

Российское кардиологическое общество

Государственный научно-исследовательский центр
профилактической медицины

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА



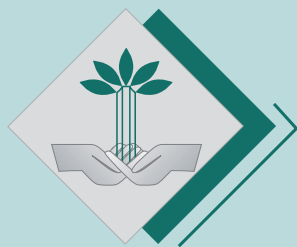
РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Официальный сайт журнала

www.roscardio.ru

№ 1, 2016

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ



XXIII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» 11–14 апреля 2016

УЧАСТИЕ В РАБОТЕ XXIII РОССИЙСКОГО НАЦИОНАЛЬНОГО КОНГРЕССА «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

11–14 АПРЕЛЯ 2016 ГОДА
В ЦЕНТРЕ МЕЖДУНАРОДНОЙ ТОРГОВЛИ МОСКВЫ,
КРАСНОПРЕСНЕНСКАЯ НАБЕРЕЖНАЯ, Д. 12

- ◆ **Новое направление Конгресса** – создание научной площадки для института главных внештатных специалистов Министерства здравоохранения Российской Федерации. Участники Конгресса получат возможность ознакомиться с основными достижениями, приоритетными направлениями и перспективами развития различных областей здравоохранения, главные внештатные специалисты – представить свои научные школы и новейшие клинические рекомендации вверенных им отраслей медицинской науки.

Регистрация и заявки участников на сайте www.chelovekilekarstvo.ru.

Предварительная регистрация на сайте <http://www.chelovekilekarstvo.ru>

Регистрация во время проведения Конгресса – в холле первого этажа Конгресс-центра.

Регистрация для лиц без оплаты оргвзноса обязательна.

Полная информация по Конгрессу размещена на сайте <http://www.chelovekilekarstvo.ru>

ШКОЛЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- ◆ Внутренние болезни
- ◆ Гастроэнтерология
- ◆ Гинекология
- ◆ Кардиология
- ◆ Клиническая фармакология
- ◆ Педиатрия (антибактериальная терапия)
- ◆ Педиатрия (гастроэнтерология раннего возраста)
- ◆ Педиатрия (догоспитальная помощь)
- ◆ Педиатрия (кардиология)
- ◆ Педиатрия (скорая и неотложная помощь)
- ◆ Клиническая иммунология и аллергология

Курс обучения 16 академических часов. Запись слушателей предварительная, не позднее первого дня работы Школы. По окончании Школы выдается Сертификат с лицензией образовательного учреждения. Слушатели, обучающиеся по направлению Организации, получают Свидетельство на 4–16 кредитов.

ТЕЗИСЫ:

- ◆ Тезисы для публикации в Сборнике принимаются до 15 января 2016 г.
- ◆ Стоимость публикации одной работы составляет 500 рублей с учетом НДС.

КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ:

КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- ◆ Внутренние болезни
- ◆ Гастроэнтерология
- ◆ Кардиология
- ◆ Клиническая фармакология
- ◆ Провизор
- ◆ Стоматология

В Конкурсе научных работ молодых ученых могут участвовать лица в возрасте до 35 лет без ученой степени

КОНКУРС СТУДЕНЧЕСКИХ НАУЧНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ

- ◆ «Новое в фармакотерапии основных заболеваний человека»

В Конкурсе студенческих научных работ могут участвовать студенты 4–6 курсов медицинских и фармацевтических вузов

В студенческих работах допускается один соавтор-студент

МОСКВА

<http://www.chelovekilekarstvo.ru>

КОНТАКТЫ:

Общие вопросы: info@chelovekilekarstvo.ru

Тезисы: tesis@chelovekilekarstvo.ru

Научная программа, школы, конкурсы, договоры: trud@chelovekilekarstvo.ru

Выставка: stend@chelovekilekarstvo.ru

109029, г. Москва, ул. Нижегородская, 32, стр. 5, оф. 210, Тел./факс: +7 (499) 584 4516



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 "Силица-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 15 1'2016 / Vol.15 1'2016

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

Марцевич С. Ю. (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: ogonov@gnicpm.ru; www.rosccardio.ru

Editor-In-Chief

Ogonov 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

Martsevich S. Yu. (Moscow)

Editorial board

Boytsov S. A. (Moscow)

Britov A. N. (Moscow)

Vasyuk Yu. A. (Moscow)

Weber V. R. (Velikiy Novgorod)

Gabinskiy Ya. L. (Yekaterinburg)

Galjovich A. S. (Kazan')

Glezer M. G. (Moscow)

Greenstein Yu. I. (Krasnoyarsk)

Dovgalevskiy P. Ya. (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)

Batyrallyev 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)

Proofreader

Ryzhova E. V. (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: ogonov@gnicpm.ru; www.rosccardio.ru

Содержание

Оригинальные статьи

Артериальная гипертензия

Медведев И. Н., Скорятин И. А., Завалишина С. Ю.
Сосудистый контроль над агрегацией форменных
элементов крови у больных артериальной
гипертензией с дислипидемией

4

Мангилева Т. А.
Приверженность лечению и его эффективность
в реальных условиях у больных артериальной
гипертензией первой степени

10

Хроническая сердечная недостаточность

Абдуллаева Ч. А., Камилова У. К.
Взаимосвязь процессов ремоделирования
сердца с дисфункцией эндотелия у больных
с хронической сердечной недостаточностью

16

Адамян К. Г., Тунян Л. Г., Чилингарян А. Л.,
Тумасян Л. Р.
Частота возникновения и эхокардиографические
предикторы фибрилляции предсердий у пациентов
с сердечной недостаточностью с сохранной
фракцией выброса

20

Драпкина О. М., Зятенкова Е. В.
Поражение почек у пациентов с хронической
сердечной недостаточностью и стеатозом печени

26

Кардиомиопатии

Чумарная Т. В., Соловьева О. Э., Алуева Ю. С.,
Михайлов С. П., Остерн О. В., Кочмашева В. В.,
Сопов О. В., Ревивили А. Ш., Мархасин В. С.
Функциональная геометрия левого желудочка
при дилатационной кардиомиопатии до и после
ресинхронизирующей терапии

31

Аритмии сердца

Ватутин Н. Т., Шевелёк А. Н., Кравченко И. Н.
Уровень альдостерона крови у пациентов
с различными формами фибрилляции предсердий

40

Пролапс митрального клапана

Ягода А. В., Гладких Н. Н., Гладких Л. Н.
Особенности адгезивной функции эндотелия
при различных клинических вариантах первичного
пролапса митрального клапана

45

Легочная гипертензия

Абдуллаев Т. А., Ахматов Я. Р., Бекбулатова Р. Ш.,
Ганиева Н. П.
Синдром легочной гипертензии у больных
дилатационной кардиомиопатией: возможности
силденафила на фоне стандартной терапии
хронической сердечной недостаточности

51

Contents

Original articles

Arterial hypertension

Medvedev I. N., Skorjatina I. A., Zavalishina S. Yu.
Vascular control over blood cells aggregation in patients
with arterial hypertension with dyslipidemia

Mangileva T. A.
Treatment adherence and its efficacy in real
circumstances in patients with first grade arterial
hypertension

Chronic heart failure

Abdullaeva Ch. A., Kamilova U. K.
Relation of the heart remodeling and endothelial
dysfunction in chronic heart failure patients

Adamyan K. G., Tunyan L. G., Chilingaryan A. L.,
Tumasyan L. R.
Prevalence and echocardiographic predictors of atrial
fibrillation in patients with heart failure with preserved
ejection fraction

Drapkina O. M., Zyatenkov E. V.
The involvement of kidneys in chronic heart failure
patients with liver steatosis

Cardiomyopathy

Chumarnaya T. V., Solovyova O. E., Alueva Yu. S.,
Mikhailov S. P., Ostern O. V., Kochmasheva V. V.,
Sopov O. V., Revishvili A. Sh., Markhasin V. S.
Functional geometry of the left ventricle in dilated
cardiomyopathy before and after resynchronization
therapy

Arrhythmias

Vatutin N. T., Shevelok A. N., Kravchenko I. N.
Blood aldosterone level in various types of atrial
fibrillation

Mitral valve prolapse

Yagoda A. V., Gladkikh N. N., Gladkikh L. N.
The specifics of adhesion function of endothelium
in various clinical variants of primary mitral valve
prolapse

Pulmonary hypertension

Abdullaev T. A., Akhmatov Ya. R., Bekbulatova R. Sh.,
Ganieva N. P.
Pulmonary hypertension syndrome in dilation
cardiomyopathy patients: sildenafil application
to common treatment of chronic heart failure

Методы исследования

Хачирова Э. А., Самойленко Л. Е., Шевченко О. П., Карпова И. Е.

Оценка перфузии миокарда у пациентов с болевым синдромом в грудной клетке и ангиографически неизменными коронарными артериями, по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, совмещенной с рентгеновской компьютерной томографией

Мнение по проблеме

Будневский А. В., Овсянников Е. С., Редька А. В.
Влияние анемии на течение сердечно-сосудистых заболеваний

Каштанова Д. А., Ткачева О. Н., Бойцов С. А.
Микробиота кишечника и факторы сердечно-сосудистого риска. Часть IV. Артериальная гипертензия, курение и микробиота кишечника

Рафальский В. В., Кисилева А. Н., Крикова А. В., Лосенкова С. О., Коган Е. Г., Шаталова М. Э.
Изучение фармацевтических свойств низкодозовой кишечнорастворимой формы ацетилсалициловой кислоты

Обзоры

Лупанов В. П.
Современная стратегия, тактика ведения и прогноз пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца

Пресс-релиз

Некролог

Памяти профессора Рямзиной Ирины Николаевны

Информация

Правила публикации авторских материалов в научно-практическом, рецензируемом, медицинском журнале "Кардиоваскулярная терапия и профилактика"

Research methods

Khachirova E. A., Samoilenko L. E., Shevchenko O. P., Karpova I. E.

Assessment of myocardial perfusion in chest pain and angiographically intact coronary arteries via single-photon emission computed tomography combined with X-ray computed tomography

Opinion on a problem

Budnevsky A. V., Ovsyannikov E. S., Red'ka A. V.
The influence of anemia on cardiovascular disease course

Kashtanova D. A., Tkacheva O. N., Boytsov S. A.
Gut microbiota and cardiovascular risk factors. Part IV. Arterial hypertension, smoking and the gut microbiota

Rafalsky V. V., Kisilyova A. N., Krikova S. O., Losenkova S. O., Kogan E. G., Shatalova M. E.
Study of pharmaceutical properties of low-dosage enteric-coated acetylsalicylic acid

Reviews

Lupanov V. P.
Modern strategy, management and outcomes for stable ischemic heart disease patients

Press release

Obituary

To the memory of Professor Irina N. Ryamzina

Information

Rules for the publication of manuscripts in scientific, peer-reviewed, journal "Cardiovascular Therapy and Prevention"

Сосудистый контроль над агрегацией форменных элементов крови у больных артериальной гипертонией с дислипидемией

Медведев И. Н., Скорятин И. А., Завалишина С. Ю.

Курский институт социального образования (филиал) ФГБОУ ВПО «Российский государственный социальный университет». Курск, Россия

В современном цивилизованном обществе отмечено широкое распространение артериальной гипертонии (АГ), все чаще сочетающейся с дислипидемией (ДЛП), что обуславливает высокую частоту развития у лиц трудоспособного возраста сосудистых осложнений, ведущих к инвалидизации и смертности.

Цель. Установить особенности антиагрегационного контроля сосудов над клетками крови у больных АГ + ДЛП.

Материал и методы. Под наблюдением находились 380 больных АГ 1-2 степеней, риск 4 с ДЛП IIb типа, среднего возраста. Группа контроля представлена 26 здоровыми добровольцами аналогичного возраста. Применены биохимические, гематологические и статистические методы исследования.

Результаты. В крови пациентов выявлена ДЛП IIb типа с ослаблением антиоксидантной защиты и высоким уровнем продуктов перекисного окисления липидов. У обследованных больных АГ + ДЛП выявлено усиление агрегации эритроцитов, тромбоцитов и нейтрофилов

при снижении контроля над ней со стороны сосудистой стенки. В основе найденных нарушений лежат негативные сдвиги в липидном обмене, активация перекисного окисления липидов плазмы, рецепторные перестройки форменных элементов крови, ослабление генерации в стенках сосудов оксида азота и простациклина.

Заключение. Для больных АГ + ДЛП характерно снижение контроля сосудистой стенки над усиливающейся агрегацией эритроцитов, тромбоцитов и нейтрофилов.

Ключевые слова: артериальная гипертония, дислипидемия, сосудистая стенка, антиагрегация, клетки крови.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2016; 15(1): 4–9
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-1-4-9>

Поступила 29/09-2015

Принята к публикации 09/10-2015

Vascular control over blood cells aggregation in patients with arterial hypertension with dyslipidemia

Medvedev I. N., Skorjatina I. A., Zavalishina S. Yu.

Kursk Institute of Social Education (filial) of Russian State Social University. Kursk, Russia

There is a marked increase of prevalence of arterial hypertension (AH) in modern civilized society that usually is comorbid with dyslipidemia (DL), which leads to higher level of vascular comorbidity in economically active population, disability and mortality.

Aim. To find out the specifics of antiplatelet vascular control over blood cells in AH patients with DL.

Material and methods. Totally, we studied 380 patients with AH of 1-2 grade, risk 4, with DL IIb type, of middle age. Controls were 26 healthy volunteers of the same age. We used biochemical, hematological and statistical methods of investigation.

Results. In the blood of patients, there was DL IIb type revealed, with weakening of antioxidant defense and high level of lipid peroxidation. In the studied patients with AH and DL there was increased level of

erythrocyte, platelet and neutrophil aggregation with decrease of the control by vascular wall. These findings can be explained by negative shifts of lipid metabolism, activation of peroxide oxidation of plasma lipids, receptor rebuilt of blood cells and decrease of synthesis in vascular walls of nitric oxide and prostacyclin.

Conclusion. For AH with DL patients it is specific to have decreased control of vascular wall over the increased aggregation of erythrocytes, platelets and neutrophils.

Key words: arterial hypertension, dyslipidemia, vessel wall, antiaggregation, blood cells.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2016; 15(1): 4–9
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-1-4-9>

АГ — артериальная гипертония, АГП — ацилгидроперекись, АДФ — аденозиндифосфат, АМФ — аденозинмонофосфат, АОА — антиокислительная активность, АТ — агрегация тромбоцитов, ДЛП — дислипидемия, ИААСС — индекс антиагрегационной активности сосудистой стенки, ИТССАН — индекс торможения сосудистой агрегации нейтрофилов, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ЛОНП — липопротеиды очень низкой плотности, МДА — малоновый диальдегид, ОЛ — общие липиды, ОФЛ — общие фосфолипиды, ОХС — общий холестерин, ПОЛ — перекисное окисление липидов, ТБК — тиобарбитуровая кислота, ТГ — триглицериды, NO — оксид азота.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (910) 273-22-63

e-mail: ilmedv1@yandex.ru

[Медведев И. Н.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой адаптивной физической культуры и медико-биологических наук, Скорятин И. А. — к.м.н., доцент кафедры, Завалишина С. Ю. — к.м.н., доцент кафедры].

В современном обществе отмечено широкое распространение артериальной гипертензии (АГ), все чаще сочетающейся с дислипидемией (ДЛП), что обуславливает высокую частоту развития у лиц трудоспособного возраста сосудистых осложнений, ведущих к инвалидизации и смертности [1, 2].

Частые тромбозы различных локализаций при АГ во многом связаны с развитием вазопатии, выраженность которой повышается при присоединении к АГ метаболических нарушений [3]. Известно, что форменные клетки крови проявляют способность к агрегации, во многом определяя инициацию гемостаза и тромбоза [4–6]. Такой процесс ограничивается путем синтеза в стенке сосуда и выброса в кровь веществ дезагрегантов, важными из которых являются простациклин и оксид азота (NO) [7, 8]. Представляют большой научный и практический интерес исследования уровня сосудистого контроля над процессом агрегации клеток крови у больных АГ + ДЛП [9].

В работе намечена цель — установить особенности антиагрегационного контроля сосудов над клетками крови у больных АГ + ДЛП.

Материал и методы

Обследованы 380 больных АГ 1–2 степеней, риск 4 с ДЛП IIb типа; средний возраст $53,4 \pm 1,9$ года. Контроль представлен 26 здоровыми людьми аналогичного возраста.

У всех наблюдаемых энзиматическим колориметрическим методом набором “Витал Диагностикум” определяли содержание в крови общего холестерина (ОХС) и триглицеридов (ТГ). Уровень ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП) определяли набором “Ольвекс Диагностикум” энзиматическим колориметрическим методом. Общие липиды (ОЛ) оценивали набором “Эрба Русс”. Количество общих фосфолипидов (ОФЛ) плазмы крови регистрировали по содержанию в них фосфора. Уровни ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП) определяли расчетным путем по Фридвальду В. Концентрацию ХС липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП) оценивали по формуле: содержание ТГ/2,2. Полученные показатели ОХС и ХС ЛНП рассматривали как нормальные, пограничные или высокие в соответствии с российскими рекомендациями (2012).

Уровень процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в плазме оценивался по содержанию тиобарбитуровой кислоты (ТБК)-активных продуктов набором “Агат-Мед” и ацилгидроперекисей (АГП). Антиокислительные возможности жидкой части крови определяли по ее антиокислительной активности (АОА) традиционными методами.

Активность ПОЛ в форменных элементах крови оценивали по количеству малонового диальдегида (МДА) в реакции восстановления ТБК в отмытых и ресуспендированных клетках и содержанию в них АГП. В отмытых и ресуспендированных форменных элементах крови оценены уровни ХС энзиматическим колориметрическим методом набором “Витал Диагностикум” и ОФЛ по содержанию в них фосфора.

Степень выраженности контроля сосудистой стенки над агрегацией форменных элементов крови выявляли по ее ослаблению в пробе с временной венозной окклюзией.

Активность агрегации эритроцитов до и после временной ишемии стенки сосуда определяли с помощью светового микроскопа в камере Горяева, визуально регистрируя количество агрегатов эритроцитов, число агрегированных и неагрегированных эритроцитов.

Агрегация тромбоцитов (АТ) оценивалась с помощью визуального микрометода оценки АТ до и после венозной окклюзии с применением аденозиндифосфата (АДФ) ($0,5 \times 10^{-4}$ М), коллагена (разведение 1:2 основной суспензии), тромбина ($0,125$ ед/мл), ристомицина ($0,8$ мг/мл), адреналина ($5,0 \times 10^{-6}$ М) и с сочетаниями АДФ и адреналина, АДФ и коллагена, адреналина и коллагена в тех же концентрациях в богатой тромбоцитами плазме со стандартизированным количеством тромбоцитов 200×10^9 тр. Индекс антиагрегационной активности сосудистой стенки (ИААСС) рассчитывали при делении времени развития АТ после венозной окклюзии на время без нее. Контроль стенки сосуда над внутрисосудистым агрегатообразованием тромбоцитов осуществляли с использованием фазово-контрастного микроскопа по числу малых, средних и больших агрегатов и по вовлеченности в них тромбоцитов до и после временной венозной окклюзии.

Состояние контроля стенки сосудов над агрегацией нейтрофилов оценивали в плазме, полученной после временной венозной окклюзии и без нее на фотоэлектроколориметре. В качестве индукторов использованы лектин зародыша пшеницы в дозе 32 мкг/мл, конканавалин А — 32 мкг/мл и фитогемагглютинин — 32 мкг/мл. У всех пациентов рассчитывался индекс торможения сосудистой стенкой агрегации нейтрофилов (ИТССАН) путем деления величины агрегации нейтрофилов в плазме, полученной без манжетки на ее величину в плазме, взятой с наложением манжетки.

