЖ > 11 – 12 мм или МЖП > 10 – 12 мм или ИММЛЖ > 110 г/м ² или 45 г/м ^{2,7} (99 перцентиль). КДР ЛЖ > 55 мм у девушек и 60 у юношей. Нарушение диастолической функции: E/A $< 1,48$.	Умеренная ГЛЖ: ИММЛЖ > 90 , но < 110 г/м ² или > 36 , но < 45 г/м ^{2,7} (95–99 перцентиль). КДР ЛЖ сердца 52–56 мм. Нарушение соотношения конечный диастолический объем/ масса миокарда ЛЖ $< 0,6$ у.е.
Изменение биохимических показателей	
	Повышение активности КФК МВ, тропонина I, кортизола, предсердного натриуретического пептида.
Нарушение вегетативной регуляции сердца	
Симпатикотонический тип регуляции ритма в покое по данным ритмограммы.	Синдром вегетативной дисфункции (патологический тип реакции на дыхательную пробу) по ритмограмме.

Примечание: АВ — атриовентрикулярный (-ая), ХМ — холтеровское мониторирование.

по классификации Митчелл), 95 перцентиль САД на пике ФН составляет 220 мм рт.ст., а диастолического АД (ДАД) — 100 мм рт.ст. Гипертоническая реакция (избыточный прирост АД) выявлена у 5% спортсменов. Подобный тип реакции по мнению специалистов, является предиктором формирования АГ в дальнейшем и, в сочетании с низкой толерантностью к ФН — уровень физической работоспособности по максимальному потреблению кислорода (МПК) < 52 мл/кг/мин) и ремоделированием

миокарда, может свидетельствовать о формировании СКМП [19, 20].

Помимо уровня физической подготовленности и реакции гемодинамики, проба с дозированной ФН позволяет выявить признаки электрической нестабильности миокарда, типичные в т.ч. для врожденных заболеваний, связанных с дефектом ионных каналов кардиомиоцитов [21].

Наиболее отчетливая разница при проведении нагрузочных проб прослеживается в динамике ЧСС,

которая обычно у спортсменов на 4–7% ($p < 0,05$) меньше, чем у нетренированных сверстников. Данный факт может отражать компенсаторную экономизацию ССС атлетов к длительным интенсивным ФН и процесс формирования сердца спортсмена. При этом на этапах максимальной нагрузки показатели ЧСС могут практически не отличаться. Обращает на себя внимание и более быстрое восстановление ЧСС у спортсменов в раннем восстановительном периоде.

Известно, что у атлетов в покое имеет место замедление интервала QT относительно здоровых нетренированных сверстников, как правило, вследствие нейрогуморальных сдвигов (брадикардии) и формирования гипертрофии миокарда. Но именно изменение интервала QTс — замедление не более 460–470 мс на I ступени и укорочение до 400 на пике пробы, в процессе дозированной ФН и в восстановительном периоде с сокращением длительности QTс и его производных до исходных значений QTс не >450 мс на 3–4 мин восстановления, будет являться важным диагностическим маркером врожденной и приобретенной электрической нестабильности миокарда [22, 23].

Определенную клиническую значимость в диагностике стресс-индуцированных изменений ССС у спортсменов могут иметь некоторые биохимические маркеры повреждения миокарда. Основываясь на собственных наблюдениях, можно сказать, что

профессиональные атлеты с признаками дезадаптивного ремоделирования ССС чаще демонстрируют высокие уровни креатинфосфокиназы МВ (КФК МВ), тропонина I, предсердного натрийуретического пептида, относительно менее тренированных спортсменов — 27% vs 6,3% ($p < 0,05$). Возможно, с развитием диагностических технологий и накоплением новых знаний, будут предлагаться новые критерии патологической трансформации ССС у спортсменов: показатели “QT динамики”, иммунологические и генетические маркеры.

Обобщив мировой и российский опыт, был предложен алгоритм диагностики патологического ремоделирования миокарда — СКМП, адаптировав критерии, определенные для взрослых атлетов (таблица 5).

Резюмируя вышеизложенное, углубленное обследование детей до начала занятий профессиональным спортом позволяет выявить заболевания, при которых регулярные интенсивные ФН многократно ухудшают жизненный прогноз, и представляет важный компонент профилактики ВСС. Не менее важным является углубленное обследование ССС спортсменов с последующим выявлением патологической трансформации сердца и сосудов, своевременная коррекция которых также представляет важный шаг в профилактике кардиоваскулярной патологии.

Литература

1. Degtyarova EA. Heart and sport: Interaction problems. M. 2011; 228 p. Russian (Дегтярева Е. А. Сердце и спорт у детей и подростков. Проблемы взаимодействия. М. 2011; 228 с).
2. Maron BJ, Doerer JJ, Haas TS, et al. Sudden deaths in young competitive athletes: analysis of 1866 deaths in the United States, 1980–2006. *Circulation* 2009; 119(8): 1085–92.
3. Dembo AG, Zemstovsky EV. Sports cardiology. L. 1989; 464 p. Russian (Дембо А. Г., Земцовский Э. В. Спортивная кардиология. Л. 1989; 464 с).
4. Butchenko LA, Kushakovskiy M S, Zhuravlev N B. Dystrophy myocardium in athletes. M. 1980; 225 p. Russian (Бутченко Л. А., Кушаковский М. С., Журавлев Н. Б., Дистрофия миокарда у спортсменов. М. 1980; 225 с).
5. Meerson FZ, Pshennikova MG. Adaptation to stressful situations and physical activities. M.: Medicine 1988; 256 p. Russian (Мерсон Ф. З., Пшеникова М. Г. Адаптация к стрессовым ситуациям и физическим нагрузкам. М.: Медицина 1988; 256 с).
6. Gavrilova EA. Sports heart: stressinduced cardiopat. M.: Soviet sport 2007; 224 p. Russian (Гаврилова Е. А. Спортивное сердце: стрессорная кардиопатия. М.: Советский спорт 2007; 224 с).
7. Sharma S, Maron BJ, Whyte G, et al. Physiologic limits of left ventricular hypertrophy in junior elite athletes: Relevance to differential diagnosis of athlete's heart and hypertrophic cardiomyopathy. *JACC* 2002; 40(8): 1431–6.
8. Maron BJ, Pelliccia A. The heart of trained athletes cardiac remodeling and the risks of sports, including sudden death circulation. *NEJM* 2006; 114: 1633–44.
9. Pelliccia A, Maron BJ, Culasso F, et al. Clinical significance of abnormal electrocardiographic patterns in trained athletes. *Circulation* 2000; 102: 278–84.
10. Sharma S, Whyte G, Elliott P, et al. Elec-trocardiographic changes in 1000 highly trained junior elite athletes. *Br J Sports Med* 1999; 33: 319–24.
11. Corrado D, Pelliccia A, Heidbuchel H, et al. Recommendations for interpretation of 12-lead electrocardiogram in the athlete. *Eur Heart J* 2010; 31(2): 243–59.
12. Drezner JA, Ackerman MJ, Anderson J, et al. Electrocardiographic interpretation in athletes: the “Seattle Criteria”. *Br J Sports Med* 2013; 47(3): 122–4.
13. Makarov LM, Komolyatova VN. The electrocardiograms standard parameters in children. *Functional diagnostics* 2010; 3: 92–5. Russian (Макаров Л. М., Комолятова В. Н. Нормативные параметры ЭКГ у детей. Функциональная диагностика 2010; 3: 92–5).
14. Komolyatova VN, Makarov LM, Kolosov VO, et al. Electrocardiographic features at elite athletes. *Pediatrics* 2013; 13: 136–40. Russian (Комолятова В. Н., Макаров Л. М., Колосов В. О. и др. Электрокардиографические особенности у элитных спортсменов. Педиатрия 2013; 13: 136–40).
15. Gurevich TS, Matveev SV, Kirillov D A. Early echocardiographic signs of an overstrain of cardiovascular system in athletes (diagnostics, rehabilitation). *Physiotherapy exercises and sports medicine* 2012; 6: 15–9. Russian (Гуревич Т. С., Матвеев С. В., Кириллов Д. А. Ранние эхокардиографические признаки перенапряжения сердечно-сосудистой системы у спортсменов (диагностика, реабилитация). Лечебная физкультура и спортивная медицина 2012; 6: 15–9).
16. Balykova LA, Iyanskiy SA, Urzyaeva AN, et al. Experience of application of metabolic cardioprotectors in children's sports medicine. *Russ J Cardiol* 2011; 5 (91): 52–8. Russian (Балькова Л. А., Ивянский С. А., Урзьева Н. И. и др. Опыт применения метаболических кардиопротекторов в детской спортивной медицине. Российский кардиологический журнал 2011; 5 (91): 52–8).
17. Khoury PR, Mitsnef M, Daniels SR, Kimball TR. Age-specific reference intervals for indexed left ventricular mass in children. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22: 709–14.
18. Prevention of cardiovascular diseases in children and adolescents. *Russian Guidelines. Russ J Cardiol* 2012; 6 (98), Suppl. 1: 7. Russian (Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в детском и подростковом возрасте. Российские рекомендации. Российский кардиологический журнал 2012; 6 (98), приложение 1: 7).
19. Smith RG, Rubin SA, Ellestad MH. Exercise hypertension: an adverse prognosis? *J Am Soc Hyper* 2009; 3: 366–73.
20. Sung J, Choi SH, Choi YH, et al. The relationship between arterial stiffness and increase in blood pressure during exercise in normotensive persons. *J Hypertens* 2012; 30: 587–91.
21. Basavarajiah S, Wilson M, Junagde S, et al. Physiological left ventricular hypertrophy or hypertrophic cardiomyopathy in an elite adolescent athlete: role of detraining in resolving the clinical dilemma. *Br J Sports Med* 2006; 40: 727–9.
22. Makarov LM. ECG in pediatrics. *Medical practice* 2013; 696 p. Russian (Макаров Л. М. ЭКГ в педиатрии. Медпрактика 2013; 696 с).
23. Makarov LM. Sudden cardiac death in sport. *Kardiologia* 2010; 1: 47 p. Russian (Макаров Л. М. Внезапная сердечная смерть в спорте. Кардиология 2010; 1: 46 с).

Влияние динамических и статических физических нагрузок на показатели внутрисердечной гемодинамики и физической работоспособности у квалифицированных спортсменов

Гарганеева Н. П.¹, Таминова И. Ф.^{1,2}, Тюкалова Л. И.¹, Ворожцова И. Н.³, Буховец И. Л.³, Пашкова Е. Н.⁴

¹ГБОУ ВПО “Сибирский государственный медицинский университет” Минздрава России. Томск, Россия; ²БУ ХМАО-Югра “Клинический врачебно-физкультурный диспансер”, Филиал в городе Нижневартовске. Нижневартовск, Россия; ³ФГБНУ “Научно-исследовательский институт кардиологии”. Томск, Россия; ⁴ОГАУЗ “Врачебно-физкультурный диспансер”. Томск, Россия

Цель. Оценить влияние динамических и статических физических нагрузок на показатели внутрисердечной гемодинамики и физической работоспособности у квалифицированных спортсменов.

Материал и методы. Обследованы 136 спортсменов, все мужчины. Квалифицированные спортсмены (группы спортивного совершенствования и высшего спортивного мастерства) — 116 чел. (возраст 22,07±4,10 года; спортивный стаж 5-15 лет) в зависимости от видов спорта разделены на группы: I (n=30) — вольная борьба, дзюдо, II (n=27) — лыжные гонки, биатлон, III (n=33) — пауэрлифтинг, IV (n=26) — волейбол. Группа V (n=20) — контрольная (возраст 17,95±1,55 года), с подготовкой, не превышающей 3 года. Методы исследования: электрокардиография, эхокардиография (ЭхоКГ), велоэргометрия.

Результаты. По данным ЭхоКГ показатели внутрисердечной гемодинамики у спортсменов всех групп были в пределах нормальных значений. Обнаружены значимые различия геометрических параметров сердца между контрольной группой и квалифицированными спортсменами, при этом контрольная группа отличалась более низкими морфоструктурными параметрами. У спортсменов высоко-динамических видов спорта (лыжные гонки, биатлон) морфоструктурные изменения связаны с увеличением объемных размеров левого желудочка. Интенсивная статическая и низкая динамическая нагрузка в силовых видах спорта (пауэрлифтинг) приводит к увеличению массы миокарда, обусловленной увеличением толщины стенок левого желудочка. Наиболее высокие показатели уровня общей физической работоспособности и максимального потребления кислорода наблюдались у представителей биатлона и лыжных гонок, тренирующихся на выносливость.

Заключение. Изучение влияния интенсивности динамических и статических физических нагрузок на показатели внутрисердечной гемодинамики, морфоструктуры сердца и физической работоспособности является определяющим в оценке адаптационного потенциала сердечно-сосудистой системы квалифицированных спортсменов. В зависимости от типа и интенсивности нагрузки адаптивные механизмы имеют свои особенности. Полученные данные могут быть использованы для своевременного внесения коррективов в режим физических тренировок и в управление тренировочно-соревновательным процессом у спортсменов разных видов спорта. В связи с этим ЭхоКГ и велоэргометрия должны быть включены в перечень обязательных диагностических методов исследования, обеспечивающих систематический динамический контроль показателей сердечно-сосудистой системы спортсменов высших достижений, что особенно важно для выявления ранних признаков дезадаптации и перетренированности при многолетних занятиях спортом.

Ключевые слова: квалифицированные спортсмены разных видов спорта; тип и интенсивность динамических и/или статических физических нагрузок; морфоструктура сердца, гемодинамика, физическая работоспособность.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015; 14(5): 60–66
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-5-60-66>

Поступила 17/06-2015

Принята к публикации 03/08-2015

The influence of dynamic and static physical exercises on the parameters of intracardiac hemodynamics and physical endurance in higher-level sportsmen

Garganeeva N. P.¹, Taminova I. F.^{1,2}, Tyukalova L. I.¹, Vorozhtsova I. N.³, Bukhovets I. L.³, Pashkova E. N.⁴

¹SBEI HPE “Siberian State Medical University” of the Healthcare Ministry. Tomsk, Russia; ²BI KhMAD-Yugra “Clinical Physician-Sports Dispensary”, Filial in Nizhnevartovsk. Nizhnevartovsk, Russia; ³FSBSI “Scientific-Research Institute of Cardiology”. Tomsk, Russia; ⁴DSAH “Physician-Sports Dispensary”. Tomsk, Russia

Aim. To assess the influence of dynamic and static exercises on the parameters of intracardiac hemodynamics and physical endurance in higher-level sportsmen.

Material and methods. Totally, 136 sportsmen studied all males. Higher-level (qualified) sportsmen (groups of sports perfection and higher sports mastery) — 116 persons (mean age 22,07±4,10 y.; sports experience 5-15

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: 8 (913) 842-15-00

e-mail: garganeyeva@mail.tomsknet.ru

[Гарганеева Н. П. — д.м.н., профессор, профессор кафедры поликлинической терапии, Таминова И. Ф. — ¹соискатель кафедры поликлинической терапии, ²врач по спортивной медицине, Тюкалова Л. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии, Ворожцова И. Н. — д.м.н., профессор, в.н.с. отделения ультразвуковой и функциональной диагностики, Буховец И. Л. — д.м.н., с.н.с. отделения рентгенологических и томографических методов диагностики, Пашкова Е. Н. — к.м.н., главный врач].

years) depending on the type of activity were selected into groups as following: I (n=30) — wrestling, judo, II (n=27) — ski racing, biathlon, III (n=33) — powerlifting, IV (n=26) — volleyball. Group V (n=20) — controls (age $17,95 \pm 1,55$ y.), with the experience not higher than 3 years. Investigation methods: electrocardiography, echocardiography (EchoCG), veloergometry.

Results. By the data of ECG the parameters of intracardiac hemodynamics in sportsmen of all groups were in the normal range. There were significant differences found for the geometry of the heart between control group and higher-level sportsmen, and the controls had lower morphostructural parameters. In highly dynamic kinds of sports (ski racing, biathlon) the morphostructural changes are related to the increase of volumetric parameters of the left ventricle. Intensive static and low dynamic load in power kinds of sports (powerlifting) lead to the increase of myocardial mass, caused by thickness of the left ventricle walls. The highest values of the level of physical endurance and maximum oxygen consumption were in biathlon and ski racing sportsmen who train endurance.

Conclusion. Study of the influence of dynamic and static physical exertion on the parameters of intracardiac hemodynamic,

morphostructure of the heart and physical endurance is of definitive importance for the evaluation of cardiovascular adaptation potential in higher-level sportsmen. Depending on the type and intensity of the exertion adaptation mechanisms have their specifics. The obtained data can be used for on-time correction of the training regimens and for management of training-competition process in sportsmen of various kinds. That means, EchoCG and veloergometry must be included into the list of obligatory diagnostic methods that fulfill systemic dynamic control of cardiovascular system parameters in the highest achievement sportsmen, that has special significance for revealing of the signs of desadaptation and overtraining in longtime sports involvement.

Key words: qualified sportsmen of different kinds, type and intensity of dynamic and/or static physical exertion, heart morphostructure, hemodynamics, physical endurance.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2015; 14(5): 60–66

<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-5-60-66>

АО — аорта, ВЭМ — велоэргометрия, ИММЛЖ — индекс массы миокарда ЛЖ, КДО — конечный диастолический объем, КДР — конечный диастолический размер, КСО — конечный систолический объем, КСР — конечный систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ММЛЖ — масса миокарда ЛЖ, МОК — минутный объем кровотока, МПК — максимальное потребление кислорода, ПЖ — правый желудочек, ССС — сердечно-сосудистая система, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки ЛЖ, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, УО — ударный объем, ФВ — фракция выброса, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография.

Введение

Состояние сердечно-сосудистой системы (ССС) является важным критерием оценки влияния на организм спортсмена систематических спортивных нагрузок, и играет ведущую роль в обеспечении высокой работоспособности атлетов. Тем не менее, избыточные интенсивность и длительность тренировочного процесса, недостаток времени, отведенного на восстановление функционального состояния аппарата кровообращения, способны вызвать нарушение адаптации и несут в себе опасность перенапряжения [1]. ССС определяет как максимальную работоспособность здоровых спортсменов, так и ограничивает их достижения, что представляет собой одну из серьезных проблем подготовки квалифицированных спортсменов [2]. В настоящее время главным методом визуализации при обследовании сердца является эхокардиография (ЭхоКГ) [3]. Формирование у высокотренированных лиц “спортивного сердца” напрямую зависит от типа, интенсивности и продолжительности физических тренировок и характеризуется рядом гемодинамических и ЭхоКГ особенностей, отражающих уровень адаптации ССС [4]. В связи с этим использование современных методов диагностики ранних кардиоваскулярных нарушений, зачастую бессимптомных и являющихся нераспознанными, но повышающими риск жизнеугрожающих состояний, занимает центральное место в спортивной медицине, как на этапе отбора лиц для занятий спортом высоких достижений, так и на этапе допуска к участию квалифицированных спортсменов в спортивных соревнованиях [5, 6]. Значительный вклад в решение данной проблемы вносят “Национальные рекомендации по допуску спортсменов

с отклонениями со стороны сердечно-сосудистой системы к тренировочно-соревновательному процессу” (2011), основанные на международных стандартах [7]. Рациональное использование физических упражнений, правильно отобранные и наиболее информативные параметры, отражающие функциональные возможности аппарата кровообращения, обеспечивающие работоспособность спортсменов высших достижений с учетом специфики вида спорта, типа, интенсивности и продолжительности физических нагрузок позволяют своевременно и дифференцированно проводить профилактические мероприятия, предупреждающие возникновение предпатологических и патологических состояний [1, 7-9].

Цель исследования — оценить влияние динамических и статических физических нагрузок на показатели внутрисердечной гемодинамики и физической работоспособности у квалифицированных спортсменов.

Материал и методы

Обследованы 136 спортсменов (все мужчины) в возрасте 17–36 лет. Обязательным условием включения спортсменов в исследование было получение письменного информированного согласия¹. Спортсмены были подразделены на группы в соответствии со спецификой вида спорта и продолжительностью спортивного стажа. Основные четыре группы представлены 116 квалифицированными спортсменами (средний возраст $22,07 \pm 4,10$ года), относящимися к группам спортивного совершенствования и высшего спортивного мастерства, имеющими спортивную квалификацию от первого взрослого разряда до мастера спорта международного класса, и спортивный стаж от 5

¹ В соответствии Федеральным Законом РФ “Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации” от 21.11.2011 № 323-ФЗ.

до 15 лет. У спортсменов I ($n=30$) группы (вольная борьба, дзюдо) тренировочный процесс направлен на развитие скоростно-силовых качеств. Спортсмены II ($n=27$) группы (лыжные гонки, биатлон) — развивающие выносливость. В III ($n=33$) группу (пауэрлифтинг) вошли спортсмены, тренирующиеся на развитие силы. Спортсмены IV ($n=26$) группы (волейбол) — спортивная игра, развивающие ловкость и быстроту. Продолжительность тренировок 2-4 ч. в день с частотой 3-7 раз в нед. Контрольную, V ($n=20$) группу составили атлеты, спортивный стаж которых не превышал 3 года.

Распределение спортсменов в зависимости от типа и интенсивности динамических и/или статических нагрузок осуществлялось в соответствии с классификацией Mitchell J. H. et al., 2005 [10]. В настоящем исследовании отнесены:

- к высоко-динамическим видам спорта — лыжные гонки и биатлон,
- к средне-динамическим — борьба и волейбол,
- к низко-динамическим — пауэрлифтинг;
- к высоко-статическим видам спорта — борьба и пауэрлифтинг,
- к средне-статическим — лыжные гонки и биатлон;
- к низко-статическим — волейбол.

Для оценки функционального состояния ССС все спортсмены прошли обязательное предварительное и динамическое обследования с использованием клинических, клинико-лабораторных, инструментальных методов исследования. Критерием отбора являлся допуск спортсмена для продолжения тренировок и участия в соревнованиях. Критерием исключения — кардиоваскулярная патология в анамнезе или впервые выявленная. Функциональные методы диагностики включали электрокардиографию (ЭКГ), велоэргометрию (ВЭМ), ЭхоКГ. Регистрация ЭКГ проводилась на 6-канальном электрокардиографе “AT-2 plus” SCHILLER (Германия). ВЭМ проводили на стресс системе “Cardiosoft” фирмы “Marguette” (Германия), в ходе которой оценивали общую физическую работоспособность по тесту PWC_{170} в (кгм/мин) по методу В.Л. Карпмана и др. (1974), уровень максимального потребления кислорода (МПК мл/мин/кг). Оценка МПК осуществлялась в зависимости от возраста и вида спорта и рассчитывалась с использованием таблиц непрямым методом с учетом показателя PWC_{170} [11].

Показатели кардиогемодинамики определялись методом ЭхоКГ с доплерографией и цветовым доплеровским картированием на ультразвуковой системе “Sequoia 512” (Acuson, USA) с регистрацией изображения в М и В режимах. Анализировались следующие морфометрические показатели сердца: конечно-диастолический размер (КДР, мм) левого желудочка (ЛЖ), конечно-систолический размер (КСР, мм), толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП, мм); толщина задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ, мм); конечно-диастолический объем (КДО, мл) и конечно-систолический объем (КСО, мл) ЛЖ, ударный объем ЛЖ (УО, мл); минутный объем кровотока (МОК, л/мин); фракция выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ, %) для оценки сократительной функции; правый желудочек (ПЖ, мм); аорта (АО, мм). Масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ, г) и индекс массы миокарда ЛЖ (иММЛЖ, г/м²) рассчитывались по методу, предложенному Американским эхокардиографическим обществом (ASE) [3]. Для оценки диастолической функции ЛЖ исследовались показатели трансмитрально-

го кровотока: скорость раннего диастолического наполнения (пик Е м/сек); скорость позднего диастолического наполнения (пик А м/сек); отношение скоростей раннего и позднего наполнения желудочков (Е/А); время изоволюмического расслабления (ВИР мс).

Статистическая обработка материала производилась с помощью “STATISTICA 8.0”. Для оценки параметрических данных при отсутствии нормального распределения признаков использовали критерий Манна-Уитни и критерий Вилкоксона. Поскольку изучаемые выборки не подчинялись нормальному закону распределения, и были независимыми, для определения достоверности различий использовали непараметрический критерий Крускала-Уоллиса. Для каждой выборки вычисляли медиану, 25% и 75% квартили (Ме [Q_{25} - Q_{75}]). Средние выборочные значения представлены в виде “среднее $\pm$ отклонение среднего”. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости (p) равен 0,05.

Результаты и обсуждение

По результатам ЭхоКГ структурно-функциональные и гемодинамические показатели ССС у спортсменов во всех группах были в пределах нормативных значений. Однако изучение параметров сердца в каждой отдельной группе позволило выявить значимые отличия ряда указанных показателей при межгрупповом сравнении. Анализ состояния внутрисердечной гемодинамики показал существенные различия морфоструктурных показателей между спортсменами с начальной подготовкой и квалифицированными спортсменами (таблица 1).