Статистическая обработка результатов велась с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты

В крови пациентов отмечено повышение уровней ОЛ и ОХС, превышающих значения контроля в 1,6 и 1,3 раза, соответственно, при одновременном понижении ОФЛ плазмы в 2,3 раза (таблица 1). В крови лиц с АГ + ДЛП найдено увеличение ХС ЛНП, ХС ЛОНП и ТГ в 1,72, 1,67 и 1,66 раза, соответственно, сочетающееся с понижением ХС ЛВП в 1,55 раза. У пациентов отмечена выраженная активация ПОЛ плазмы — содержание в ней АГП превышало контроль в 2,25 раза, ТБК-активных продуктов — в 1,45 раза, сопровождаемая подавлением АОА плазмы в 1,38 раза (таблица 1).

У пациентов отмечено достоверное увеличение ХС в мембранах форменных элементов крови, сопровождающееся уменьшением в них ОФЛ и активацией ПОЛ за счет ослабления антиокислительной защиты всех учитываемых клеток крови (таблица 2).

Таблица 1

Липидный состав и ПОЛ крови больных АГ + ДЛП

Параметры	Больные АГ + ДЛП, n=380, M±m	Контроль, n=26, M±m
ОХС, ммоль/л	6,4±0,04	4,8±0,05 p<0,01
ХС ЛВП, ммоль/л	1,06±0,04	1,60±0,06 p<0,01
ХС ЛНП, ммоль/л	4,04±0,06	2,43±0,04 p<0,01
ХС ЛОНП, ммоль/л	1,03±0,05	0,77±0,05 p<0,01
ТГ, ммоль/л	2,86±0,05	1,70±0,02 p<0,01
ОЛ, г/л	9,2±0,12	5,6±0,03 p<0,01
ОФЛ, ммоль/л	1,53±0,05	3,54±0,09 p<0,01
АГП плазмы, Д ₂₃₃ /1 мл	3,23±0,08	1,42±0,09 p<0,01
ТБК плазмы, мкмоль/л	5,17±0,09	3,56±0,07 p<0,01
Антиокислительный потенциал плазмы, %	22,8±0,17	32,9±0,12 p<0,01

Примечание: p — достоверность различий исходных значений и контроля.

Таблица 2

Липидный состав, ПОЛ и антиоксидантная защита клеток крови у больных АГ + ДЛП

Параметры	Больные АГ + ДЛП, n=380, M±m	Контроль, n=26, M±m
Эритроциты		
ХС эритроцитов, мкмоль/10 ¹² эр.	1,33±0,006	1,04±0,004 p<0,01
ОФЛ эритроцитов, мкмоль/10 ¹² эр.	0,55±0,005	0,75±0,003 p<0,01
АГП эритроцитов, Д ₂₃₃ /10 ¹² эр.	4,53±0,13	3,08±0,10 p<0,01
МДА эритроцитов, нмоль/10 ¹² эр.	1,66±0,12	1,14±0,05 p<0,01
Каталаза эритроцитов, МЕ/10 ¹² эр.	7490,2±12,4	11196,0±22,4 p<0,01
СОД эритроцитов, МЕ/10 ¹² эр.	1576,9±2,32	1986,0±7,01 p<0,01
Тромбоциты		
ХС тромбоцитов, мкмоль/10 ⁹ тр.	1,03±0,005	0,67±0,005 p<0,01
ОФЛ тромбоцитов, мкмоль/10 ⁹ тр.	0,33±0,004	0,49±0,004 p<0,01
АГП тромбоцитов, Д ₂₃₃ /10 ⁹ тр.	3,25±0,05	2,20±0,04 p<0,01
МДА тромбоцитов, нмоль/10 ⁹ тр.	1,32±0,06	0,68±0,02 p<0,01
Каталаза тромбоцитов, МЕ/10 ⁹ тр.	5069,0±16,93	9790,0±20,10 p<0,01
СОД тромбоцитов, МЕ/10 ⁹ тр.	1101,9±7,29	1650,0±3,00 p<0,01
Нейтрофилы		
ХС нейтрофилов, мкмоль/10 ⁹ ней.	0,83±0,006	0,62±0,004 p<0,01
ОФЛ нейтрофилов, мкмоль/10 ⁹ ней.	0,36±0,004	0,51±0,003 p<0,01
АГП нейтрофилов, Д ₂₃₃ /10 ⁹ ней.	3,51±0,06	2,36 ±0,05 p<0,01
МДА нейтрофилов, нмоль/10 ⁹ ней.	1,44±0,05	0,73±0,03 p<0,01
Каталаза нейтрофилов, МЕ/10 ⁹ ней.	5243,4±20,01	9950,0±19,77 p<0,01
СОД нейтрофилов, МЕ/10 ⁹ ней.	1238,3±4,88	1780,0±4,21 p<0,01

Примечание: p — достоверность различий исходных значений и контроля. СОД — супероксиддисмутаза.

В крови участвующих в исследовании больных зарегистрировано достоверное усиление агрегации эритроцитов (таблица 3): повышен уровень их суммарного вовлечения в агрегаты на 64,9%, увеличение количества самих агрегатов на 46,7% при уменьшении на 57,8% свободно перемещающихся красных кровяных телец.

У лиц АГ + ДЛП выявлено выраженное сокращение времени развития АТ с отдельными индукторами и их сочетаниями (таблица 3). Наиболее стремительно АТ возникала под действием коллагена, чуть позже с АДФ, еще позднее с ристомисином, тромбином и адреналином. Процесс АТ с сочетаниями индукто-

ров также был достоверно ускорен. При этом число свободно-циркулирующих в крови больных тромбоцитарных агрегатов различного размера и степень вовлеченности в них тромбоцитов у лиц с АГ + ДЛП достоверно превышали значения контроля.

У всех пациентов агрегация нейтрофилов со всеми испытанными индукторами возникала раньше, чем в контроле: с лектином на 57,7%, с канавалином А на 32,4%, с фитогемагглютинином на 38,6% (таблица 3).

У всех пациентов отмечено снижение сосудистого контроля над агрегационной способностью форменных элементов крови (таблица 4).

Таблица 3

Агрегационная способность клеток крови у больных АГ + ДЛП

Параметры	Больные АГ + ДЛП, n=380, M±m	Контроль, n=26, M±m
агрегация эритроцитов		
Сумма всех эритроцитов в агрегате	68,9±0,12	41,9±0,10 p<0,01
Количество агрегатов	13,1±0,15	9,0±0,06 p<0,01
Количество свободных эритроцитов	152,5±1,83	240,0±0,23 p<0,01
агрегация тромбоцитов		
Агрегация с АДФ, с	24,1±0,09	41,0±0,12 p<0,01
Агрегация с коллагеном, с	22,0±0,12	33,2±0,10 p<0,01
Агрегация с тромбином, с	35,0±0,14	55,3±0,05 p<0,01
Агрегация с ристомиином, с	27,0±0,12	45,2±0,06 p<0,01
Агрегация с адреналином, с	70,7±0,13	93,0±0,07 p<0,01
Агрегация с АДФ + адреналином, с	19,5±0,15	34,5±0,04 p<0,01
Агрегация с АДФ + коллагеном, с	17,9±0,15	26,6±0,05 p<0,01
Агрегация с адреналином + коллагеном, с	13,0±0,10	29,2±0,12 p<0,01
Число тромбоцитов в агрегатах, %	11,1±0,10	6,5±0,07 p<0,01
Число малых агрегатов по 2-3 тромбоцитов на 100 свободнолежащих тромбоцитов	12,5±0,12	3,1±0,03 p<0,01
Число средних и больших агрегатов, по 4 и более тромбоцитов на 100 свободнолежащих тромбоцитов	1,47±0,10	0,14±0,03 p<0,01
агрегация нейтрофилов		
Агрегация с лектином, %	24,5 ±0,08	15,6±0,07 p<0,01
Агрегация с конканавалином А, %	19,6±0,10	14,8±0,04 p<0,01
Агрегация с фитогемагглютинин, %	42,3±0,05	30,6±0,09 p<0,01

Примечание: p — достоверность различий исходных значений и контроля.

Таблица 4

Антиагрегационный контроль сосудов над клетками крови у больных АГ + ДЛП

Параметры	Больные АГ + ДЛП, n=380, M±m	Контроль, n=26, M±m
сосудистый контроль над агрегацией эритроцитов		
Сумма всех эритроцитов в агрегате	57,6±0,13	32,6±0,14 p<0,01
Количество агрегатов	10,6±0,10	7,0±0,07 p<0,01
Количество свободных эритроцитов	182,0±1,21	305,3±0,18 p<0,01
сосудистый контроль над агрегацией тромбоцитов		
ИААСС с АДФ	1,23±0,12	1,53±0,16 p<0,01
ИААСС с коллагеном	1,16±0,13	1,48±0,16 p<0,01
ИААСС с тромбином	1,17±0,12	1,44±0,13 p<0,01
ИААСС с ристомиином	1,24±0,12	1,56±0,11 p<0,01
ИААСС с адреналином	1,34±0,10	1,62±0,13 p<0,01
ИААСС с АДФ+адреналином	1,25±0,13	1,49±0,12 p<0,01
ИААСС с АДФ+коллагеном	1,24±0,13	1,51±0,10 p<0,01
ИААСС с адреналином+коллагеном	1,16±0,12	1,53±0,11 p<0,01
Число тромбоцитов в агрегатах на фоне венозной окклюзии, %	10,4±0,09	4,5±0,15 p<0,01
Число малых агрегатов по 2-3 тромбоцитов на 100 свободнолежащих тромбоцитов на фоне венозной окклюзии	7,1±0,12	2,1±0,15 p<0,01
Число средних и больших агрегатов, по 4 и более тромб. на 100 свободнолежащих тромбоцитов на фоне венозной окклюзии	0,18±0,005	0,02±0,005 p<0,01
сосудистый контроль над агрегацией нейтрофилов		
Агрегация с лектином на фоне венозной окклюзии, %	21,6±0,11	11,8±0,06 p<0,01
Агрегация с конканавалином А на фоне венозной окклюзии, %	17,2±0,06	11,0±0,07 p<0,01
Агрегация с фитогемагглютинином на фоне венозной окклюзии, %	39,2±0,09	24,1±0,03 p<0,01

Примечание: p — достоверность различий исходных значений и контроля.

На фоне временной венозной окклюзии у больных суммарное количество эритроцитов в агрегатах превышало контроль на 76,9%, число этих агрегатов было увеличено на 51,4%, сопровождаясь уменьшением количества свободных эритроцитов на 67,9%.

У всех пациентов отмечено понижение ИААСС с отдельными агонистами: для адреналина $1,33 \pm 0,14$, для АДФ $1,25 \pm 0,14$, для ристомидина $1,23 \pm 0,10$, для коллагена и тромбина $1,15 \pm 0,08$ и $1,14 \pm 0,13$, соответственно, и с их сочетаниями: для АДФ и адреналина — $1,21 \pm 0,15$, для АДФ и коллагена — $1,22 \pm 0,16$, для адреналина и коллагена — $1,16 \pm 0,14$, сочетающееся с увеличением на фоне временной венозной окклюзии содержания в крови больных количества тромбоцитарных агрегатов различных размеров и излишней вовлеченности в них тромбоцитов.

В пробе с временной венозной окклюзией у пациентов отмечено выраженная избыточность агрегации нейтрофилов, превышающей контроль со всеми испытанными индукторами: с лектином на 82,2%, с конканавалином А на 57,3%, с фитогемагглютинином на 61,8%, обусловив депрессию ИТССАН для лектина на 18,9%, для конканавалина А на 19,6%, для фитогемагглютина на 14,4%.

Таким образом, для больных АГ + ДЛП характерно снижение контроля сосудистой стенки над усиливающейся агрегацией эритроцитов, АГ и нейтрофилов.

Обсуждение

Важное значение в формировании реологических нарушений и тромбофилии у лиц с АГ + ДЛП принадлежит повышению агрегации форменных элементов крови [10, 11]. При сочетании АГ + ДЛП возникает депрессия АОА плазмы, обеспечивающая нарастание в ней активности ПОЛ [12]. Повышение свободно-радикальных процессов в жидкой части крови неизбежно способствует перестройкам в мембранах эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов, в которых при этом отмечается липидный дисбаланс [7], приводя их к гиперагрегабельности [13, 14]. Одновременно с этим в отношении всех форменных элементов крови понижаются выраженность дезагрегирующих влияний со стороны сосудистой стенки [15].

У пациентов отмечено выраженное усиление агрегационной активности эритроцитов, регистрируемое в т.ч. в пробе с временной венозной окклюзией. Очевидно, усиление агрегации эритроцитов у больных АГ с ДЛП, во многом связано с ослаблением дезагрегирующих влияний сосудистой стенки при одновременном нарушении электроотрицательности их наружной мембраны за счет снижения количества на ней отрицательно заряженных протеинов [11]. Понижение в плазме и клетках крови больных контроля над генерацией активных форм кислорода ведут к окислительному повреждению

данных белков мембраны и глобулярных протеинов плазмы, способствуя связыванию эритроцитов между собой в уже образовавшихся агрегатах. Ослабление контроля сосудистой стенки над агрегацией эритроцитов, очевидно, имеет в своей основе понижение в крови простациклина и NO, а также дисбаланс в красных кровяных тельцах активности аденيلاتциклазы и фосфодиэстеразы, приводящий к понижению в их цитоплазме количества циклического аденозинмонофосфата (АМФ) и с повышением Ca^{2+} [10, 11].

Усиление АГ и понижение чувствительности тромбоцитов к дезагрегирующим воздействиям со стороны сосудистой стенки у больных во многом в основе имеет развивающуюся в организме депрессию выработки в сосудах простациклина и NO, патогенетически тесно связанную с ДЛП и активацией ПОЛ плазмы. Ускорение АГ в ответ на ристомидин у больных обусловлено усилением выработки в эндотелии сосудов фактора Виллебранда. Короткая длительность АГ с сочетаниями индукторов и большое число агрегатов тромбоцитов в крови пациентов до и после венозной окклюзии указывали на выраженное ослабление сосудистого контроля над активностью тромбоцитов у пациентов в условиях близких к реальным [1, 14].

Повышение агрегации нейтрофилов у больных, видимо, во многом связанное с падением антиагрегационных возможностей сосудов, сочетается с негативными перестройками гликопротеиновых рецепторов лейкоцитов к лектинам, использованным в качестве индукторов. Усиление лектин- и конканавалин А-индуцированной агрегации нейтрофилов на фоне временной венозной окклюзии у больных АГ + ДЛП обеспечивалось увеличением экспрессии на мембране нейтрофилов рецепторов адгезии с увеличением в их составе участков, содержащих N-ацетил-D-глюкозамин, N-ацетил-нейраминовую кислоту и маннозу [9]. Понижение сосудистого контроля над индуцированной фитогемагглютинином агрегации нейтрофилов имело в своей основе нарастание в их рецепторах участков гликопротеинов, содержащих bD-галактозу, что во многом ослабляло их чувствительность к вырабатываемым в сосудах больных простациклину и NO.

Заключение

В современном обществе отмечено широкое распространение АГ, все чаще сочетающейся с ДЛП, что обуславливает высокую частоту развития у лиц трудоспособного возраста сосудистых осложнений, ведущих к инвалидизации и смертности. В условиях сочетания АГ + ДЛП отмечается ослабление антиокислительной защиты плазмы с активацией в ней процессов ПОЛ, приводящих к альтерации сосудистой стенки. Для лиц с АГ + ДЛП характерно выра-

женное ослабление дезагрегирующего контроля со стороны сосудистой стенки над усиливающейся агрегационной способностью эритроцитов, тромбоцитов и нейтрофилов. Ослабление контроля сосудистой стенки над агрегацией форменных элементов крови имеет в своей основе понижение

в крови простагландина и NO, а также дисбаланс в них активности аденилатциклазы и фосфодиэстеразы, приводящий к понижению в их цитоплазме количества циклического АМФ и с повышением Ca^{2+} , сочетаясь с рецепторными перестройками на всех форменных элементах.

Литература

1. Medvedev IN, Gromnackij NI, Golikov BM, et al. Effect of lisinopril on platelet aggregation function in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Cardiology* 2004; 44(10): 57-9. Russian (Медведев И.Н., Громнацкий Н.И., Голиков Б.М. и др. Влияние лизиноприла на агрегационную функцию тромбоцитов у больных артериальной гипертонией с метаболическим синдромом. *Кардиология* 2004; 44(10): 57-9).
2. Simonenko VB, Medvedev IN, Mezentsseva NI, et al. The antiaggregation activity of the vascular wall in patients suffering from arterial hypertension with metabolic syndrome. *Klinicheskaja meditsina* 2007; 85(7): 28-30. Russian (Симоненко В.Б., Медведев И.Н., Мезенцева Н.И. и др. Антиагрегационная активность сосудистой стенки у больных артериальной гипертонией при метаболическом синдроме. *Клиническая медицина* 2007; 7: 28-30).
3. Simonenko VB, Shirokov EA. Preventive kardionevrologiya. SPb.: Izdatel'stvo Foliant. 2008; 224 p. Russian (Симоненко В.Б., Широков Е.А. Превентивная кардионеврология. СПб.: Изд-во Фолиант. 2008; 224 с).
4. Simonenko VB, Medvedev IN, Nosova TYu. Aggregation function of platelets in persons with arterial hypertension and abdominal obesity. *Klinicheskaja meditsina* 2008; 86(5): 22-4. Russian (Симоненко В.Б., Медведев И.Н., Носова Т.Ю. Агрегационная функция тромбоцитов у лиц с артериальной гипертонией с абдоминальным ожирением. *Клиническая медицина* 2008; 86(5): 22-4).
5. Simonenko VB, Medvedev IN, Gamolina OV. Primary hemostasis activity in patients with arterial hypertension and impaired glucose tolerance treated with trandolapril. *Klinicheskaja meditsina* 2011; 89(2): 29-31. Russian (Симоненко В.Б., Медведев И.Н., Гамолина О.В. Активность первичного гемостаза у больных артериальной гипертонией с нарушением толерантности к глюкозе на фоне применения трандолаприла. *Клиническая медицина* 2011; 89(2): 29-31).
6. Medvedev IN, Lapshina EV, Zavalishina SYu. Experimental methods for clinical practice: Activity of platelet hemostasis in children with spinal deformities. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 2010; 149(5): 579-80. Russian (Медведев И.Н., Лапшина Е.В., Завалишина С.Ю. Активность тромбоцитарного гемостаза у детей с искривлениями позвоночника. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2010; 149(5): 579-80).
7. Simonenko VB, Medvedev IN, Tolmachev VV. Dynamics of primary hemostasis activity in patients with arterial hypertension and metabolic syndrome treated with candesartan. *Klinicheskaja meditsina* 2011; 89(3): 35-8. Russian (Симоненко В.Б., Медведев И.Н., Толмачев В.В. Динамика активности первичного гемостаза у больных артериальной гипертонией при метаболическом синдроме на фоне лечения кандесартаном. *Клиническая медицина* 2011; 89(3): 35-8).
8. Amelina IV, Medvedev IN. Relationship between the chromosome nucleoli-forming regions and somatometric parameters in humans. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 2009; 147(1): 82-5. Russian (Амелина И.В., Медведев И.Н. Взаимосвязь активности ядрышкообразующих районов хромосом и соматометрических показателей у человека. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2009; 147(1): 82-5).
9. Medvedev IN, Skoryatina IA. The aggregation capacity of neutrophils in patients with arterial hypertension and dyslipidemia treated with fluvastatin. *Klinicheskaja meditsina* 2015; 93(1): 66-70. Russian (Медведев И.Н., Скоряткина И.А. Агрегационная способность нейтрофилов у больных артериальной гипертонией с дислипидемией на фоне приема флувастатина. *Клиническая медицина* 2015; 93(1): 66-70).
10. Medvedev IN, Skoryatina IA. Effect of lovastatin on adhesive and aggregation function of platelets in patients with arterial hypertension and dyslipidemia. *Klinicheskaja meditsina* 2010; 88(2): 38-40. Russian (Медведев И.Н., Скоряткина И.А. Влияние ловастатина на адгезивно-агрегационную функцию тромбоцитов у больных артериальной гипертонией с дислипидемией. *Клиническая медицина* 2010; 88(2): 38-40).
11. Medvedev IN, Skoryatina IA. Dynamics of microrheologic properties of erythrocytes in patients with arterial hypertension and dyslipidemia treated with atorvastatin. *Klinicheskaja meditsina* 2012; 90(6): 42-5. Russian (Медведев И.Н., Скоряткина И.А. Динамика микрореологических свойств эритроцитов у больных артериальной гипертонией с дислипидемией, получавших аторвастатин. *Клиническая медицина* 2012; 90(6): 42-5).
12. Gromnatskij NI, Medvedev IN. Non-pharmacological correction of impaired platelet hemostasis in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Klinicheskaja meditsina* 2003; 81(4): 31-4. Russian (Громнацкий Н.И., Медведев И.Н. Коррекция нарушений тромбоцитарного гемостаза немедикаментозными средствами у больных артериальной гипертонией с метаболическим синдромом. *Клиническая медицина* 2003; 81(4): 31-4).
13. Medvedev IN, Savchenko AP, Kiperman YaV. Dynamics of the Intravascular Activity of Platelets in Young Men with High Normal Blood Pressure Regularly Practicing Physical Activity. *Biology and Medicine (Aligarh)* 2015; 7:1 BM-069-15.
14. Simonenko VB, Medvedev IN, Briukhovetskij AG. Effect of therapy with diuretics on the functional activity of platelets in patients with arterial hypertension and abdominal obesity. *Klinicheskaja meditsina* 2012; 90(11): 54-6. Russian (Симоненко В.Б., Медведев И.Н., Брюховецкий А.Г. Диуретическая терапия и функциональная активность тромбоцитов у больных артериальной гипертонией в сочетании с абдоминальным ожирением. *Клиническая медицина* 2012; 90(11): 54-6).
15. Simonenko VB, Medvedev IN, Tolmachev VV. Effect of irbesartan of the function of hemocoagulative component of hemostasis in patients with arterial hypertension during metabolic syndrome. *Klinicheskaja meditsina* 2010; 88(6): 27-30. Russian (Симоненко В.Б., Медведев И.Н., Толмачев В.В. Влияние ирбесартана на функцию гемокоагуляционного звена гемостаза у больных артериальной гипертонией при метаболическом синдроме. *Клиническая медицина* 2010; 88(6): 27-30).

Приверженность лечению и его эффективность в реальных условиях у больных артериальной гипертензией первой степени

Мангилева Т. А.

Медицинская академия имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского». Симферополь, Россия

Цель. У больных артериальной гипертензией (АГ) I степени определить эффективность контроля артериального давления (АД) при многолетнем наблюдении в условиях реальной жизни и уточнить факторы, позволяющие отдать предпочтение назначению антигипертензивных препаратов или коррекции образа жизни.

Материал и методы. Дважды с интервалом $71,3 \pm 1,5$ мес. обследованы 66 больных АГ I степени, среди которых были пациенты со средним, средневысоким, высоким и очень высоким дополнительным сердечно-сосудистым риском. Наряду с другими исследованиями всем больным исходно и повторно проводилось измерение офисного АД, его суточное мониторирование (СМАД) и определение массы тела. При первичном осмотре были даны подробные рекомендации относительно нормализации стиля жизни и фармакотерапии. При повторном обследовании по результатам опроса выявлялась приверженность пациентов медикаментозному и немедикаментозному лечению.

Результаты. С течением времени у большинства больных АГ I степени зарегистрировано снижение АД, наиболее выраженное у пациентов с высоким риском. Только в группе очень высокого риска отсутствовала динамика АД. Как среди всех обследованных, так и отдельно в группах со средним, средневысоким, высоким и очень высоким риском при повторном осмотре не выявлено раз-

личий в уровне АД у больных, приверженных медикаментозной терапии и остальных пациентов. Худшая приверженность фармакотерапии отмечалась у больных со средним риском. Лучшие результаты в отношении снижения индекса массы тела и увеличения аэробных физических нагрузок продемонстрировали пациенты с относительно более высоким содержанием глюкозы и сосудистого эндотелиального фактора в крови.

Заключение. При многолетнем наблюдении в реальных условиях у большинства больных АГ I степени, осведомленных о медикаментозных и немедикаментозных способах контроля АД, наблюдается его снижение. Величина дополнительного сердечно-сосудистого риска, содержание глюкозы и сосудистого эндотелиального фактора в крови могут служить предикторами приверженности пациентов лечению и его эффективности.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, лечение.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2016; 15(1): 10–15
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-1-10-15>

Поступила 12/05-2015

Принята к публикации 07/09-2015

Treatment adherence and its efficacy in real circumstances in patients with first grade arterial hypertension

Mangileva T. A.

S. I. Georgievsky Medical Academy of V. I. Vernadsky Crimean Federal University. Simferopol, Russia

Aim. In patients with arterial hypertension (AH) of 1 grade to find out the effectiveness of blood pressure (BP) control during long-term observation in real life conditions and to check the factors that might help with a decision either to prescribe medical treatment or keep on life style modification.

Material and methods. Two times, with the interval $71,3 \pm 1,5$ months, 66 patients with AH 1 grade were assessed, among those were moderate, moderate-high, high and very high additional cardiovascular risks. Together with other investigations, all patients at baseline and repeatedly underwent office BP measurement, ambulatory monitoring (ABPM) and body mass check. At primary assessment, the detailed recommendations were given on the normalization of life style and pharmacotherapy. During second assessment, the adherence of patients to medical and life style treatment was evaluated.

Results. With the time, most patients with AH 1 grade had a decrease of BP level, most prominent in patients with higher risk. Only in the highest

risk group, there was no BP dynamics. Among all studied, as separately in groups with moderate, moderate-high, high and very high levels, during follow-up there were no differences in BP levels between patients adhering medical therapy and others. The worst adherence was found in moderate risk patients. The best results of body mass index decrease and increase of aerobic physical exercises showed the patients with relatively high glucose level and endothelial vascular factor in blood.

Conclusion. During long-term observation in real circumstances, most patients with 1 level AH, knowing about medical and non-medical BP control tools, show its decrease. The level of additional cardiovascular risk, glucose level and vascular endothelial factor in blood might serve as adherence predictors and treatment effectiveness estimate.

Key words: arterial hypertension, treatment.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2016; 15(1): 10–15
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-1-10-15>

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, САД — систолическое артериальное давление, СИ — суточный индекс, СМАД — суточное мониторирование артериального давления.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (978) 707-24-40

e-mail: elnego@mail.ru

[Мангилева Т. А. — доцент кафедры внутренней медицины № 1].

По данным клинических исследований целенаправленная коррекция образа жизни по своему антигипертензивному эффекту эквивалентна медикаментозной монотерапии. Изменения стиля жизни могут отсрочить или предотвратить назначение антигипертензивных препаратов у больных артериальной гипертензией (АГ) I степени. В этом случае начинать лечение с фармакотерапии следует только при наличии высокого (очень высокого) дополнительного сердечно-сосудистого риска [1]. При низком или среднем риске у больных АГ I степени сначала рекомендуется коррекция образа жизни в течение нескольких нед или мес. Недостаточный антигипертензивный эффект немедикаментозных мероприятий в этом случае является показанием к началу фармакологического лечения [2].

Ученые всего мира постоянно возвращаются к анализу необходимости пожизненного медикаментозного лечения у больных с начальным повышением артериального давления (АД). Мета-анализ рандомизированных, контролируемых исследований, проведенных до 2011г, показал, что медикаментозное лечение АГ I степени как мера первичной профилактики не снижает заболеваемости и смертности, а у 9% больных наблюдаются побочные эффекты лекарственных препаратов, что ставит под сомнение целесообразность длительной фармакотерапии для данной категории пациентов [3]. Нельзя забывать о том, что АГ I степени чаще встречается у более молодых пациентов, 5-летняя экономическая эффективность лечения которых представляется относительно небольшой. Стоимость медикаментозной антигипертензивной терапии у таких больных контрастирует с затратами на изменение образа жизни, которое считается бесплатным [4].

В условиях повседневной жизни в отличие от клинических исследований, на данные которых опираются рекомендации по лечению АГ, за пациентами с АГ I степени в большинстве случаев отсутствует активный контроль со стороны медицинского персонала, поэтому приверженность больных медикаментозному лечению и изменению образа жизни может существенно меняться с течением времени. В реальной клинической практике при оценке среднесрочного прогноза у больных АГ I степени остаются неразрешенными следующие вопросы:

- какова сравнительная эффективность наличия и отсутствия постоянной фармакотерапии в отношении снижения АД?
- зависит ли степень выраженности медикаментозного и немедикаментозного снижения АД от уровня дополнительного сердечно-сосудистого риска?
- существуют ли предикторы, позволяющие прогнозировать приверженность пациентов лечению?

Материал и методы

66 больных АГ I степени были обследованы дважды со средним интервалом $71,3 \pm 1,5$ мес (42–107 мес). В промежутке между первым и вторым обследованием пациенты могли по мере необходимости обращаться в лечебные учреждения или по своему усмотрению не посещать врача. Средний возраст больных — $49,8 \pm 1,2$ лет, среднее значение индекса массы тела (ИМТ) — $31,4 \pm 0,6$ кг/м². Среди обследованных были 41,3% женщин.

Критерии включения в исследование: возраст 30–65 лет; уровень АД при отсутствии медикаментозной терапии 140–159 / 90–99 мм рт.ст. Критерии исключения: вторичные АГ, наличие осложнений АГ (инсульт, транзиторная ишемическая атака, инфаркт миокарда, коронарная реваскуляризация), осложненное течение сахарного диабета 2 типа или сахарный диабет 1 типа, наличие признаков хронических заболеваний почек $\geq$ III стадии или сердечной недостаточности $>$ II функционального класса, тяжелые сопутствующие заболевания.

Среди больных АГ I степени отсутствовали пациенты с низким общим сердечно-сосудистым риском, средний риск отмечался у 18 (27%) больных, средневысокий — у 12 (18%), высокий — у 17 (26%) и очень высокий — у 19 (29%) обследованных. В группу очень высокого риска вошли пациенты со стенокардией напряжения II–III функционального класса, подтвержденной результатами теста с дозированной физической нагрузкой. Группу высокого риска составили 14 пациентов с признаками поражения органов-мишеней, среди которых преобладала гипертрофия левого желудочка и 3 пациента с несложным течением сахарного диабета.

АД измеряли в положении сидя после отдыха в течение >5 мин на обеих руках дважды с интервалом 1–2 мин. Уровнем офисного АД считали его среднее значение на руке с более высокими показателями. Больным, регулярно принимавшим медикаменты, при повторном визите офисное и амбулаторное АД измеряли на фоне антигипертензивной терапии. При первичном обследовании медикаменты, если они были назначены, отменяли не менее чем за 3 сут. до измерения офисного АД или его суточного мониторирования (СМАД).

СМАД проводили на аппаратах ВРlab (Харьков, Украина) и ВАТ41 (Киев, Украина) в условиях повседневной активности с интервалом 15 мин днем и 30 мин ночью.

Определяли среднее систолическое и диастолическое АД (САД и ДАД) за сут., день и ночь; вариабельность САД и ДАД в периоды бодрствования и сна и выраженность ночного снижения АД — суточный индекс (СИ). Наличие АГ подтверждалось данными СМАД, если среднесуточное САД было >130 мм рт.ст., ДАД >80 мм рт.ст. [1]. При первичном обследовании СМАД было выполнено у 86% пациентов основной группы и у 77% обследованных контрольной группы. Повторно исследование было сделано 50% больным АГ и 43% обследованным без повышения АД.

Ультразвуковое исследование сердца с расчетом индекса массы миокарда левого желудочка и сосудов шеи с измерением толщины комплекса интима-медия сонных артерий проводили на аппарате HDI 4000 (Philips). Стресс-тест с непрерывной ступенчато-возрастающей нагрузкой осуществляли на аппарате ESAOTE 8000 Power (Италия).

Таблица 1

Динамика АД при разном уровне дополнительного сердечно-сосудистого риска

	Средний риск (n=19)	Средневысокий риск (n=13)	Высокий риск (n=17)	Очень высокий риск (n=17)
САД исходно, мм рт.ст.	143,7±3,3	146,2±3,1	156,5±2,8	146,5±3,5
САД повторно, мм рт.ст.	136,3±1,4	140,0±3,0	149,7±2,8**	139,7±3,2
ДАД исходно, мм рт.ст.	92,4±2,3	91,5±1,5	96,8±1,6	92,1±2,0
ДАД повторно, мм рт.ст.	85,0±0,9*	87,3±2,2*	92,6±2,1**	89,7±2,1

Примечание: данные представлены в виде $M \pm m$. Различия показателей по сравнению с исходным уровнем достоверно: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$.

При первичном обследовании утром натощак определяли содержание глюкозы в капиллярной крови ферментативным методом и инсулина в венозной крови с помощью иммуноферментного анализа с применением тест-систем DRG Diagnostics (США) на аппарате Stat Fax 2100 (США). Иммуноферментным методом с использованием тест-систем eBioscience (Австрия) измеряли содержание сосудистого эндотелиального фактора крови. В плазме крови определяли уровень общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой и низкой плотности, триглицеридов, креатинина и мочевины. По формуле MDRD рассчитывали скорость клубочковой фильтрации.

Все больные АГ при первичном обследовании были подробно проинструктированы о способах коррекции образа жизни для предотвращения прогрессирования заболевания. Каждому пациенту после первичного обследования даны индивидуальные рекомендации по нормализации образа жизни. Согласно Европейским рекомендациям по лечению АГ 2007г [4], действующим на момент включения больных в исследование, всем пациентам была назначена постоянная медикаментозная терапия индивидуально подобранными препаратами или их комбинацией. Использовались медикаменты, принадлежащие к одному из пяти основных классов антигипертензивных средств первого ряда, поскольку по данным системного обзора не обнаружено различий в эффективности применения этих препаратов для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у больных АГ [5]. При повторном визите проводили офисное измерение АД, СМАД и взвешивание пациентов. По результатам опроса выявляли изменение стиля жизни за истекший период, изучали приверженность обследованных лечению с использованием опросника Мориски-Грина [6].

Для анализа полученных результатов использовали программу Statistica 7. Сравнение независимых и зависимых выборок проводили при помощи t-критерия Стьюдента для данных, имевших нормальное распределение и непараметрических критериев знаков и Вилкоксона при распределении, отличном от нормального. Проверку гипотезы соответствия нормальному закону распределения проводили с помощью критерия χ^2 по методу Пирсона. Оценку одновременного влияния нескольких факторов на результат осуществляли при помощи многофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). Коэффициент корреляции при распределении, отличном от нормального рассчитывали по методу Спирмена. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Данные представлены в виде: среднее арифметическое $\pm$ стандартная ошибка среднего.

Результаты

У больных АГ I степени с течением времени отмечалось снижение офисного АД: САД со $149,0 \pm 2,0$ мм рт.ст. до $141,3 \pm 1,5$ мм рт.ст. ($p < 0,001$), ДАД с $93,5 \pm 1,2$ мм рт.ст. до $88,5 \pm 1,0$ мм рт.ст. ($p < 0,001$). Результаты СМАД подтвердили данные офисного измерения: среднесуточное САД уменьшилось со $146,3 \pm 2,5$ мм рт.ст. до $132,5 \pm 2,6$ мм рт.ст. ($p < 0,001$), ДАД — с $89,8 \pm 1,8$ мм рт.ст. до $80,8 \pm 1,6$ мм рт.ст. ($p < 0,001$). При повторном мониторинговании отмечалось равномерное снижение АД в течение дня без существенного изменения его суточного профиля и вариабельности днем и ночью.

Больные АГ I степени были разделены на 4 группы в зависимости от уровня дополнительного сердечно-сосудистого риска. Средние значения САД и ДАД при первичном и повторном обследовании у пациентов со средним, средневысоким, высоким и очень высоким риском представлены в таблице 1. Величина АД, в первую очередь САД, оказалась максимальной в группе пациентов высокого риска. При повторном обследовании у больных этой группы зарегистрировано снижение как САД, так и ДАД ($p < 0,01$ в обоих случаях). У обследованных со средним ($p < 0,01$) и средневысоким ($p < 0,05$) риском отмечалось достоверное снижение ДАД с течением времени. Не выявлено существенной динамики АД у больных с очень высоким риском, несмотря на то, что 47% из них постоянно принимали антигипертензивные средства, а оставшиеся 53% принимали медикаменты эпизодически. Только у обследованных этой группы зарегистрированы сердечно-сосудистые события — 3 человека перенесли инфаркт миокарда и 1 пациентка внезапно умерла.

Среди больных со средним риском регулярно лечились лишь 16% обследованных, при средневысоком риске сообщили о непрерывном приеме антигипертензивных препаратов 38% пациентов, при высоком — 53% обследованных, при очень высоком — 47% больных. Больные со средним общим сердечно-сосудистым риском продемонстрировали более низкую ($p < 0,05$) приверженность регулярной медикаментозной терапии, чем пациенты с высоким или очень высоким риском. Тем

Таблица 2

Динамика АД при различном дополнительном сердечно-сосудистом риске в зависимости от приверженности пациентов медикаментозному лечению

	Средний риск (n=19)		Средневысокий риск (n=13)		Высокий риск (n=17)		Очень высокий риск (n=17)	
	Нерегулярное лечение/отсутствие лечения (n=16)	Регулярная медикаментозная терапия (n=3)	Нерегулярное лечение/отсутствие лечения (n=8)	Регулярная медикаментозная терапия (n=5)	Нерегулярное лечение/отсутствие лечения (n=8)	Регулярная медикаментозная терапия (n=9)	Нерегулярное лечение/отсутствие лечения (n=8)	Регулярная медикаментозная терапия (n=8)
САД исходно, мм рт.ст.	141,9±3,4	152,3±7,5	143,3±3,3	151,0±5,6	157,4±2,5	154,9±4,2	141,3±5,6	148,8±2,9
САД повторно, мм рт.ст.	135,6±1,6	135,0±6,8	137,5±3,4	144,0±5,2	150,0±3,7	149,4±4,3	136,9±4,6	142,5±4,6
ДАД исходно, мм рт.ст.	91,6±2,5	96,7±2,8	90,0±1,9	94,0±2,5	97,3±2,2	94,7±3,3	89,4±3,1	93,7±2,6
ДАД повторно, мм рт.ст.	85,3±0,9	83,3±3,4	85,6±2,3	88,0±1,2	93,8±3,7	91,7±3,3	91,9±3,0	87,5±3,0

Примечание: данные представлены в виде $M \pm m$.