У спортсменов контрольной группы, спортивный стаж которых не превышал 3 года, были выявлены наиболее низкие показатели основных структурных параметров сердца: таких как ТЗСЛЖ $8,25 (8 \pm 9,25)$ мм; ТМЖП $8 (8 \pm 9,25)$ мм; ММЛЖ $144,37 (127,17 \pm 167,19)$ г и иММЛЖ $79,36 (71,14 \pm 86,88)$ г/м²; КДР $49 (47 \pm 51)$ мм; КДО $118 (106 \pm 124)$ мл; ПЖ $22 (19,5 \pm 23)$ мм; АО $29 (27,5 \pm 30)$ мм. В целом, эти размеры соответствуют средненормальным параметрам сердца мужчин данного возраста, но они уступают при сопоставлении с аналогичными параметрами квалифицированных спортсменов, у которых эти показатели оказались значительно выше и составили: ТЗСЛЖ $9 (9 \pm 10)$ мм, $p=0,0018$; ТМЖП $10 (9 \pm 10,5)$ мм, $p=0,0004$; ММЛЖ $179,80 (167,80 \pm 198,66)$ г, $p=0,0000$ и иММЛЖ $(80,95 \pm 98,29)$ г/м², $p=0,0005$; КДР $51 (49 \pm 54)$ мм, $p=0,0003$; ПЖ $24 (21 \pm 25)$ мм, $p=0,0080$; КДО $127,5 (115 \pm 141)$ мл, $p=0,0021$; АО $31 (29 \pm 33)$ мм, ($p=0,0009$).

Обнаруженные значимые различия указанных геометрических параметров сердца между контрольной группой и общей группой квалифицированных спортсменов свидетельствуют о повышенной нагрузке, возрастающей параллельно с увеличением стажа тренировок и спортивного мастерства на функциональное состояние ССС атлетов. Полученные результаты указывают на увеличение разме-

Таблица 1

Структурно-функциональные и гемодинамические показатели ССС у спортсменов разных видов спорта по данным ЭхоКГ. Результаты представлены в виде (Me [Q₂₅±Q₇₅])

Показатели	I группа Единоборство (вольная борьба, дзюдо) n=30	II группа Выносливость (лыжные гонки, биатлон) n=27	III группа Сила (пауэрлифтинг) n=33	IV группа Игровые виды (волейбол) n=26	V группа Контрольная n=20	Значимость различий p	
						Внутригрупповые различия (между I-IV группами)	Между V (контрольной) и I-IV группами
ТЗСЛЖ, мм	9 (8,5±10) 9 (9±10)	9 (8,5±10)	9,5 (9±11)	10 (9±10)	8,25 (8±9,25)	p ₁₋₂ =0,7959 p ₁₋₃ =0,0108 p ₁₋₄ =0,0248 p ₂₋₃ =0,0186 p ₂₋₄ =0,0108 p ₃₋₄ =0,5709	p _{Σ-5} =0,0018 p ₁₋₅ =0,1149 p ₂₋₅ =0,1408 p ₃₋₅ =0,0005 p ₄₋₅ =0,0005
ТМЖП, мм	10 (9±10,5) 10 (9±10,5)	9 (9±10)	10 (9±10,5)	10 (9±10,5)	8 (8±9,25)	p ₁₋₂ =0,1347 p ₁₋₃ =0,6458 p ₁₋₄ =0,4499 p ₂₋₃ =0,0486 p ₂₋₄ =0,0259 p ₃₋₄ =0,8552	p _{Σ-5} =0,0004 p ₁₋₅ =0,0019 p ₂₋₅ =0,0476 p ₃₋₅ =0,0009 p ₄₋₅ =0,0005
КДР, мм	51 (49±53) 51 (49±54)	52 (50±54)	50 (48±51)	53,5 (52±54)	49 (47±51)	p ₁₋₂ =0,3423 p ₁₋₃ =0,2208 p ₁₋₄ =0,0047 p ₂₋₃ =0,0324 p ₂₋₄ =0,0507 p ₃₋₄ =0,0001	p _{Σ-5} =0,0003 p ₁₋₅ =0,0080 p ₂₋₅ =0,0007 p ₃₋₅ =0,1608 p ₄₋₅ =0,0000
КСР, мм	32 (30±35) 33 (31±35)	33 (32±35)	32 (30±33)	34 (32±37)	31,5 (30±33)	p ₁₋₂ =0,1846 p ₁₋₃ =0,4122 p ₁₋₄ =0,0128 p ₂₋₃ =0,0329 p ₂₋₄ =0,3611 p ₃₋₄ =0,0019	p _{Σ-5} =0,1019 p ₁₋₅ =0,5704 p ₂₋₅ =0,0423 p ₃₋₅ =0,8964 p ₄₋₅ =0,0033
ММЛЖ, г	163,94 (153,42±194,16) 179,80 (167,80±198,66)	169,54 (142,87±200,4)	181,77 (162,92±207,14)	190,69 (173,23±213,88)	144,37 (127,17±167,19)	p ₁₋₂ =0,7152 p ₁₋₃ =0,2154 p ₁₋₄ =0,0027 p ₂₋₃ =0,3887 p ₂₋₄ =0,0117 p ₃₋₄ =0,1216	p _{Σ-5} =0,0000 p ₁₋₅ =0,0034 p ₂₋₅ =0,0044 p ₃₋₅ =0,0002 p ₄₋₅ =0,0000
иММЛЖ г/м ²	89,26 (82,24±95,57) 88,96 (80,95±98,29)	85,38 (74,88±95,36)	95,79 (85,14±112,07)	84,89 (80,95±92,63)	79,36 (71,14±86,88)	p ₁₋₂ =0,3747 p ₁₋₃ =0,2736 p ₁₋₄ =0,2968 p ₂₋₃ =0,0622 p ₃₋₄ =0,0514 p ₂₋₄ =0,8487	p _{Σ-5} =0,0005 p ₁₋₅ =0,0057 p ₂₋₅ =0,1301 p ₃₋₅ =0,0017 p ₄₋₅ =0,0582
КДО, мл	122,5 (111±137) 127,5 (115±141)	129 (119±141)	119 (108±126)	141 (131±145)	118 (106±124)	p ₁₋₂ =0,3115 p ₁₋₃ =0,1617 p ₁₋₄ =0,0006 p ₂₋₃ =0,0125 p ₂₋₄ =0,0102 p ₃₋₄ =0,0000	p _{Σ-5} =0,0021 p ₁₋₅ =0,0667 p ₂₋₅ =0,0034 p ₃₋₅ =0,5969 p ₄₋₅ =0,0000
КСО, мл	40,5 (35±50) 44 (38±49,5)	44 (40±49)	41 (35±47)	46 (42±55)	41 (35±47,5)	p ₁₋₂ =0,1229 p ₁₋₃ =0,6890 p ₁₋₄ =0,0079 p ₂₋₃ =0,0486 p ₂₋₄ =0,1572 p ₃₋₄ =0,0014	p _{Σ-5} =0,2095 p ₁₋₅ =0,7966 p ₂₋₅ =0,1161 p ₃₋₅ =0,8207 p ₄₋₅ =0,0103
АО, мм	30,5 (27±32) 31 (29±33)	32 (29±33)	30 (27±31)	34,5 (32±36)	29 (27,5±30)	p ₁₋₂ =0,2185 p ₁₋₃ =0,4500 p ₁₋₄ =0,0002 p ₂₋₃ =0,0326 p ₂₋₄ =0,0022 p ₃₋₄ =0,0000	p _{Σ-5} =0,0009 p ₁₋₅ =0,0800 p ₂₋₅ =0,0020 p ₃₋₅ =0,2020 p ₄₋₅ =0,0000

Таблица 1. Продолжение

ПЖ, мм	23,5 (21±24) 24 (21±25)	23 (20±24)	23 (21±25)	25 (23±26)	22 (19,5±23)	p ₁₋₂ =0,4059 p ₁₋₃ =0,8400 p ₁₋₄ =0,0310 p ₂₋₃ =0,3855 p ₂₋₄ =0,0046 p ₃₋₄ =0,1270	p _{Σ-5} =0,0080 p ₁₋₅ =0,0263 p ₂₋₅ =0,1894 p ₃₋₅ =0,0534 p ₄₋₅ =0,0005
ФВ ЛЖ, %	67 (65±71) 68 (64±72)	68 (66±72)	69 (62±71)	68,5 (64±72)	72 (66±76)	p ₁₋₂ =0,3552 p ₁₋₃ =0,8916 p ₁₋₄ =0,5809 p ₂₋₃ =0,4521 p ₂₋₄ =0,8183 p ₃₋₄ =0,6429	p _{Σ-5} =0,0265 p ₁₋₅ =0,0275 p ₂₋₅ =0,1182 p ₃₋₅ =0,0438 p ₄₋₅ =0,1230
УО, мл	81 (72±93) 82 (73±93,5)	82 (77±95)	77 (70±88)	91,5 (81±101)	72,5 (68,5±80)	p ₁₋₂ =0,5536 p ₁₋₃ =0,2092 p ₁₋₄ =0,0276 p ₂₋₃ =0,0353 p ₂₋₄ =0,0943 p ₃₋₄ =0,0009	p _{Σ-5} =0,0021 p ₁₋₅ =0,0232 p ₂₋₅ =0,0027 p ₃₋₅ =0,2813 p ₄₋₅ =0,0002

ров полости и толщины стенок ЛЖ, ММЛЖ у квалифицированных спортсменов, что можно рассматривать как проявление долговременной адаптации и начальные признаки физиологического ремоделирования ЛЖ при интенсивных и продолжительных занятиях спортом.

Как показало настоящее исследование, квалифицированные спортсмены имеют явные отличия по уровню функционального состояния ССС и особенностям кардиогемодинамики, которые определяются не только продолжительностью и интенсивностью, но также направленностью (спецификой) и типом физических нагрузок.

Анализ результатов оценки основных размеров и объемов полостей ЛЖ в зависимости от типа и интенсивности динамических и статических нагрузок обнаружил некоторые особенности в группах высшего спортивного мастерства.

У спортсменов II группы высоко-динамических видов спорта (лыжные гонки, биатлон) выявлено значимое увеличение таких показателей, как КДО 129 (119±141) мл; КСО 44 (40±49) мл; КДР 52 (50±54) мм; КСР 33 (32±35) мм по сравнению с аналогичными параметрами ЛЖ спортсменов, занимающихся пауэрлифтингом, у которых эти показатели при воздействии высокостатических и низкодинамических нагрузок были ниже, и составили соответственно: КДО 119 (108±126) мл, (p=0,0125); КСО 41 (35±47) мл, (p=0,0486); КДР 50 (48±51) мм, (p=0,0324); КСР 32 (30±33) мм, (p=0,0329).

В то время как у спортсменов III группы (пауэрлифтинг) с высокостатическими и низкодинамическими нагрузками структурные изменения характеризовались увеличением ММЛЖ 181,77 (162,92±207,14 г) и иММЛЖ 95,79 (85,14±112,07) г/м² главным образом за счет увеличения толщины стенок сердца. У спортсменов III группы отмечено явное увеличение ТЗСЛЖ 9,5 (9±11) мм и увеличе-

ние ТМЖП 10 (9±10,5) мм, которые превышали толщину стенок ЛЖ спортсменов II группы — ТЗСЛЖ 9 (8,5±10) мм, (p=0,0186) и ТМЖП 9 (9±10) мм, (p=0,0486).

Таким образом, у спортсменов, тренирующихся на выносливость, при длительных динамических физических нагрузках высокой интенсивности обнаруженные изменения ЛЖ связаны преимущественно с изменением его объема. Тогда как интенсивная статическая и низкая динамическая нагрузки у спортсменов, специализирующихся в силовых видах спорта, приводят к увеличению массы миокарда, обусловленной главным образом увеличением толщины стенок сердца.

Спортсмены IV группы (волейбол) отличались не только среднединамическим и низкостатическим типом нагрузки, но и наиболее высокими параметрами морфоструктурных показателей (КДР 53,5 (52±54) мм; ТЗСЛЖ 10 (9±10) мм; ММЛЖ 190,69 (173,23±213,88) г; КДО 141 (131±145) мл; УО 91,5 (81±101) мл в сравнении с аналогичными показателями в других группах, что можно объяснить антропометрическими особенностями (высокий рост 198,8±7,32 см) и характером спортивной деятельности.

Полученные результаты согласуются с данными литературы [4]. Систематические тренировки способствуют развитию у спортсменов адаптационных процессов ССС в ответ на физическую нагрузку [7]. Однако интенсивные динамические и статические виды физической нагрузки приводят к структурному ремоделированию сердца, что требует в некоторых случаях дифференциальной диагностики полученных изменений с патологией ССС [12-14].

Адаптация ССС у спортсменов с высокоинтенсивными динамическими нагрузками связана с выраженным эффективным повышением сердечного выброса. Уровень тренированности и многолет-

Таблица 2

Оценка уровня физической работоспособности и МПК у спортсменов с разной спецификой видов спорта

Показатели	I группа (борьба) n=30	II группа (лыжные гонки, биатлон) n=27	III Группа (пауэрлиф- тинг) n=33	IV группа (волейбол) n=26	V группа (контроль ная) n=20	Уровень значи- мости (P) между I-IV группами	Уровень (P) Значимости между V группой и I-IV группами
PWC ₁₇₀ кгм/ мин	1306,63±252,91	1379,38±281,20	1078,83±265,71	1528,82±309,44	1157,83±277,55	p ₁₋₂ =0,3332 p ₁₋₃ =0,0018 p ₁₋₄ =0,0036 p ₂₋₃ =0,0001 p ₂₋₄ =0,0585 p ₃₋₄ =0,0000	p ₁₋₅ =0,0647 p ₂₋₅ =0,0086 p ₃₋₅ =0,3244 p ₄₋₅ =0,0000
МПК мл/ мин/кг	45,36±7,15	61,70±5,52	39,45±4,37	44,02±4,65	49,82±12,0	p ₁₋₂ =0,0000 p ₁₋₃ =0,00013 p ₁₋₄ =0,4774 p ₂₋₃ =0,0000 p ₂₋₄ =0,0000 p ₃₋₄ =0,0167	p ₁₋₅ =0,0280 p ₂₋₅ =0,0000 p ₃₋₅ =0,00007 p ₄₋₅ =0,0063

няя подготовка оказывают влияние на величину УО ЛЖ, являющегося основным функциональным резервом и эквивалентом выносливости ССС и кислород-транспортного обеспечения организма спортсменов в условиях чрезмерной физической нагрузки. По данным исследования (таблица 1) были установлены статистически значимые различия между показателями УО как при межгрупповом сравнении, так и в сравнении с группой контроля. У спортсменов высокодинамических видов спорта (лыжные гонки, биатлон), тренирующихся на выносливость, уровень УО достигал 82 (77±95) мл и был значительно выше по сравнению с УО спортсменов статических видов спорта (пауэрлифтинг) — 77 (70±88) мл (p=0,0353) и контрольной группы 72,5 (68,5±80) мл (p=0,0021). Увеличение УО у лыжников и биатлонистов обусловлено высокодинамическим типом и интенсивностью физической нагрузки.

По результатам ЭхоКГ не обнаружено нарушений сократительной функции миокарда. Однако ФВ ЛЖ у спортсменов с начальной подготовкой была выше по сравнению с группой спортивного мастерства — 72 (66±76) vs 68 (64±72) (p=0,0265), что можно рассматривать как адаптивный механизм экономизации сердечной деятельности. Показатели диастолической функции ЛЖ не имели статистических значимых различий при межгрупповом сравнении.

Анализ показателей физической работоспособности спортсменов по тесту PWC₁₇₀ и аэробного энергообразования по уровню МПК выявил статистически значимые различия в группах сравнения в зависимости от вида спорта (таблица 2).

Наиболее высокие показатели аэробной производительности по данным МПК наблюдались у спортсменов, развивающих выносливость. Уровень МПК во II группе составил (61,70±5,52 мл/мин/кг) и был значительно выше, чем в других

группах, что отражало высокую эффективность работы ССС этих спортсменов в сравнении с I группой — 45,36±7,15 мл/мин/кг (p=0,0000), III — 39,45±4,37 мл/мин/кг (p=0,0000), IV — 44,02±4,65 мл/мин/кг (p=0,0000) и группой контроля — 49,82±12,0 мл/мин/кг (p=0,0000). Наиболее высокие показатели уровня физической работоспособности наблюдались во II — Тест PWC₁₇₀ 1379,38±281,20 кгм/мин и в IV — PWC₁₇₀ 1528,82±309,44 кгм/мин группах по сравнению с показателями в III группе — PWC₁₇₀ 1078,83±265,71 кгм/мин (p=0,0001) и контрольной группе — PWC₁₇₀ 1157,83±277,55 кгм/мин (p=0,0086).

Заключение

Анализ проведенного исследования спортсменов различных видов спорта показал, что систематические занятия спортом в зависимости от направленности, типа и интенсивности физических нагрузок, стажа тренировочного процесса оказывают влияние на особенности внутрисердечной гемодинамики и способствуют появлению ранних морфоструктурных изменений сердца. Обнаруженные значимые различия геометрических параметров сердца между спортсменами с начальной подготовкой и квалифицированными атлетами, свидетельствуют о повышенной нагрузке на функциональное состояние ССС, возрастающей параллельно с увеличением стажа тренировок и спортивного мастерства спортсменов, несмотря на то, что показатели морфоструктуры и внутрисердечной гемодинамики во всех группах оставались в пределах физиологической нормы.

У спортсменов с преобладанием динамических физических нагрузок высокой интенсивности, тренирующихся на выносливость, морфоструктурные изменения характеризуются расширением полости ЛЖ. При высокоинтенсивных статических и низко-

динамических нагрузках у атлетов, тренировочный процесс которых направлен на развитие силы, морфоструктурные изменения отличаются увеличением ТЗСЛЖ и ТМЖП без значительного увеличения размеров полости ЛЖ.

Наиболее высокий уровень функциональных резервов гемодинамики по данным показателей УО ЛЖ и МПК наблюдается у квалифицированных спортсменов, тренирующихся на выносливость (лыжные гонки, биатлон), по сравнению со спортсменами, развивающими скоростно-силовые и силовые качества (вольная борьба, дзюдо, пауэрлифтинг), у которых ССС работает в энергетически более напряженном режиме. В связи с этим для спортсменов силовых видов спорта с высокой интенсивностью статических нагрузок в тренировочный процесс рекомендуется включать и динамические упражнения, развивающие общую выносливость, что, прежде всего, увеличивает физическую работоспособность и максимальное потребление кислорода.

Таким образом, изучение влияния интенсивности динамических и статических физических нагруз-

зок на показатели внутрисердечной гемодинамики, морфоструктуры сердца и физической работоспособности является определяющим в оценке адаптационного потенциала ССС квалифицированных спортсменов. В зависимости от типа и интенсивности нагрузки адаптивные механизмы имеют свои особенности. Полученные данные могут быть использованы для своевременного внесения коррективов в режим физических тренировок и в управление тренировочно-соревновательным процессом у спортсменов разных видов спорта при достижении высоких результатов.

ЭхоКГ и ВЭМ должны быть включены в перечень обязательных диагностических методов исследования, обеспечивающих систематический динамический контроль показателей ССС спортсменов высших достижений, что особенно важно для выявления ранних признаков дезадаптации и перетренированности при многолетних занятиях спортом и разработки дифференцированных подходов к реабилитационным мероприятиям в соответствии со спецификой вида спорта, типом и интенсивностью физических нагрузок.

Литература

1. Sports medicine: National Guide. Mironov SP, Polyayev BA, Makarova GA, eds. M.: GEOTAR-Media 2013; 1184 p. Russian (Спортивная медицина: Национальное руководство / под ред. акад. РАН и РАМН С.П. Миронова, проф. Б.А. Поляева, проф. Г.А. Макаровой. М.: ГЭОТАР-Медиа 2013; 1184 с).
2. Mikhailova AV, Smolensky AV. Overexertion of athlete's heart. Exercise Therapy and Sports Medicine 2009; 72(12): 26-32. Russian (Михайлова А.В., Смоленский А.В. Перенапряжение спортивного сердца. Лечебная физкультура и спортивная медицина 2009; 72 (12): 26-32).
3. Guidelines on quantitative assessment of structure and function of chambers of heart. Russ J Cardiol 2012; 3(95): 1-28. Russian (Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца. Российский кардиологический журнал 2012; 3 (95): 1-28).
4. Smolensky AV, Mikhailova AV, Borisova YuA, et al. Features of physiological remodeling of athlete's heart. Exercise Therapy and Sports Medicine 2012; 102(6): 9-14. Russian (Смоленский А.В., Михайлова А.В., Борисова Ю.А. и др. Особенности физиологического ремоделирования спортивного сердца. Лечебная физкультура и спортивная медицина 2012; 102 (6): 9-14).
5. Maron BJ, Pelliccia A. The heart of trained athletes: cardiac remodeling and the risks of sports, including sudden death. Circulation 2006; 114 (15): 1633-44.
6. Corrado D, Pelliccia A, Bjornstad HH, et al. Cardiovascular pre-participation screening of young competitive athletes for prevention of sudden death: proposal for a common European protocol. Consensus Statement of the Group of Sport Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2005; 26 (5): 516-24.
7. National guidelines on eligibility of athletes with deviations from the side of cardiovascular system for training-competitive process. Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2011; 7(6):2-60. Russian (Национальные рекомендации по допуску спортсменов с отклонениями со стороны сердечно-сосудистой системы к тренировочно-соревновательному процессу. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2011; 7 (6): 2-60).
8. Gavrilova EA. Athlete's heart. Stressor cardiomyopathy. M.: Sovetskij sport 2007; 200 p. Russian (Гаврилова Е.А. Спортивное сердце. Стрессорная кардиомиопатия. М.: Советский спорт 2007; 200 с).
9. Garganeva NP, Taminova IF, Vorozhtsova IN. Diagnostics of early markers of state of maladaptation of cardiovascular system to load in athletes in preparatory and competitive periods of educational-training cycle. Kubanskiy nauchnyi meditsinskiy vestnik 2010; 122(8): 46-50. Russian (Гарганеева Н.П., Таминова И.Ф., Ворожцова И.Н. Диагностика ранних маркеров состояния дезадаптации сердечно-сосудистой системы к нагрузкам у спортсменов в подготовительном и соревновательном периодах учебно-тренировочного цикла. Кубанский научный медицинский вестник 2010; 122 (8): 46-50).
10. Mitchell JH, Haskell W, Snell P, Van. Camp. SP. Task Force 8: classification of sports. JACC 2005; 45 (8): 1364-7.
11. Belotserkovsky ZB. Ergometric and cardiological criteria of physical efficiency in athletes. M.: Sovetskij sport 2005; 312 p. Russian (Белоцерковский З.Б. Эргометрические и кардиологические критерии физической работоспособности у спортсменов. М.: Советский спорт 2005; 312 с).
12. Sirotnin AB, Belozeroval LM, Shchepina GM. Features of male heart morphology with different level of motor activity. Exercise Therapy and Sports Medicine 2010; 75(3): 21-4. Russian (Сиротин А.Б., Белозерова Л.М., Щепина Г.М. Особенности морфологии сердца мужчин с различным уровнем двигательной активности. Лечебная физкультура и спортивная медицина 2010; 75 (3): 21-4).
13. Didur MD. Prognostic significance of myocardial hypertrophy in athletes of high sports qualifications. Exercise Therapy and Sports Medicine 2010; 83(12):25-33. Russian (Дидур М.Д. Прогностическое значение гипертрофии миокарда у спортсменов высоких спортивных квалификаций. Лечебная физкультура и спортивная медицина 2010; 83 (12): 25-33).
14. Nottin S, Doucende G, Schuster-Beck I, et al. Alteration in left ventricular normal and shear strains evaluated by 2D-strain echocardiography in the athlete's heart. The Journal of Physiology 2008; 586: 4721-33.

Значения сердечно-лодыжечного сосудистого индекса у здоровых лиц разного возраста по данным исследования ЭССЕ-РФ в Кемеровской области

Сумин А. Н., Щеглова А. В., Федорова Н. В., Артамонова Г. В.

ФГБУ "Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний". Кемерово, Россия

Цель. Изучить значения сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (СЛСИ) у здоровых лиц в разных возрастных группах по данным многоцентрового, эпидемиологического исследования "Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в Российской Федерации" (ЭССЕ-РФ) в Кемеровской области.

Материал и методы. Объектом исследования явилась случайная популяционная выборка мужского и женского взрослого населения КО в возрасте 25-64 лет. Исследование проведено в период с марта по октябрь 2013г. В конечном виде объем выборки составил 1610 человек. У 1595 пациентов проводили исследование жесткости периферических артерий с оценкой СЛСИ с помощью прибора VaSeraVS-1000 (Fukuda Denshi, Япония). Для определения нормальных показателей СЛСИ была сформирована группа здоровых лиц без наличия каких-либо заболеваний в анамнезе — 190 (11,7%) человек.

Результаты. Среди всей когорты обследованных лиц СЛСИ был в пределах верхней границы допустимой нормы: 7,1 (6,4; 8,0). У здоровых лиц СЛСИ был меньше — 6,7 (6,1; 7,4), чем в общей популяции. При анализе СЛСИ в различных возрастных группах у здоровых лиц, СЛСИ у женщин был значимо ниже, чем у мужчин. В различных возрастных группах величина СЛСИ увеличивалась с 6,2 в возрасте 21-30 лет до 7,8 в возрасте 61-70 лет, степень уве-

личения составила 25,8%. В старшей возрастной группе было более быстрое нарастание индекса жесткости. Наиболее выраженная корреляционная взаимосвязь СЛСИ у обследованных отмечалась с возрастом ($r=0,402$; $p<0,001$), со значениями систолического и диастолического артериального давления (АД) — $r=0,348$; $r=0,368$; соответственно, ($p<0,001$), стажем курения — $r=0,494$ ($p<0,001$) и с уровнем креатинина крови — $r=0,198$ ($p=0,006$).

Заключение. Значения СЛСИ у здоровых лиц по данным популяционного исследования ЭССЕ-РФ в КО составили от 6,2 до 7,8 в разных возрастных группах. Отмечен линейный рост СЛСИ каждые 10 лет на 28%. Помимо возраста СЛСИ коррелировал с уровнем АД, стажем курения, уровнем холестерина и креатинина. Данные настоящего исследования целесообразно учитывать при оценке СЛСИ в скрининговых обследованиях, а также для разработки нормативных значений СЛСИ в российской популяции.

Ключевые слова: сердечно-лодыжечный сосудистый индекс.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015; 14(5): 67–72
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-5-67-72>

Поступила 12/05-2015

Принята к публикации 13/08-2015

Values of cardial-ankle vascular index in healthy people of different age by the data of ESSE-RF study in Kemerovskaya Region

Sumin A. N., Shcheglova A. V., Fedorova N. V., Artamonova G. V.

FSBI "Scientific-Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases". Kemerovo, Russia

Aim. To study the values of cardial-ankle vascular index (CAVI) in healthy persons of various age by the data of multicenter epidemiological study "Epidemiology of cardiovascular diseases and risk factors in Russian Federation" (ESSE-RF) in Kemerovskaya Region (KR).

Material and methods. The study was conducted on random population selection of adult males and females, age 25-64 y.o. Study was performed in March-October 2013. Final selection consisted of 1610 persons. In 1595 we did the measurement of peripheral arteries rigidity with CAVI by the device VaSeraVS-1000 (Fukuda Denshi, Japan). For the measurement of normal CAVI we collected a group of healthy volunteers — 190 (11,7%) persons.

Results. Among the whole cohort, CAVI was in reference range: 7,1 (6,4; 8,0). In healthy persons CAVI was lower — 6,7 (6,1; 7,4), than in general population. In analysis of CAVI within different age groups among healthy persons, CAVI was much higher in men than in women. Though different age groups CAVI increased from 6,2 at the age 21-30 y.o. to 7,8 by 61-70

y.o., grade of increase was 25,8%. In older age group, there was more rapid increase of stiffness index. The highest correlation of CAVI among participants was with the age ($r=0,402$; $p<0,001$), and with the values of systolic and diastolic arterial pressure (BP) — $r=0,348$; $r=0,368$; resp., ($p<0,001$), smoking duration — $r=0,494$ ($p<0,001$) and blood creatinine level — $r=0,198$ ($p=0,006$).

Conclusion. The values of CAVI in healthy persons by the data from population study ESSE-RF in KR were 6,2 to 7,8 in various age groups. There was linear increase of CAVI every 10 years by 28%. Except the age, CAVI correlated with BP, smoking duration, cholesterol and creatinine levels. The results of this study can be included into CAVI evaluations in screenings, and for formulation of normal values for Russian population.

Key words: cardial-ankle vascular index.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2015; 14(5): 67–72
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-5-67-72>

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (3842) 64-44-61; факс: (3842) 64-27-18

e-mail: sumian@cardio.kem.ru

[Сумин А. Н.* — д.м.н., зав. отделом мультифокального атеросклероза, Щеглова А. В. — м.н.с. лаборатории патологии кровообращения отдела мультифокального атеросклероза, Федорова Н. В. — м.н.с. лаборатории патофизиологии отдела мультифокального атеросклероза, Артамонова Г. В. — д.м.н., профессор, заместитель директора].

АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое АД, ИМТ — индекс массы тела, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛПИ — лодыечно-плечевой индекс, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ОБ — окружность бедер, ОТ — окружность талии, ХС — холестерин сыворотки, САД — систолическое АД, СЛСИ — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ФА — физическая активность, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиография, ЭССЕ-РФ — эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в Российской Федерации; НИИ КПССЗ — Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний.

Введение

Жесткость артерий — интегральный показатель состояния сосудистой стенки. Этот показатель находит широкое применение в кардиологической клинической практике. Согласно консенсусу экспертов Европейского общества кардиологов повышение жесткости артериальной стенки является независимым предиктором развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и осложнений [1] и рассматривается как признак субклинического поражения артерий [2]. Оценка состояния сосудистой стенки, наряду с лодыечно-плечевым индексом (ЛПИ) входит в стандарты обследования больных артериальной гипертензией [2], однако до сих пор не является рутинной в реальной клинической практике. Возможно, дело не только в инертности практических врачей, недостатке времени или аппаратных средств [3]. В рекомендациях ACCF/АНА по оценке кардиоваскулярного риска [4] определение жесткости артерий не рекомендуется при обследовании лиц с отсутствием симптомов (класс III C). Мнение экспертов основывалось на том, что существующие протоколы оценки жесткости сосудов не стандартизированы, для них не установлены процедуры контроля качества; существуют проблемы воспроизводимости результатов и их зависимости от оператора, а также сохраняется необходимость определения пороговых значений показателей [4]. Большинство из этих недостатков лишен новый маркер жесткости артерий — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (СЛСИ), в англоязычном варианте — CAVI (cardio-ankle vascular index), не зависящий от уровня артериального давления (АД), что делает его более точным и удобным при динамической оценке состояния больных [5]. В предыдущих исследованиях показаны клиническое и прогностическое значения оценки СЛСИ при различных ССЗ [6]. Предложено использовать данный индекс как маркер субклинических поражений сердца [7]. Остается нерешенным вопрос только нормативных значений, поскольку имеющиеся нормативные значения СЛСИ разработаны при обследовании японской популяции, поэтому их нельзя автоматически перенести на российские условия, которые существенно отличаются по распространенности факторов риска, привычкам питания, уровню здоровья населения. Поскольку показатели СЛСИ у здоровых лиц отличаются не только в разных странах [8, 9], но и на разных территориях одной страны [10], поэтому возникает необходимость их изучения в различных регионах России. В данном контексте интересны результаты проведенного многоцентрового исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факто-

ров риска в различных регионах России) [11], поскольку в его рамках в нескольких регионах, как в европейской части России, так и в Сибири, проводилась дополнительная оценка СЛСИ у обследованных. Это послужило основой для настоящего исследования, целью которого было изучить значения СЛСИ у здоровых лиц в разных возрастных группах по результатам исследования ЭССЕ-РФ в Кемеровской области.

Материал и методы

Исследование проведено в рамках многоцентрового, эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ [11] с дополнительным изучением СЛСИ в Кемеровской области. Объектом исследования явилась случайная популяционная выборка мужского и женского взрослого населения Кемеровской области в возрасте 25–64 лет. Одномоментное, эпидемиологическое исследование проведено в период с марта по октябрь 2013г. Согласно протоколу исследования, выборка формировалась в 3 этапа, которые включали последовательный отбор муниципальных лечебно-профилактических учреждений, врачебных участков и домовладений. В итоге объем выборки составил 1610 человек, мужчин и женщин в возрасте 25–64 лет, отклик — 81,4%. Исследование было одобрено независимым этическим комитетом НИИ КПССЗ. У каждого участника было получено письменное информированное согласие на проведение обследования.

Физическое обследование включало измерение АД, частоты сердечных сокращений (ЧСС), антропометрических показателей; регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ) покоя в 12 отведениях; а также забор крови для биохимических лабораторных тестов.

Измерение АД проводилось на правой руке обследуемого автоматическим тонометром в положении сидя, после 5-минутного отдыха. Уровень АД измерялся двукратно с интервалом ~2–3 мин. При анализе учитывалось среднее из двух измерений. Измерения роста и массы тела производились с помощью ростомера с точностью до 1 см и напольных электронных медицинских весов с точностью до 100 г; обследуемый находился без обуви и верхней одежды. Ожирение определяли по величине индекса массы тела (ИМТ) $>30 \text{ кг/м}^2$, который рассчитывался по формуле: $\text{вес в кг/рост в м}^2$. У обследуемых оценивали окружность талии (ОТ) и окружность бедер (ОБ). Регулярно курившими считали лиц, выкуривавших ≥ 1 сигареты в сут.

Забор крови у обследуемого осуществлялся из вены локтевого сгиба, после 12 ч голодания. Лабораторные методы были строго стандартизованы и выполнены на одинаковом лабораторном оборудовании с использованием одинаковых наборов реактивов в клинических лабораториях.

Программа кардиологического скрининга включала опрос по стандартному вопроснику, состоящему из 12 разделов (модулей): социально-демографические данные респондента; пищевые привычки; физическая активность (ФА); курение; употребление алкоголя; здоровье, отношение к здоровью и качество жизни; сон; экономи-

Таблица 1

Характеристика обследованных здоровых лиц

Показатели	n=190
Возраст (лет, Ме [LQ;UQ])	37,0 (29,0; 48,0)
Пол м/ж (п, %)	121 (63,7)/69 (36,3)
Вес (кг, Ме [LQ;UQ])	77,6 (66,4; 88,3)
Рост (см, Ме [LQ;UQ])	172,0 (165,0; 178,0)
ОТ (см, Ме [LQ;UQ])	90,0 (80,0; 99,0)
ОБ (см, Ме [LQ;UQ])	90,0 (80,0; 99,0)
ИМТ (кг/м ² , Ме [LQ;UQ])	26,2 (22,7; 30,3)
Табакокурение (п, %)	76 (40,0)
Стаж курения (годы Ме [LQ;UQ])	20,0 (13,0; 29,0)
ФА (работа в основном сидячая) (п, %)	62 (32,6)
Употребление алкоголя (чаще 1 раза в неделю) (п, %)	15 (7,9)
Социально-экономический статус	
Инвалидность, любая группа (п, %)	-
Инвалидность по ССЗ (п, %)	-
Работающие (п, %)	149 (78,4)
Образование (полное среднее и выше) (п, %)	151 (79,5)
Проживание (собственный дом или квартира) (п, %)	182 (95,8)
Основные лабораторные показатели	
ОХС, Ме [LQ;UQ] ммоль/л	4,8 (4,26; 5,43,0)
ХС ЛВП, Ме [LQ;UQ] ммоль/л	1,62 (1,42; 1,83)
ХС ЛНП, Ме [LQ;UQ] ммоль/л	3,11 (2,68; 3,75)
ТГ, Ме [LQ;UQ] ммоль/л	0,97 (0,72; 1,33)
Креатинин, Ме [LQ;UQ] мкмоль/л	71,6 (65,6; 78,8)
Глюкоза, Ме [LQ;UQ] ммоль/л	4,82 (4,45; 5,2)
Мочевая кислота Ме [LQ;UQ] мкмоль/л	0,3 (0,25; 0,37)

Примечание: ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ОХС — общий ХС сыворотки.

ческие условия и работа; стресс; тревога и депрессия; данные об обращаемости за медицинской помощью и нетрудоспособности, а также заболевания в анамнезе: стенокардия, инфаркт миокарда, артериальная гипертензия, сахарный диабет и др. На основании этих данных была сформулирована группа здоровых лиц без каких либо заболеваний в анамнезе — n=190 (11,7%).

Стандартный протокол исследования ЭССЕ-РФ расширен дополнительным исследованием жесткости периферических артерий на аппарате VaSeraVS-1000 (Fukuda Denshi, Япония). При этом помимо автоматического определения ЛПИ, оценивается и СЛСИ. Расчет данного показателя осуществляется на основе регистрации плетизмограмм 4-х конечностей, ЭКГ, фонокардиограммы, с использованием специального алгоритма для расчетов.

Для статистической обработки использовали стандартный пакет прикладных программ "STATISTICA 6.0". Для принятия решения о виде распределения применяли критерий Шапиро-Уилка. При распределении переменных, отличном от нормального, данные представлялись в виде медианы и квартилей (Ме [LQ; UQ]). Для определения взаимосвязи значений СЛСИ и ЛПИ с факторами риска использовали корреляционный анализ по Спирману. Уровень статистической значимости показателей был определен как $p < 0,05$.

Результаты

Медико-социальная характеристика обследованных здоровых лиц представлена в таблице 1.

Таблица 2

Показатели объемной сфигмографии (VaSera VS-1000) среди всех обследованных и у здоровых лиц

Все обследованные (n=1610)	
САД (мм рт.ст., Ме [LQ;UQ])	130,0 (118,0; 145,0)
ДАД (мм рт.ст., Ме [LQ;UQ])	84,5 (76,5; 93,0)
ЧСС (мин, Ме [LQ;UQ])	73,5 (67,5; 80,5)
СЛСИ (Ме [LQ;UQ])	7,1 (6,4; 8,0)
ЛПИ (Ме [LQ;UQ])	1,08 (1,01; 1,15)
Здоровые лица (n=190)	
САД (мм рт.ст., Ме [LQ;UQ])	130 (119,0; 138,0)
ДАД (мм рт.ст., Ме [LQ;UQ])	82,0 (73,5; 89,0)
ЧСС (мин, Ме [LQ;UQ])	64,5 (58,9; 72,0)
СЛСИ (Ме [LQ;UQ])	6,7 (6,1; 7,4)
ЛПИ (Ме [LQ;UQ])	1,08 (1,01; 1,15)

Группа здоровых лиц была моложе, чем общая выборка обследованных в Кемеровской области [12] и в ней преобладали мужчины — 63,7%. Антропометрические показатели были в пределах нормы. Обращает на себя внимание относительно большая распространенность среди обследованных здоровых лиц табакокурения (40%), но с меньшим стажем

Таблица 3

Показатели СЛСИ и ЛПИ в разных возрастных группах у здоровых лиц

Показатель	21-30 лет n=57	31-40 лет n=60	41-50 лет n=42	51-60 лет n=24	61-70 лет n=7	p
Возраст	28,0±3,0	35,0±5,0	46,0±4,0	55,5±4,5	63,0±3,0	<0,001
СЛСИ общ.	6,2±1,2	6,55±1,1	6,7±1,1	7,85±1,2	7,8±1,5	<0,001
СЛСИ муж.	6,3±1,1	6,7±0,8	7,05±0,95	7,95±1,1	8,5±1,6	<0,001
СЛСИ жен.	6,1±1,0	6,1±1,6	6,55±1,8	7,4±1,8	7,25±0,5	<0,001
ЛПИ	1,04±0,1	1,095±0,09	1,098±0,086	1,12±0,095	1,07±0,14	0,03

Таблица 4

Корреляционные связи СЛСИ и ЛПИ с факторами риска у здоровых лиц

Показатели	СЛСИ		ЛПИ	
	R	p	r	p
Возраст (лет)	0,402	<0,001	0,2	0,004
Вес (кг)	-0,01	0,8	0,19	0,008
ОТ (см)	0,05	0,4	-,17	0,02
ИМТ (кг/м ²)	-0,059	0,41	0,2	0,005
Стаж курения (лет)	0,494	<0,001	0,19	0,04
САД ср.(мм рт.ст.)	0,348	<0,001	0,18	0,01
ДАД ср. (мм рт.ст.)	0,368	<0,001	0,22	0,002
ОХС (ммоль/л)	0,169	0,02	-0,04	0,5
Креатинин (мкмоль/л)	0,198	0,006	0,16	0,03

Примечание: ОХС — общий ХС сыворотки.

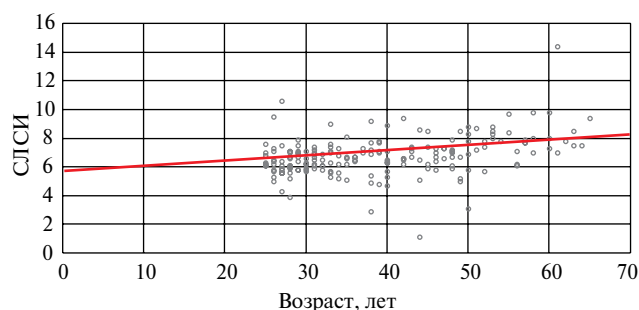


Рис. 1 Корреляция между СЛСИ и возрастом у обследованных пациентов (n=190) r=0,402; p<0,001.

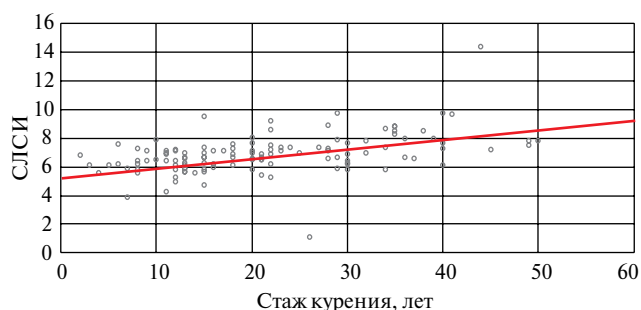


Рис. 2 Корреляция между СЛСИ и стажем курения у обследованных пациентов (n=190) r=0,49; p<0,001.

курения — 20,0 (13,0; 29,0). У этой же группы оказался уровень употребления алкоголя выше, чем в общей популяции (7,9%). Возможно, эти различия объясняются преобладанием мужчин в группе здоровых людей. По социально-экономическим показателям в группе здоровых людей количество работающих (78,4%) и уровень образования (79,5%) были большими по сравнению с общей выборкой. Лабораторные показатели в здоровой группе не имели отклонений от нормативных значений.

Анализ показателей объемной сфигмографии (таблица 2) в целом среди всей когорты обследованных показал, что индекс жесткости СЛСИ и ЛПИ были в пределах верхней границы допустимой нормы: 7,1 (6,4; 8,0) и 1,08 (1,01; 1,15), соответственно. У здоровых лиц индекс СЛСИ был меньше — 6,7 (6,1; 7,4), чем в общей популяции,

показатели систолического и диастолического АД (САД, ДАД) и ЧСС находились в пределах нормы, так же как и ЛПИ.

Значения показателей СЛСИ и ЛПИ в различных возрастных группах у здоровых представлены в таблице 3. Показатель СЛСИ у женщин был значительно ниже, чем у мужчин. В различных возрастных группах величина СЛСИ увеличивалась с 6,2 в возрасте 21-30 лет до 7,8 в возрасте 61-70 лет, степень увеличения составила 25,8%. Следует отметить, что в старшей возрастной группе происходит более быстрое нарастание СЛСИ. При изучении показателей ЛПИ у здоровых людей также отмечена тенденция к увеличению ЛПИ с возрастом до 60 лет, а затем — снижение (p=0,03 для тренда).

Проведенный корреляционный анализ (таблица 4, рисунки 1 и 2) выявил корреляции изучен-

ных параметров с СЛСИ и ЛПИ у здоровых лиц. Наиболее выраженная взаимосвязь показателей СЛСИ у обследованных отмечалась с возрастом ($r=0,402$; $p<0,001$), со значениями САД и ДАД ($r=0,348$; $r=0,368$; соответственно, $p<0,001$), стажем курения ($r=0,494$; $p<0,001$) и с уровнем креатинина крови ($r=0,198$; $p=0,006$).

Обсуждение

Средние значения СЛСИ в различных возрастных группах в обследованной российской популяции оказались ниже, чем в японской. Отмечено, что СЛСИ коррелировал не только с возрастом, но и со стажем курения, значениями АД и уровнем креатинина крови.

В немногих российских исследованиях по оценке СЛСИ у здоровых лиц получены противоречивые результаты. У здоровых студентов в возрасте 19-29 лет, проживающих в европейской части России, уровень СЛСИ был $\geq 5,87 \pm 0,80$, чем в японской популяции того же возраста — $5,36 \pm 0,52$ ($p<0,01$) [9]. Среди монгольских студентов значения СЛСИ оказались выше, чем среди японских сверстников — $6,5$ ($5,8$; $7,0$) vs $5,6$ ($5,2$; $6,0$) ($p<0,05$) [8]. С другой стороны, по данным исследования ЭССЕ-РФ в Томской области, другом сибирском регионе, значения СЛСИ оказались ниже, чем в японских исследованиях и составили от $6,1$ до $7,6$ (в среднем $6,7 \pm 1,1$) в различных возрастных категориях [3]. Можно отметить, что региональные отличия в значениях СЛСИ отмечались и в других странах. Уровень СЛСИ оказался ниже в обширной выборке здоровых лиц, обследованных в Китае по сравнению с японской популяцией [8]. Например, при обследовании лиц в возрасте 40-69 лет на островах Атами в Японии уровень СЛСИ оказался ниже, чем в префектуре Kagoshima, как у мужчин — $8,15 \pm 0,99$ и $8,63 \pm 1,20$ ($p<0,001$), так и у женщин — $7,78 \pm 0,97$ и $8,52 \pm 1,03$ ($p<0,001$) [11]. Можно отметить, что показатели СЛСИ в разных возрастных группах в Кемеровской области оказались близкими к значениям в другом регионе Западной Сибири — Томской области [3], и заметно ниже, чем в исследованиях Европейской части РФ [13] и Японии [14].

По данным [14] у здоровых лиц в возрасте 20-70 лет, проживающих в больших городах Японии, значения СЛСИ возрастали почти линейно с возрастом. Средние значения данного показателя составили у мужчин $6,69$; $7,12$; $7,59$; $8,06$; $8,73$ и $9,35$ при увеличении возраста на 10 лет — с возраста 20-30 лет до возраста >70 лет, у женщин — на $\sim 0,2$ меньше в каждой из возрастных категорий [14]; похожие гендерные различия отмечены в настоящем исследовании. Подобная линейная связь СЛСИ с возрастом отмечена в других исследованиях [3, 10, 11, 15]. У молодых лиц отмечена корреляция СЛСИ с ЧСС [8, 10] и уровнем ДАД [10].

Среди других изученных факторов — поведенческие, пищевые привычки, уровень стресса, только среди лиц с потреблением мяса >4 раз в нед. отмечена тенденция к росту СЛСИ — $6,03 \pm 0,79$ и $5,76 \pm 0,80$ ($p=0,07$) [10]. Среди здоровых лиц разного возраста в китайской популяции отмечена независимая ассоциация со значениями СЛСИ САД, уровня глюкозы и креатинина — $\beta=0,129$ ($p=0,001$); $\beta=0,105$ ($p=0,006$) и $\beta=0,100$ ($p=0,012$), соответственно. Среди японских обследованных такими факторами служили также ИМТ, уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) [9] и триглицеридов (ТГ) [11]. Корреляционные зависимости СЛСИ в настоящем исследовании вполне согласуются с вышеприведенными исследованиями.

С учетом данных исследования ЭССЕ-РФ в Томской и Кемеровской областях уже можно ставить вопрос о нормативных значениях СЛСИ в российской популяции. Вероятно, можно согласиться с предложением [3] использовать для этой цели 90-е процентиля в соответствующих возрастных категориях, что составляет $7,1$ (25-29 лет), $7,5$ (30-39 лет), $7,8$ (40-49 лет) и $8,9$ (50-64 года). Аналогичный подход предложен по данным исследования СЛСИ у здоровых лиц в Смоленской области: для лиц <30 лет предельное значение СЛСИ составило $7,6$, для возраста 30-40 лет — $8,3$, а для лиц >40 лет — $9,0$ [13]. Данные нормативы требуют апробации в клинических условиях, однако уже сейчас выглядит обоснованным учитывать при оценке СЛСИ не только патологические значения этого индекса ($>9,0$), но и пограничные — $8,0$ - $9,0$, которые также вполне могут свидетельствовать о повышенной жесткости сосудов в российской популяции. Вполне возможно использование отдельных нормативных показателей для мужчин и для женщин с учетом гендерных различий СЛСИ у здоровых лиц. Можно подчеркнуть также удобство одновременной оценки значений ЛПИ и СЛСИ, достигаемой с помощью использования аппарата VaSera-1000, что позволяет оценивать состояние сосудистой стенки в скрининговых обследованиях как здоровых лиц, так и больных артериальной гипертензией.

Заключение

Значения СЛСИ у здоровых лиц по данным популяционного исследования ЭССЕ-РФ в Кемеровской области составили от $6,2$ до $7,8$ в разных возрастных группах. Отмечен линейный рост СЛСИ каждые 10 лет на 28%. Помимо возраста СЛСИ коррелировал с уровнем АД, стажем курения, уровнем ХС и креатинина. Данные настоящего исследования целесообразно учитывать при оценке СЛСИ в скрининговых обследованиях, а также для разработки нормативных значений СЛСИ в российской популяции.