Таблица 3

Динамика веса и ИМТ при разном уровне дополнительного сердечно-сосудистого риска

	Средний риск (n=19)	Средневысокий риск (n=13)	Высокий риск (n=17)	Очень высокий риск (n=17)
Вес исходно, кг	84,2±2,8	103,3±2,8	98,6±4,3	86,4±4,2
Вес повторно, кг	84,6±2,3	100,9±3,9	100,0±4,8	84,6±4,0
ИМТ исходно, кг/м ²	28,8±0,8	33,0±1,1	33,7±1,1	30,5±1,1
ИМТ повторно, кг/м ²	29,1±0,8	32,2±1,3	34,1±1,3	29,9±1,1

Примечание: данные представлены в виде $M \pm m$.

не менее, худшие результаты в отношении развития осложнений и снижения АД зафиксированы у больных с очень высоким сердечно-сосудистым риском. Следует подчеркнуть, что во всех группах средняя величина офисного АД как исходно, так и при повторном визите не отличалась у больных, постоянно принимавших медикаменты и остальных пациентов (таблица 2).

У больных АГ I степени отсутствовало изменение массы тела — $92,2 \pm 2,0$ кг vs $91,8 \pm 2,1$ кг и ИМТ — $31,4 \pm 0,6$ кг/м² vs $31,2 \pm 0,5$ кг/м², при первичном и повторном обследовании. Не зарегистрировано динамики данных параметров при анализе отдельно в группах со средним, средневысоким, высоким и очень высоким риском (таблица 3). Во время первого обследования содержание глюкозы в крови натощак у больных АГ I степени, которые в дальнейшем смогли похудеть, составило $5,63 \pm 0,34$ ммоль/л, и было существенно выше ($p < 0,01$), чем у обследованных, которым похудеть не удалось ($4,74 \pm 0,13$ ммоль/л). Концентрация сосудистого эндотелиального фактора роста у пациентов, склонных к снижению массы тела, также была выше, чем у остальных больных — $398,7 \pm 80$ пг/мл vs $241,1 \pm 42$ пг/мл ($p < 0,05$). Наблюдалась прямая корреляция между исходным уровнем сосудистого эндотелиального фактора роста и количеством потерянных килограммов ($r = 0,41$, $p < 0,05$).

29% больных АГ I степени сообщили о росте регулярных физических нагрузок за время, прошедшее с момента первичного обследования, в т.ч. 30% пациентов со средним риском, 15,4% — со средневысоким риском, 29,4% — с высоким риском и 37,5% — с очень высоким риском ($p > 0,05$ во всех случаях). Средняя величина офисного и суточного АД в начале и конце периода наблюдения не отличалась у больных, увеличивших аэробные нагрузки и остальных обследованных. При повторном осмотре отмечались меньшая масса тела — $84,0 \pm 3,2$ кг vs $95,0 \pm 2,5$ кг ($p < 0,05$) и ИМТ — $29,1 \pm 1,1$ кг/м² и $32,1 \pm 0,7$ кг/м² ($p < 0,05$) у пациентов с АГ I степени, увеличивших аэробные физические нагрузки. Улучшение самочувствия с течением времени отметили 32% обследованных, не изменивших или снизивших уровень физической активности и 68% больных, увеличивших ее ($p < 0,01$). Лучшую приверженность регулярным аэробным нагрузкам продемонстрировали пациенты с повышенным АД при наличии у них более высокого содержания сосудистого эндотелиального фактора роста в крови — $404,8 \pm 90$ пг/мл vs $246,2 \pm 42$ пг/мл ($p < 0,05$).

Поскольку больные АГ в промежутке между первым и вторым осмотром находились в естественных жизненных условиях, тактика их лечения существенно отличалась. Многочисленность параметров, входящих в понятие “изменения стиля

жизни”, их динамичность при многолетнем наблюдении затруднили изучение комплексного воздействия ряда факторов. Тем не менее, анализ сочетанного влияния снижения массы тела, увеличения физических нагрузок и длительной антигипертензивной терапии на уровень офисного АД показал, что наиболее выраженное уменьшение САД было достигнуто у пациентов, сочетавших регулярный прием медикаментов и снижение массы тела, а ДАД — у больных, уменьшивших свой вес ($p < 0,05$ в обоих случаях). При СМАД наиболее низкое ДАД в ночное время в сочетании с большими значениями СИ наблюдалось у пациентов, уменьшивших массу тела на фоне регулярного приема медикаментов ($p < 0,05$).

Обсуждение

Пациенты с АГ I степени имеют достаточно большую ожидаемую продолжительность жизни, что обуславливает важность выбора тактики их многолетнего лечения. Во многих случаях перед врачами стоит вопрос предпочтения изменений стиля жизни, длительной фармакотерапии или их комбинации. При одинаковом уровне АД основным фактором, определяющим агрессивность терапии, является величина дополнительного сердечно-сосудистого риска [1]. При этом существенное влияние на ожидаемый результат лечения особенно в условиях повседневной клинической практики оказывает комплаентность пациентов [6].

Поскольку для улучшения прогноза у пациентов с АГ решающее значение имеет собственно снижение АД [4, 7], изменение его уровня использовалось для определения эффективности лечения пациентов. Сопоставление исходных и заключительных показателей офисного и амбулаторного АД у больных АГ I степени выявило их положительную динамику. Наиболее выраженное снижение АД наблюдалось у пациентов с высоким риском, далее следовали больные со средним и средневысоким риском. Отсутствие антигипертензивного эффекта и развитие осложнений (24%) зафиксировано у пациентов с очень высоким общим сердечно-сосудистым риском.

Конечный уровень АД при многолетнем наблюдении в реальных условиях не зависел от регулярности использования медикаментов. Величина АД при всех уровнях риска не отличалась у пациентов, приверженных и неприверженных фармакологическому лечению. При этом самую низкую комплаентность в отношении медикаментозного лечения продемонстрировали пациенты со средним общим сердечно-сосудистым риском, поскольку большинство из них не испытывало дискомфорта от повышения АД и не было мотивировано к лечению.

Объективным показателем нормализации стиля жизни является снижение массы тела [8].

У больных АГ I степени при повторном взвешивании не наблюдалось увеличения ИМТ с течением времени, характерного для этой возрастной группы [9], т.к. 39% пациентов смогли добиться уменьшения ИМТ, причем в половине случаев за счет предпочтительной комбинации диеты и роста физических нагрузок [1]. Наибольший антигипертензивный эффект наблюдался у пациентов, которые смогли добиться устойчивого снижения веса, проводя одновременно непрерывную фармакотерапию АГ. Исходно у больных, добившихся в будущем снижения массы тела, наблюдалось более высокая концентрация глюкозы и сосудистого эндотелиального фактора роста в крови, чем у остальных пациентов с АГ I степени. Вероятно, генетически-детерминированный более высокий уровень глюкозы позволяет лучше переносить снижение калорийности пищи и обуславливает приверженность больных диетическим рекомендациям, а достаточно высокая концентрация сосудистого эндотелиального фактора крови способствует хорошему развитию капиллярной сети, что облегчает доставку питательных веществ к органам и тканям, в первую очередь, к головному мозгу.

Более высокое содержание сосудистого эндотелиального фактора роста было типично для пациентов, которые смогли повысить, и удерживать на достигнутом уровне аэробные физические нагрузки. Данный результат можно объяснить активацией ангиогенеза в мышечной ткани при регулярных тренировках [10], что улучшало толерантность к нагрузкам и общее самочувствие. Тем не менее, так же, как и авторами системного обзора по влиянию продолжительных физических нагрузок на уровень АД у больных АГ [11], не обнаружено зависимости показателей АД от роста физической активности, хотя рост физических нагрузок сопровождался снижением ИМТ и улучшением самочувствия.

Если рассматривать достаточно продолжительные промежутки времени, то большинство больных, осведомленных о путях коррекции АД, самостоятельно отдают предпочтение наиболее комфортному и эффективному способу борьбы с АГ, который может меняться с течением времени. Улучшить комплаентность пациентов можно путем их активного обучения и формирования партнерства врача и больного [12]. Важной задачей лечащих врачей является подробное информирование пациентов с АГ I степени о возможностях и путях контроля АД.

Заключение

При среднесрочном наблюдении в реальных условиях у большинства больных АГ I степени, осведомленных о способах контроля АД, отмечается его снижение, причем выраженность антигипертензивного эффекта не зависит от привержен-

ности пациентов регулярной медикаментозной терапии. Вероятной альтернативой фармакотерапии в этом случае является изменение образа жизни. В условиях общей клинической практики у больных АГ I степени лучший контроль АД зафиксирован при наличии высокого риска, худший — у пациентов с сочетанием АГ и стабильной стенокардии напряжения. Вероятно, больным с очень высоким сердечно-сосудистым риском в первую очередь показано активное диспансерное наблюдение для

улучшения контроля АД и предотвращения развития осложнений. На немедикаментозном лечении следует делать акцент у больных со средним сердечно-сосудистым риском наименее склонных длительно принимать фармакологические препараты, а также у пациентов с относительно более высоким содержанием глюкозы и сосудистого эндотелиального фактора в крови, которые демонстрируют хорошую приверженность устойчивому повышению физических нагрузок и снижению массы тела.

Литература

1. 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). Eur Heart J 2013; DOI:10.1093/eurheartj/ehf151
2. Chazova IE, Ratova LG, Boytsov SA, et al. Recommendations for the management of arterial hypertension Russian Medical Society of Arterial Hypertension and Society of Cardiology of the Russian Federation. Cardiologiia 2010; 3: 5-26. (Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Бойцов С.А., и др. Диагностика и лечение артериальной гипертонии (рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского общества кардиологов). Кардиология 2010; 3: 5-26).
3. Diao D, Wright JM, Cundiff DK, et al. Pharmacotherapy for mild hypertension. Cochrane Database Syst Rev 2012; 8:CD006742. DOI: 10.1002/14651858.CD006742.pub2
4. 2007 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 Hypertens 2007; 25: 1105-87.
5. Fretheim A, Odgaard-Jensen J, Brors O, et al. Comparative effectiveness of antihypertensive medication for primary prevention of cardiovascular disease: systematic review and multiple treatments meta-analysis. BMC Med 2012; 10: 33.
6. Kobalava GD, Kotovskaya UV, Moiseev VS. Arterial hypertension. The keys to diagnostics and treatment. Moscow: "GEOTAR-Media" 2009, 864 p. Russian (Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Моисеев В.С. Артериальная гипертония. Ключи к диагностике и лечению. Москва: "ГЭОТАР-Медиа" 2009; 864 с).
7. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults. Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). JAMA 2014; 311: 507-20.
8. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. JACC 2014; 63: 2960-84.
9. Fryar CD, Gu Q, Ogden CL. Anthropometric reference data for children and adults: United States, 2007-2010. National Center for Health Statistics. Vital Health Stat 2012; 11(252).
10. das Neves VJ, Fernandes T, Roque FR, et al. Exercise training in hypertension: role of microRNAs. World J Cardiol 2014; 6: 713-27.
11. Cornelissen VA, Fagard RH, Coeckelberghs E, et al. Impact of resistance training on blood pressure and other cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized, controlled trials. Hypertension 2011; 58: 950-8.
12. Kalinina AM, Oganov RG, Nebieridze DV. Patients' education as a factor for arterial hypertension effective control — NOCTURNE Program. Cardiovascular Therapy and Prevention 2006; 5(3): 5-14. Russian (Калинина А.М., Оганов Р.Г., Небиеридзе Д.В. Обучение пациентов как фактор эффективного контроля артериальной гипертонии — программа НОКТЮРН. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2006; 5(3): 5-14).

Взаимосвязь процессов ремоделирования сердца с дисфункцией эндотелия у больных с хронической сердечной недостаточностью

Абдуллаева Ч. А.¹, Камилова У. К.^{1,2}

¹Ташкентская медицинская академия. Ташкент; ²Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации. Ташкент, Узбекистан

Цель. Изучить взаимосвязь между процессами ремоделирования сердца и дисфункцией эндотелия у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Материал и методы. Обследованы 103 больных с постинфарктным кардиосклерозом. Все больные были разделены на 3 группы по функциональному классу (ФК) ХСН: I группу составили 28 больных с ХСН I ФК, II группу — 46 больных II ФК и III группу — 29 больных с III ФК по классификации NYHA. Всем больным проводили эхокардиографию, доплерографию плечевой артерии.

Результаты. Постинфарктное ремоделирование левого желудочка (ЛЖ) приводило не только к структурной перестройке ЛЖ, сопровождаемой дилатацией полости, истончением стенок полости, снижением сократительной способности миокарда, но и к изменению геометрической формы ЛЖ. Снижение сократительной способности миокарда ЛЖ сопровождалось нарушением эндотелий-зависимой вазодилатации сосудов, характеризующихся увеличением

пульсативного и резистивного индексов, снижением чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига.

Заключение. У больных ХСН процессы ремоделирования сердца сопровождались ремоделированием сосудов, характеризующимся нарушением функциональных и гуморальных показателей дисфункции эндотелия.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, ремоделирование сердца, дисфункция эндотелия.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2016; 15(1): 16–19
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-1-16-19>

Поступила 27/05-2015

Принята к публикации 29/10-2015

Relation of the heart remodeling and endothelial dysfunction in chronic heart failure patients

Abdullaeva Ch. A.¹, Kamilova U. K.^{1,2}

¹Tashkent Medical Academy. Tashkent; ²Republic Specialized Scientific-Practical Medical Center for Internal Medicine and Medical Rehabilitation. Tashkent, Uzbekistan

Aim. To study relation of the heart remodeling processes and endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure (CHF).

Material and methods. Totally, 103 patients studied with post infarction cardiosclerosis. All patients selected to 3 groups by functional class (FC): I group consisted of 28 patients with CHF I FC, II — 46 patients with II FC and III — 29 patients with III FC by NYHA. All patients underwent echocardiography, dopplerography of brachial artery.

Results. Post infarction remodeling of the left ventricle (LV) led not only to structural remodeling of LV, with chamber dilation, walls thinning, contractility decrease, but to changes of LV geometry. Contractility decrease of LV myocardium followed by the disordered

endothelium-dependent vessel dilation, with increase of pulsative and resistive indexes, sensitivity decrease of brachial artery to the shift tension.

Conclusion. In CHF patients the processes of heart remodeling followed by remodeling of vessels, showing functional and humoral parameters of endothelial dysfunction.

Key words: chronic heart failure, heart remodeling, endothelial dysfunction.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2016; 15(1): 16–19
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-1-16-19>

РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, ДЭ — дисфункция эндотелия, ИМ — инфаркт миокарда, ИСд — индекс диастолической сферичности, ИСс — индекс систолической сферичности, К — напряжение сдвига, КДР — конечно-диастолический размер ЛЖ, КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, КСР — конечно-систолический размер ЛЖ, ЛЖ — левый желудочек, МС — миокардиальный стресс, ПА — плечевая артерия, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, САС — симпатико-адреналовая система, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭЗВД — эндотелий-зависимая вазодилатация, D — диаметр ПА, DT — время замедления, Fs — фракция укорочения переднезаднего размера ЛЖ в систолу, IVRT — время изоволюметрического расслабления миокарда, NO — оксид азота, Pi — пульсативный индекс, Ri — резистивный индекс, Vd — диастолическая скорость кровотока, Vs — систолическая скорость кровотока, Vcp — средняя скорость кровотока, A — скорость наполнения в систолу предсердий, E — скорость раннего диастолического наполнения предсердий, e' — максимальная скорость диастолического подъема основания ЛЖ в раннюю диастолу.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +99890-979-89-40

e-mail: umida_kamilova@mail.ru

[Абдуллаева Ч. А. — с.н.с.- исследователь, Камилова У.К.* — ¹зам. директора по научной работе, ²профессор кафедры терапии ВОП].

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН), по-прежнему, остается одним из самых распространенных, тяжелых и прогностически неблагоприятных осложнений всех заболеваний сердечно-сосудистой системы. Проблема распространенности ХСН становится все более актуальной год от года во всех развитых странах. Эта патология резко ухудшает качество жизни больных и в 4 раза повышает риск летального исхода: в течение года он может колебаться от 15% до 50%. Риск внезапной смерти у пациентов с ХСН в 5 раз превышает показатель у лиц без ХСН [1, 2].

ХСН — это сложный клинический процесс, вызванный различными заболеваниями сердечно-сосудистой системы, приводящими к систолической и/или диастолической дисфункциям миокарда желудочков. Перенесенный инфаркт миокарда (ИМ) также является одной из причин развития ХСН: постинфарктное ремоделирование левого желудочка (ЛЖ) сопровождается его структурно-функциональной перестройкой и нарушением систолической и диастолической функций [3, 4]. Ранняя диагностика ХСН и дисфункции ЛЖ, а, следовательно, и раннее начало лечения таких больных — залог успеха в профилактике смертности от ХСН [5, 6]. На ранних этапах развития дисфункции ЛЖ происходит активация нейрогуморальных систем — повышение активности симпатoadреналовой системы (САС) способствует активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и других нейрогормонов и медиаторов, включая цитокины, эндотелины, систему натрийуретических пептидов [7].

У больных с ХСН процессы ремоделирования затрагивают не только камеры сердца, но и периферические сосуды, что характеризуется ремоделированием сосудов, обусловленным дисфункцией эндотелия (ДЭ) [8, 9]. Ведущая роль в развитии последней принадлежит нарушению биодоступности эндотелий-продуцируемого оксида азота (NO), поэтому угнетение синтеза NO рассматривают как один из основных патогенетических механизмов прогрессирования ХСН. Активные формы кислорода, образующиеся при усилении окислительного стресса, могут повреждать эндотелий сосудов и снижать секрецию NO, что ведет к усугублению ДЭ, проявляющемуся усиленной вазоконстрикцией, гиперкоагуляцией и пролиферацией гладких мышечных клеток [10, 11]. Доказано, что основными маркерами ДЭ являются снижение эндотелий-зависимой вазодилатации сосудов, изменение содержания в крови регуляторных пептидов: эндотелина-1, фактора Виллебранда [12, 13].

Целью настоящего исследования явилось изучение взаимосвязи процессов ремоделирования сердца и ДЭ у больных с ХСН.

Материал и методы

Обследованы 103 больных мужского пола, в возрасте 40-55 лет с постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС). Все больные были разделены на три группы по функциональному классу (ФК) ХСН согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца — New-York Heart association (NYHA) по данным проведения теста 6-минутной ходьбы: I группу составили 28 больных с ХСН I ФК, II группу — 46 больных с II ФК и III группу — 29 больных с III ФК. Контрольную группу составили 20 здоровых добровольцев. В исследование не включали больных с сахарным диабетом. Эхокардиография (ЭхоКГ) была выполнена на аппарате Medison 8000 LIFE (Южная Корея), оснащенном специальным пакетом программ для записи и обработки изображений в режиме тканевого доплера трансторакальным методом в положении лежа и на левом боку в М- и В-режимах в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации эхокардиографии (ASE). Оценивали: конечно-диастолический и конечно-систолический размеры ЛЖ (КДР и КСР), индексы диастолической и систолической сферичности (ISCd и ISCs), миокардиальный стресс (МС). Конечные систолический и диастолический объемы (КСО и КДО), фракцию выброса (ФВ) высчитывали по формуле Teicholz, et al. В оценке диастолической функции ЛЖ при ЭхоКГ, согласно Рекомендациям европейской ассоциации специалистов по ЭхоКГ и американского общества эхокардиографистов (2005), использовались показатели трансмитрального кровотока в импульсно-волновом доплеровском режиме, определяли максимальные скорости раннего диастолического наполнения (Е) и наполнения в систолу предсердий (А) и их соотношение (Е/А), время изоволюметрического расслабления миокарда (IVRT), время замедления (DT, мс), максимальная скорость диастолического подъема основания ЛЖ в раннюю диастолу (e') и соотношение Е/е'. Сосудодвигательную функцию эндотелия плечевой артерии (ПА) оценивали доплерографическим методом по методике Celermajer DS (1992) на аппарате MEDISON SONOACE-X6 (Южная Корея) с применением линейного датчика 7,5 МГц. Нормальной реакцией ПА считали ее расширение на фоне реактивной гиперемии на $\geq 10\%$ от исходного диаметра. Меньшую степень вазодилатации и вазоконстрикции считали патологической реакцией. Оценивали следующие параметры: D (диаметр) ПА, см; Vs (систолическая скорость кровотока) в ПА, м/с; Vd (диастолическая скорость кровотока) в ПА, м/с; Vcp (средняя скорость кровотока) в ПА, м/с; Pi (пульсативный индекс) = $(Vs - Vd) / Vcp$, отн. ед.; Ri (резистивный индекс) = $(Vs - Vd) / Vs$, отн. ед.; эндотелий-зависимая дилатация (ЭЗВД) = $(D1 - D) / D \cdot 100\%$; К (напряжение сдвига), чувствительность ПА, усл. ед.

Статистическую обработку результатов проводили на персональном компьютере типа IBM PC/AT с использованием пакета электронных таблиц Excel 6.0. Параметры описывались в виде: $M \pm SD$. Для изучения зависимости между количественными переменными применяли корреляционный анализ с вычислением коэффициента линейной корреляции Пирсона или коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Различия считали значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Таблица 1

Исходное состояние кровотока в ПА у больных I–III ФК ХСН ($M \pm SD$)

Показатели	Контрольная группа	ФК I	ФК II	ФК III
D, см	0,41 $\pm$ 0,02	0,43 $\pm$ 0,023	0,39 $\pm$ 0,034**	0,35 $\pm$ 0,012**
Vs, см/с	93,02 $\pm$ 2,64	74,09 $\pm$ 1,9	68,34 $\pm$ 1,71	66,3 $\pm$ 2,12**
Vd, см/с	29,43 $\pm$ 2,21	19,63 $\pm$ 1,45	18,12 $\pm$ 1,35	12,66 $\pm$ 1,2
Vcp, см/с	60,9 $\pm$ 2,52	46,9 $\pm$ 1,85	42,74 $\pm$ 1,41**	39,64 $\pm$ 1,74*
Ri, отн.ед	0,65 $\pm$ 0,02	0,745 $\pm$ 0,018	0,77 $\pm$ 0,015	0,87 $\pm$ 0,014**
Pi, отн.ед	1,06 $\pm$ 0,06	1,185 $\pm$ 0,06	1,26 $\pm$ 0,04	1,4 $\pm$ 0,049*
ЭЗВД, %	11,1 $\pm$ 1,8	8,84 $\pm$ 1,0	7,85 $\pm$ 1,1**	5,17 $\pm$ 3,9***
K, усл. ед.	0,14 $\pm$ 0,021	0,10 $\pm$ 0,012	0,103 $\pm$ 0,012**	0,06 $\pm$ 0,028**

Примечание: достоверное отличие от контроля: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$.

Результаты и обсуждение

Анализ результатов исследования выявил, что у пациентов на начальных стадиях ХСН в результате адаптационного процесса сохранялись нормальные показатели ФВ и фракции укорочения переднезаднего размера ЛЖ в систолу (Fs) с недостоверным увеличением КСП, КДП, КДО и КСО по сравнению с нормальными значениями. С увеличением степени ХСН уменьшались ФВ ЛЖ и Fs, как основные показатели систолической функции ЛЖ. У больных со II ФК ХСН отмечалось снижение ФВ на 21% ($p < 0,001$), по сравнению с показателями ФВ больных с I ФК ХСН, что сопровождалось также уменьшением Fs на 22,8% ($p < 0,001$), соответственно, по сравнению с показателями Fs больных с I ФК ХСН. Показатели КСО у больных с II ФК ХСН были достоверно выше на 24,9% ($p < 0,001$), соответственно, по сравнению со значениями КСО у больных с I ФК ХСН, а КСР на 13,9% ($p < 0,01$), соответственно, по сравнению со значениями КСР у больных с I ФК ХСН. Показатель ударного объема, имел тенденцию к снижению при повышении внутримиекардиального напряжения желудочков, дилатации камер сердца, а индекс массы миокарда ЛЖ и толщина стенок имели тенденцию к увеличению. Показатели МС, характеризующего нагрузку на стенки ЛЖ, у больных с ХСН II ФК были выше на 10,1% ($p < 0,01$), вероятно за счет повышения внутримиекардиального напряжения ЛЖ. Для оценки геометрической перестройки ЛЖ вычислялись следующие параметры: относительная толщина стенок ЛЖ, ISd и ISs, которые у больных с ХСН II ФК имели тенденцию к увеличению. Прогрессирование ХСН сопровождалось еще более выраженной структурной перестройкой ЛЖ, увеличилась степень дилатации ЛЖ, характеризующаяся увеличением у больных III ФК КДП на 15,8% ($p < 0,001$) и КДО на 23,5% ($p < 0,02$), соответственно, по сравнению с показателями больных с I ФК ХСН. Показатели КСР были достоверно выше у больных с III ФК ХСН на 28,9% ($p < 0,001$), соответственно, по сравнению с показателями больных с I ФК ХСН, а пока-

затели КСО увеличились на 42,86% ($p < 0,001$) по сравнению с показателями КСО у больных с I ФК ХСН.

Состояние сократительной способности миокарда ЛЖ у больных с III ФК ХСН характеризовалось неуклонным снижением ФВ на 35,1% ($p < 0,001$), что сопровождалось уменьшением Fs на 29,9% ($p < 0,001$), соответственно, по сравнению с показателями у больных с I ФК ХСН. Увеличение продольных размеров сердца у больных с III ФК ХСН составляло в диастолу — 1,25%, в систолу — 5,1% ($p < 0,001$), соответственно, по сравнению с показателями у больных с I ФК ХСН, что сопровождалось увеличением индексов ISd и ISs на 8,9% и 11,9% ($p < 0,05$). Повышение внутримиекардиального давления в конечно-систолический период характеризовалось достоверным увеличением МС на 21,5% ($p < 0,01$), соответственно, по сравнению с показателями у больных с ХСН I ФК. Оценка показателей диастолической функции показало, что у больных с ХСН могут наблюдаться нормальные значения E/A при увеличенных значениях IVRT и DT ЛЖ, что должно учитываться при диагностике. Таким образом, постинфарктное ремоделирование ЛЖ приводит не только к структурной перестройке ЛЖ, сопровождаемое дилатацией полости, ее истончением, снижением сократительной способности миокарда, но и к изменению геометрической формы ЛЖ.

Изучение показателей ДЭ, оцениваемых по результатам вазомоторной реакции ПА выявили, что у больных с I ФК ХСН Vs в ПА была достоверно ниже на 19,6% ($p < 0,01$), а Vd на 33,4% ниже по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$). Исходные показатели — Ri, отражающий состояние сопротивления кровотоку дистальнее места измерения у больных с I ФК ХСН, был достоверно выше, по сравнению с контрольной группой на 9,5%, а Pi, косвенно отражающий тонус сосуда, — на 13,9% ($p < 0,01$). ЭЗВД составила в контрольной группе 11,4 $\pm$ 1,7%, а у больных с I ФК отмечалось снижение этого показателя на 22,5%, по сравнению с контрольной группой (таблица 1).

Снижение Д ПА у больных со II ФК ХСН составило 6,9%, по сравнению с показателями контрольной группы. При этом снижение Vs и Vd в ПА составили 25,9% и 38,2% ($p < 0,01$), соответственно, по сравнению с контрольной группой. Vcp у больных со II ФК ХСН была снижена на 29,7%, тогда как Ri и Pi были достоверно выше на 13,8% и 21,4% по сравнению с данными здоровых лиц ($p < 0,01$). У больных со II ФК ХСН отмечалось снижение ЭЗВД и чувствительности ПА к К на 31,2% и 26,5% от показателей контрольной группы ($p < 0,01$).

Анализ полученных результатов показал, что ДЭ у больных ХСН была связана с прогрессированием заболевания и характеризовалась снижением ЭЗВД, парадоксальной вазоконстрикцией, которые были наиболее выражены у больных с III ФК ХСН. Снижение Vs у этой группы больных составило 26,1%, Vd — 57% ($p < 0,001$), соответственно, по сравнению с контрольной группой. Отмечалось снижение и Vcp на 34,8%, по сравнению с данными здоровых лиц, составляя $36,7 \pm 1,49$ см/с, соответственно. У больных III ФК ХСН снижение ЭЗВД, по сравнению с показателем контрольной группы составило 54,7% ($p < 0,001$), которое сопровождалось выраженным снижением показателя чувствительности ПА к К — на 59,7% ($p < 0,001$). Pi и Ri превышали показатели

контрольной группы на 35,5% и 28,4%, соответственно ($p < 0,01$). При этом ЭЗВД снизилась у 66% больных, у 28% отмечалась патологическая вазоконстрикция и лишь у 4% больных ЭЗВД сохранялась в норме. Анализ полученных данных показал прямую корреляционную зависимость между показателями ФВ и ЭЗВД ($r = 0,56$), отрицательную корреляционную зависимость с Pi ($r = -0,629$), Ri ($r = -0,71$).

Заключение

Таким образом, постинфарктное РЛЖ приводит не только к структурной перестройке ЛЖ, сопровождаемой дилатацией полости, истончением полости, снижением сократительной способности миокарда, но и к изменению геометрической формы ЛЖ. У больных I ФК ХСН продольные размеры ЛЖ значительно преобладали над поперечными, и ЛЖ еще сохранял свою эллипсоидную форму, но по мере прогрессирования процесса увеличение, в большей степени поперечных размеров, с увеличением индекса сферичности приводило к тому, что ЛЖ приобретал более шарообразную форму. Снижение сократительной способности миокарда ЛЖ сопровождалось нарушением ЭЗВД сосудов, характеризующихся увеличением Pi и Ri, снижением чувствительности ПА к К.

Литература

- Engelbriet PM, Hoogenveen RT, Boshuizen HC, et al. To die with of from heart failure: a difference that counts: is heart failure underrepresented in national mortality statistics? Eur J Heart Fail 2011; (13): 377-80.
- Sherazi S, Zareba W. Diastolic heart failure: Predictors of mortality Cardiology Journal 2011; 18(3): 222-32.
- Gaasch WH, Delorey DE, St John Sutton MG, Zile MR. Patterns of structural and functional remodeling of the left ventricle in chronic heart failure. Am J Cardiol 2008; 102(4): 459-62.
- Desai RV, Meyer P, Ahmed MI, et al. Relation ship between left and right ventricular ejection fractions in chronic advanced systolic heart failure: insights from the BEST trial. Eur J Heart Failure 2010; 13: 392-7.
- Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. Eur Heart J 2012; 33(14): 1750-7.
- Nguyen JS, Lakkis NM, Bobek J, et al. Systolic and diastolic myocardial mechanics in patients with cardiac disease and preserved ejection fraction: impact of left ventricular filling pressure. J Am Soc Echocardiogr 2010; 23(12): 1273-80.
- Niebauer J. Effects of exercise training on inflammatory markers in patients with heart failure. Heart Fail Rev 2008; 13(1): 39-49.
- Fischer D, Rossa S, Landmesser U, et al. Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure is independently associated with increased incidence of hospitalization, cardiac transplantation, or death. Eur Heart J 2005; 26: 65-9.
- Bauersachs J, Widder JD. Endothelial dysfunction in heart failure. Pharmacological Reports 2008; 60:119-26.
- Horn P, Cortese-Krott MM, Nicolas A, et al. Circulating microparticles carry a functional endothelial Nitric Oxide synthase that is decreased in patients with endothelial dysfunction. J Am Heart Assoc 2012; 2: e003764
- Hsieh HJ, Liu CA, Huang B, et al. Shear-induced endothelial mechanotransduction: the interplay between reactive oxygen species (ROS) and nitric oxide (NO) and the pathophysiological implications. J Biomed Sci 2014 Jan 13; 21(1): 3. doi: 10.1186/1423-0127-21-3.
- Deanfield J, Donald A, Ferri C, et al. Endothelial function and dysfunction. Part 1: Methodological issues for assessment in the different vascular beds: A statement by the Working group on Endothelin and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. J Hypertens 2005; 23(1): 7-16.
- Lerman A, Zeiher AM. Endothelial function: cardiac events. Circulation 2005; 111: 363-8.

Частота возникновения и эхокардиографические предикторы фибрилляции предсердий у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса

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

НИИ кардиологии. Ереван, Армения

Цель. Исследовать частоту возникновения фибрилляции предсердий (ФП) у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (СНСФВ) без ФП в анамнезе, провести сравнительный анализ эхокардиографических показателей этих пациентов с показателями пациентов с СНСФВ и с известными эпизодами ФП, а также изучить независимые предикторы возникновения ФП при СНСФВ.

Материал и методы. В исследование включены 182 пациента (105 женщин) с метаболическим синдромом и СНСФВ (II-III функциональных классов по NYHA) в возрасте 63 ± 12 лет с синусовым ритмом без анамнеза ФП ($n=118$), а также с пароксизмальной ФП (ПкФП) в анамнезе ($n=28$) или персистирующей ФП (ПрФП) в анамнезе ($n=36$).

Результаты. Из 118 пациентов без ФП в анамнезе у 49 (41,5%) за 3 года наблюдения были зарегистрированы случаи ПкФП и ПрФП. Пациенты без ФП в анамнезе имели лучшие показатели соотношения для оценки наполнения левого и правого желудочков (E/e') при нагрузке, индекса максимального объема левого предсердия (ЛП) (ИОЛПмакс), систолического давления в легочной артерии (СДЛА) в покое и после нагрузки, чем пациенты с известными эпизодами ПкФП и ПрФП. Пациенты с ПрФП имели достоверно высокие значе-

ния индекса постсистолического укорочения левого желудочка, индекса жесткости ЛП, ИОЛПмакс, E/e' ПЖ, межпредсердной механической асинхронии и низкие значения продольной деформации ЛП (ПДЛП) и показателей скорости ПДЛП. Женский пол, систолическое артериальное давление, СДЛА, ИОЛПмакс, E/e' при нагрузке, E/e' правого желудочка, продольная деформация левого желудочка, ПДЛП и показатели СГДЛП были независимыми предикторами ФП.

Заключение. Повышенная жесткость, показатели продольной деформации и объем ЛП, а также межпредсердная механическая асинхрония являются сильными независимыми предикторами ФП при СНСФВ.

Ключевые слова: сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, фибрилляции предсердий, продольная деформация левого предсердия, предикторы.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2016; 15(1): 20–25
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-1-20-25>

Поступила 03/08-2015

Принята к публикации 11/11-2015

Prevalence and echocardiographic predictors of atrial fibrillation in patients with heart failure with preserved ejection fraction

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

SRI of Cardiology. Erevan, Armenia

Aim. To study the occurrence of atrial fibrillation (AF) in patients with normal ejection fraction heart failure (NEJHF) without AF in anamnesis, and to perform comparative analysis of echocardiographic parameters with the parameters of patients with NEJHF and known AF, as to study independent predictors of AF occurrence in NEJHF.

Material and methods. Totally, 182 patients included (105 women) with metabolic syndrome and NEJHF (II-III functional classes by NYHA) at the age 63 ± 12 y.o., with sinus rhythm and no anamnesis of AF ($n=118$), and with paroxysmal AF (PxAF) in anamnesis ($n=28$) or persistent (PeAF) in anamnesis ($n=36$).

Results. Among 118 patients with AF in anamnesis, in 49 (41,5%) during 3 years of follow-up, there were cases of PeAF and PxAF. Patients without AF in anamnesis had better relations for left and right ventricles filling comparison (E/e') under load, index of maximum left atrium volume (LA) (IVLAm_{ax}), systolic pressure in pulmonary artery (SPPA) during rest and after exertion, than patients with known

episodes of PeAF and PxAF. Patients with PeAF had significantly higher values of the index of post systolic shortening of the left ventricle, rigidity index of LA, IVLAm_{ax}, E/e' of RV, interatrial mechanical asynchrony and low values of longitudinal deformation of the LA (LDLA) and velocity parameters of LDLA (VPLDLA). Female sex, systolic arterial pressure, SPPA, IVLAm_{ax}, E/e' in load, E/e' of RV, LDLA, longitudinal deformation of the left ventricle and VPLDLA were independent predictors of AF.

Conclusion. Increased rigidity, parameters of longitudinal deformation and the volume of LA, as interatrial mechanical asynchrony are strong independent predictors of AF in NEJHF.

Key words: heart failure with preserved ejection fraction, atrial fibrillation, longitudinal deformation of the left atrium, predictors.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2016; 15(1): 20–25
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-1-20-25>

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +3 (749) 141-10-81

e-mail: lusine@tunyan.com

[Адамян К. Г. — академик Академии наук РА, главный консультант директора, научный руководитель инфарктного отделения, Тунян Л. Г.* — к.м.н., научный сотрудник инфарктного отделения, Чилингарян А. Л. — д.м.н., научный сотрудник инфарктного отделения, Тумасян Л. Р. — д.м.н., руководитель отделения сердечной недостаточности].

АД — артериальное давление, ДД — диастолическая дисфункция, ЖЛП — жесткость левого предсердия, ИЖЛП — индекс жесткости левого предсердия, ИМЛЖ — индекс массы левого желудочка, ИОЛПмакс — индекс максимального объема левого предсердия, ИПСУ — индекс постсистолического укорочения, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ММА — межпредсердная механическая асинхрония, ОЛПмакс — максимальный объем левого предсердия, ПД — продольная деформация, ПДЛЖ — продольная деформация левого желудочка, ПДЛП — продольная деформация левого предсердия, ПЖ — правый желудочек, ПкФП — пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, ПрФП — персистирующая форма фибрилляции предсердий, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, СН — сердечная недостаточность, СНСФВ — сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, СНСФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, СПДЛП — скорость продольной деформации левого предсердия, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, E/e' — соотношение скорости раннего потока и скорости движения колец для оценки наполнения левого и правого желудочков, Са — скорость ПД в позднюю диастолу, Се — скорость ПД в диастолу, Сс — скорость ПД в систолу.

Сердечная недостаточность (СН) с сохраненной фракцией выброса (ФВ) (СНСФВ) встречается у половины пациентов с СН [1]. Пациенты с СНСФВ по сравнению с пациентами с СН со сниженной ФВ обычно старше, чаще женщины, преимущественно с артериальной гипертензией, с высокой частотой фибрилляции предсердий (ФП) и меньшим прева-лированием коронарной болезни [2]. ФП может возникнуть [3] при СНСФВ как сопутствующая аритмия, т.к. обе патологии имеют одинаковые фак-торы риска [4], с другой стороны СНСФВ может спровоцировать развитие ФП вследствие хрониче-ской перегрузки левого предсердия (ЛП) и его ремо-делирования. Пациенты с пароксизмальной (ПкФП) или персистирующей (ПрФП) формами ФП имеют сниженные показатели продольной деформации левого предсердия (ПДЛП) и фибро-тические изменения ЛП [5].

По другим данным исходные показатели жест-кости ЛП (ЖЛП) и ПДЛП не связаны с повторными эпизодами ФП у пациентов с ПрФП [6]. Учитывая, что до 90% эпизодов ПкФП могут быть бессим-птомными судить об истинной распространенности ФП сложно [7]. ФП ухудшает течение СН, и повы-шает риск тромбоэмболий, изучение факторов риска развития ФП, ее частоты у пациентов с СНСФВ является актуальным, учитывая, что количество исследований ограничено, и они прово-дились у пациентов либо с наличием ФП, либо с анамнезом ФП до начала исследования [8, 9].