Литература

1. Ishisone T, Koeda Y, Tanaka F, et al. Comparison of utility of arterial stiffness parameters for predicting cardiovascular events in the general population. *Int Heart J* 2013; 54(3): 160-5.
2. Recommendations for the management of arterial hypertension ESH/ESC 2013. *Russ J Cardiol* 2014; 1(105): 7-94. Russian (Рекомендации по лечению артериальной гипертензии ESH/ESC 2013. Российский кардиологический журнал 2014; 1(105): 7-94).
3. Rogoza AN, Zairova AR, Zhernakova JV, et al. Vascular wall in the adult population on the example of the inhabitants of Tomsk according to the research ESSAY-RF. Systemic hypertension. 2014; 4: 42-8. Russian (Рогоза А.Н., Заирова А.Р., Жернакова Ю.В. и др. Состояние сосудистой стенки в популяции взрослого населения на примере жителей Томска по данным исследования ЭССЕ-РФ. Системные гипертензии 2014; 4: 42-8).
4. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56(25): 50-103.
5. Drapkina OM, Mandzhieva BA. Vascular age. Mechanisms of aging of the vascular wall. Methods of assessment of vascular age. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2014; 5(13): 72-9. Russian (Драпкина О.М., Манджиева Б.А. Сосудистый возраст. Механизмы старения сосудистой стенки. Методы оценки сосудистого возраста. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2014; 5(13): 72-9).
6. Otsuka K, Fukuda S, Shimada K, et al. Serial assessment of arterial stiffness by cardio-ankle vascular index for prediction of future cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Hypertens Res* 2014; 37(11): 1014-20.
7. Schillaci G, Battista F, Settimi L, et al. Cardio-ankle vascular index and subclinical heart disease. *Hypertens Res* 2015; 38(1): 68-73.
8. Wang H, Shirai K, Liu J, et al. Comparative study of cardio-ankle vascular index between Chinese and Japanese healthy subjects. *Clin Exp Hypertens* 2014; 36(8): 596-601.
9. Sorokin A, Kotani K, Bushueva O, et al. The Cardio-Ankle Vascular Index and Ankle-Brachial Index in Young Russians. *J Atheroscler Thromb* 2014 Sep 17. [Epub ahead of print]
10. Hirasada K, Niimura H, Kubozono T, et al. Values of cardio-ankle vascular index (CAVI) between Amami islands and Kagoshima mainland among health checkup examinees. *J Atheroscler Thromb* 2012; 19(1): 69-80.
11. Boytsov SA, Chazov EI, Shlyakhto EV, et al. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSE-RF). The rationale for and design of the study. *Profilakticheskaja medicina* 2013; 6: 25-34. Russian (Бойцов С.А., Чазов Е.И., Шляхто Е.В. и др. Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. Профилактическая медицина 2013; 6: 25-34).
12. Maksimov SA, Induceve EV, Artamonova GV, et al. Prevalence of the main cardiovascular risk factors in the Kemerovo region: results of a multicenter epidemiological study "ESSAY-RF". *Medicine in Kuzbass* 2014; 3: 36-42. Russian (Максимов С.А., Индукаева Е.В., Артамонова Г.В. и др. Распространенность основных факторов сердечно-сосудистого риска в Кемеровской области: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования "ЭССЕ-РФ". Медицина в Кузбассе 2014; 3: 36-42).
13. Miljagin VA, Kulagina IV, Purygin MA, et al. Method volume sphygmography apparatus VaSera VS-1500N. Guidelines, Smolensk, 2014; 30 p. Russian (Милягин В.А., Милягина И.В., Пурыгина М.А., и др. Метод объемной сфигмографии на аппарате VaSera VS-1500N. Методические рекомендации, Смоленск, 2014; 30с).
14. Shirai K, Hiruta N, Song M, et al. Cardio-ankle vascular index (CAVI) as a novel indicator of arterial stiffness: theory, evidence and perspectives. *J Atheroscler Thromb* 2011; 18(11): 924-38.
15. Wen W, Luo R, Tang X, et al. Age-related progression of arterial stiffness and its elevated positive association with blood pressure in healthy people. *Atherosclerosis* 2015; 238(1): 147-52.

ВНИМАНИЮ АВТОРОВ!

Поскольку журнал переводит свой архив и текущие номера на новую издательскую платформу, просим каждого автора зарегистрировать свои данные на сайтах:

ResearcherID – <http://www.researcherid.com/Home.action>

ResearcherID позволяет решить проблему распознавания автора в рамках исследований научного сообщества. Каждому члену присваивается уникальный идентификатор, что позволит исследователям управлять списками их публикаций, отслеживать статистику цитирования и индекс Хирша, выявить потенциальных партнеров для сотрудничества и избежать неверной идентификации автора. В дополнение, ваша информация ResearcherID интегрируется в *Web of Science* и совместима с ORCID, позволяя вам продемонстрировать публикаций от одного аккаунта.

Поиск на ресурсе позволяет найти партнеров для сотрудничества, пересмотреть список публикаций и изучить, как исследование используется по всему миру.

ORCID – <http://orcid.org/>

ORCID предоставляет постоянный числовой идентификатор, который отличает вас от любого другого исследователя и, благодаря интеграции в ключевые исследования рабочих процессов, таких, как рукопись и предоставление гранта, поддерживает автоматизированные каналы связи между вами и вашей профессиональной деятельностью, гарантируя, что ваша работа признана.

Связь сердечно-сосудистого здоровья с профессиональной занятостью населения (ЭССЕ-РФ в Кемеровской области)

Максимов С. А., Мулерова Т. А., Индукаева Е. В., Данильченко Я. В., Табакаев М. В., Черкасс Н. В., Артамонова Г. В.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. Кемерово, Россия

Цель. Анализ распространенности сердечно-сосудистых заболеваний и факторов сердечно-сосудистого риска в зависимости от профессиональной занятости.

Материал и методы. В рамках многоцентрового, эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в Российской Федерации) проведено анкетирование и обследованы 1627 мужчин и женщин Кемеровской области в возрасте 25–64 лет. Сформированы 2 группы сравнения: работающее население ($n=1214$), неработающее население ($n=413$). Получены данные по профессиональной занятости и наличию факторов сердечно-сосудистого риска: курение, употребление алкоголя, ожирение, уровни холестерина, липопротеидов, глюкозы, анамнестические данные по наличию у респондентов сердечно-сосудистых заболеваний и фактическое наличие артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца (ИБС) по критериям Миннесотского кода и стенокардии напряжения по анкете Роуза. При статистической обработке для устранения влияния возрастных различий сравниваемых групп проводилась стандартизация по возрасту прямым методом, в регрессионном анализе вводилась переменная “возраст”.

Результаты. У профессионально занятых мужчин выявлены статистически значимая низкая распространенность курения — среди работающих 40,2%, среди неработающих 52,6% ($p=0,011$), ИБС в анамнезе — 5,4% и 11,9%, соответственно ($p=0,0047$), артериальной гипертензии — 47,9% и 57,1%, соответственно ($p=0,043$), стенокардии напряжения по анкете Роуза — 5,3% и 13,6%, соответ-

ственно ($p=0,00001$), ИБС по Миннесотскому коду — 5,0% и 9,2%, соответственно ($p=0,048$), ИБС по 3-м эпидемиологическим критериям — 9,4% и 20,4%, соответственно ($p=0,00020$). У женщин вовлеченность в трудовую деятельность связана с низкой распространенностью курения — среди работающих 15,4%, среди неработающих 22,4% ($p=0,038$) и ИБС по Миннесотскому коду — 5,4% и 9,6%, соответственно ($p=0,019$). Профессиональная занятость мужчин обуславливает снижение систолического артериального давления в среднем на 3,4 мм рт.ст. ($p=0,051$), увеличение концентраций общего холестерина на 0,231 ммоль/л ($p=0,041$), а у женщин — увеличение концентрации липопротеинов высокой плотности (ЛВП) на 0,135 ммоль/л ($p=0,0024$).

Заключение. Лучшее сердечно-сосудистое здоровье имеет работающее население по сравнению с неработающим: тенденция имеет более выраженный характер у мужчин. Полученные результаты отражают общую тенденцию более высокого уровня здоровья профессионально занятого населения по сравнению с неработающими.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, факторы сердечно-сосудистого риска, профессиональная занятость, исследование ЭССЕ-РФ.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015; 14(5): 73–77
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-5-73-77>

Поступила 06/04-2015

Принята к публикации 27/05-2015

The relation of cardiovascular health with professional occupation (ESSE-RF in Kemerovo region)

Maksimov S. A., Mulerova T. A., Indukaeva E. V., Danilchenko Ya. V., Tabakaev M. V., Cherkass N. V., Artamonova G. V.
FSBSI Scientific-Research Institute of Complex Cardiovascular Problems. Kemerovo, Russia

Aim. Analysis of the prevalence of cardiovascular diseases and risk factors depending on occupation.

Material and methods. Under the multicenter epidemiological study ESSE-RF (Epidemiology of Cardiovascular Diseases and their Risk Factors in Russian Federation) the questioning performed and 1627 persons investigated in Kemerovo Region at the age 25–64 y.o. Two comparison groups were created: employed ($n=1214$), unemployed ($n=413$). The data obtained on the occupation and cardiovascular risk factors: smoking, alcohol consumption, obesity, cholesterol level, lipoproteids, glucose, anamnesis of cardiovascular diseases and real presence of arterial hypertension, ischemic heart disease (IHD) by Minnesota criteria, and angina pectoris by Rose score. In statistical

processing, with the aim to relieve age differences of the groups we standardized by the age via direct method, and in regression analysis there was a parameter “age”.

Results. In employed men there was statistically significant lower prevalence of smoking — among workers 40,2%, unemployed 52,6% ($p=0,011$). CHD in anamnesis in 5,4% and 11,9%, resp. ($p=0,0047$), arterial hypertension — 47,9% and 57,1%, resp. ($p=0,043$), angina by Rose score — 5,3% and 13,6%, resp. ($p=0,00001$), CHD by Minnesota code — 5,0% and 9,2%, resp. ($p=0,048$), CHD by 3 epidemiological criteria — 9,4% and 20,4%, resp. ($p=0,00020$). In women employment was related to lower prevalence of smoking — 15,4% among workers, 22,4% — unemployed ($p=0,038$) and CHD by Minnesota code —

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел./факс: +7 (3842) 64-42-40

e-mail: m1979sa@yandex.ru

[Максимов С. А.* — к.м.н., доцент, в.н.с. лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, Мулерова Т.А. — к.м.н., н.с. лаборатории, Индукаева Е.В. — к.м.н., н.с. лаборатории, Данильченко Я.В. — м.н.с. лаборатории моделирования управленческих технологий, Табакаев М.В. — м.н.с. лаборатории, Черкасс Н.В. — м.н.с. лаборатории, Артамонова Г.В. — д.м.н., профессор, заведующая отделом оптимизации медицинской помощи, заместитель директора по научной работе.]

5,4% and 9,6%, resp. ($p=0,019$). Occupational status for men leads to the decrease of arterial pressure by 3,4 mmHg in average ($p=0,051$), increase of total cholesterol concentration by 0,231 mmol/L ($p=0,041$), and in women — increase of HDL by 0,135 mmol/L ($p=0,0024$).

Conclusion. Better cardiovascular health do have employed people comparing to unemployed: tendency is stronger in men. The results

reflect common tendency of the higher level of health among employed young inhabitants comparing to unemployed.

Key words: cardiovascular diseases, cardiovascular risk factors, occupation, study ESSE-RF.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2015; 14(5): 73–77
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-5-73-77>

ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ЭССЕ-РФ — Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в Российской Федерации, OR — отношение шансов, RR — относительный риск.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) этиологически связаны с целым комплексом предикторов и провоцирующих факторов различного генеза: генетических, биологических, социально-экономических, образа жизни. В свою очередь, влияние профессиональной занятости на риск развития сердечно-сосудистой патологии, является разнонаправленным. С одной стороны, вовлеченность индивида в профессиональную деятельность может приводить к экспонированию профессиональными факторами, потенцирующими развитие ССЗ [1]: нервно-психическое перенапряжение, неблагоприятные режимы труда и отдыха, физические (вибрация, шум, параметры микроклимата) и химические факторы условий труда. С другой стороны, позитивная сторона профессиональной занятости состоит в удовлетворении потребности социального общения, а также в повышении материального благосостояния индивида, а соответственно, доступности качественных товаров и услуг, в т.ч. и в области здравоохранения [2]. Наконец, профессиональная занятость является одним из компонентов социальной среды человека с соответствующим поведением, образом жизни, которые могут быть как благоприятными, так и неблагоприятными в плане развития ССЗ.

Несмотря на то, что профессиональная занятость во многих исследованиях рассматривается как возможный фактор риска ССЗ, самостоятельных работ по выявлению причинно-следственных связей в России по данным литературы не проводилось. Немногочисленные результаты зарубежных эпидемиологических исследований, в силу значительных социальных, экономических, законодательных, климатогеографических различий, требуют подтверждений на российской выборке. В связи с этим, целью исследования явился анализ распространенности ССЗ и факторов сердечно-сосудистого риска в зависимости от профессиональной занятости.

Материал и методы

Работа выполнена в рамках многоцентрового, эпидемиологического исследования “Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в Российской Федерации” (ЭССЕ-РФ) [3]. Объектом исследования являлась случайная популяционная выборка мужского и жен-

ского взрослого населения в возрасте 25–64 лет Кемеровской области. Одномоментное, эпидемиологическое исследование проведено в период с марта по октябрь 2013г. Согласно протоколу исследования, выборка формировалась в 3 этапа, которые включали последовательный отбор муниципальных лечебно-профилактических учреждений, врачебных участков и домовладений. В конечном виде объем выборки составил 2 тыс. человек (мужчин и женщин в возрасте 25–64 лет), отклик достиг 81,4% ($n=1627$).

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом НИИ Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Из числа принявших участие в исследовании сформированы 2 группы сравнения: работающее население ($n=1214$), неработающее население ($n=413$). Различия по полу и возрасту в сравниваемых группах статистически значимые ($p<0,05$) (таблица 1).

В соответствии с протоколом исследования интервьюированием получены данные по профессиональной занятости, вредным привычкам и анамнестические данные по наличию у респондентов ишемической болезни сердца (ИБС), аритмии, других заболеваний сердца, сахарного диабета, а также перенесенных инсультов и инфарктов миокарда. Из вредных привычек анализировалось курение (не курит, бросил курить, курит) и частота употребления алкоголя (никогда или реже 1 раза в мес., 1–3 раза в мес., >1 раза в нед.).

Измерение систолического и диастолического артериального давления проводили по стандартной методике. За критерий артериальной гипертензии принимали уровень артериального давления $\geq 140/90$ мм рт.ст., либо меньший уровень артериального давления на фоне антигипертензивной терапии. Антропометрическое исследование включало измерение роста с точностью до 0,5 см, массы тела — с точностью до 0,2 кг с последующим расчетом индекса массы тела по формуле: масса тела (кг) / рост (m^2). В соответствии с классификацией ВОЗ под избыточной массой тела и ожирением подразумевали значения индекса массы тела >25 кг/ m^2 .

Содержание общего холестерина и триглицеридов определяли ферментативным колориметрическим методом по конечной точке с использованием набора реактивов ЗАО “Вектор-Бест” (Россия, г. Новосибирск), липопротеиды высокой плотности (ЛВП) — прямым иммунологическим методом с помощью реагента Diasys Diagnostic System GMBH (Германия). Концентрацию глюкозы измеряли глюкозооксидазным ферментативным методом по конечной точке на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 30i фирмы “Thermo Fisher Scientific”

Таблица 1

Категориальные показатели сердечно-сосудистого здоровья
в зависимости от профессиональной занятости

Показатель		Мужчины		p-уровень	Женщины		p-уровень
		Не работает	Работает		Не работает	Работает	
Количество		154	545	-	259	669	-
Удельный вес		22,0	88,0	-	27,9	72,1	0,0070*
Возраст, лет	25-44	18,2	52,1	0,0001	22,4	43,8	0,0001
	45-54	23,4	26,1		14,7	32,6	
	55-64	58,4	21,8		62,9	23,6	
Курение	Не курил и не курит	18,8	28,0	0,011	65,6	72,5	0,038
	Курил, но бросил	28,6	31,8		12,0	12,1	
	Курит	52,6	40,2		22,4	15,4	
Употребление алкоголя	Реже 1 раза в месяц	59,5	54,6	0,12	93,8	90,1	0,19
	1-3 раза в месяц	24,8	33,1		5,0	8,4	
	1-2 раза в неделю и чаще	15,7	12,3		1,2	1,5	
Анамнез, инсульт		3,3	1,5	0,14	1,9	1,4	0,51
Анамнез, инфаркт миокарда		3,9	2,0	0,18	0,4	0,4	0,90
Анамнез, ИБС		11,9	5,4	0,0047	7,5	6,0	0,42
Анамнез, аритмия		17,4	13,3	0,34	22,1	21,5	0,83
Анамнез, другие заболевания сердца		9,5	7,2	0,36	6,7	7,4	0,74
Анамнез, сахарный диабет		3,9	2,2	0,23	2,8	3,5	0,59
Выявленное предожирение или ожирение		68,6	68,2	0,82	62,9	63,5	0,77
Выявленная артериальная гипертензия		57,1	47,9	0,043	33,6	35,1	0,66
Стенокардия напряжения по Роузу		13,6	5,3	0,00001	10,4	13,9	0,16
ИБС по Миннесотскому коду		9,2	5,0	0,048	9,6	5,4	0,019
ИБС по 3-м критериям		20,4	9,4	0,00020	16,3	17,8	0,59

Примечание: * — статистическая значимость профессиональной занятости по полу.

(Финляндия) с использованием стандартных тест-систем этой же фирмы.

Оценка наличия ИБС проводилась по критериям Миннесотского кода, электрокардиограмм (ЭКГ) регистрировалась при помощи электрокардиографа “SCHILLER CARDIOVIT AT-2”, в положении лежа, в 12 стандартных отведениях, при скорости движения ленты 25мм/сек. Оценку наличия стенокардии напряжения давали по анкете Роуза. Проводилась оценка наличия ИБС по сумме 3 эпидемиологических критериев: на основе кодирования ЭКГ изменений по Миннесотскому коду, опросника Rose и инфаркта миокарда в анамнезе.

Для статистической обработки категориальных переменных использовался критерий χ^2 Пирсона. Возрастной состав работающей и неработающей когорты значительно различался, поэтому перед использованием данного критерия проводилась стандартизация по возрасту прямым методом. Статистическая обработка количественных показателей — артериальное давление, биохимические показатели, индекс массы тела, проводилась с помощью регрессионного анализа, для устранения влияния возрастного фактора в уравнение регрессии вводилась переменная “возраст”. Кодировка переменной “работа” в регрессионном анализе: 0 — не работает, 1 — работает. Критическим уровнем статистической значимости принимали 0,05.

Результаты

Мужчины и женщины, занятые в профессиональной деятельности, характеризуются более низкой

распространенностью курения (таблица 1). Распространенность курения среди работающих мужчин составляет 40,2%, среди неработающих — 52,6% ($p=0,011$); аналогичные показатели среди женщин — 15,4% и 22,4% ($p=0,038$). Различий частоты употребления алкоголя в зависимости от профессиональной занятости не выявлено.

Профессионально занятые мужчины характеризуются более низкой распространенностью ССЗ в анамнезе, по сравнению с неработающими. Однако статистически значимые различия наблюдаются лишь по распространенности ИБС в анамнезе: среди работающих — 5,4%, среди неработающих — 11,9% ($p=0,0047$). Заслуживает внимания практически 2-кратное статистически незначимое снижение распространенности в анамнезе инсульта, инфаркта миокарда и сахарного диабета у работающих мужчин. Возможно, что при увеличении выборки данные различия могут стать статистически значимыми.

У женщин в зависимости от профессиональной занятости различий по распространенности ССЗ в анамнезе не наблюдается. Значения распространенности и полученный уровень статистической значимости не дают оснований предполагать, что увеличение объема выборки может изменить уровень статистической значимости.

Таблица 2

Количественные показатели сердечно-сосудистого здоровья в зависимости от профессиональной занятости

Показатель, Y	Независимые предикторы, мужчины				Независимые предикторы, женщины			
	Возраст, X ₁ , лет		Работа, X ₂		Возраст, X ₁ , лет		Работа, X ₂	
	В-коэфф.	p-уровень	В-коэфф.	p-уровень	В-коэфф.	p-уровень	В-коэфф.	p-уровень
Систолическое артериальное давление, мм рт.ст.	0,501	0,00001	-3,424	0,051	0,890	0,00001	0,689	0,65
Диастолическое артериальное давление, мм рт.ст.	0,339	0,00001	0,758	0,55	0,467	0,00001	1,524	0,11
Общий холестерин, ммоль/л	0,019	0,00001	0,231	0,041	0,042	0,00001	0,052	0,53
ЛВП, ммоль/л	-0,001	0,92	0,055	0,18	0,006	0,00057	0,135	0,0024
Триглицериды, ммоль/л	0,012	0,0017	0,096	0,37	0,015	0,00001	-0,028	0,60
Глюкоза, ммоль/л	-0,406	0,49	3,661	0,82	0,028	0,00001	-0,082	0,43
Индекс массы тела, кг/м ²	0,122	0,00001	0,568	0,32	0,256	0,00001	0,467	0,34

У мужчин и женщин связи между профессиональной занятостью и распространенностью повышенной массы тела, а также значениями индекса массы тела (по результатам регрессионного анализа) не установлено (таблица 2).

Распространенность артериальной гипертензии среди работающих мужчин статистически значимо ниже, чем у неработающих: 47,9% и 57,1%, соответственно, ($p=0,043$). Наблюдается приближающаяся к статистически значимой ($p=0,051$) отрицательная связь между профессиональной занятостью и систолическим артериальным давлением (таблица 2): вовлеченность индивида в трудовую деятельность обуславливает снижение систолического артериального давления в среднем на 3,4 мм рт.ст.

У женщин в зависимости от профессиональной занятости различий распространенности артериальной гипертензии и связи с артериальным давлением не выявлено.

Среди работающих обоего пола распространенность ИБС по критериям Миннесотского кода статистически значимо ниже, чем среди неработающих: у мужчин — 5,0% и 9,2% ($p=0,048$), у женщин — 5,4% и 9,6% ($p=0,019$). У работающих мужчин отмечается статистически значимо ниже распространенность стенокардии напряжения (по анкете Роуза), а также распространенность ИБС по 3-м критериям: 5,3% и 13,6% ($p=0,00001$) и 9,4% и 20,4% ($p=0,00020$), соответственно. У женщин различий по данным показателям не наблюдается.

Из биохимических показателей, характеризующих факторы сердечно-сосудистого риска, с профессиональной занятостью связаны лишь общий холестерин у мужчин и ЛВП у женщин (таблица 2). Профессиональная занятость обуславливает увеличение концентраций общего холестерина у мужчин на 0,231 ммоль/л ($p=0,041$) и увеличение концентрации ЛВП у женщин на 0,135 ммоль/л ($p=0,0024$).

Обсуждение

Зависимость распространенности в популяции вредных привычек от профессиональной занятости показано в многочисленных исследованиях. Наряду

с такими высокосignификантными социальными факторами, как образование, уровень дохода, социальный круг общения, на распространенность курения оказывает влияние профессиональная занятость. Среди вынужденных безработных максимальная частота курения отмечается при небольших сроках отсутствия работы, с увеличением этого времени частота курения снижается [4]. Связь между профессиональной занятостью и злоупотреблением алкоголем двоякая: с одной стороны для лиц, злоупотребляющих алкоголем, снижается вероятность трудоустройства от 7% до 30% в зависимости от профессии и др. факторов [5], а с другой стороны, частое употребление алкоголя связано с маргинализацией и снижением социальной адаптации индивида, что увеличивает вероятность потери работы у трудоустроенных [6]. Результаты настоящего исследования подтверждают связь распространенности курения, но не злоупотребления алкоголем, с профессиональной занятостью.

Ряд крупных зарубежных исследований показали наличие связи между профессиональной занятостью и общим уровнем здоровья, количеством хронических заболеваний и смертностью [7]. На примере 23 европейских стран показано, что у неработающего населения выше уровень заболеваемости и смертности. Наиболее четко данная тенденция прослеживается в скандинавских странах, Великобритании, и странах центральной Европы. В странах южной и восточной Европы степень выраженности несколько ниже, хотя и сохраняется [8].

Зависимость сердечно-сосудистого здоровья от профессиональной занятости также определяется данным трендом, хотя стоит отметить, что подавляющее большинство исследований проводилось среди женщин. У работающих женщин в возрасте 45–64 лет ниже риск развития ИБС — отношение шансов $OR=0,70$ при 95% ДИ 0,56–0,86, и ишемического инсульта — $OR=0,62$ при 95% ДИ 0,47–0,84 [9–10], артериальной гипертензии — $OR=0,70$ при 95% ДИ 0,62–0,79 [11], ниже уровень общего холестерина и глюкозы [12]. При этом зависимость сердечно-сосудистого здоровья от профессиональной занятости

модифицируется социально-экономическими факторами, уровнем образования, этническим фактором.

Среди работающих женщин выше уровни ЛВП, чем среди неработающих, даже после поправки на возможные модифицирующие факторы: масса тела, курение, физическая активность и др. У женщин, уходящих из трудовой деятельности, уровни ЛВП снижались, что авторы связывают с изменением образа жизни, в первую очередь, с питанием, употреблением алкоголя и беременностью [13].