В представленное исследование включены пациенты с СНСФВ с синусовым ритмом без доку-ментированной ФП в анамнезе, а также пациенты с СНСФВ и хотя бы одним эпизодом ПкФП или ПрФП. Изучали частоту возникновения ФП у паци-ентов с СНСФВ, а также эхокардиографические (ЭхоКГ) параметры камер сердца для выявления предикторов развития ФП у пациентов с СНСФВ.

Материал и методы

Исследовали 182 пациентов (105 женщин) с метабо-лическим синдромом и СНСФВ II-III функционального класса (NYHA) в возрасте 63 ± 12 лет с синусовым ритмом без анамнеза ФП, а также с пароксизмальной формой ФП или персистирующей формой ФП (ПкФП или ПрФП) в анамнезе. Метаболический синдром был диагностиро-ван по NCEP-ATP III 2001 (National Cholesterol Education Program — Adult Treatment Panel III) [10]. При наличии артериальной гипертензии или сахарного диабета паци-енты получали лечение, по крайней мере, 1 год до вклю-чения в исследование. Исследуемые были разделены на 3

группы по отсутствию ФП в анамнезе или наличию хо-тя бы одного случая ПкФП или ПрФП. Все пациенты получали мочегонные и ингибиторы ангиотензин-прев-ращающего фермента; дигидропиридиновые антаго-нисты Ca^{2+} длительного действия — при недостаточном снижении артериального давления (АД). β -адрено-блокаторы получали большинство пациентов. Трое паци-ентов с ПрФП принимали амиодарон в поддерживающей дозе 200 мг/сут. Остальные пациенты до включения в ис-следование не получали антиаритмических препаратов, за исключением β -адреноблокаторов, по-видимому, из-за редких эпизодов ФП. Исходные данные пациентов при-ведены в таблице 1.

Пациентам проводили 48-часовое электрокардио-графическое (ЭКГ) мониторирование через каждые 3 мес. аппаратом Edan SE-2003 для выявления асимптоматиче-ских эпизодов ФП.

Эхокардиографию (ЭхоКГ) выполняли на аппарате GE Vivid 7 Dimension. ФВ левого желудочка (ЛЖ) измеря-лась в 3-мерном режиме по программе TomTec. Макси-мальный объем ЛП (ОЛПмакс) в конце систолы желудоч-ков определяли 2-плановым методом дисков с последую-щим расчетом индекса ОЛПмакс (ИОЛПмакс). Масса ЛЖ рассчитывалась по методу площадь-длина с вычисле-нием его индекса (ИМЛЖ). Скорости раннего (Е) и пред-сердного (А) транзитных и транстрикуспидальных потоков, время спада скорости Е измерялись в апи-кальных позициях. Скорости движения митрального и трику-спидального колец в диастолу (e') измерялись усреднени-ем скоростей движения их латеральной и медиальной час-тей в раннюю диастолу. Соотношение скорости раннего потока и скорости движения колец (E/e') измерялось для оценки давления наполнения ЛЖ и правого желудочка (ПЖ).

Продольная деформация ЛЖ (ПДЛЖ) измерялась в режиме автоматизированной функции изображения после сохранения стандартных апиальных срезов с вы-числением ПДЛЖ программой EchoPack. Посегментная и общая 17-сегментная ПДЛЖ определялась автоматиче-ски, с последующим посегментным вычислением индек-са постсистолического укорочения ЛЖ (ИПСУ), характе-ризующего наличие и степень постсистолического укро-чения отдельных сегментов. Для вычисления общего по-казателя ИПСУ данные значения ИПСУ всех сегментов были суммированы и разделены на 17.

ПДЛП и скорости ПДЛП (СПДЛП) определялись в 4-камерной и 2-камерной апиальных позициях (рисун-ки 1-3). В режиме продольной деформации (ПД) измеря-лась максимальная ПДЛП. В режиме скорости ПД опре-делялись СПДЛП в систолу (Сс), раннюю диастолу (Се) и позднюю диастолу (Са). Метки были установлены между средней и нижней частью межпредсердной перего-родки, боковой стенки ЛП, передней и задней стенок ЛП, боковой стенки ПП. На каждой стенке измерялись два смежных сегмента с получением кривых ПДЛП и СПД-ЛП. Значения показателей 8 сегментов были усреднены.

Таблица 1

Исходные данные групп пациентов с СНСФВ (ФВ $\geq$ 50%)

	Отсутствие ФП в анамнезе	ПкФП в анамнезе	ПрФП в анамнезе	p
Количество пациентов (n)	118*	28	36	<0,05
Женщины (n/%)	68*/57	17/60	20/55	<0,05/нд
АГ (%)	65	67	70	нд
СД (%)	23	22	25	нд
ИМТ (кг/м ²)	34 $\pm$ 7	35 $\pm$ 7	37 $\pm$ 8	нд
САД (мм рт.ст.)	138 $\pm$ 12	140 $\pm$ 11	142 $\pm$ 12	нд
ДАД (мм рт.ст.)	88 $\pm$ 5	90 $\pm$ 6	89 $\pm$ 5	нд
Глюкоза в крови (моль/л)	5,3 $\pm$ 1,3	5,5 $\pm$ 1,4	5,4 $\pm$ 1,4	нд
β -адреноблокаторы (%)	94	100	100	нд

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, СД — сахарный диабет, САД — систолическое артериальное давление, нд — недостоверно, * — достоверное различие между группой с отсутствием ФП в анамнезе, по сравнению с остальными группами.

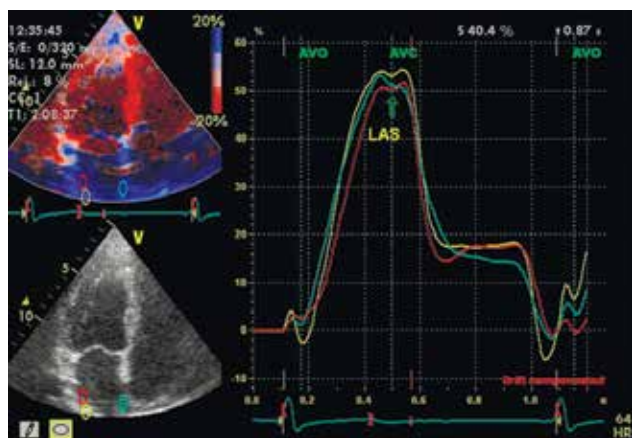


Рис. 1 Определение ПДЛП.

Примечание: LAS — ПДЛП, AVO — открытие аортального клапана, AVC — закрытие аортального клапана, LASmx — пик ПДЛП.

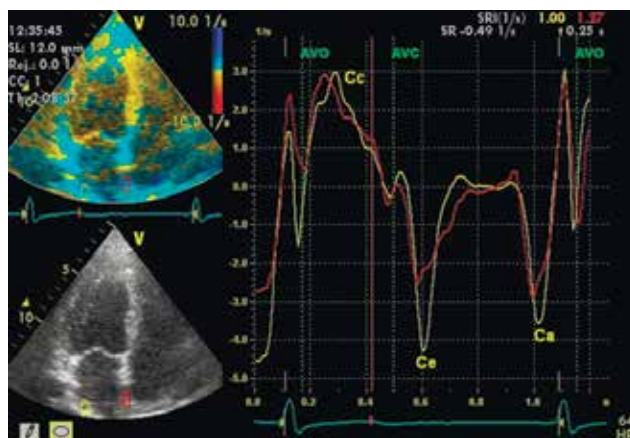


Рис. 2 Определение СПДЛП.

Примечание: Cc — пик СПДЛП в резервуарную фазу, Ce — СПДЛП в раннюю диастолу, Ca — СПДЛП в фазу сокращения ЛП. AVO — открытие аортального клапана, AVC — закрытие аортального клапана.

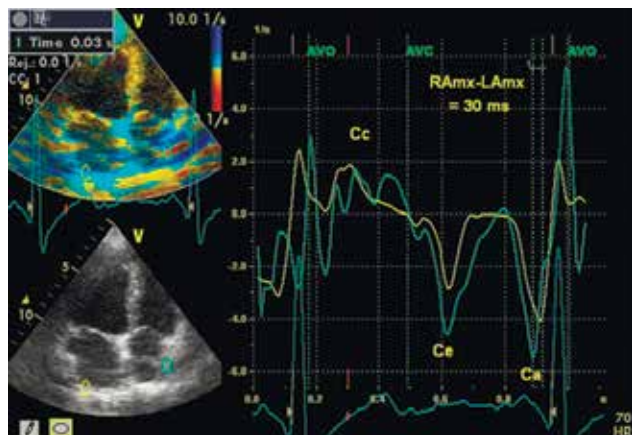


Рис. 3 Определение ММА.

Примечание: RAmx — пик скорости деформации ПП в позднюю диастолу (Ca ПП), LAmx — пик скорости деформации ЛП в позднюю диастолу (Ca ЛП). Межпредсердная асинхрония между Ca ПП и Ca ЛП = 30 мс.

Угол измерения не превышал 30° (рисунки 1, 2). Также определялось наличие межпредсердной механической асинхронии (ММА) между боковыми стенками обоих предсердий по времени смещения тканевой скорости ПД средних сегментов в позднюю диастолу (рисунок 3). Из-

Таблица 2

Определение давления в ПП

Диаметр НПВ	Коллапс НПВ	Давление в ПП
<17 мм	50%	5
>17 мм	>50%	10
	<50%	15
	Отсутствие	20

Примечание: НПВ — нижняя полая вена, ПП — правое предсердие.

Таблица 3

Диагностика ДД по нагрузочному диастолическому ЭхоКГ тесту

	Отсутствие ДД	СНСФВ (ДД + симптомы)
E	Увеличение	Увеличение
e'	Увеличение	Слабое увеличение, без изменений, снижение
E/e'	<10	$\geq$ 13
Время спада E (мсек)	Снижение <50	Снижение >50
СДЛА (мм рт.ст.)	<35	>35

мерение индекса жесткости ЛП (ИЖЛП) проводилось как E/e' / ПДЛП [11].

Систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) измерялось путем определения максимального градиента давления на трикуспидальном клапане по трикуспидальной регургитации с прибавлением значения давления в ПП (таблица 2) [12].

Диастолический нагрузочный тредмил ЭхоКГ тест выполняли для выявления диастолической дисфункции (ДД) и диагностики СНСФВ. Тест проводили до повышения частоты сердечных сокращений 120 уд./мин или появления одышки (таблица 3).

Пациентов наблюдали в течение 3 лет для определения частоты возникновения ФП. Все пациенты ежегодно выполняли диастолический стресс тест для определения ФК по NYHA, а также ЭхоКГ с оценкой значений всех исследуемых параметров.

Статистический анализ проведен по программному пакету SPSS 16.0. Значения показателей даны как $m \pm SD$ и сравнены по тесту Стьюдента и Ман-Уитни U-тесту. Корреляционный анализ Пирсона выполнен для оценки линейных зависимостей. Бинарный регрессионный анализ был использован для выявления независимых предикторов ФП при СНСФВ. Межисследовательские отклонения оценены по коэффициенту отклонения 10 исследуемых лиц.

Результаты

Пациенты с ПкФП и ПрФП имели большие показатели E/e' при нагрузочной пробе, ИОЛП-макс, ЖЛП, $E/e'_{ПЖ}$, а также меньшую ПДЛЖ, и сниженные показатели ПДЛП и СПДЛП. Эти различия были более выражены у пациентов с ПрФП (таблица 4).

ЭхоКГ показатели на каждом году исследования сохранили свое различие между группами. По данным диастолического стресс-теста у всех пациентов функциональный класс СН (NYHA) оставался неизменным.

За 3 года наблюдения были зарегистрированы эпизоды ПкФП и ПрФП у 49 (41,5%) пациентов группы с отсутствием ФП в анамнезе, а также у 12 (42%) и у 16 (44%) пациентов групп ПкФП и ПрФП, соответственно (таблица 5). Частота известных случаев ФП определялась по данным ЭКГ мониторингирования, а также по опросу пациентов и их медицинской документации. Из 77 случаев ФП 41 (53%) был диагностирован ЭКГ мониторингированием. После случаев ПрФП пациентам назначали кордарон 600 мг/сут. с переходом через 1 нед. на 400 мг/сут. в течение 1 мес. с последующим приемом 200 мг/сут. При этом доза β -адреноблокатора снижалась наполовину. 15 (37,5%) пациентов с ПрФП не торелировали комбинацию, и β -адреноблокатор был отменен у 6 пациентов или сокращен до 0,125 от максимальной дозы у остальных 9 пациентов.

Сравнительный анализ исходных данных пациентов группы отсутствия ФП в анамнезе показал, что у пациентов этой группы с манифестацией ПкФП и ПрФП в течение 3 лет исходные показате-

Таблица 4

Исходные ЭхоКГ показатели
в группах пациентов с СНСФВ

Параметры	Отсутствие ФП	ПкФП	ПрФП
ИМЛЖ (г/м ²)	119,4 $\pm$ 17,8	121,1 $\pm$ 18,3	122,3 $\pm$ 18,7
ПДЛЖ (%)	-12,4 $\pm$ 2,1	-11,2 $\pm$ 1,8	-7,2 $\pm$ 1,2*§
$E/e'_{н}$	13,8 $\pm$ 1,3	17,3 $\pm$ 3,2*	19,8 $\pm$ 3,4*§
$E/e'_{п}$	9,7 $\pm$ 1,4	10,2 $\pm$ 2,3	10,4 $\pm$ 2,5
ИПСУ (%)	30,2 $\pm$ 5,3	38,1 $\pm$ 9,8*	46,2 $\pm$ 10,4*§
ПДЛП (%)	11,3 $\pm$ 2,4	8,2 $\pm$ 2,1*	6,3 $\pm$ 1,2*§
Сс	1,1 $\pm$ 0,3	0,7 $\pm$ 0,1*	0,4 $\pm$ 0,1*§
Се	0,7 $\pm$ 0,2	0,6 $\pm$ 0,1	0,3 $\pm$ 0,1*§
Са	1,1 $\pm$ 0,3	0,6 $\pm$ 0,2*	0,3 $\pm$ 0,1*§
ИЖЛП	0,8 $\pm$ 0,3	1,2 $\pm$ 0,5*	1,6 $\pm$ 0,1*§
ММА (мсек)	29,4 $\pm$ 4,9	37,3 $\pm$ 9,1*	47,5 $\pm$ 10,2*§
$E/e'_{ПЖ}$	4,2 $\pm$ 1,6	6,4 $\pm$ 2,3*	7,8 $\pm$ 2,9*§
ИОЛПмакс (мл/м ²)	34 $\pm$ 5	40 $\pm$ 7*	48 $\pm$ 9*§
СДЛАп (мм рт.ст.)	32 $\pm$ 7	34 $\pm$ 8	33 $\pm$ 8
СДЛАН (мм рт.ст.)	42 $\pm$ 7	55 $\pm$ 11*	57 $\pm$ 13*

Примечание: $E/e'_{н}$ — после физической нагрузки, $E/e'_{п}$ — в покое, СДЛАп — в покое, СДЛАН — при физической нагрузке, * — $p < 0,05$ ПкФП и ПрФП vs группы отсутствия ФП в анамнезе, § — $p < 0,05$ ПкФП vs ПрФП.

Таблица 5

Новые случаи ПкФП и ПрФП

Отсутствие ФП в анамнезе		ПкФП		ПрФП	
ПкФП (n)	ПрФП (n)	ПкФП (n)	ПрФП (n)	ПкФП (n)	ПрФП (n)
27	22	7	5	3	13

Примечание: n — число пациентов.

Таблица 6

Сравнительный анализ исходных данных
пациентов группы отсутствия ФП в анамнезе

Параметры	Отсутствие ФП	ПкФП	ПрФП
ИМЛЖ (г/м ²)	110,2 $\pm$ 10,2	121,3 $\pm$ 13,4*	130,4 $\pm$ 16,7§
ПДЛЖ (%)	-14,3 $\pm$ 2,0	-12,1 $\pm$ 1,7	-8,3 $\pm$ 1,0§
$E/e'_{н}$	13,4 $\pm$ 1,2	13,3 $\pm$ 1,1	13,6 $\pm$ 1,2
$E/e'_{п}$	9,3 $\pm$ 1,1	9,6 $\pm$ 1,4	9,8 $\pm$ 1,7
ИПСУ (%)	27,8 $\pm$ 4,9	32,3 $\pm$ 7,7*	38,4 $\pm$ 9,8*§
ПДЛП (%)	14,5 $\pm$ 3,9	9,3 $\pm$ 2,3*	6,4 $\pm$ 1,7*§
Сс	1,3 $\pm$ 0,7	0,9 $\pm$ 0,4*	0,5 $\pm$ 0,2*§
Се	1,1 $\pm$ 0,5	0,7 $\pm$ 0,3*	0,4 $\pm$ 0,1*§
Са	1,3 $\pm$ 0,6	0,8 $\pm$ 0,3*	0,4 $\pm$ 0,1*§
ИЖЛП	0,7 $\pm$ 0,2	1,1 $\pm$ 0,4*	1,5 $\pm$ 0,5*§
ММА (мсек)	24,6 $\pm$ 3,7	35,7 $\pm$ 8,6*	40,3 $\pm$ 9,3*§
$E/e'_{ПЖ}$	3,7 $\pm$ 1,2	5,9 $\pm$ 2,1*	7,0 $\pm$ 3,6*§
ИОЛПмакс (мл/м ²)	32 $\pm$ 4	41 $\pm$ 7*	49 $\pm$ 8*§
СДЛАп (мм рт.ст.)	30 $\pm$ 5	32 $\pm$ 6	34 $\pm$ 8
СДЛАН (мм рт.ст.)	39 $\pm$ 8	44 $\pm$ 12*	47 $\pm$ 15*

Примечание: $E/e'_{н}$ — E/e' после физической нагрузки, $E/e'_{п}$ — E/e' в покое, СДЛАп — СДЛА в покое, СДЛАН — СДЛА после физической нагрузки, * — $p < 0,05$ ПкФП и ПрФП vs группы отсутствия ФП в анамнезе, § — $p < 0,05$ ПкФП vs ПрФП.

Таблица 7

Корреляционный анализ показателей пациентов СНСФВ с эпизодами ПкФП и ПрФП

	ДЛП	Сс	Се	Са	ИЖЛП	ММА
Коэффициент Пирсона	R	г	г	г	г	г
ИМЛЖ	-0,47*	-0,45*	-0,47*	-0,44*	0,49*	0,48*
ПДЛЖ	0,52*	0,54*	0,51*	0,50*	-0,57*	-0,55*
ИПСУ	-0,54*	-0,58*	-0,56*	-0,55*	0,52*	0,56*
Е/е'	-0,31	-0,28	-0,32	-0,26	0,57*	0,36
Е/е'н	-0,56*	-0,53*	-0,59	-0,52	0,61*	0,59*
ИЖЛП	-0,61*	-0,63*	-0,65*	-0,61*	—	0,71**
Е/е' ПЖ	-0,48*	-0,52*	-0,54*	-0,55*	0,65*	0,69*
ИОЛПмакс	-0,72*	-0,69*	-0,70**	-0,71**	-0,74**	-0,73**
СДЛАН	-0,55*	-0,53*	-0,52*	-0,51*	0,58*	0,60*

Примечание: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, СДЛАН — СДЛА после физической нагрузки.