Результаты настоящего исследования подтверждают литературные данные по зависимости распространенности ИБС и уровней ЛВП от профессиональной занятости у женщин. Получены данные, свидетельствующие о лучшем сердечно-сосудистом здоровье у работающих мужчин, по сравнению с неработающими. Несколько выбивается из этой закономерности увеличение уровней общего холестерина у работающих мужчин.

В сохранении лучшего состояния здоровья работающего населения существенное значение имеет эффект здорового рабочего, основанный на том, что люди профессионально заняты, потому что у них нет болезни [14]. Ряд зарубежных продольных исследований показали влияние плохого здоровья на уход из трудовой деятельности на пенсию по инвалидности [15], из-за безработицы, на досрочную пенсию [15-16]. Мета-анализ показал, что к преждевременному выходу на пенсию приводило плохое самооминимальное здоровье — объединенный $RR=1,27$ при 95% ДИ 1,17-1,38, а также наличие хронических заболеваний — объединенный $RR=1,10$ при 95% ДИ 0,99-1,21 [17]. Российские исследования свидетельствуют о схожих причинах прекращения досрочного

выхода на пенсию, а также при принятии решения о продолжении трудовой деятельности после достижения пенсионного возраста [2].

Заключение

Результаты исследования свидетельствуют о лучшем сердечно-сосудистом здоровье работающего населения по сравнению с неработающим. У работающих мужчин это характеризуется низкой распространенностью курения, частотой ИБС в анамнезе (а также статистически незначимо инсульта, инфаркта миокарда, сахарного диабета), низкой частотой выявленной артериальной гипертензии, стенокардии напряжения, ИБС, снижением систолического артериального давления. Несколько не согласуется с данным трендом увеличение у работающих мужчин уровня общего холестерина по сравнению с неработающими. У женщин зависимость сердечно-сосудистого здоровья от профессиональной занятости выражена меньше и характеризуется низкой распространенностью курения и выявленной ИБС по Миннесотскому коду, а также высокими уровнями ЛВП у работающего сегмента популяции. Полученные результаты согласуются с литературными данными, в подавляющем большинстве зарубежными, и отражают общую тенденцию более высокого уровня здоровья профессионально занятого населения по сравнению с неработающими. Выявленные особенности, несомненно, необходимо учитывать в эпидемиологических и клинических исследованиях в качестве возможного модифицирующего фактора, способного повлиять на изучаемые показатели сердечно-сосудистого здоровья.

Литература

1. Cardiovascular system under the action of professional factors. Ed. Konchalovskoj NM. Moscow: Medicina 1976; 256 p. Russian (Сердечно-сосудистая система при действии профессиональных факторов/ Под ред. Кончаловской Н.М. Москва: Медицина 1976; 256 с).
2. Medik VA, Osipov AM. Public health and health care: medical and sociological analysis. Moscow: INFRA-M 2012. Russian (Медик В.А., Осипов А.М. Общественное здоровье и здравоохранение: медико-социологический анализ. М.: ИНФРА-М 2012).
3. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSE-RF). The rationale for and design of the study. Preventive Medicine 2013; 16(6): 25-34. Russian (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. Профилактическая медицина 2013; 16(6): 25-34).
4. Gromadec-Sutkiewicz M, Klos J. Cigarette smoking among the unemployed registered with Poznan District Employment Office. Przegląd Lekarski 2009; 66(10): 756-9.
5. MacDonald Z, Shields MA. Does problem drinking affect employment? Evidence from England. Health Economics 2004; 13(2): 139-55.
6. Booth BM, Feng W. The impact of drinking and drinking consequences on short-term employment outcomes in at-risk drinkers in six southern states. The Journal of Behavioral Health Services and Research 2002; 29(2): 157-66.
7. Nguyen CT, Couture MC, Alvarado BE, et al. Life course socioeconomic disadvantage and cognitive function among the elderly population of seven capitals in Latin America and the Caribbean. Journal of Aging Health 2008; 20: 347-62.
8. Bambra C, Eikemo TA. Welfare state regimes, unemployment and health: a comparative study of the relationship between unemployment and self-reported health in 23 European countries. Journal of Epidemiology and Community Health 2009; 63: 92-8.
9. Carson AP, Rose KM, Catellier DJ, et al. Employment status, coronary heart disease, and stroke among women. Annals of Epidemiology 2009; 19(9): 630-6.
10. Reviere R, Eberstein IW. Work, marital status, and heart disease. Health Care Women International 1992; 13(4): 393-9.
11. Rose KM, Newman B, Tyroler HA, et al. Women, employment status, and hypertension: cross-sectional and prospective findings from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Ann Epidemiol 1999; 9(6): 374-82.
12. Kritz-Silverstein D, Wingard DL, Barrett-Connor E. Employment status and heart disease risk factors in middle-aged women: the Rancho Bernardo Study. American Journal of Public Health 1992; 82(2): 215-9.
13. Haertel U, Heiss G, Filipiak B, Doering A. Cross-sectional and Longitudinal Associations between High Density Lipoprotein Cholesterol and Women's Employment. Am J Epidemiol 1992; 135(1): 68-78.
14. Maksimov SA, Artamonova GV. The role of occupational selection in the prevalence of arterial hypertension: "the healthy working effect / unhealthy working effect". Vestnik RAMS 2013; 9: 37-41. Russian (Максимов С.А., Артамонова Г.В. Роль профессионального отбора в распространенности артериальной гипертензии: "эффект здорового / нездорового рабочего". Вестник РАМН 2013; 9: 37-41).
15. Schuring M, Robroek SJW, Otten FWJ, et al. The effect of ill health and socioeconomic status on labor force exit and re-employment: a prospective study with ten years follow-up in the Netherlands. Scandinavian Journal of Work and Environmental Health 2013; 39: 134-43.
16. Cardano M, Costa G, Demaria M. Social mobility and health in the Turin longitudinal study. Social Science Medicine 2004; 58: 1563-74.
17. Van Rijn R, Robroek S, Brouwer S, Burdorf A. Influence of poor health on exit from paid employment: a systematic review. Occupational and Environmental Medicine 2014; 71: 295-301.

Особенности манифестации некомпактной кардиомиопатии

Мясников Р. П.¹, Благова О. В.², Куликова О. В.¹, Мершина Е. А.³, Харлап М. С.¹, Андреев Е. Ю.¹, Корецкий С. Н.¹, Сердюк С. Е.¹, Базаева Е. В.¹, Виравова И. А.¹, Береговская С. А.¹, Сеницын В. Е.³, Бойцов С. А.¹

¹ФГБУ "Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины" Минздрава России. Москва, Россия; ²Факультетская терапевтическая клиника им. В. Н. Виноградова ГБОУ ВПО "Первый МГМУ им. И. М. Сеченова" Минздрава России. Москва, Россия; ³ФГБУ "Лечебно-реабилитационный центр" Минздрава России. Москва, Россия

Некомпактный миокард левого желудочка (НМЛЖ), иначе эту патологию называют некомпактной кардиомиопатией, согласно классификации Всемирной организации здравоохранения относится к неклассифицируемой кардиомиопатии, генез которой до конца не ясен. Данный вид кардиомиопатии характеризуется повышенной трабекулярностью с образованием глубоких межтрабекулярных карманов в полости ЛЖ. НМЛЖ существует как в виде изолированной формы, так и сочетается с другими врожденными заболеваниями. Клиническая картина НМЛЖ различна: встречаются бессимптомные формы, а также формы с прогрессивным течением заболевания, проявляющимся сердечной недостаточностью, стенокардией напряжения, тромбоэмболическими осложнениями, злокачественными желудочковыми нарушениями ритма сердца; в некоторых случаях болезнь дебютирует развитием внезапной сердечной

смерти. В то же время существует проблема декомпенсации НМЛЖ, существенный вклад в развитие которой вносит присоединение острого миокардита. В статье описан клинический случай пациентки, у которой заболевание манифестировало развитием сердечной недостаточности на фоне острого миокардита с дальнейшим проявлением всех характерных признаков для НМЛЖ.

Ключевые слова: некомпактная кардиомиопатия левого желудочка, миокардит, сердечная недостаточность.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015; 14(5): 78–82
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-5-78-82>

Поступила 17/08-2015

Принята к публикации 29/08-2015

The specifics of noncompacted cardiomyopathy manifestation

Myasnikov R. P.¹, Blagova O. V.², Kulikova O. V.¹, Merzhina E. A.³, Kharlap M. S.¹, Andreenko E. Yu.¹, Koretsky S. N.¹, Serdyuk S. E.¹, Bazaeva E. V.¹, Virabova I. A.¹, Beregovskaya S. A.¹, Sinityn V. E.³, Boytsov S. A.¹

¹FSBI "State Scientific-Research Center of the Preventive Medicine" of the Healthcare Ministry. Moscow, Russia; ²Faculty Therapeutic Clinics n.a. V. N. Vinogradov "First MSU n.a. I. M. Sechenov" of the Healthcare Ministry. Moscow, Russia; ³FSBI "Treatment-Rehabilitation Center" of the Healthcare Ministry. Moscow, Russia

Noncompacted myocardium of the left ventricle (NMLV), or noncompacted cardiomyopathy, according to the World Health Organization classification is a non-classified cardiomyopathy with not fully known origins. This type of cardiomyopathy presents with an increased trabecularity with deep intertrabecular sinuses in the LV. NMLV exists as either isolated or together with other inherited syndromes. Clinical presentation of NMLV varies: there are asymptomatic forms, or those with progression of the disease, with heart failure, angina, thromboembolism, life-threatening ventricular rhythm disorders; in some cases, the disease manifests as sudden cardiac death. At the

same time, there is a problem of NMLV decompensation, with significant impact of acute myocarditis comorbidity. The article presents a case of the female patient, whose disease presented with heart failure at the background of acute myocarditis and further onset of everything for NMLV.

Key words: noncompaction cardiomyopathy of left ventricle, myocarditis, heart failure.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2015; 14(5): 78–82
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-5-78-82>

ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, КДО — конечно-диастолический объем, КДР — конечно-диастолический размер, КСО — конечно-систолический объем, КСР — конечно-систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, МРТ — магнитно-резонансная томография, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, НМЛЖ — некомпактный миокард левого желудочка, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (926) 560-14-16

e-mail: andorom@yandex.ru, RMyasnikov@gnicpm.ru

[Мясников Р. П. — к.м.н., н.с. отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, Благова О. В. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии №1 лечебного факультета, Куликова О. В. — врач-кардиолог, Мершина Е. А. — к.м.н., зав. отделением томографии, доцент кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии и медицинской физики, Харлап М. С. — к.м.н., с.н.с. отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, Андреев Е. Ю. — к.м.н., с.н.с. отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, Корецкий С. Н. — к.м.н., врач функциональной диагностики, Сердюк С. Е. — к.м.н., с.н.с. отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, Базаева Е. В. — врач-кардиолог, Виравова И. А. — врач-кардиолог, Береговская С. А. — зав. первым кардиологическим отделением, Сеницын В. Е. — д.м.н., профессор, руководитель Центра лучевой диагностики, профессор кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии и медицинской физики, Бойцов С. А. — д.м.н., профессор, директор].

Введение

Некомпактная кардиомиопатия левого желудочка (НМЛЖ) является относительно редкой кардиомиопатией, характеризующейся выраженной трабекулярностью и глубокими межтрабекулярными пространствами, при этом кровоснабжение миокарда и трабекул осуществляется только через полость левого желудочка (ЛЖ), а не посредством коронарных сосудов [1, 2]. Патогенез НМЛЖ до конца не ясен. В настоящее время наиболее вероятной гипотезой развития НМЛЖ является изменение нормального эмбриогенеза на ранних сроках (6-8 нед.), в результате чего нарушается процесс уплотнения волокон миокарда, и сердце сохраняет губчатую структуру [3]. Также появились исследования, свидетельствующие о развитии повышенной трабекулярности миокарда ЛЖ в течение жизни, под действием различных факторов. Например, наличие микроциркуляторной дисфункции или нарушений обмена веществ может привести к ишемии миокарда, стимулируя увеличение трабекулярности [4-6].

НМЛЖ существует как в виде изолированной формы, так и в сочетании с другими врожденными заболеваниями. В 2011г был проведен анализ [7], где было установлено, что 18-42% пациентов с НМЛЖ — это семейные случаи. Однако фенотип пациентов с НМЛЖ может различаться даже в семейных случаях: от латентного до злокачественного течения [8]. Клиническая картина кардиомиопатии различна: встречаются как бессимптомные формы, так и формы с прогрессирующим течением заболевания, проявляющимся в виде сердечной недостаточности, стенокардии напряжения, тромбоэмболическими осложнениями, злокачественными желудочковыми нарушениями ритма сердца; в некоторых случаях болезнь дебютирует развитием внезапной сердечной смерти (ВСС) [9]. Учитывая развитие визуализирующих методов исследования, в настоящее время значительно увеличилось количество диагностированных случаев НМЛЖ, что позволяет своевременно поставить правильный диагноз и провести лечение, направленное на профилактику ВСС. В то же время, существует проблема внезапной декомпенсации НМЛЖ, существенный вклад в развитие которой вносит присоединение острого миокардита.

Клинический случай

Пациентка 30 лет поступила в стационар ФГБУ «ГНИЦПМ» в августе 2013г с жалобами на одышку в покое, приступы удушья в ночное время, боли за грудиной при минимальной физической нагрузке.

Из анамнеза: в течение последних 5 лет клиника сердечной недостаточности в виде одышки при физических нагрузках с постепенным прогрессированием и появлением с 2013г болей в прекарди-

альной области. В июле 2013г — сильный приступ болей в грудной клетке, с онемением левой руки, в связи с чем пациентка была госпитализирована в стационар с диагнозом острый инфаркт миокарда. На ЭКГ были выявлены рубцовые изменения передне-перегородочной локализации (недостаточное нарастание зубца R в отведениях V_1 - V_4), при этом анализ на тропонин был отрицательный, уровень аспартатаминотрансферазы/аланинаминотрансферазы/креатинфосфокиназы (АСТ/АЛТ/КФК) в пределах нормальных значений и без значимой динамики за весь период наблюдения. По данным эхокардиографии (ЭхоКГ) отмечалась дилатация полости ЛЖ с диффузным снижением сократимости фракцией выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ) по Simpson 25%, тромбозом полости ЛЖ. Пациентка переведена в ГНИЦПМ МЗ РФ для обследования и коррекции терапии.

При осмотре: состояние тяжелое, диффузный цианоз. Пастозность голеней и стоп. Частота дыхательных движений 20-22 в мин. В легких влажные мелкопузырчатые хрипы в нижних отделах. Частота сердечных сокращений 73 уд./мин. Артериальное давление 90/55 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень не увеличена.

В лабораторных анализах обращало на себя внимание повышение уровня мозгового натрийуретического пептида >5000 пг/мл, а также повышение уровня Д-димера до 404 нг/мл (при норме до 255 нг/мл).

На ЭКГ при поступлении — ритм синусовый с частотой сердечных сокращений 68 уд./мин. Резкое отклонение электрической оси сердца влево. Блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса. Признаки гипертрофии обоих предсердий и желудочков, очагово-рубцовые изменения передне-перегородочной локализации.

По данным суточного мониторинга ЭКГ на терапии биспрололом 2,5 мг/сут.: в течение сут. регистрировали синусовый ритм и 12 неустойчивых пароксизмов желудочковой тахикардии.

При ЭхоКГ: левое предсердие 4,7 см, конечно-систолический объем (КСО) 146 мл, конечно-диастолический объем (КДО) 170 мл, конечно-диастолический размер (КДР) 6,9 см, конечно-систолический размер (КСР) 6,5 см, диффузное снижение сократимости миокарда ЛЖ, менее выраженное в области базального заднебокового и среднего заднебокового сегментов и частично базального заднего сегмента. Признаки НМЛЖ в области боковой стенки с переходом на верхушку: состоящего из компактного слоя толщиной 5 мм и некомпактной части к компактной >2), при цветной доплерографии определяется кровоток в глубоких межтрабекулярных щелях. Тромб в области верхушки и передней стенки ЛЖ. Признаки легочной гипер-

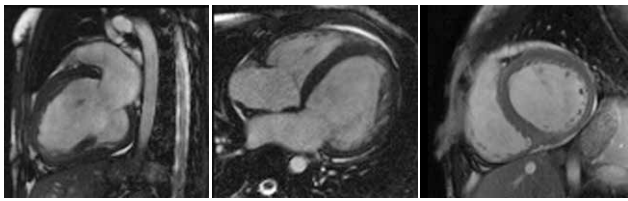


Рис. 1 МРТ сердца: А — срез по длинной оси ЛЖ, 2-камерная проекция; Б — срез по длинной оси ЛЖ, 4-камерная проекция; В — срез по короткой оси ЛЖ на уровне папиллярных мышц. Примечание: признаки НМЛЖ: отмечается повышенная трабекулярность переднебоковой стенки и апикальных отделов ЛЖ: толщина компактного слоя 4 мм, некомпактного — 12 мм. Дилатация полости ЛЖ: нормализованный объем ЛЖ: КДО ЛЖ/Площадь поверхности тела = 138 мл/м² (норма до 81 мл/м²). Снижение ФВ до 16%.

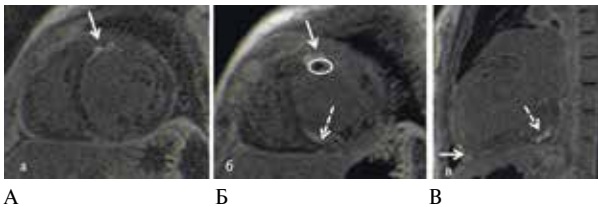


Рис. 2 МРТ с отсроченным контрастным усилением. Примечание: участки интрамиокардиального и субэпикардиального контрастирования в области верхушки ЛЖ и в МЖП (поствоспалительной природы) — показаны стрелками. Мелкий пристеночный тромб (обведен). Участок субэндокардиально-трансмурального контрастирования по нижней стенке ЛЖ (ишемической природы) показан пунктирными стрелками.

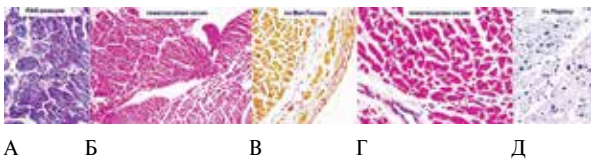


Рис. 3 Эндомиокардиальная биопсия правого желудочка. Примечание: большое (А, Г, Д) и малое (Б, В) увеличение. Миокард разделен фиброзными септами (Б, В), отмечается неравномерная гипертрофия ядер (Г), сосуды с набухшим эндотелием и периваскулярным скоплением лимфоидных элементов более 14 в поле зрения при большом увеличении (Г). При окраске ШИК-реактивом (А) и на железо по Перлсу (Д) накопления не выявлены.

тензии: систолическое давление в легочной артерии 54 мм рт.ст.

Пациентке проведено генетическое обследование на выявление полиморфизма генов, связанных с нарушением системы свертывания крови и 4 маркеров метаболизма варфарина. Выявлен полиморфизм генов: F7 проконвертин — повышенный риск кровотечения, полиморфизм тканевого активатора плазминогена PAI-1 (серпин) — повышение риска тромбозов. Однако указанные полиморфизмы выявлены в гетерозиготном варианте и значимого влияния на систему гемостаза не имеют.

Антифосфолипидный синдром как возможная причина артериального тромбоза был исключен на основании нормальных показателей уровня антител классов IgA, IgM, IgG к кардиолипину,

антител к β_2 -гликопротеину I классов IgM, IgG, IgA, волчаночного антикоагулянта.

С целью оценки состояния коронарного русла проведена коронароангиография: гемодинамически значимого изменения коронарных артерий не выявлено.

Результаты магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца подтвердили наличие НМЛЖ, пристеночного тромба в ЛЖ (рисунок 1). При контрастном исследовании с введением гадолиния выявлены участки интрамиокардиального и субэпикардиального контрастирования в области верхушки ЛЖ и межжелудочковой перегородки (МЖП) (поствоспалительной природы), а также участок субэндокардиально-трансмурального контрастирования по нижней стенке ЛЖ (ишемической природы) (рисунок 2).

При нахождении в стационаре на фоне терапии антикоагулянтами, диуретиками, ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента, β -адреноблокаторами, антагонистами минералкортикоидных рецепторов, амиодароном у пациентки 28.08.13г развился выраженный болевой синдром в грудной клетке, сопровождавшийся динамикой на ЭКГ в виде подъема сегмента ST в V₄-V₆ с формированием отрицательного зубца T в V₃ и повышением уровня тропонина Т до 0,5 нг/мл, что было расценено как развитие не Q-образующего переднебокового инфаркта миокарда на фоне лечения низкомолекулярного гепарина, которое привело к частичной фрагментации тромба в полости ЛЖ и миграции в мелкие ветви коронарных артерий. Кроме того, не исключался вариант с нарушением кровоснабжения миокарда под некомпактным слоем, характерный для данного вида кардиомиопатии и миокардита.

С целью уточнения зон рубцовых изменений и возможной преходящей ишемии миокарда проведена сцинтиграфия миокарда в покое и с физической нагрузкой (препарат Тс-технетрил-30 mCi), по результатам которой выявлены признаки снижения перфузии миокарда в области верхушки и верхушечных сегментов передней и переднебоковой стенок, с увеличением зоны во время физической нагрузки (верхушечные сегменты задней стенки и задней части МЖП).

На фоне лечения оральными антикоагулянтами, диуретиками, ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента, β -адреноблокаторами, антагонистами минералкортикоидных рецепторов, амиодароном, состояние больной существенно улучшилось, болевой синдром в грудной клетке не рецидивировал, по данным ЭхоКГ тромб в полости ЛЖ не визуализировался, явления недостаточности кровообращения компенсированы.

Учитывая характер изменения размеров камер сердца, глобальной сократимости миокарда ЛЖ,

наличие участков интрамиокардиального и субэпикардиального контрастирования по данным МРТ, рассматривалась возможность наличия у пациентки миокардита, в связи с чем вопрос об имплантации кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) и сроках трансплантации сердца было решено отложить до получения результатов биопсии миокарда. Для уточнения характера поражения миокарда и проведения биопсии миокарда пациентка была направлена в Факультетскую терапевтическую клинику им. В.Н. Виноградова Первого МГМУ им И.М. Сеченова.

Проведена серодиагностика миокардита. Методом полимеразной цепной реакции дезоксирибонуклеиновой кислоты кардиотропных вирусов (герпеса 1, 2, 6 типов, герпеса Зостер, вируса Эбштейна-Барр, цитомегаловируса, парвовируса В19) в крови не обнаружено. В лаборатории иммуногистохимии Федерального научного центра трансплантологии и искусственных органов выполнен анализ крови на антикардиальные антитела: антинуклеарный фактор не выявлен, титр антител к антигенам эндотелия, кардиомиоцитов и гладкой мускулатуры повышен незначительно (1:80 при норме до 1:40), антитела к волокнам проводящей системы сердца выявлены в титре 1:320.

Выполнена эндомиокардиальная биопсия правого желудочка (12.11.2013г): методом полимеразной цепной реакции в миокарде выявлен геном парвовируса В19, при морфологическом исследовании (проф. Е.А. Коган) отмечена картина миокардита с продуктивными капилляритами и развитием интерстициального склероза (рисунок 3).

Клинический диагноз был сформулирован следующим образом: Первичная (генетически детерминированная) кардиомиопатия: некомпактный миокард левого желудочка. Инфаркт миокарда переднебоковой локализации тип 2 от 28.08. Подострый парвовирус В19-позитивный миокардит, псевдоинфарктный вариант с преобладанием продуктивного васкулита (морфологически подтвержденный). Микроваскулярная стенокардия. Нарушения ритма сердца: желудочковая экстрасистолия, эпизоды неустойчивой желудочковой тахикардии. Хроническая сердечная недостаточность II А стадии, 3 функционального класса по NYHA (New York Heart Association).

С учетом морфологической активности и умеренного повышения титра антикардиальных антител, а также сохраняющихся приступов стенокардии (без динамики на ЭКГ) и значительного снижения ФВ начата терапия метипредом 16 мг/сут. и азатиоприном 75 мг/сут., которую больная вскоре самостоятельно прекратила, как и прием антикоагулянтов при невозможности контроля уровня МНО (международного нормализованного отношения) рекомендовалась замена варфарина на ривароксабан.

Обсуждение

Наличие у пациентки НМЛЖ не вызывает сомнений: диагноз визуально подтвержден при повторных ЭхоКГ, МРТ и мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) сердца. Вместе с тем, самочувствие больной длительное время (в т.ч. во время беременности в 17 лет) оставалось практически нормальным. При этом острая декомпенсация с резким падением ФВ ЛЖ требовала проведения дифференциальной диагностики между инфарктом миокарда и псевдоинфарктным вариантом миокардита. Изменений, в т.ч. врожденных, в коронарных артериях при коронарографии и МСКТ не выявлено, что исключило возможность классического варианта инфаркта вследствие тромбоза атеросклеротически измененной коронарной артерии.

Ишемические проявления весьма характерны для самого НМЛЖ, что связывают с отсутствием коронарного кровоснабжения в некомпактном слое. Однако хроническая ишемия и острый инфаркт миокарда имеют разный патогенез. Существуют лишь единичные описания “необъяснимого” инфаркта при НМЛЖ с последующей нормализацией локальной сократимости [10]. В этом случае трудно представить резкое нарастание степени ишемии без тромбоза достаточно крупной ветви коронарной артерии и без дополнительных условий для развития инфаркта миокарда 2 типа (без тромбоза).

В качестве более вероятных механизмов возможного инфаркта у представленной больной следует обсуждать эмболию в коронарную артерию вследствие фрагментации внутрижелудочковой тромба, а также тромбоз неизменной коронарной артерии *in situ*.

Следует отметить, что изменения на ЭКГ у больной (“застывшая кривая” в отведениях V₃-V₅, недостаточное нарастание зубца R в отведениях V₁-V₄, отрицательные зубцы Т в отведениях II, III, аVF) не вполне соответствуют данным визуализирующих методов: при сцинтиграфии дефект накопления выявлен в области верхушки и верхушечных сегментов передней и переднебоковой стенок, в то время как при ЭхоКГ отмечается лишь умеренная гипокинезия верхушки. Это может быть связано с тем, что оценка локальной сократимости на фоне некомпактного миокарда с помощью ЭхоКГ технически затруднена и связана с ограничением методики. При МСКТ отмечен субэндокардиальный участок пониженной плотности в средней трети передней стенки, при МРТ — субэндокардиально-трансмуральное отсроченное контрастирование по нижней стенке ЛЖ (ишемической природы). Оба метода — МСКТ и МРТ, подтверждают воспалительный (субэпикардиальный и интрамиокардиальный) тип отсроченного контрастирования.

Наконец, последним и весьма вероятным механизмом развития некроза кардиомиоцитов представляется сам миокардит (прямое повреждающее действие парвовируса В19) с воспалительным поражением интрамиокардиальных артерий. Инфарктоподобное течение острого парвовирусного миокардита описано в литературе [11, 12].

В пользу воспалительного происхождения ишемии говорит полное отсутствие ишемических симптомов до развития декомпенсации, отсутствие антикоагулянтной терапии как фактора разрыхления тромба на момент развития первого «инфаркта», низкая вероятность двух эпизодов эмболии в коронарную артерию на протяжении короткого времени при отсутствии более частых эмболических осложнений (инсульта) на тот период, сохранение упорных приступов стенокардии и признаков стресс-индуцированной ишемии (по данным сцинтиграфии) на протяжении нескольких месяцев после инфаркта.

Весьма вероятно, что в развитии некроза миокарда сыграло роль сочетание факторов: исходная неполноценность кровоснабжения НМЛЖ, дополнительное ухудшение миокардиальной микроциркуляции вследствие парвовирусного миокардита с васкулитом, прямое токсическое действие парвовируса В19 на кардиомиоциты и, наконец, эмболия в коронарную артерию (повторный эпизод некроза — на фоне активной антикоагулянтной терапии).

Целесообразно продолжение базисной терапии миокардита, которая была прервана пациенткой на ранних сроках, что можно рассматривать как одну из причин последующего нарастания декомпенсации. Лечение парвовирусного миокардита имеет некоторые особенности. В связи с отсутствием специфического противовирусного препарата делаются попытки применения внутривенно иммуноглобулина; при этом разрешение миокардита может не сопровождаться элиминацией парво-

вируса [13], а также β -интерферона; имеются описания успешного повторного применения стероидной терапии при парвовирус В19-позитивном миокардите с рецидивом после отмены преднизолона [14].

Вопрос о показаниях к назначению антикоагулянтов при НМЛЖ является открытым [15-17], однако у представленной больной эти показания не вызвали сомнений: сочетание НМЛЖ с выраженным снижением ФВ и тромбозом ЛЖ. К сожалению, катамнез подтвердил необходимость такого лечения: на фоне самостоятельной отмены пациенткой всех антикоагулянтов у нее развился инсульт по ишемическому типу, кардиоэмболическая природа которого представляется очевидной. Дополнительным основанием для проведения антикоагулянтной терапии может стать ИКД. В отношении ИКД современные рекомендации рассматривают сам факт постановки диагноза НМЛЖ как возможное показание к этому вмешательству (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности C). Кроме того, имеются показания к ИКД после перенесенного инфаркта (ФВ <40%, срок >40 сут).

Вопрос о трансплантации сердца в большей степени зависит от успеха комплексной медикаментозной терапии, однако постановки в лист ожидания пациентка заслуживает безотлагательно: повторная декомпенсация может развиваться неожиданно, и быстро привести к фатальным последствиям.

Представленный в статье клинический случай, отражающий всю палитру клинических синдромов, встретившихся у одной пациентки, интересен во многом тем, что подтверждает актуальность вопроса своевременной диагностики и адекватной специфической терапии миокардитов у пациентов с НМЛЖ, как пускового фактора развития тяжелой декомпенсации сердечной недостаточности при НМЛЖ.

Литература

- Chin TK, Perloff JK, Williams RG, et al. Isolated noncompaction of left ventricular myocardium: A study of eight cases. *Circulation* 1990; 82: 507-13.
- Ritter M, Oechslin E, Suttsch G, et al. Isolated noncompaction of the myocardium in adults. *Mayo ClinProc* 1997; 72: 26-31.
- Freedom RM, Yoo SJ, Perrin D, et al. The morphological spectrum of ventricular noncompaction. *Cardiol Young* 2005; 15: 345-64.
- Toyono M, Kondo C, Nakajima Y, et al. Effects of carvedilol on left ventricular function, mass, and scintigraphic findings in isolated left ventricular non-compaction. *Heart* 2001; 86: E4.
- Stollberger C and Finsterer J. Left ventricular hypertrabeculation/noncompaction. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17: 91-100.
- Oechslin E and Jenni R. Left ventricular noncompaction revisited: a distinct phenotype with genetic heterogeneity? *Eur Heart J* 2011; 32: 1446-56.
- Bhatia NL, Tajik AJ, Wilansky S, et al. Isolated noncompaction of the left ventricular myocardium in adults: a systematic overview. *J Card Fail* 2011; 17: 771-8.
- Cevik C and Stainback RF. Isolated left ventricular noncompaction in a 90-year-old man. *Tex Heart Inst J* 2012; 39: 255-7.
- Udeoji DU, Philip KJ, Morrissey RP, et al. Left ventricular noncompaction cardiomyopathy: updated review. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2013; 7: 260-73.
- Güvenç TS, Erer HB, Altay S, et al. 'Idiopathic' acute myocardial infarction in a young patient with noncompaction cardiomyopathy. *Cardiol J* 2012; 19(4): 429-33.
- Basic D, Gupta S, Kwong RY. Parvovirus b19-induced myocarditis mimicking acute myocardial infarction: clarification of diagnosis by cardiac magnetic resonance imaging. *Circulation* 2010; 121(7): e40-2.
- Kühl U, Pauschinger M, Bock T, et al. Parvovirus B19 infection mimicking acute myocardial infarction. *Circulation* 2003; 108(8): 945-50.
- Maisch B, Pankuweit S. Standard and etiology-directed evidence-based therapies in myocarditis: state of the art and future perspectives. *Heart Fail Rev* 2013; 18(6): 761-95.
- Faria R, Pereira S, Santos W, et al. [Fulminant myocarditis]. [Article in Portuguese] *Rev Port Cardiol* 2012; 31(7-8): 503-7.
- Fazio G, Corrado G, Zachara E, et al. Anticoagulant drugs in noncompaction: a mandatory therapy? *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2008; 9(11): 1095-7.
- Finsterer J, Stollberger C, Mölzer G, et al. Cerebrovascular events in left ventricular hypertrabeculation/noncompaction with and without myopathy. *Int J Cardiol* 2008; 130(3): 344-8.
- Jenni R, Wyss CA, Oechslin EN, et al. Isolated ventricular noncompaction is associated with coronary microcirculatory dysfunction. *JACC* 2002; 39: 450-4.

Микробиота кишечника и факторы кардиоваскулярного риска.

Часть 2. Микробиота кишечника и ожирение

Каштанова Д. А., Ткачева О. Н., Бойцов С. А.

ФГБУ “Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины” Минздрава России. Москва, Россия

Значение жировой ткани для организма оказалось намного больше, чем предполагали ранее. Жировая ткань представляет собой обширный эндокринный орган, значение которого трудно переоценить, его работа влияет на развитие метаболических нарушений, кардиоваскулярной патологии. В последнее время активно изучается связь ожирения и состава кишечной микробиоты. Состав микробиоты различается в зависимости от характера питания, физической активности, помимо того сама микробиота может влиять на усвоение питательных веществ, проницаемость кишечной стенки, на аппетит человека. В представленной статье приведены

некоторые механизмы взаимосвязи микробиоты кишечника и ожирения, результаты исследований последних лет.

Ключевые слова: микробиота кишечника, ожирение, короткоцепочечные жирные кислоты, адипокины.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015; 14(5): 83–86
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-5-83-86>

Поступила 22/06-2015

Принята к публикации 29/06-2015

Gut microbiota and cardiovascular risk factors. Part 2. Gut microbiota and obesity

Kashtanova D. A., Tkacheva O. N., Boytsov S. A.

FSBI “State Scientific-Prevention Center of the Prevention Medicine” of the Healthcare Ministry. Moscow, Russia

The importance of adipose tissue is much greater than it has been expected. Adipose tissue is a large endocrine organ, value of which is difficult to overestimate. Its work influences a lot of metabolic disorders, cardiovascular pathology. Recently, there is active research on the relation of obesity and microbiota contents. It is studied depending on the food type, physical activity, and microbiota itself might influence the absorption of nutrients, permeability of the gut

wall, and appetites. The article is focused on several mechanisms of interrelation of gut microbiota and obesity, on the results of last years studies.

Key words: gut microbiota, obesity, short-chain fatty acids, adipokines.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2015; 14(5): 83–86
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-5-83-86>

Информация о предыдущей публикации:

Каштанова Д. А., Ткачева О. Н., Бойцов С. А.

Микробиота кишечника и факторы кардиоваскулярного риска.

Часть 1. Микробиота кишечника, возраст и пол

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015; 14(4): 92–95

<http://roscardio.ru/ru/archive-ctp/item/576-cardiovascular-therapy-and-prevention-2014-143.html>

ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, КЦЖК — короткоцепочечные жирные кислоты, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТЭС — трансэпителиальное электрическое сопротивление, ФА — физическая активность, GPR — G-protein coupled receptor (сопряженный с G-белком рецептор), TJP — tight junction proteins.

Введение

Согласно информации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) с 1980г количество людей в мире, страдающих ожирением, увеличилось более чем в 2 раза, в 2014г >39% людей в возрасте ≥18 лет имели избыточный вес, 13% — страдали от ожирения [1]. Известно, избыточная масса тела и ожирение являются одним из факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Последнее время точка зрения на роль жировой ткани меняется. Если ранее ей отводилась роль накопителя энергии, то с 80х годов, когда было доказано, что адипоциты — место активного метаболизма половых гормонов, жировой ткани стали придавать все большее значение. Секретируемые жировой тканью вещества — адипокины — обладают широким спектром метаболических эффектов и оказывают влияние на эндотелий сосудов,

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (916) 393-91-88

e-mail: dr.kashtanova@gmail.com

[Каштанова Д. А.* — аспирант отдела изучения процессов старения и профилактики возраст-ассоциированных заболеваний, Ткачева О. Н. — д.м.н., профессор, руководитель отдела, заместитель директора по научной и лечебной работе, Бойцов С. А. — д.м.н., профессор, директор].

центральную нервную систему, поджелудочную железу, печень, скелетную мускулатуру, почки, иммунную систему и др. Ожирение индуцирует неспецифическое хроническое воспаление. Ожирение ассоциировано с повышением уровня С-реактивного белка [2], ускорением скорости оседания эритроцитов [3], повышением уровней цитокинов [4, 5]. Жировая ткань занимает значительную часть тела человека, и общее количество секретируемых ей адипокинов может в значительной мере влиять на организм. Каждый адипоцит связан с сосудистой сетью, и адипокины попадают в кровотоки довольно легко и быстро.

Стремительный прогресс в области секвенирования метагенома (генома микробиоты) вызвал появление в научном мире огромное количество новых сведений о взаимосвязи микробиоты кишечника с различными органами и системами. За последние 10 лет были получены интереснейшие результаты. Оказалось, что усвоение питательных веществ зависит от состояния микробиоты кишечника, которая переваривает большую часть потребляемой пищи. Таким образом, два организма, потребившие одну и ту же пищу, усвоят разное количество калорий. К тому же микробиота влияет на проницаемость кишечной стенки, а также на аппетит хозяина.

Роль микробиоты кишечника в развитии ожирения

Большое количество исследований было проведено с привлечением экспериментов на животных. Стерильные мыши достоверно имеют меньшую массу тела и меньшую жировую прослойку в сравнении с сородичами с обычной микрофлорой, даже если их держат на диете с высоким содержанием жира и сахара [6], а трансплантация кала от диких мышей стерильным нормализует их массу тела [7]. Таким образом, в отсутствие микрофлоры получение энергетических запасов с пищей существенно падает. В то же время трансплантация микробиоты от мышей с ожирением стерильным мышам приводит к избыточному накоплению жировой клетчатки у мышей-реципиентов [8].

Изменение привычного питания на диету с высоким содержанием жиров ведет к изменению микробиоты, снижению “хороших” бутират-продуцирующих бактерий, в т.ч. *Bacteriodes*, увеличению числа условно патогенных бактерий, повышению уровня липополисахарида, за чем следует развитие вялотекущего воспаления и ожирения у мышей. А добавление в рацион пребиотика приводит к увеличению количества *Bifidobacterium*, улучшению толерантности к глюкозе, снижению экспрессии цитокинов жировой тканью [9, 10].

Исследования с участием людей не так многочисленны, и в силу этических аспектов некоторые эксперименты невозможны на людях. При сравнении состава кишечной микробиоты пациентов

с ожирением и нормальной массой тела и обнаружили, что у пациентов с ожирением значительно ниже уровень *Bacteriodes*, но больше число *Firmicutes* [11]. В другом исследовании было отмечено существенное снижение разнообразия микробиоты, снижение *Bacteriodes* и повышение *Actinobacteria* у женщин с ожирением в сравнении с женщинами с нормальной массой тела [12]. Стоит отметить, что существуют и совершенно противоположные выводы, сделанные, например, в исследованиях [13], где было отмечено повышение содержания *Bacteriodes* у пациентов с избыточной массой тела, или в работе [14], где не было обнаружено достоверных различий в этих филумах у людей с избыточной и нормальной массой тела. Эти противоречия свидетельствуют о необходимости проведения новых, более масштабных научных исследований.

Калорийность пищи может влиять на микробиоту кишечника, хотя оценивать этот показатель довольно сложно, т.к. нормы потребления калорий индивидуальны для каждого человека. Однако в исследовании показано, что, изменение калорийности пищи с 2400 ккал/сут. на 3400 ккал/сут. с одинаковым составом: 24% белков, 16% жиров, 60% углеводов, всего в течение 3 сут. приводит к увеличению количества *Firmicutes* и снижению *Bacteriodes* [15]. Снижение калорийности пищи одновременно ведет к некоторым изменениям микробиоты [16, 17].

Микробиота кишечника и проницаемость кишечной стенки

Важным фактором в развитии ожирения является проницаемость кишечной стенки, которая также связана с состоянием микробиоты [18]. Изменение плотности контактов между эпителиоцитами за счет воздействия на белки плотных контактов (tight junction proteins, TJP) регулирует обмен ионами и молекулами между базолатеральной и апикальной плазматическими мембранами. С повышенной проницаемостью кишечной стенки связано повышение уровня зонулина [19] — белка, влияющего на плотные контакты, — и еще одного участника в развитии ожирения [20] и хронического неспецифического воспаления [21].

In vitro было показано, что заселение эпителия микрофлорой человека приводит к фосфорилированию и повышению регуляции TJP [22]. А на крысах было отмечено положительное влияние пробиотиков на проницаемость кишечной стенки [23]. Также и колонизация стерильных мышей и мышей с колитом непатогенными *Escherichia coli* Nissle приводила к увеличению белков плотных контактов и восстановлению барьерной функции кишечника [24]. Схожий эффект наблюдался и в другом исследовании при применении *Lactobacillus plantarum* [25]. На людях были получены некоторые резуль-

таты с увеличением белков плотных контактов и снижением зонулина после применения пробиотиков, но они были немногочисленными и проводились на небольшом количестве испытуемых [26].

Повышение проницаемости кишечной стенки является одним из триггерных факторов развития метаболической эндотоксемии, также ассоциированной с ожирением. Липополисахарид грамотрицательных бактерий (эндотоксин) попадает в кровоток пассивно — через ослабленные связи плотных белковых контактов [27] и активно — связываясь с хиломикронами, и потребление жирной пищи способствует такому механизму развития эндотоксемии [28, 29]. Эндотоксемия поддерживает вялотекущее воспаление в организме, способствует развитию не только ожирения, но и других факторов риска ССЗ.

Короткоцепочечные жирные кислоты в развитии ожирения

Одним из механизмов влияния на развитие ожирения может быть уровень короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), продуцируемых некоторыми бактериями. КЦЖК стимулируют выработку лептина адипоцитами у мышей, за счет чего снижается масса жировой ткани [30]. При сверхэкспрессии рецепторов КЦЖК GPR43 (G-protein coupled receptor 43) мыши не прибавляют в весе, даже на диете с высоким содержанием жира, а мыши с недостатком рецепторов к КЦЖК напротив, склонны к ожирению даже при нормальном питании. Активация GPR43 достоверно ассоциирована с липолизом и улучшением метаболизма глюкозы [31]. Стоит отметить, что КЦЖК влияют на проницаемость кишечной стенки. Физиологические концентрации КЦЖК увеличивают трансэпителиальное электрическое сопротивление (ТЭС) и улучшают барьерную функцию кишки, а при сверхпродукции КЦЖК наблюдается абсолютно противоположная картина: снижается ТЭС и нарушается проницаемость эпителия, отмечается цитотоксичное влияние [32, 33].

Микробиота кишечника, физическая активность и аппетит

Разумеется, не только питание, но и физическая активность (ФА) влияет на конституцию человека. В недавно опубликованной работе было доказано, что микробиота физически активных мышей отличается от мышей, которым не приходится много двигаться. Более того, у мышей с высокой ФА отмечается более интенсивная продукция бутирата, лучшее действие пребиотиков и меньшее системное воспаление [34]. На крысах было показано повышение *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* и *B. Coccoides* — *E. rectale* среди животных с высокой ФА, а также увеличение разнообразия микробиоты [35].

Микробиота может влиять на аппетит хозяина. Клетки слизистой оболочки кишки продуцируют

пептид YY 3-36, который является анорексигенным, т.е. снижает аппетит. Предполагается, что экспрессия пептида YY 3-36 может стимулироваться связыванием рецепторов GPR41 и GPR43 с ацетатом и пропионатом соответственно (КЦЖК) [36]. Продукцию анорексигенного гормона лептина также связывают с составом микробиоты кишечника, большее содержание *Lactococcus*, *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* ассоциировано с более высоким уровнем этого гормона, в то время как *Clostridium*, *Bacteroides* и *Prevotella* — с более низким [35, 37]. Стоит отметить, что обилие *Bacteroidetes* связано с низким аппетитом, вероятно из-за стимуляции секреции лептина и пептида YY. Преобладание *Bacteroidetes* связано и со снижением грелина — гормона с хорошо изученным орексигенным действием. А преобладание *Firmicutes* приводит к повышению уровня грелина, а, следовательно, и аппетита, повышению проницаемости кишечной стенки и инсулинорезистентности [38].

Коррекция ожирения путем воздействия на микробиоту кишечника

Применение антибиотиков на людях не показало реального результата в снижении веса, длительный прием доксицилина и гидроксихлорохина снизил уровень *Bacteroidetes* и повысил *Firmicutes*, что в результате привело к еще большему накоплению жировой массы [39].

Прием пре- и пробиотиков дал хорошие результаты. Пребиотики группы лептина увеличивают содержание *Bifidobacterium* и *Faecalibacterium prausnitzii*, уменьшают липополисахарид-индуцированную эндотоксемию и системное воспаление у пациентов с ожирением [40]. Применение олигофруктозы у грызунов показало уменьшение жировой массы, улучшение чувствительности к инсулину даже у животных, получавших пищу повышенной калорийности [41]. Потребление фруктоолигосахаридов у людей ведет к повышению глюкагон-подобного пептида-1, снижающего аппетит. Применение пробиотиков *Lactobacillus plantarum* также ведет к уменьшению жировой ткани, размеров адипоцитов у животных [42]. При применении пробиотика, содержащего *Lactobacillus paracasei*, *L. rhamus* и *Bifidobacterium animalis*, отмечалось уменьшение жировой ткани, снижение инфильтрации макрофагами жировой ткани у мышей, получавших высококалорийную пищу [43]. У людей применение *Lactobacillus gasseri* также положительно сказывалось на массе тела, уменьшалась висцеральная жировая масса [44], а у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и нарушением толерантности к глюкозе потребление *Lactobacillus acidophilus* улучшало чувствительность к инсулину [45].

Изменение состава микробиоты кишечника ассоциировано с ожирением, и коррекция микробиоты может стать новой мишенью в лечении и профилактике метаболических нарушений.