Таблица 8

Бинарный регрессионный анализ показателей пациентов с СНСФВ с эпизодами ФП и без них

Параметры	Предикторы ФП				
	Wald	p	Exp(B)	95% ДИ для EXP(B)	
				<	>
ИМТ	0,274	0,632	0,857	0,392	1,821
САД*	9,432	0,009	2,112	0,742	1,313
ДАД	0,341	0,536	1,104	0,812	1,621
Глюкоза в крови	0,653	0,316	1,547	0,562	5,408
ММА**	14,314	0,000	3,125	1,352	2,415
Е/е'п	0,321	0,092	1,361	0,837	1,643
СДЛАп*	9,385	0,004	2,361	1,103	2,364
СДЛАН*	10,243	0,002	2,286	1,251	2,251
Пол (Ж)*	8,451	0,005	2,183	0,724	1,241
ИМЛЖ*	9,831	0,007	2,312	0,775	1,613
ИОЛПмакс**	14,210	0,000	2,487	1,703	2,108
Е/е'н*	13,182	0,008	2,751	0,431	1,253
Е/е'ПЖ*	12,937	0,006	2,315	0,257	0,936
ПДЛЖ*	10,217	0,008	2,341	0,463	0,896
ДЛП**	17,654	0,000	3,361	0,795	1,243
Сс**	17,175	0,000	2,103	0,759	1,412
Се**	18,304	0,000	2,312	0,832	1,743
Са*	14,351	0,003	2,371	0,967	1,725
ИЖЛП**	21,513	0,000	2,581	0,817	1,841

Примечание: * — $p < 0,01$, ** — $p < 0,001$, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, САД — систолическое артериальное давление, ДЛП — дислипидемия, СДЛАп — СДЛА в покое, СДЛАН — СДЛА после физической нагрузки.

тели ПД и СПД ЛЖ и ЛП достоверно отличались от таковых у пациентов без эпизодов ФП (таблица 6).

Показатели ДЛП и СДЛП достоверно коррелировали с ИМЛЖ, Е/е', Е/е'н, ПДЛЖ, ИПСУ, ИЖЛП, Е/е' ПЖ, ИОЛПмакс и СДЛАН (таблица 7).

Независимые предикторы возникновения ФП определены регрессионным анализом (таблица 8).

По данным регрессионного анализа женщины, а также пациенты с более высокими показателями

систолического АД, ИМЛЖ, СДЛА в покое и после физической нагрузки и низкими значениями ПДЛЖ были более склонны к развитию ФП. Параметры ДЛП и СДЛП являлись наиболее независимыми предикторами ФП у пациентов с СНСФВ.

Обсуждение

ФП часто сопровождает СНСФВ, осложняя ее течение. До сих пор нет ответа на вопрос, является ли ФП первичной причиной или сопутствующей аритмией, или следствием СН. Однако сократительная функция предсердий приобретает особую важность при СНСФВ в обеспечении диастолы желудочков в условиях сниженной их релаксации, и хроническая перегрузка предсердий вследствие повышения постнагрузки приводит к их дилатации с повышением вероятности возникновения ФП. В представленном исследовании из 118 пациентов с СНСФВ без эпизодов ФП в анамнезе у 49 (41,5%) были зарегистрированы случаи ПкФП и ПрФП. Согласно результатам исследования [13] ФП встречалась у 2/3 обследованных с СНСФВ, а первые эпизоды ФП были зарегистрированы у 32% пациентов.

Возможно, большая частота первых эпизодов ФП в настоящем исследовании объясняется сложностью диагностирования ПкФП, которое у 90% пациентов протекает бессимптомно [7], а выполненное ЭКГ мониторирование позволило чаще диагностировать бессимптомную ПкФП. Несмотря на сохранную ФВ, систолическая функция ЛЖ была снижена, что отражалось показателями ПДЛЖ, которая была достоверно ниже у пациентов с эпизодами ПрФП без различий между группами пациентов без ФП в анамнезе и с эпизодами ПкФП. При СНСФВ снижается продольное сокращение миокардиальных волокон, тогда как циркулярная сократимость не нарушается, обеспечивая нормальные показатели ФВ [14]. Пациенты с ПрФП имели достоверно высокие значения ИПСУ, ИЖЛП, ИОЛПмакс, Е/е' ПЖ и низ-

кие значения ДЛП и показателей СПДЛП. Было выявлено, что фиброз стенок ЛП, измеренный по магнитно-резонансной томографии, коррелирует с ДЛП и СДЛП и повышает вероятность возникновения ФП [15], однако не участвовали пациенты с СНСФВ.

В представленном исследовании E/e' в покое не коррелировало с измеренными показателями ЛП, в отличие от E/e' после нагрузки, что указывает на большую информативность E/e' после нагрузки и целесообразность проведения ЭхоКГ нагрузочной диастолической пробы. В данном исследовании общее количество пациентов с хотя бы одним новым эпизодом ПкФП или ПрФП за 3 года наблюдения составило 77 (43%). Показатели ПДЛП, СПДЛП, а также ИЖЛП и ИОЛПмакс являлись наиболее

сильными предикторами возникновения ФП. Периодическое ЭКГ мониторингирование позволило выявить значительное количество эпизодов асимптоматической ФП.

Заключение

ФП часто развивается при СНСФВ и, возможно, чаще, чем регистрируется в исследованиях, за счет бессимптомных случаев ПкФП. Пациенты с СНСФВ и эпизодами ФП имеют более выраженное нарушение диастолической и продольной систолической функции ЛЖ, больший объем и большую ЖЛП, более высокое СДЛА, а также сниженные показатели ПДЛП. Повышенная жесткость, показатели ПД и ОЛП, как и ММА являются сильными независимыми предикторами ФП при СНСФВ.

Литература

1. Owan T, Redfield M. Epidemiology of diastolic heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 2005; 47: 320-32.
2. Owan T, Hodge D, Herges R, et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2006; 355: 251-9.
3. Halperin J. Atrial Fibrillation and Stroke: New Ideas, Persisting Dilemmas. *Stroke* 1988; 19: 937-41.
4. Lam C, Donal E, Kraigher-Krainer E, Vasan R. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Failure* 2011; 13: 18-28.
5. Di Salvo G, Caso P, Lo Piccolo R, et al. Atrial myocardial deformation properties predict maintenance of sinus rhythm after external cardioversion of recent-onset lone atrial fibrillation: a color Doppler myocardial imaging and transthoracic and transesophageal echocardiographic study. *Circulation* 2005; 112: 387-95.
6. Page R, Wilkinson W, Clair W, et al. Asymptomatic arrhythmias in patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal supraventricular tachycardia. *Circulation* 1994; 89: 224-7.
7. Shaikh A, Khan U, Aurigemma G, et al. Speckle echocardiographic left atrial strain and stiffness index as predictors of maintenance of sinus rhythm after cardioversion for atrial fibrillation: a prospective study. *Cardiovascular Ultrasound* 2012; 10: 48.
8. Israel C. Long-Term Risk of Recurrent Atrial Fibrillation as Documented by an Implantable Monitoring Device: Implications for Optimal Patient Care. *JACC* 2004; 43: 47-52.
9. Ahmed A, Thornton P, Perry G, et al. Impact of atrial fibrillation on mortality and readmission in older adults hospitalized with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 421-6.
10. Executive Summary of The 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). *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
11. Machino-Ohtsuka T, Seo Y, Tada H, et al. Left atrial stiffness relates to left ventricular diastolic dysfunction and recurrence after pulmonary vein isolation for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011; 22(9): 999-1006.
12. Moreno F, Hagan A, Holmen J, et al. Evaluation of size and dynamics of the inferior vena cava as an index of right-sided cardiac function. *Am J Cardiol* 1984; 53: 579-85.
13. Zakeri R, Chamberlain A, Roger V, Redfield M. Temporal Relationship and Prognostic Significance of Atrial Fibrillation in Heart Failure Patients with Preserved Ejection Fraction: A Community-Based Study. *Circulation* 2013; 128(10): 1085-93.
14. Curtis J, Sokol S, Wang Y, et al. The association of left ventricular ejection fraction, mortality, and cause of death in stable outpatients with heart failure. *JACC* 2003; 42(4): 736-42.
15. Kuppahally S, Akoum N, Burgon N, et al. Left Atrial Strain and Strain Rate in Patients With Paroxysmal and Persistent Atrial Fibrillation Relationship to Left Atrial Structural Remodeling Detected by Delayed-Enhancement MRI. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010; 3: 231-9.

Поражение почек у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и стеатозом печени

Драпкина О.М.¹, Зятенкова Е.В.²

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

В настоящее время в практике врача-интерниста не производится измерение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) при отсутствии факторов риска развития хронической болезни почек (ХБП). Однако данные последних исследований показывают, что пациентам с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) необходимо оценить СКФ даже в отсутствие классических факторов риска развития ХБП. Раннее выявление поражения почек у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и НАЖБП позволит отобрать больных для дальнейшего обследования и выбора терапии, учитывая сопутствующую патологию.

Цель. Оценить функциональное состояние почек у пациентов с ХСН и стеатозом печени.

Материал и методы. В исследование включены 77 больных с ХСН. У всех пациентов диагноз ХСН подтверждался качественным измерением N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида. Оценивались тяжесть клинических проявлений ХСН, функциональный статус пациента. Всем больным проводились клинические и биохимические анализы крови, электрокардиография, ультразвуковое исследование печени. Оценивались размеры камер сердца, толщина стенок миокарда по данным эхокардиографии. Всем больным рассчитывали СКФ по CKD-EPI и определение стадии ХБП, расчет Fatty Liver Index (FLI), NAFLD Fibrosis Score (NFS).

Результаты. Более половины (66%) пациентов с ХСН имели С2 стадию ХБП, 6% пациентов — С1, 12% — С3а, 9% — С3б, 4% — С4. Пациенты с С5 в исследовании отсутствовали. Среднее значение СКФ $65,4 \pm 14,4$ мл/мин/1,73 м². При статистическом анализе выяв-

лено, что по мере увеличения функционального класса по ШОКС ХСН возрастает стадия ХБП ($p=0,0027$). Чем выше уровень глюкозы, тем большая стадия ХБП ($p=0,0022$). Выявлено, что по мере увеличения стадии ХБП у пациентов отмечается увеличение размеров правого предсердия ($p=0,044$). Чем тяжелее поражение почек у пациентов с ХСН, тем выше уровень маркера фиброза PIIINP миокарда ($p=0,047$). Согласно FLI у 40% пациентов высокая вероятность наличия стеатоза печени, у 34% пациентов данные о наличии стеатоза печени отсутствовали, 26% пациентов имели промежуточное значение. Согласно NFS 26% пациентов имели высокую вероятность наличия фиброза печени, 9% пациентов — не имели, 65% пациентов находилось в “серой зоне”. При анализе взаимосвязей выявлено, что по мере увеличения значения NFS уменьшается значение СКФ, возрастает стадия ХБП ($p=0,049$).

Заключение. Пациенты с НАЖБП и ХСН нуждаются в оценке СКФ. Раннее выявление поражения почек у пациентов с ХСН и НАЖБП позволит отобрать больных для дальнейшего обследования и подбора терапии, учитывая сопутствующую патологию.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, N-терминальный пропептид коллагена III типа, Fatty Liver Index, NAFLD Fibrosis Score.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2016; 15(1): 26–30
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-1-26-30>

Поступила 12/10-2015

Принята к публикации 19/11-2015

The involvement of kidneys in chronic heart failure patients with liver steatosis

Drapkina O. M.¹, Ziatenkov E. V.²

¹National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health. Moscow; ²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health. Moscow, Russia

Recently, the internist-practitioner does not routinely assess glomerular filtration rate (GFR) in there no risk factors for chronic kidney disease (CKD). However, recent data shows that in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) it is necessary to assess GFR even without any classic risk factors for CKD. Early awareness of kidney damage in chronic heart failure patients (CHF) and NAFLD might help to select those requiring further investigation and treatment, taking into account comorbidity.

Aim. To assess functional condition of kidneys in CHF patients with liver steatosis.

Material and methods. Totally, 77 CHF patients included. All patients had confirmed CHF diagnosis by N-terminal Brain pro-natriuretic peptide assay. The severity of clinical condition in CHF was assessed, functional status of patient. All patients underwent clinical and biochemical blood

sampling, electrocardiography, ultrasound liver imaging. The heart chambers sizes were assessed, walls thickness by echocardiography. All patients had the GFR by CKD-EPI calculated, as the Fatty Liver Index (FLI), NAFLD Fibrosis Score (NFS).

Results. More than a half (66%) of patients with CHF had C2 stage of CKD, 6% — C1, 12% — C3a, 9% — C3b, 4% — C4 stage of CKD. Patients with C5 were absent. Mean GFR was $65,4 \pm 14,4$ ml/min/1,73 m². In statistical analysis it was revealed that while there is an increase of SCAHF points, there is parallel increase of CKD stage ($p=0,0027$). Higher glucose level, higher the stage of CKD ($p=0,0022$). It was found, that while there is and increase of CKD, right atrium size also increases ($p=0,044$). With more severe renal damage in CHF, higher the level of PIIINP myocardium fibrosis marker ($p=0,047$). According to FLI, in 40% of patients there is high

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: ezyatenkova@gmail.com

[Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, зам. директора по научной и лечебной работе, Зятенкова Е. В. — врач-кардиолог отделения кардиологии клиники пропаганды внутренних болезней им. В. Х. Василенко].

chance for liver steatosis, in 34% of patients the data on steatosis was absent, in 26% was intermediate. According to NFS, 26% patients had high probability of liver fibrosis, 9% — did not have, 65% were in a "grey zone". In analysis of relations there was found that while increasing NFS, GFR does decrease, and CKD stage increases ($p=0,049$).

Conclusion. Patients with NAFLD and CHF do need GFR assessment. Early finding of renal involvement in CHF with NAFLD would help to select

patients for further investigation and therapy prescription, taking into account comorbidity.

Key words: chronic heart failure, chronic kidney disease, N-terminal propetide of collagen III type, Fatty Liver Index, NAFLD Fibrosis Score.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2016; 15(1): 26–30

<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-1-26-30>

ИМТ — индекс массы тела, ИР — инсулинорезистентность, ЛЖ — левый желудочек, МС — метаболический синдром, НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени, РААС — ренин-ангиотен-альдостероновая система, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, УЗИ — ультразвуковое исследование, ФК — функциональный класс, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ШОКС — шкала оценки клинического состояния, CKD-EPI — Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, FLI — Fatty Liver Index, NFS — NAFLD fibrosis score, PIIINP — N-терминальный пропептид проколлагена III типа.

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одной из актуальных медико-социальных проблем современной медицины. Это обусловлено ее широкой распространенностью, постоянным ростом заболеваемости и неблагоприятным прогнозом. Хроническая болезнь почек (ХБП) — одно из состояний, усугубляющих тяжесть ХСН. Снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) является важнейшим предиктором неблагоприятного прогноза у больных с ХСН, даже более значимым, чем тяжесть ХСН и фракция выброса левого желудочка [1].

Основными причинами, приводящими к развитию ХБП, служат сахарный диабет, артериальная гипертензия и атеросклеротическое поражение сосудов. Те же самые причины приводят к развитию ХСН. Ожирение, нарушения углеводного и липидного обменов в рамках метаболического синдрома (МС) ускоряют развитие и прогрессирование ХБП и ХСН.

В последние годы еще одним признанным компонентом МС является неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП). НАЖБП охватывает спектр состояний от стеатоза до цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы.

НАЖБП оказывает влияние на прогноз не только ССЗ, но и ХБП. В исследовании [2] в 2010г продемонстрирована связь между доказанной гистологически НАЖБП и ХБП независимо от традиционных факторов риска, инсулинорезистентности (ИР) и компонентов МС. В другом исследовании [3] ($n=1361$) было показано, что пациенты с НАЖБП согласно ультразвуковому исследованию (УЗИ) имели значительно более высокую распространенность микроальбуминурии, чем пациенты без НАЖБП. Похожие результаты были получены в ряде других работ [4]. Эти данные позволили поднять вопрос о том, что НАЖБП может быть новым и дополнительным фактором риска для развития и прогрессирования ХБП.

Механизм, посредством которого НАЖБП повышает риск развития и прогрессирования ХБП,

остается не ясным. Печень является главным органом образования различных классических биомаркеров воспаления, провоспалительных цитокинов и эндотелиальной дисфункции. ИР и МС повышают секрецию этих белков. Эксперименты на животных показывают, что дисбаланс цитокинов также участвует в патогенезе ХБП [4]. Таким образом, синтез различных промоторов воспаления, таких как фактор некроза опухоли α , трансформирующий фактора роста β , активные формы кислорода, ингибитор активатора плазминогена-1, С-реактивный белок и интерлейкин-6, может быть связующим звеном между НАЖБП и ХБП. Также НАЖБП усугубляет уже имеющуюся печеночную и системную ИР, которая способствует атерогенной дислипидемии, что играет важную роль в развитии и прогрессировании ХБП (рисунок 1).

Еще одной причиной ХБП при НАЖБП может быть снижение уровня адипонектина, обладающего противовоспалительными, антиатерогенными свойствами, этот белок уменьшает ИР. Это наблюдение подтверждено в литературе в 2010г [6]. Свободные жирные кислоты, ИР при НАЖБП приводят к повышению уровня фетуин-А, что в свою очередь подавляет транскрипцию адипонектина. Недостаток адипонектина сопровождается снижением активности аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы, что приводит к повреждению гепатоцитов и подоцитов, к запуску воспалительных и профибротических каскадов, приводящих к фиброзу печени и почек.

Нельзя забывать о ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (РААС), играющей важную роль в развитии системного фиброза. Активация РААС, происходящая при ССЗ, влечет за собой не только кардиологические осложнения и изменения, но также оказывает воздействие на печень и почки.

Согласно рекомендациям “золотым стандартом” ХБП служит определение СКФ, рассчитанной по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), в которой учитываются раса, пол, возраст, креатинин сыворотки крови [1].

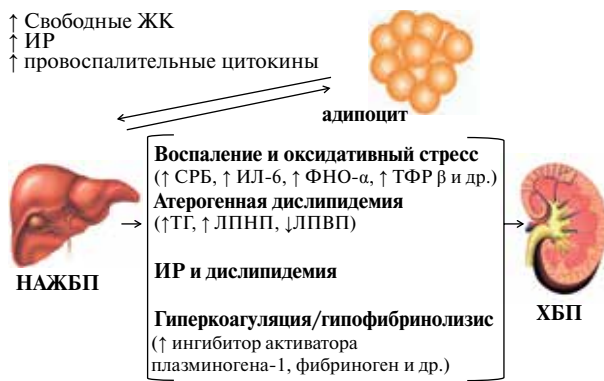


Рис. 1 Потенциальные механизмы развития и прогрессирования ХБП при НАЖБП [с изменениями из "Risk of chronic kidney disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease: Is there a link?" [5].

Примечание: ЖК — жирные кислоты, ИР — инсулинорезистентность, СРБ — С-реактивный белок, ИЛ-6 — интерлейкин 6, ФНО α — фактор некроза опухоли α, ТФР β — трансформирующий фактора роста β, НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени, ХБП — хроническая болезнь почек.

Наилучшим диагностическим методом подтверждения НАЖБП считается биопсия печени. Риск осложнений и стоимость исследования ограничивают применение биопсии в широкой практике. Согласно рекомендациям Американской коллегии гастроэнтерологов, Американской ассоциации по изучению заболеваний печени, Американской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике НАЖБП УЗИ, компьютерная и магнитно-резонансная томографии не являются полностью достоверными методами диагностики НАЖБП. Поэтому сегодня ведется активный поиск неинвазивных методов диагностики НАЖБП и оценки степени стеатоза, фиброза печени.