Литература

- World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2014. Geneva: World Health Organization 2014; 280 p.
- Choi J, Joseph L, Pilote L. Obesity and C-reactive protein in various populations: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2013; 14(3): 232-44.
- de Rooij SR, Nijpels G, Nilsson PM, et al. Relationship Between Insulin S., Cardiovascular Disease I. Low-grade chronic inflammation in the relationship between insulin sensitivity and cardiovascular disease (RISC) population: associations with insulin resistance and cardiometabolic risk profile. *Diabetes Care* 2009; 32(7): 1295-301.
- Bahceci M, Gokalp D, Bahceci S, et al. The correlation between adiposity and adiponectin, tumor necrosis factor alpha, interleukin-6 and high sensitivity C-reactive protein levels. Is adipocyte size associated with inflammation in adults? *J Endocrinol Invest* 2007; 30(3): 210-4.
- Marques-Vidal P, Bochud M, Bastardot F, et al. Association between inflammatory and obesity markers in a Swiss population-based sample (CoLaus Study). *Obes Facts* 2012; 5(5): 734-44.
- Ding S, Chi MM, Scull BP, et al. High-fat diet: bacteria interactions promote intestinal inflammation which precedes and correlates with obesity and insulin resistance in mouse. *PLoS One* 2010; 5(8): e12191.
- Backhed F, Ding H, Wang T, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004; 101(44): 15718-23.
- Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006; 444(7122): 1027-31.
- Cani PD, Neyrinck AM, Fava F, et al. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia. *Diabetologia* 2007; 50(11): 2374-83.
- Cani PD, Amar J, Iglesias MA, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2007; 56(7): 1761-72.
- Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, et al. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature* 2006; 444(7122): 1022-3.
- Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature* 2009; 457(7228): 480-4.
- Schwiertz A, Taras D, Schaefer K, et al. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity (Silver Spring)* 2010; 18(1): 190-5.
- Duncan SH, Lobley GE, Holtrop G, et al. Human colonic microbiota associated with diet, obesity and weight loss. *Int J Obes (Lond)* 2008; 32(11): 1720-4.
- Jumpertz R, Le DS, Turnbaugh PJ, et al. Energy-balance studies reveal associations between gut microbes, caloric load, and nutrient absorption in humans. *Am J Clin Nutr* 2011; 94(1): 58-65.
- Russell WR, Gratz SW, Duncan SH, et al. High-protein, reduced-carbohydrate weight-loss diets promote metabolite profiles likely to be detrimental to colonic health. *Am J Clin Nutr* 2011; 93(5): 1062-72.
- David LA, Maurice CF, Carmody RN, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* 2014; 505(7484): 559-63.
- de La Serre CB, Ellis CL, Lee J, et al. Propensity to high-fat diet-induced obesity in rats is associated with changes in the gut microbiota and gut inflammation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010; 299(2): G440-8.
- Drago S, El Asmar R, Di Pierro M, et al. Gliadin, zonulin and gut permeability: Effects on celiac and non-celiac intestinal mucosa and intestinal cell lines. *Scand J Gastroenterol* 2006; 41(4): 408-19.
- Moreno-Navarrete JM, Sabater M, Ortega F, et al. Circulating zonulin, a marker of intestinal permeability, is increased in association with obesity-associated insulin resistance. *PLoS One* 2012; 7(5): e37160.
- Fasano A. Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: the biological door to inflammation, autoimmunity, and cancer. *Physiol Rev* 2011; 91(1): 151-75.
- Ewaschuk JB, Diaz H, Meddings L, et al. Secreted bioactive factors from *Bifidobacterium infantis* enhance epithelial cell barrier function. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 295(5): G1025-34.
- Shen TY, Qin HL, Gao ZG, et al. Influences of enteral nutrition combined with probiotics on gut microflora and barrier function of rats with abdominal infection. *World J Gastroenterol* 2006; 12(27): 4352-8.
- Ukena SN, Singh A, Dringenberg U, et al. Probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 inhibits leaky gut by enhancing mucosal integrity. *PLoS One* 2007; 2(12): e1308.
- Anderson RC, Cookson AL, McNabb WC, et al. *Lactobacillus plantarum* DSM 2648 is a potential probiotic that enhances intestinal barrier function. *FEMS Microbiol Lett* 2010; 309(2): 184-92.
- Lamprecht M, Bogner S, Schippering G, et al. Probiotic supplementation affects markers of intestinal barrier, oxidation, and inflammation in trained men; a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *J Int Soc Sports Nutr* 2012; 9(1): 45.
- Harris K, Kassis A, Major G, et al. Is the gut microbiota a new factor contributing to obesity and its metabolic disorders? *J Obes* 2012; 2012. <http://www.hindawi.com/journals/job/2012/879151/>
- Ghoshal S, Witta J, Zhong J, et al. Chylomicrons promote intestinal absorption of lipopolysaccharides. *J Lipid Res* 2009; 50(1): 90-7.
- Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes* 2008; 57(6): 1470-81.
- Xiong Y, Miyamoto N, Shibata K, et al. Short-chain fatty acids stimulate leptin production in adipocytes through the G protein-coupled receptor GPR41. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101(4): 1045-50.
- Kimura I, Ozawa K, Inoue D, et al. The gut microbiota suppresses insulin-mediated fat accumulation via the short-chain fatty acid receptor GPR43. *Nat Commun* 2013; 4: 1829.
- Suzuki T, Yoshida S, Hara H. Physiological concentrations of short-chain fatty acids immediately suppress colonic epithelial permeability. *Br J Nutr* 2008; 100(2): 297-305.
- Peng L, He Z, Chen W, et al. Effects of butyrate on intestinal barrier function in a Caco-2 cell monolayer model of intestinal barrier. *Pediatr Res* 2007; 61(1): 37-41.
- Matsumoto M, Inoue R, Tsukahara T, et al. Voluntary running exercise alters microbiota composition and increases n-butyrate concentration in the rat cecum. *Biosci Biotechnol Biochem* 2008; 72(2): 572-6.
- Queipo-Ortuno MI, Seoane LM, Murri M, et al. Gut microbiota composition in male rat models under different nutritional status and physical activity and its association with serum leptin and ghrelin levels. *PLoS One* 2013; 8(5): e65465.
- Holzer P, Reichmann F, Farzi A. Neuropeptide Y, peptide YY and pancreatic polypeptide in the gut-brain axis. *Neuropeptides* 2012; 46(6): 261-74.
- Ravussin Y, Koren O, Spor A, et al. Responses of gut microbiota to diet composition and weight loss in lean and obese mice. *Obesity (Silver Spring)* 2012; 20(4): 738-47.
- Parnell JA, Reimer RA. Prebiotic fibres dose-dependently increase satiety hormones and alter *Bacteroidetes* and *Firmicutes* in lean and obese JCR:LA-cp rats. *Br J Nutr* 2012; 107(4): 601-13.
- Angelakis E, Million M, Kankoe S, et al. Abnormal weight gain and gut microbiota modifications are side effects of long-term doxycycline and hydroxychloroquine treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58(6): 3342-7.
- Dewulf EM, Cani PD, Claus SP, et al. Insight into the prebiotic concept: lessons from an exploratory, double blind intervention study with inulin-type fructans in obese women. *Gut* 2013; 62(8): 1112-21.
- Everard A, Lazarevic V, Derrien M, et al. Responses of gut microbiota and glucose and lipid metabolism to prebiotics in genetic obese and diet-induced leptin-resistant mice. *Diabetes* 2011; 60(11): 2775-86.
- Takemura N, Okubo T, Sonoyama K. *Lactobacillus plantarum* strain No. 14 reduces adipocyte size in mice fed high-fat diet. *Exp Biol Med (Maywood)* 2010; 235(7): 849-56.
- Wang J, Tang H, Zhang C, et al. Modulation of gut microbiota during probiotic-mediated attenuation of metabolic syndrome in high fat diet-fed mice. *ISME J* 2015; 9(1): 1-15.
- Kadooka Y, Sato M, Imaizumi K, et al. Regulation of abdominal adiposity by probiotics (*Lactobacillus gasseri* SBT2055) in adults with obese tendencies in a randomized controlled trial. *Eur J Clin Nutr* 2010; 64(6): 636-43.
- Imani Fooladi AA, Mahmoodzadeh Hosseini H, Nourani MR, et al. Probiotic as a novel treatment strategy against liver disease. *Hepat Mon* 2013; 13(2): e7521.

Оценка сердечно-сосудистого здоровья: старые факторы — новая модель

Имаева А. Э., Шальнова С. А.

ФГБУ "Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины" Минздрава России. Москва, Россия

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают ведущие позиции среди основных причин смерти во всем мире. В 2009г Американской Ассоциацией Сердца была разработана модель сердечно-сосудистого здоровья (СС здоровья), введено понятие "идеального", "среднего" и "слабого" СС здоровья. При оценке СС здоровья учитываются 7 показателей: уровень глюкозы, холестерина, артериального давления, отказ от курения, индекс массы тела, физическая активность и правильное питание. После создания этой модели были проведены исследования по оценке ее эффективности, а также эффективности проводимых профилактических мероприятий. Стало известно, что распространенность "идеального" СС здоровья в популяции очень мала, <1%, и необходимо учитывать количество "идеальных" показателей, которое может служить сильным предиктором не только заболеваемости, но и смертности

от ССЗ. Таким образом, внедрение этой шкалы позволит снизить заболеваемость и смертность от ССЗ, путем разработки мер по созданию здорового образа жизни у детей, подростков и лиц молодого возраста, а также повышению восприимчивости населения к понятию здорового образа жизни.

Ключевые слова: сердечно-сосудистое здоровье, показатели сердечно-сосудистого здоровья, сердечно-сосудистые заболевания.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015; 14(5): 87–93
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-5-87-93>

Поступила 17/08-2015

Принята к публикации 03/09-2015

Cardiovascular Health Evaluation: Former Factors — Novel Model

Imaeva A. E., Shalnova S. A.

FSBI "State Scientific-Research Center of the Preventive Medicine" of the Healthcare Ministry, Moscow, Russia

Cardiovascular diseases (CVD) play leading roles among the main causes of death around the globe. In 2009 the American Heart Association developed the Model of Cardiovascular Health (CVHealth) and implemented the meaning of an "ideal", "average" and "poor" CVHealth. In assessment of CVHealth there are 7 parameters: glucose level, cholesterol level, blood pressure, smoking cessation, body mass index, physical activity and healthy food. After creation of this model, there were studies of its efficacy, and efficacy of the prevention procedures. It was revealed that the prevalence of an "ideal" CVHealth is very low, <1%, and it is necessary to pay attention to these "ideal" parameters that might be a

strong predictor of morbidity as mortality from CVD. Therefore, the implementation of this score can affect positively the morbidity and mortality from CVD, by development of procedures for healthy life style in children, adolescents and youths, as for an increase of sensitivity of the people to the meanings of healthy life style.

Key words: cardiovascular health, parameters of cardiovascular health, cardiovascular diseases.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2015; 14(5): 87–93
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-5-87-93>

ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ОР — относительный риск, СС здоровье — сердечно-сосудистое здоровье, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, АНА — American Heart Association.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), несмотря на значительные достижения в медицине, занимают ведущие позиции среди основных причин смерти во всем мире как среди мужчин, так и женщин. По данным всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 2012г ССЗ стали причиной смерти 17,5 млн. человек, а к 2030г, по мнению экспертов, это число увеличится в 1,5 раза [1]. Например, в США: одна из трех смертей связана с ССЗ [2]. В России по данным Росстата общая доля ССЗ в структуре общей смертности в 2012г [3] соста-

вила 55,3% (рисунок 1), а 2014г — 50,1%, соответственно (данные по 2014г получены с официального сайта Росстата [<http://www.gks.ru/>]). Несмотря на многообразие болезней сердца и сосудов, основными заболеваниями, приводящими к смерти, до сих пор остаются нарушения мозгового кровообращения и атеросклеротическое поражение коронарного русла [4, 5]. Начиная с 70-х годов двадцатого века, со времени проведения Фремингемского исследования было опубликовано множество рекомендаций по профилактике ССЗ, немаловажную

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: 8 (916) 881-84-40

e-mail: imayeva@yandex.ru

[Имаева А. Э. — к.м.н., с.н.с. лаборатории экономического анализа эпидемиологических исследований и профилактических технологий отдела эпидемиологии, Шальнова С. А. — руководитель отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний].

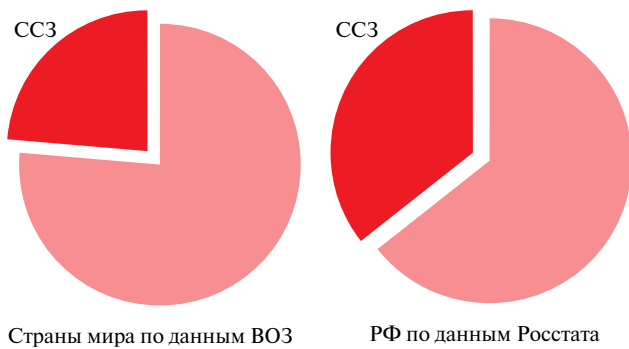


Рис. 1 Смертность населения от ССЗ в 2012г во всех странах, включая РФ.

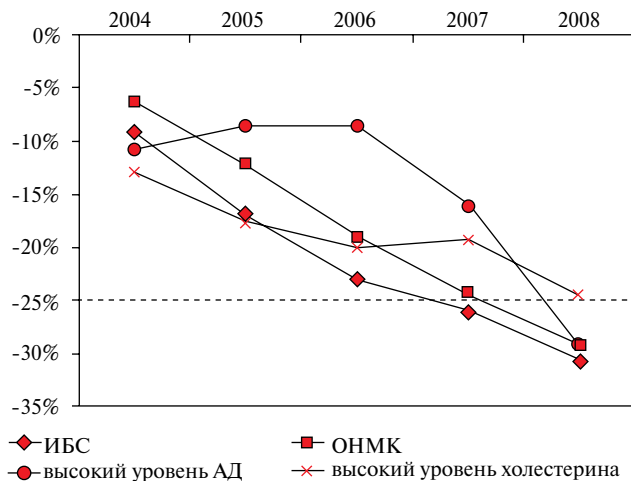


Рис. 2 Изменение смертности от ИБС и инсульта, распространенности высокого уровня артериального давления, высокого уровня холестерина в крови в период 2004-2008гг. Модифицировано из [6].

роль в которых играли калькуляторы риска ССЗ. К началу 2000-х годов, в связи с недостаточной эффективностью проводимых профилактических мер, American Heart Association (АНА) была подготовлена программа, целью которой было снижение к 2010г смертности от ишемической болезни сердца (ИБС) и инсульта в США на 25% [6]. Для ее выполнения экспертами были отобраны наиболее значимые факторы риска — курение, высокое артериальное давление, высокий уровень холестерина и низкая физическая активность. Впоследствии, они были дополнены ожирением и сахарным диабетом. В результате проведенной программы к 2008г было достигнуто снижение смертности от ИБС на 30,7%, а также снижение смертности от инсульта на 29,2%, которые сопровождалось значимым снижением распространенности высокого артериального давления, высокого уровня холестерина и курения (рисунок 2) [7].

Несмотря на то, что поставленная цель по снижению смертности от ИБС и инсульта на 25% была достигнута, воздействие со стороны различных профилактических программ на физическую актив-

ность, ожирение и диабет было недостаточным, что привело к увеличению их распространенности. К тому же, частота низкой физической активности в популяции снизилась лишь на 2,5% [7]. Поэтому полученные результаты были признаны неудовлетворительными, и это побудило экспертов АНА в 2009г опубликовать обновленные рекомендации по ССЗ, целью которых, также, как и в предыдущие годы, стало снижение смертности от ССЗ и инсульта в течение 10 лет на 20%. При этом, принципиально новым стало изменение в расстановке акцентов в профилактике ССЗ. Была разработана модель сердечно-сосудистого здоровья (СС здоровья), а также введено понятие “идеального” СС здоровья [5, 6].

До последнего времени большинство авторов в понятие СС здоровья вкладывало смертность от ССЗ, наличие факторов риска ССЗ и новые случаи возникновения болезней системы кровообращения [8]. Разработанные шкалы риска ССЗ, которые, к сожалению, не были лишены недостатков, зачастую не имели должного профилактического значения в плане воздействия на пациента. Например, шкала SCORE не оценивает сердечно-сосудистый риск у лиц молодого возраста, у женщин, а также переоценивает риск у лиц старшей возрастной группы. В связи с этим, эксперты в рекомендациях по профилактике ССЗ рассматривают для использования у женщин модель СС здоровья, а не шкалу SCORE [9].

Новая модель СС здоровья — проста и понятна, ее основной целью было достижение “идеального здоровья”. Это является немаловажным, особенно, при работе с лицами молодого возраста. Эксперты отказались от определения “фактор риска” и ввели новое понятие “фактор здоровья”, которое является противоположным понятию фактора риска, т.е. курение — фактор риска, а некурение — фактор здоровья. Основными факторами здоровья, включенными в данную модель, стали уровень глюкозы крови натощак $<5,5$ ммоль/л без лекарственного воздействия, уровень общего холестерина <200 мг/дл без медикаментозного воздействия и уровень артериального давления $<120/80$ мм рт.ст., достигнутый также без лекарственной терапии. Уровни “идеальных” значений факторов здоровья были выбраны не случайно, ранее каждый из этих показателей был определен группой экспертов в соответствующих рекомендациях [10-12].

Помимо факторов здоровья, эксперты предложили учитывать так называемые “поведенческие модели”. Среди них — достаточная физическая активность, соблюдение правильного питания и поддержание индекса массы тела (ИМТ) <25 кг/м². В понятие достаточной физической активности эксперты вложили необходимость в течение недели выполнения взрослыми лицами физической нагрузки средней интенсивности продолжительно-

Таблица 1

Определение слабого, среднего и идеального СС здоровья

Показатель	Слабое	Среднее	Идеальное
Курение	Да	Не курит <1 года	Никогда или не курит >1 года
ИМТ	30 кг/м ²	25-29,9 кг/м ²	<25 кг/м ²
Физическая активность	Нет	1-149 мин в нед. средней интенсивности или 1-74 мин в нед. высокой интенсивности или 1-149 мин в нед. средней и высокой интенсивности	≥150 мин в нед. средней интенсивности или ≥75 мин в нед. высокой интенсивности или ≥150 мин в нед. средней и высокой интенсивности
Здоровое питание*	0-1 компонента	2-3 компонента	4-5 компонентов
Общий холестерин	≥240 мг/дл или ≥6,2 ммоль/л	200-239 мг/дл или 5,2-6,2 ммоль/л или прием гиполипидемических препаратов	<200 мг/дл или <5,2 ммоль/л
Артериальное давление	САД ≥140 мм рт.ст. или ДАД ≥90 мм рт.ст.	САД 120-139 мм рт.ст. или ДАД 80-89 мм рт.ст. или прием антигипертензивных препаратов	<120/<80 мм рт.ст.
Глюкоза в плазме натощак	7 ммоль/л	5,5-6,9 ммоль/л или прием гипогликемических препаратов	<5,5 ммоль/л

Примечание: * — потребление (1) фруктов и овощей ≥4½ порций в сут., (2) рыбы ≥200г 2 раза в нед., (3) соли <3,75г в сут., (4) сахаросодержащие напитки ≤1000 мл (450 ккал) в нед., (5) цельнозерновые продукты, богатые клетчаткой ≥90 мг в сут. При этом общая калорийность пищи в день должна составлять ~2000 ккал, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление. Модифицировано из [6].

стью 150 мин или высокой интенсивности в течение 75 мин или их комбинацию. При этом в рекомендациях указано, что физическая активность приносит пользу в любом возрасте, независимо от пола и расы [13]. Правильное питание или полноценная сердечно-сосудистая диета соответствует, но не ограничивается требованиями диетического питания системы DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension). Такое питание должно включать употребление не менее 450 г или 4½ порции фруктов и овощей в сут., ≥400 г рыбы в нед., <3,75 г соли (1,5 г натрия) в сут., ≤1 л сахаросодержащих напитков в нед., а также ≥90 мг цельнозерновых продуктов, богатых клетчаткой в сут. [14, 15].

Для того чтобы подчеркнуть важность отказа от курения, этот показатель был перечислен и среди “факторов здоровья”, и среди “поведенческих моделей”. Однако в окончательной версии модели СС здоровья отказ от курения учитывается только один раз, среди “поведенческих моделей”.

Таким образом, при оценке СС здоровья учитываются только 7 показателей, а именно уровни глюкозы, холестерина, артериального давления, отказ от курения, ИМТ, физическая активность и правильное питание. Обладатель идеального СС здоровья, по мнению экспертов, не должен был иметь в анамнезе ССЗ, не получать терапию, способствующую нормализации факторов здоровья,

например, липид-снижающую терапию, а также иметь все показатели СС здоровья на уровне “идеальных”.

Однако в ходе разработки модели СС здоровья обнаружено, что частота “идеального” СС здоровья, особенно среди лиц пенсионного возраста, в связи с широкой распространенностью ССЗ и тем, что население отягощено факторами риска ССЗ, находится на чрезвычайно низком уровне, и составляет <1% от всей популяции [16, 17]. Так, возникла необходимость в дополнительном разделении лиц, не имеющих “идеального” СС здоровья. В конце концов, концепция СС здоровья стала включать в себя понятия “идеального”, “среднего” и “слабого” СС здоровья (таблица 1). Пациент, имеющий в анамнезе ССЗ, или нарушение мозгового кровообращения, или получающий лечение по поводу факторов здоровья, не попадал в категорию идеального СС здоровья, при этом он мог иметь “слабое” или “среднее” СС здоровье и со временем переходить из той или иной категории в другую. Если лица без ССЗ относились к категории “среднего” и даже “слабого” СС здоровья, у них была возможность попасть в категорию “идеального” СС здоровья при условии нормализации всех показателей без лекарственного воздействия [6].

Распределение на категории “слабого”, “среднего” и “идеального” СС здоровья с учетом 7 пока-

зателей было разработано также для детей и подростков. Однако значение каждого из показателей было специфическим для детей и подростков. Например, в категории “среднего” СС здоровья у детей уровень холестерина должен был располагаться в диапазоне 4,4-5,2 ммоль/л, в то время как у взрослого этой категории диапазон этого показателя составил 5,2-6,2 ммоль/л.

Позднее некоторые авторы стали разделять исследуемую популяцию не только по категории СС здоровья, но и по наличию у них показателей, соответствующих “идеальным”, что было связано с малым количеством лиц с “идеальным” СС здоровьем, а также с необходимостью оценить вклад каждого фактора. Таким образом, предпринимались попытки сделать шкалу СС здоровья более гибкой. В нескольких исследованиях можно встретить балльную шкалу оценки СС здоровья, в которой показателю, находящемуся в диапазоне “идеального”, присвоен 1 или 2 балла (в таком случае 1 балл будет присвоен фактору, находящемуся в диапазоне “среднего” СС здоровья). В большинстве работ, в связи с тем, что среди населения участников с ≥ 5 “идеальными” показателями относительно немного, их объединяли в одну категорию. Было обнаружено, что наличие ≥ 5 “идеальных” показателей (≥ 5 баллов) является прогностически благоприятным фактором, и часто использовалось в качестве отрезной точки при оценке СС здоровья.

Появление новой модели вызвало большой резонанс в научном мире. Многими исследователями в США и во всем мире предпринимаются попытки разделить популяцию по СС здоровью, оценить эффективность этой модели, а также действенность проводимых профилактических мероприятий.

В 2011г Folsom AR, et al. при оценке популяции исследования ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) [18] обнаружили, что в 1987-1989гг из 12744 участников в возрасте 45-64 года только 0,1% имели “идеальное” СС здоровье и всего 12,2% обследованных имели ≥ 5 “идеальных” показателей СС здоровья. При этом распространенность среднего СС здоровья составила 17,2%, а слабого — 82,5%. В результате была выявлена сильная обратная связь между заболеваемостью ССЗ и количеством “идеальных” показателей, исходя из чего, авторами сделан вывод, что данная модель действительно хорошо отражает последующий риск ССЗ.

Согласно данным NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey), распространенность “идеального” СС здоровья с 1988 по 2010гг в американской популяции среднего возраста составляла $\sim 2\%$ [19]. При этом, распространенность ≥ 6 “идеальных” показателей в течение 22 лет, начиная с 1988г, снизилась с 10,3% до 8,8%, а частота выявления лиц с 1 “идеальным” показателем или

без него увеличилась с 7,2% до 8,8%, соответственно. Вероятнее всего, это связано с тем, что, несмотря на проводимую программу по снижению смертности в США от ССЗ в 2000-2010гг, в целом было зарегистрировано увеличение частоты ожирения и сахарного диабета, а также незначительное увеличение распространенности хорошей физической активности в популяции.

Закономерно, что после получения таких результатов исследователи были заинтересованы в расширении области применения модели СС здоровья. Были в частности выполнены работы, посвященные изучению связи субклинических маркеров ССЗ и состояния СС здоровья [20-22]. Была обнаружена сильная обратная зависимость между “идеальными” показателями СС здоровья и кальцинозом коронарных артерий как у мужчин, так и у женщин [20]. А в исследовании [22] выявлено то, что лица с ≥ 5 “идеальными” показателями СС здоровья имели значительно более низкую скорость пульсовой волны, по сравнению с теми, у кого таких показателей ≤ 2 .

Одновременно с оценкой СС здоровья в целом в популяции при анализе данных NHANES был оценен риск смерти от любой причины и, в частности, от ССЗ в зависимости от состояния СС здоровья, и была выявлена стойкая обратная связь с количеством “идеальных” показателей СС здоровья [19].

Полученные данные были подтверждены в 2013г исследователями из Кореи при анализе данных когортного исследования мужчин (Seoul Male Cohort Study) [23]. Показано, что большее число “идеальных” показателей СС здоровья связано с более низким риском от любой причины и, в частности, от ССЗ (рисунок 3). Следует отметить, что при оценке вклада каждого показателя СС здоровья в общую смертность и в смертность от ССЗ, достоверно значимыми были только курение, артериальное давление и уровень глюкозы в крови натощак.

Похожие результаты в 2014г были получены при анализе данных популяции Северного Китая [24]. Также обнаружено, что более низкие показатели смертности от всех причин, в т.ч. от ССЗ отмечены среди участников с большим количеством “идеальных” показателей. Риск смерти от всех причин у участников с ≥ 5 “идеальными” показателями был ниже на 30%, а от ССЗ на 39%, соответственно, по сравнению с теми, у кого “идеальный” показатель был только один или не было вообще. Исследователи также попытались оценить вклад каждого показателя в смертность. При этом только курение, физическая активность, артериальное давление и уровень глюкозы показали градиентное снижение риска смерти от любой причины при переходе из категории “слабого” СС здоровья в “среднее” и из “среднего” в категорию “идеального” здоровья. В отношении смертности от ССЗ такими показате-

лями были только физическая активность, артериальное давление и уровень глюкозы натощак.

Таким образом, результаты различных исследований свидетельствуют, о том, что распространенность “идеального” СС здоровья в популяции очень мала, и в большинстве случаев сосредоточена в молодом возрасте, что подтверждает правильность разделения на категории “идеального”, “среднего” и “слабого” здоровья. Очевидно, что необходимо учитывать количество “идеальных” показателей, которое может служить сильным предиктором не только заболеваемости, но и смертности от ССЗ.

В настоящее время, по данным ВОЗ среди болезней, приводящих к потере трудоспособности, на втором месте после ССЗ, находится депрессия, а по распространенности к 2030г она выйдет на первое место, опередив ССЗ [25]. Депрессия представляет собой и физиологическое и психологическое заболевание, которое, по мнению некоторых авторов, является не только предиктором возникновения ССЗ, но повышает риск смерти от ССЗ [26, 27]. В связи с чем, наиболее целесообразным представляется поиск возможных физиологических и поведенческих факторов, оказывающих непосредственное влияние на возникновение, прогрессирование, а возможно и коррекцию депрессии. В частности, одним из таких факторов стала физическая активность, снижение которой приводит к возникновению и прогрессированию депрессии [28]. Таким образом, исследования по изучению взаимосвязи депрессии и состояния СС здоровья будут способствовать выявлению возможных физиологических механизмов регуляции депрессии.

В 2012г была продемонстрирована связь между симптомами депрессии и ухудшением СС здоровья [29]. Участники с симптомами депрессии, независимо от приема антидепрессантов, чаще имеют “слабые” показатели СС здоровья (рисунок 4), при этом наиболее сильные ассоциации были обнаружены с курением и физической активностью. Отсутствие эффекта от лекарственной терапии может быть связано, во-первых, с формой депрессии резистентной к медикаментозному воздействию, которая, в свою очередь, может стать маркером “слабого” СС здоровья и, во-вторых, с эффектами самих препаратов, способствующих увеличению веса и повышению артериального давления [30, 31].

Позднее, в исследовании [32] была также показана обратная связь между количеством показателей “идеального” СС здоровья, и особенно “поведенческих моделей”, с симптомами депрессии. У лиц с ≥ 3 “идеальными” показателями вероятность наличия симптомов депрессии была на треть выше, по сравнению с теми, у кого аналогичных показателей было < 3 .

На примере китайской популяции в 2015г показали, что хорошее СС здоровье связано с более

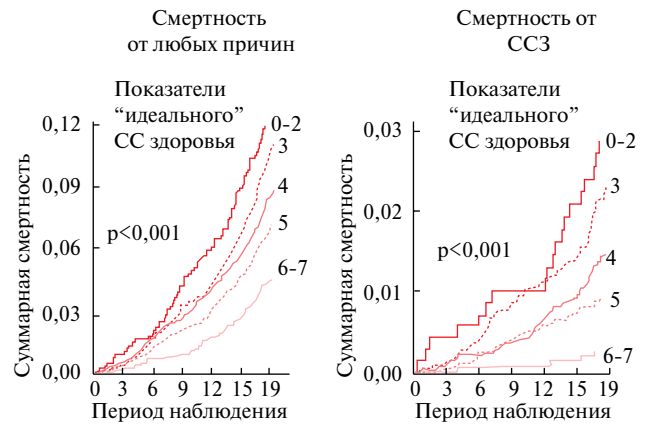


Рис. 3 Кривые Каплана-Мейера для кумулятивной смертности от любых причин и в частности от ССЗ в зависимости от количества “идеальных” показателей. Модифицировано из [23].

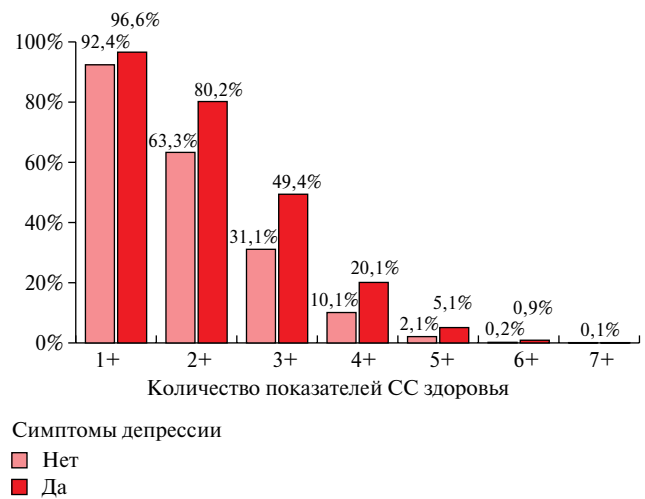


Рис. 4 Количество показателей СС здоровья у лиц с симптомами депрессии и без симптомов. Модифицировано из [29].

низким риском депрессии у мужчин — относительный риск (ОР) 0,46; доверительный интервал (ДИ)% 0,28-0,75 ($p=0,002$), тогда как среди женщин наблюдалась аналогичная, но статистически незначимая тенденция — ОР = 0,74, (ДИ% 0,46-1,18) ($p=0,211$) [33].

Подобные результаты были получены в отношении когнитивной функции в 2014г. Улучшение СС здоровья, характеризующееся большим числом “идеальных” показателей, связано с более высокими когнитивными функциями. При этом курение, физическая активность и правильное питание оказались наиболее важными компонентами СС здоровья [34].

Таким образом, поддержание “идеального” СС здоровья может иметь большое значение для предупреждения возникновения депрессии и улучшения когнитивных функций.

После создания модели СС здоровья обоснованно проведено исследование по оценке эффек-

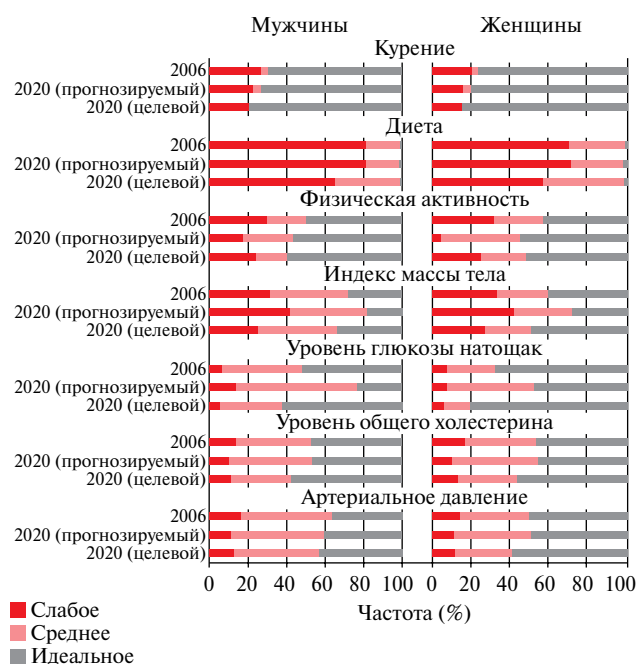


Рис. 5 Распространенность показателей СС здоровья в 2006г, их прогнозируемая и целевая, необходимая для снижения сердечно-сосудистой смертности на 20%, частота к 2020г. Модифицировано из [35].

тивности проводимых профилактических мер в отношении улучшения СС здоровья. В 2012г были проанализированы [35] данные, полученные в 1988-2008гг; обнаружено, что при сохраняющихся тенденциях и отсутствии активного участия со стороны общественных организаций к 2020г СС здоровье популяции в США улучшится только на 6%, в то время как целью новых рекомендаций было его улучшение на 20%. Текущие тенденции снижения распространенности курения, уровня холестерина и артериального давления, по их мнению, нивелируются увеличением распространенности ожирения, сахарного диабета, отсутствием изменений в структуре питания (рисунок 5).

Полученные в 2012г данные свидетельствовали о том, что требуется срочная разработка дополнительных стратегий, способствующих улучшению тех показателей, которые обладали наибольшим беспокойством. В результате чего, в течение полугода группой экспертов АНА были опубликованы возможные подходы, способствующие изменениям в структуре питания, физической активности и прекращению курения [36]. В частности, были рассмотрены экономические стратегии по снижению цен на “полезные” продукты, повышение стоимости табачных изделий, сахаросодержащих напитков, проведение в средствах массовой информации просветительских кампаний, посвященных увеличению потребления конкретных продуктов питания, в частности овощей и фруктов, а также ограничение рекламы табачных изделий и “нездоровых”

продуктов. Предложены программы по повышению физической активности с помощью строительства спортивных площадок, велодорожек, а также соблюдению здорового питания, в частности обязательное наличие фруктов и овощей в составе завтраков и обедов в образовательных и государственных учреждениях.

Важно, что все эти подходы направлены на формирование здорового образа жизни как у отдельного человека, так и в популяции в целом, в частности в школах или на рабочих местах по всей стране. Такие меры направлены не только на улучшение СС здоровья тех, у кого оно находится не на должном уровне, но и на поддержании его в идеальном состоянии.

Таким образом, преимуществом модели СС здоровья перед другими оценками риска ССЗ стала возможность применения этой шкалы в любом возрастном диапазоне, независимо от пола. Такая модель проста в применении, понятна широкому кругу лиц, и благодаря тому, что не требует существенных финансовых затрат, может быть использована в качестве скринингового метода в любом регионе любой страны. Данная модель дает возможность ранжировать популяцию по состоянию СС здоровья, что позволит оценить возможные финансовые затраты на профилактику и лечение ССЗ.

Однако в настоящее время остаются частные вопросы, требующие проведения исследований, посвященных анализу такой модели. Одним из таких вопросов является возможность использования уровня артериального давления $>120/80$ мм рт.ст. в качестве “идеального” показателя в возрастной группе >65 лет, а также оценка соответствия уровня физической нагрузки у молодых лиц и лиц пенсионного возраста. В свете последних публикаций, поддержание ИМТ <25 кг/м² представляется спорным. Flegal KM, et al. в 2013г, а также Wu CY, et al. в 2014г показали, что ИМТ в диапазоне 25-30 кг/м² ассоциируется с более низкой смертностью по сравнению с ИМТ <25 кг/м² [37, 38]. Ранее были опубликованы работы, в которых поднимался вопрос о пересмотре формирования групп по данным ИМТ в популяции лиц >60 лет [39, 40]. Возможно, необходимо будет провести коррекцию этого показателя в отношении возраста и других параметров СС здоровья. В дальнейшем, вероятно, возникнет необходимость градации среднего СС здоровья для пациентов, получающих лечение по поводу гиперхолестеринемии, сахарного диабета, гипертонической болезни и имеющих оптимальные уровни общего холестерина, глюкозы крови натощак и уровни артериального давления, а также тех, кому данная терапия будет только назначена. Таким образом, появится возможность стимулировать пациентов в желании поддерживать оптимальные уровни показателей.

Тем не менее, анализ литературы показал, что внедрение модели СС здоровья способствует сни-

жению смертности от ССЗ в экономически развитых странах, благодаря выполнению крупномасштабных мероприятий по общему оздоровлению нации. Применение такой шкалы позволит разработать меры по воспитанию здорового образа жизни

у детей, подростков и лиц молодого возраста, а также повышению восприимчивости населения к понятию здорового образа жизни, позволяющего улучшить состояние СС здоровья, и тем самым снизить заболеваемость и смертность от ССЗ.

Литература

- World Health Organization. Cardiovascular disease: The atlas of heart disease and stroke. 2015
- The Demographic Yearbook of Russia. 2013. Federal State Statistical Service (Rosstat). Moscow, 2013. Russian (Демографический ежегодник России. Росстат, Москва 2013).
- Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Executive summary: Heart disease and stroke statistics—2015 update: A report from the American Heart Association. *Circulation* 2015; 131(4), 434-41.
- Shalnova SA, Deev AD. Russian mortality trends in the early XXI century: official statistics data. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2011; 10 (6): 5-10. Russian (Шальнова С. А., Деев А. Д. Тенденции смертности в России в начале XXI века (по данным официальной статистики. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011; 10(6);5-10).
- Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Heart Disease and Stroke Statistics 2012 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2012; 125: e2-e220.
- Lloyd-Jones DM, Hong Y, Labarthe D, et al. Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction: the American Heart Association's strategic Impact Goal through 2020 and beyond. *Circulation* 2010; 121(4): 586-613.
- Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, et al. Heart disease and stroke statistics—2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2009; 119: e21-181.
- Fried LP, Borhani NO, Enright P, et al. The Cardiovascular Health Study: design and rationale. *Ann. Epidemiol* 1991; 1(3): 263-76.
- Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): the fifth joint task force of the European society of cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Int J Behav Med* 2012; 19(4): 403-88.
- National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106: 3143-421.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289:2560-72.
- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2007; 30(suppl 1): S42-7.
- 2008 Physical Activity Guidelines for Americans. Washington, DC: US Dept of Health and Human Services; 2008.
- US Department of Health and Human Services and US Department of Agriculture. Dietary Guidelines for Americans, 2005. 6th ed. Washington, DC: US Government Printing Office; 2005.
- Johnson RK, Appel LJ, Brands M, et al. On behalf of the American Heart Association Nutrition Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism and the Council on Epidemiology and Prevention. Dietary sugars intake and cardiovascular health: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2009; 120: 1011-20.
- Flegal KM, Carroll MD, Kit BK, et al. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999-2010. *JAMA* 2012; 307(5): 491-7.
- Ng M, Freeman MK, Fleming TD, et al. Smoking prevalence and cigarette consumption in 187 countries, 1980-2012. *JAMA* 2014; 311(2): 183-92.
- Folsom AR, Yatsuya H, Nettleton JA, et al. Community Prevalence of Ideal Cardiovascular Health, by the AHA Definition, and Relation to Cardiovascular Disease Incidence. *JACC* 2011; 57(16): 1690-6.
- Yang Q, Cogswell ME, Flanders WD, et al. Trends in cardiovascular health metrics and associations with all-cause and CVD mortality among US adults. *JAMA* 2012; 307(12): 1273-83.
- Robbins JM, Petrone AB, Carr JJ, et al. Association of ideal cardiovascular health and calcified atherosclerotic plaque in the coronary arteries: the National Lung, and Blood Institute Family Heart Study. *Am Heart J* 2015; 169(3): 371-8.
- Xanthakis V, Enserro DM, Murabito JM, et al. Ideal cardiovascular health: associations with biomarkers and subclinical disease and impact on incidence of cardiovascular disease in the Framingham Offspring Study. *Circulation* 2014; 130(19): 1676-83.
- Crichton GE, Elias MF, Robbins MA. Cardiovascular health and arterial stiffness: the Maine-Syracuse Longitudinal Study. *J Hum Hypertens* 2014; 28(7): 444-9.
- Kim JY, Ko YJ, Rhee CW. Cardiovascular health metrics and all-cause and cardiovascular disease mortality among middle-aged men in Korea: the Seoul male cohort study. *J Prev Med Public Health* 2013; 46(6): 319-28.
- Yan Liu, Hong-jie Chi, Liu-fu Cui, et al. The ideal cardiovascular health metrics associated inversely with mortality from all causes and from cardiovascular diseases among adults in a Northern Chinese Industrial City. *PLoS One* 2014; 9(2): e89161.
- World Health Organization. The global burden of disease: 2004 update. Geneva, Switzerland: WHO Press; 2008.
- Nicholson A, Kuper H, Hemingway H. Depression as an aetiological and prognostic factor in coronary heart disease: a meta-analysis of 6362 events among 146538 participants in 54 observational studies. *Eur Heart J* 2006; 27: 2763-74.
- Joynt KE, Whellan DJ, O'Connor CM. Depression and cardiovascular disease: mechanisms of interaction. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 248-61.
- Khalaila R, Litwin H. Changes in health behaviors and their associations with depressive symptoms among Israelis aged 50+. *J Aging Health* 2014; 26(3): 401-21.
- Kronish IM, Carson AP, Davidson KW, et al. Depressive symptoms and cardiovascular health by the American Heart Association's definition in the Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) study. *PLoS One* 2012; 7(12): e52771.
- Feighner JP. Cardiovascular safety in depressed patients: focus on venlafaxine. *J Clin Psychiatry* 1995; 56: 574-9.
- Lin EH, Katon W, Rutter C, et al. Effects of enhanced depression treatment on diabetes self-care. *Ann Fam Med* 2006; 4: 46-53.
- España-Romero V, Artero EG, Lee DC, et al. A prospective study of ideal cardiovascular health and depressive symptoms. *Psychosomatics* 2013; 54(6): 525-35.
- Li Z, Yang X, Wang A, et al. Association between Ideal Cardiovascular Health Metrics and Depression in Chinese Population: A Cross-sectional Study. *Sci Rep* 2015; 5: 11564.
- Crichton GE, Elias MF, Davey A, Alkerwi A. Cardiovascular health and cognitive function: the Maine-Syracuse Longitudinal Study. *PLoS One* 2014; 9(3): e89317.
- Huffman MD, Capewell S, Ning H, et al. Cardiovascular Health Behavior and Health Factor Changes (1988 -2008) and Projections to 2020: Results From the National Health and Nutrition Examination Surveys. *Circulation* 2012; 125(21): 2595-602.
- Mozaffarian D, Afshin A, Benowitz NL, et al. AHA Scientific Statement Population Approaches to Improve Diet, Physical Activity, and Smoking Habits A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2012; 18; 126(12).
- Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2013; 309(1): 71-82.
- Wu CY, Chou YC, Huang N, et al. Association of body mass index with all-cause and cardiovascular disease mortality in the elderly. *PLoS One* 2014; 9(7): e102589.
- Auyeung TW, Lee JS, Leung J, et al. This may bear significant implication on the recommended cutoff values for BMI and WHR in the older population. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2010; 65(1): 99-104.
- Hastie CE, Padmanabhan S, Slack R, et al. Obesity paradox in a cohort of 4880 consecutive patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2010; 31(2): 222-6.

Итоги Европейского конгресса кардиологов 2015

Мамедов М. Н.

ФГБУ “Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины” Минздрава России. Москва, Россия

29 августа — 1 сентября 2015г в Лондоне состоялся ежегодный Европейский конгресс кардиологов.

В работе конгресса принимали участие 32773 делегата из более 50 стран мира. Россия была представлена 440 делегатами, включая ученых, врачей и организаторов здравоохранения из разных регионов страны.

Оргкомитет конгресса представил ряд новых коммуникационных технологий. В дни конгресса ежедневно осуществлялась электронная рассылка с основными новостями и пресс релизами для всех зарегистрированных на официальном сайте специалистов. Онлайн ТВ-канал в режиме реального времени транслировал научные мероприятия конгресса. Запущен проект ESC365, позволяющий в течение года на сайте Европейского общества кардиологов ознакомиться с видеоматериалами, слайдами, тезисами и прочими материалами конгресса бесплатно.

Научная программа конгресса была насыщенной, включала пленарные заседания, симпозиумы, дискуссии, постерные сессии, выступления на выставочных площадках, интерактивные заседания и др.

В первый день конгресса Европейское общество кардиологов представило 5 клинических рекомендаций:

- Рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии;
- Рекомендации по диагностике, лечению и профилактике инфекционного эндокардита;
- Рекомендации по диагностике и лечению заболеваний перикарда;
- Рекомендации по ведению пациентов с желудочковыми аритмиями и предупреждению внезапной сердечной смерти;
- Рекомендации по ведению пациентов с острыми коронарными синдромами без стойких подъемов сегмента ST.

В ближайшее время Российским кардиологическим обществом будут представлены версии этих рекомендаций на русском языке в разделе сайта http://www.scardio.ru/rekomendacii/rekomendacii_esc/.

Традиционно наибольший интерес вызывают сессии HOT LINE с представлением результатов крупных научных и клинических исследований. На протяжении 3 дней по 6 направлениям: острый инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий/водители ритма, сахарный диабет/фармакология, гипертензия, сердечная недостаточность, коронарная болезнь сердца; были представлены результаты 28 исследований, 18 обновлений клинических исследований и 20 регистров. Нижеперечисленные исследования вызвали большой интерес и дискуссию среди делегатов:

— PLATFORM: использование диагностической стратегии компьютерной томографии с методом дробного потока (fractional flow reserve), которая значительно снижает количество пациентов с ишемической болезнью сердца, нуждающихся в инвазивной коронарной ангиографии.

— MATRIX: является ли эффективным длительная инфузия бивалирудина?

— Терапия синдрома апноэ сна: нейтральное влияние на конечные точки с тенденцией увеличения смертности.

— PARAMETER: LCZ696 по сравнению с олесартаном лучше снижает жесткость артерий у пожилых.

— Некоторые сахароснижающие препараты увеличивают сердечно-сосудистые осложнения.

— OptiLink HF: Дистанционный внутригрудной импеданс мониторинг не улучшает выживаемость у больных с хронической сердечной недостаточностью.

— PROMPT: Стимуляторы левого желудочка не уменьшают ремоделирования после обширного инфаркта миокарда.

— PATHWAY3: Комбинация амилорида и гидрохлортиазида нейтрально влияет на обмен глюкозы, лучше снижает артериальное давление по сравнению с монотерапией каждого из них.

— DOPPLER-CIP: небольшие размеры сердца и утолщенные стенки являются предикторами ремоделирования при ишемической болезни сердца.

В научных материалах конгресса опубликовано 4533 тезисов.

Российское кардиологическое общество в числе семи ассоциаций стало участником пилотного проекта NSC&ESC, в рамках которого национальные общества представляют внедрение европейских рекомендаций в клиническую практику своих стран. Российские ученые принимали участие в научной программе конгресса как с устными, так и стендовыми докладами.

Победителем конкурса по сложным клиническим случаям стала международная команда, капитаном которой ее участники выбрали профессора С. Т. Мацкеплишвили.

Следующий Европейский конгресс кардиологов состоится с 27 по 31 августа 2016 года в Риме. Более подробно с материалами Европейского конгресса кардиологов можно ознакомиться на официальном сайте Европейского общества кардиологов www.escardio.org

ISSN 1560-4071

РОССИЙСКИЙ
КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

www.rosocardio.ru

РОССИЙСКИЙ
КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ
Russian Journal of Cardiology

Силуэты Полиграф

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ
И ПРОФИЛАКТИКА
CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

Приглашаем Вас на сайт издательства журнала — www.rosocardio.ru
Вашему вниманию мы можем предложить много новой и интересной информации:

Научная деятельность

Новости

ПРЕЗЕНТАЦИЯ: ПОСОБИЕ ДЛЯ АВТОРОВ

На сайте размещена презентация “10 трудностей при подготовке научной статьи”, в которой наглядным способом показаны основные организационные моменты подготовки рукописи в журнал, в соответствии с новыми правилами для авторов.

<http://www.rosocardio.ru/ru/news/item/141-presentaciya-posobie-dlya-avtorov.html>



Кардиоваскулярная терапия и профилактика — научно-практический рецензируемый журнал. Главный редактор — академик РАМН, профессор Оганов Р. Г.

Журнал публикует научные статьи по вопросам первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний с помощью различных методов лечения.

Каждый номер журнала формируется ответственным редактором — одним из ведущих специалистов в области кардиологии.

В 2015 году:
4-2015 Шальнова С. А.
5-2015 Глезер М. Г.
6-2015 Драпкина О. М.

Журнал Кардиоваскулярная терапия и профилактика выпускается с 2002 г., включен в перечень изданий, рекомендованных для публикации статей, содержащих материалы диссертаций (ВАК), включен в Российский индекс научного цитирования, SCOPUS, зарегистрирован в Клубе главных редакторов научных журналов Европейского общества кардиологов.

Выпускается под эгидой Российского кардиологического общества и Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины.

Полнотекстовые версии всех номеров размещены на сайте Научной электронной библиотеки — www.elibrary.ru, сайт издательства — www.rosocardio.ru.

Правила для авторов: <http://rosocardio.ru/ru/information-for-authors-ctp.html>

Подписка на журнал: <http://rosocardio.ru/ru/subscription.html>

ISSN 1728—8800, формат А4, объем от 96 полос, 6 номеров в год, тираж — 5000 экз.

ПОДПИСКА НА ЖУРНАЛ 2016

Самая низкая стоимость подписки и удобное оформление:

1. Анкета читателя заполняется на сайте и автоматически отсылается.
2. Распечатывается готовый и заполненный бланк для оплаты.

Стоимость электронной версии:

Журнал	Цена подписки на 2016 год	Выберите способ оплаты
Российский кардиологический журнал	1080,00 руб.	☐ Наличными в отделении Сбербанка
Кардиоваскулярная терапия и профилактика	570,00 руб.	☐ Электронным платежом через ROBOKASSA (Visa, Mastercard, мобильным телефоном - МТС, Мегафон, Билайн, всеми электронными валютами, наличными через сеть терминалов, через интернет-банки и другими способами)

<http://www.rosocardio.ru/ru/subscription.html>

www.roscardio.ru

РОССИЙСКИЙ
КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ
Russian Journal of Cardiology

Силуэты Полиграф



КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ
И ПРОФИЛАКТИКА
CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

В 2016г Издательство журнала “Кардиоваскулярная терапия и профилактика” и “Российский кардиологический журнал” планирует к публикации:

ЕВРОПЕЙСКИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ СБОРНИК РЕКОМЕНДАЦИЙ ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА КАРДИОЛОГОВ

Переводы рекомендаций опубликованы в Российском кардиологическом журнале в 2015-2016гг



Том. 1 ЕВРОПЕЙСКИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 2014

Реваскуляризация миокарда 2014

Диагностика и лечение острой тромбоэмболии легочной артерии 2014

Диагностика и лечение гипертрофической кардиомиопатии 2014

Диагностика и лечение заболеваний аорты 2014

Определение и ведение сердечно-сосудистых заболеваний при внесердечных хирургических вмешательствах 2014



Том. 2 ЕВРОПЕЙСКИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 2015

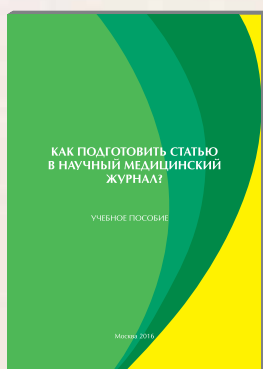
Диагностика и лечение легочной гипертензии 2015

Лечение больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST 2015

Диагностика и лечение заболеваний перикарда 2015

Лечение инфекционного эндокардита 2015

Лечение больных с желудочковыми аритмиями и профилактика внезапной сердечной смерти 2015



Как подготовить статью в научный медицинский журнал?

Учебное пособие

Не только молодые ученые, но и профессионалы сталкиваются с трудностями при написании качественной научной статьи. В данном учебном пособии мы расскажем о том, как:

- собирать научный материал, структурировать текст и использовать литературные источники?
- как осуществлять поиск в интернете, как работать с базами данных?
- что такое индекс-цитирования, импакт-фактор, международные рейтинги журналов?
- оформить текст научной статьи, чтобы он индексировался в научных базах?

Принимаются предварительные заказы (без оплаты).

Цена: 1100-00 руб. в т.ч. НДС (в стоимость не входят почтовые услуги по доставке).

Бонусом к данному изданию Издательство дарит двухтомник **ЕВРОПЕЙСКИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ЕОК 2014 и 2015** (сборник переводов Европейских рекомендаций, опубликованных в Российском кардиологическом журнале в 2015-2016гг).

Более подробно с изданием можно ознакомиться на сайте <http://www.roscardio.ru> в разделе Издательство.