В вышеуказанных рекомендациях предлагается использовать NAFLD fibrosis score (NFS) — индекс фиброза печени для выявления группы пациентов высокого риска по трансформации НАЖБП в фиброз и/или цирроз. Наличие МС и вычисление NFS могут быть решающими факторами для формирования группы пациентов высокого риска по трансформации НАЖБП в стеатогепатит и прогрессирующий фиброз печени. Он рассчитывается по формуле [7]:

$$-1,675 + 0,037 \cdot B + 0,094 \cdot \text{ИМТ} + \text{АСТ} / \text{АЛТ} - 0,013 \cdot \text{ТР} - 0,66 \cdot A,$$

где В — возраст, годы; ИМТ — индекс массы тела кг/м²; АСТ — аспартатаминотрансфераза, ед/л; АЛТ — аланинаминотрансфераза, ед/л; ТР — тромбоциты, 10⁹/л; А — альбумин, г/дл.

Ценность применения NFS показана в мета-анализе 13 исследований (n=3064). Значение индекса <1,455 при 90% чувствительности и 60% специфичности, свидетельствует об отсутствии значительного фиброза, при значении индекса >0,676

при 67% чувствительности и 97% специфичности, вероятность фиброза печени очень высока [7].

Еще одним суррогатным маркером НАЖБП служит Fatty Liver Index (FLI) — индекс стеатоза печени для выявления стеатоза печени. Ценность данного теста была показана в исследовании RISC (Relationship between Insulin Sensitivity and Cardiovascular disease) Study. В исследование были включены 1307 пациентов <60 лет без сахарного диабета с высоким сердечно-сосудистым риском. Результаты исследования показали, что FLI связан с ИР, толщиной интимы-медии, с повышенным риском ишемической болезни сердца [8]. Также прогностическая ценность FLI была продемонстрирована в еще двух больших исследованиях. В 9-летнем наблюдении за 3811 пациентами, было выявлено, что высокое значение FLI служило независимым предиктором развития сахарного диабета [9]. В 15-летнем исследовании [10] (n=2074) было показано, что высокое значение FLI ассоциируется с высоким риском смертности, как от сердечно-сосудистых причин, так и от патологии печени.

FLI рассчитывается по формуле [10]:

$$e^{0,953 \cdot \log_e(\text{ТГ}) + 0,139 \cdot \text{ИМТ} + 0,718 \cdot \log_e(\text{ГГТ}) + 0,053 \cdot \text{ОТ} - 15,745} / 1 + (e^{0,953 \cdot \log_e(\text{ТГ}) + 0,139 \cdot \text{ИМТ} + 0,718 \cdot \log_e(\text{ГГТ}) + 0,053 \cdot \text{ОТ} - 15,745}) \cdot 100,$$

где ТГ — триглицериды, ИМТ — индекс массы тела, ГГТ — гамма-глутамилтранспептидаза, ОТ — объем талии.

При значении >30 вероятность стеатоза высокая, при значении <30 — низкая.

Таким образом, наличие НАЖБП у пациентов с ССЗ, приводит не только к ухудшению прогноза ССЗ, но к развитию и прогрессированию ХБП. Имеется большое количество работ, посвященных изучению патологии почек у пациентов с ХСН или у пациентов с НАЖБП. Однако работ, где проводилась оценка функционального состояния почек у пациентов с ХСН и НАЖБП, не так много.

Все вышесказанное послужило причиной изучения состояния почек у пациентов с ХСН и НАЖБП.

Материал и методы

Обследованы 138 больных с ХСН. Согласно критериям включения, отобраны 77 пациентов.

Критерии включения: возраст >18 лет; доказанная (по данным клинической картины, объективного осмотра, эхокардиографии) ХСН, стеатоз печени по данным УЗИ печени.

Критерии исключения: вирусные гепатиты; пациенты, не употребляющие алкоголь в гепатотоксичных дозах (>40 г чистого этанола в сут. для мужчин, 20 г — для женщин); заболевания печени и почек в активной стадии; онкологические заболевания; тяжелая сопутствующая патология.

Оценивались тяжесть клинических проявлений ХСН с помощью ШОКС (Шкалы оценки клинического состояния при ХСН), функциональный статус пациента с помощью теста 6-минутной ходьбы.

Всем больным проводились клинические и биохимические анализы крови, электрокардиография.

Для трансторакальной эхокардиографии использовали аппарат Siemens Sequoia 512 с секторным датчиком 3V2Cs. По общепринятой, стандартной методике определялись размеры камер сердца: левого предсердия, правого предсердия, левого желудочка (ЛЖ), правого желудочка; толщина задней стенки ЛЖ, межжелудочковой перегородки, состояние клапанного аппарата, масса миокарда по формуле Devereaux, фракция выброса ЛЖ (в В-режиме по методу Simpson и в М-режиме по методу Teichholz) и признаки диастолической дисфункции миокарда.

УЗИ печени выполняли на аппарате Toshiba-Nemio. Оценивались контуры, размеры — длина, поперечный и сагиттальный размер печени, толщина и длина правой доли, вертикальный косой размер правой доли, толщина и высота левой доли, акустическая структура печени, наличие жировой инфильтрации печени.

Всем больным рассчитывалась СКФ по СКД-EPI, FLI и NFS.

Также всем больным измеряли маркер синтеза коллагена — N-терминальный пропептид коллагена III типа (PIIINP) методом иммуноферментного анализа.

Результаты

Все пациенты имели клинические признаки и симптомы ХСН. Из 77 больных 25 (32%) — мужчины. Средний возраст — $63,9 \pm 10,3$ лет. При оценке антропометрических данных получено, что ИМТ $29,0 \pm 5,80$ кг/м².

Среди всех больных у 8 (10%) пациентов имели признаки I стадии ХСН, 46 (60%) — II А стадии, 19 (25%) — II Б стадии и 4 (5%) пациента с III стадией ХСН.

После оценки тяжести ХСН по ШОКС, среди всех больных I функциональным классом (ФК) имели у 12 (15%), II ФК у 43 (56%), III ФК у 16 (21%), IV ФК у 6 (8%) пациентов. Средний балл по ШОКС среди всех больных составил 5 (50% ДИ 4-7).

По данным УЗИ печени 64% пациентов имели стеатоз печени.

При расчете FLI 31 (40%) пациентов имели стеатоз печени, 26 (34%) пациентов не имели стеатоза печени, 20 (26%) пациентов заняли промежуточное положение.

При расчете NAFLD Fibrosis Score 19 (26%) пациентов имели значительный фиброз печени, 7 (9%) пациентов не имели выраженный фиброз печени, 51 (65%) пациентов имели промежуточные значения.

При оценке уровня PIIINP среднее значение составило $2,8 \pm 1,5$ мкг/л.

Среднее значение СКФ $65,4 \pm 14,4$ мл/мин/1,73 м².

5 (6%) пациентов имели С 1 стадию ХБП, 52 (66%) — С 2, 10 (12%) — С 3а стадию, 7 (9%) — С 3б стадию, С 4 — 3 (4%). Пациентов с терминальной (С5) стадией ХБП не было.

Были изучены характеристики пациентов в зависимости от состояния выделительной функ-

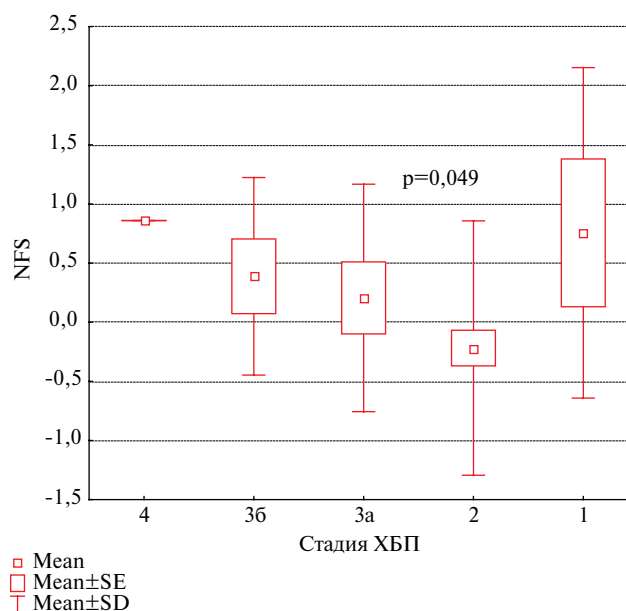


Рис. 2 Значение NFS в зависимости от стадии ХБП.

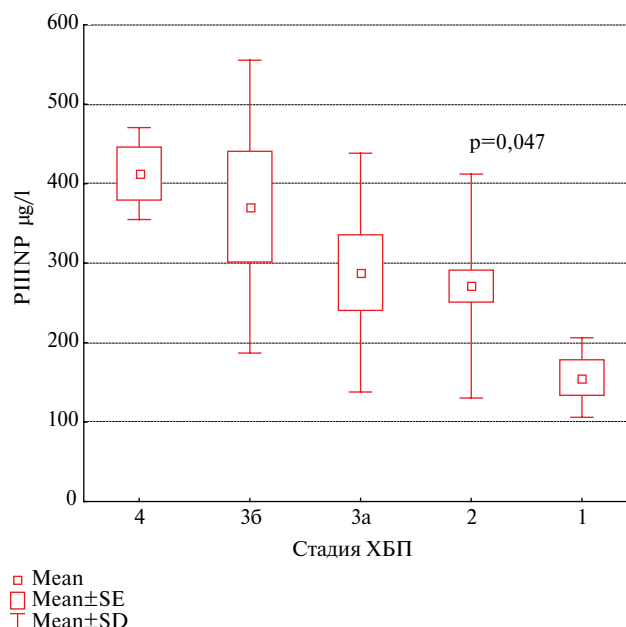


Рис. 3 Значение PIIINP в зависимости от стадии ХБП.

ции почек. Выявлено, что по мере увеличения шкалы по ШОКС и ФК ХСН возрастает стадия ХБП ($p=0,0027$). Также выявлено, что тяжесть ХБП возрастает по мере увеличения уровня глюкозы ($p=0,0022$). При анализе взаимосвязей отмечено, что по мере увеличения значения NFS уменьшается значение СКФ, возрастает стадия ХБП ($p=0,049$) (рисунок 2).

Было обнаружено, что по мере увеличения стадии ХБП у пациентов отмечается увеличение размеров правого предсердия ($p=0,044$). Также было выявлено, что чем тяжелее поражение почек у паци-

ентов с ХСН, тем выше уровень маркера фиброза PIIINP миокарда ($p=0,047$) (рисунок 3).

Обсуждение

Ухудшение СКФ является предиктором неблагоприятного прогноза ХСН. Вклад патологии почек в развитие ХСН заключается не только в формировании отека синдрома, но и прогрессировании дисфункции миокарда. Почки, увеличивая преднагрузку, способствуют дилатации ЛЖ, развитию гипертрофии и фиброзу миокарда путем активации РАСС. Наличие сопутствующей патологии в виде НАЖБП ухудшает прогноз и течение ХСН [11, 12]. НАЖБП оказывает влияние на прогноз не только ССЗ, но и ХБП. Показано, что у пациентов с НАЖБП СКФ значительно ниже, чем у пациентов без НАЖБП [13]. В исследовании [14] обнаружили, что наличие и тяжесть воспаления печени линейно коррелирует с низкой СКФ.

Заключение

В настоящем исследовании среднее значение СКФ составило $65,4 \pm 14,4$ мл/мин/1,73 м². Показано, что по мере увеличения шкалы по ШОКС и ФК ХСН возрастает стадия ХБП ($p=0,0027$).

Литература

1. Renal function and prediction of cardiovascular risk. Russian guidelines. Cardiovascular Therapy and Prevention 2008; 7(6): 41, Suppl. 3. Russian (Функциональное состояние почек и прогнозирование сердечно-сосудистого риска. Российские рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7(6): 41, Приложение 3).
2. Targher G, Bertolini L, Rodella S, et al. Relationship between kidney function and liver histology in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. Clin J Am Soc Nephrol 2010; 5(12): 2166-71.
3. Hwang ST, Cho YK, Yun JW, et al. Impact of non-alcoholic fatty liver disease on microalbuminuria in patients with prediabetes and diabetes. Internal Medicine J 2010; 40(6): 437-42.
4. Mikolasevic I, Racki S, Bubic I, et al. Chronic kidney disease and nonalcoholic Fatty liver disease proven by transient elastography. Kidney Blood Press Res 2013; 37(4-5): 305-10.
5. Targher G, Chonchol M, Zoppini G, et al. Risk of chronic kidney disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease: is there a link? J Hepatol 2011; 54(5): 1020-9.
6. Joachim Hx, Sharma K. Mechanisms linking obesity, chronic kidney disease, and fatty liver disease: the roles of fetuin-A, adiponectin, and AMPK. J Am Society of Nephrology 2010; 21(3): 406-12.
7. Angulo P, Hui J, Marchesini G, et al. The NAFLD Fibrosis Score: A Noninvasive System That Identifies Liver Fibrosis in Patients with NAFLD. Hepatology 2007; 4(45): 846-54.
8. Gastaldelli A, Kozakova M, Højlund K, et al. Fatty liver is associated with insulin resistance, risk of coronary heart disease, and early atherosclerosis in a large European population. Hepatology 2009; 49: 1537-44.
9. Balkau B, Lange C, Vol S, et al. Nineyear incident diabetes is predicted by fatty liver indices: the French D.E.S.I.R. study. BMC Gastroenterol 2010; 10: 56 doi: 10.1186/1471-230x-10-56.
10. Calori G, Lattuada G, Ragogna F, et al. Fatty liver index and mortality: the Cremona study in the 15th year of follow-up. Hepatology 2011; 54: 145-52.
11. Drapkina OM, Drapkina YS. Heart and liver fibrosis: the components of the equation. Cardiology 2014; 9: 4-8. Russian (Драпкина О. М., Драпкина Ю. С. Фиброз сердца и печени: составляющие одного уравнения. Кардиология. 2014; 9: 4-8).
12. Drapkina OM, Gegenava BB. Myocardial fibrosis in patients with diabetes. Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2013; 9(1): 58-61. Russian (Драпкина О. М., Гегенева Б. Б. Фиброз миокарда у больных с сахарным диабетом. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013; 9(1): 58-61).
13. Shen Z, Munker S, Luo F, et al. Effect of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease on Estimated Glomerular Filtration Rate Could Be Dependent on Age. PLoS One. 2015 Jun 18;10(6):e0130614. doi: 10.1371/journal.pone.0130614. eCollection 2015.
14. Machado M, Gonçalves S, Carepa F, et al. (2012) Impaired renal function in morbid obese patients with nonalcoholic fatty liver disease. Liver Int 32:241-248. doi: 10.1111/j.1478-3231.2011.02623.

По мере увеличения стадии ХБП у пациентов отмечается увеличение размеров правого предсердия ($p=0,044$). По данным УЗИ печени 64% пациентов с ХСН имели стеатоз печени. Согласно индексам стеатоза и фиброза печени 40% пациентов имели стеатоз, 26% — значительный фиброз печени. При увеличении вероятности фиброза печени (NFS) уменьшается значение СКФ, возрастает стадия ХБП ($p=0,049$).

В настоящей работе оценивался уровень PIIINP — белка, образующегося в процессе синтеза коллагена III типа. Данный маркер отражает синтез коллагена, процессы фиброза. Было показано, что чем тяжелее поражение почек у пациентов с ХСН, тем выше уровень маркера фиброза PIIINP миокарда ($p=0,047$), что свидетельствует о вкладе патологии почек в процессы фиброгенеза.

Таким образом, пациенты с НАЖБП и ХСН нуждаются в оценке СКФ. Раннее выявление поражения почек у пациентов с ХСН и НАЖБП позволит отобрать больных для дальнейшего обследования и подбора терапии, учитывая сопутствующую патологию.

Функциональная геометрия левого желудочка при дилатационной кардиомиопатии до и после ресинхронизирующей терапии

Чумарная Т. В.^{1,2}, Соловьева О. Э.^{1,2}, Алуева Ю. С.³, Михайлов С. П.³, Остерн О. В.³, Кочмашева В. В.³, Сопов О. В.⁴, Ревিশвили А. Ш.⁴, Мархасин В. С.^{1,2}

¹Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук. Екатеринбург;

²Уральский федеральный университет. Екатеринбург; ³Свердловская областная клиническая больница

№ 1. Екатеринбург; ⁴Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева. Москва, Россия

Цель. Проанализировать количественные показатели функциональной геометрии левого желудочка (ЛЖ) у больных дилатационной кардиомиопатией (ДКМП), оценить их изменения на фоне сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) и определить связь функциональной геометрии ЛЖ с его сократительной функцией.

Материал и методы. В группе больных ДКМП, направленных на СРТ в соответствии с клиническими рекомендациями Всероссийского научного общества аритмологов 2013г, проведено эхокардиографическое исследование до и после СРТ (на 5 сут.). На базе двумерных изображений ЛЖ оценивались в цикле сегментарная кинетика сокращения стенки, динамика формы ЛЖ: индексы сферичности Гибсона, конусности верхушечной зоны, сложности формы Фурье.

Результаты. У пациентов с ДКМП снижение глобальной фракции выброса <35% сопровождается снижением систолического изменения всех секторальных площадей ЛЖ и усилением пространственной неоднородности и асинхронизма регионального движения стенки в сердечном цикле по сравнению с контролем. Найдена отрицательная корреляция между предложенным индексом неоднородности и глобальной фракцией выброса. Все индексы формы указывают на более сферичную форму ЛЖ у пациентов с ДКМП. При этом в отличие от контрольной группы, у больных ДКМП отсутствует динамическое изменение индексов формы в течение сердечного цикла, свидетельствующее о существенных нарушениях координации движения стенки в цикле. После СРТ наблюдается существенная рекоординация движения стенки ЛЖ, сопровожда-

ющаяся восстановлением характера неоднородности сегментарной кинетики, снижением индексов неоднородности и асинхронизма и появлением динамики изменения индексов формы в течение сердечного цикла. Показано, что конечно-систолические индексы сферичности и сложности формы Фурье позволяют разделить пациентов, отвечающих и не реагирующих на терапию по клиническим показателям. Изменение индекса сферичности между конечными диастолой и систолой <3,5% выделяет пациентов с наибольшей диагностической значимостью по сравнению с другими признаками.

Заключение. Нарушения функциональной геометрии ЛЖ, в частности, увеличение показателей неоднородности и асинхронизма регионального движения стенки, снижение динамического изменения индексов формы ЛЖ, могут вносить вклад в нарушения сократительной и насосной функций сердца, и обладают диагностической значимостью при определении пациентов, реагирующих на СРТ.

Ключевые слова: функциональная геометрия, дилатационная кардиомиопатия, сердечная ресинхронизирующая терапия.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2016; 15(1): 31–39
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-1-31-39>

Поступила 02/10-2015

Принята к публикации 30/10-2015

Functional geometry of the left ventricle in dilated cardiomyopathy before and after resynchronization therapy

Chumarnaya T. V.^{1,2}, Solovyova O. E.^{1,2}, Alueva Yu. S.³, Mikhailov S. P.³, Ostern O. V.³, Kochmasheva V. V.³, Sopov O. V.⁴, Revishvili A. Sh.⁴, Markhasin V. S.^{1,2}

¹Institute of Immunology and Physiology of Ural Department of Russian Academy of Sciences. Ekaterinburg; ²Uralsky Federal University.

Ekaterinburg; ³Sverdlovskaya Regional Clinical Hospital №1. Ekaterinburg; ⁴A.N. Bakulev SCCVS of the Ministry of Health. Moscow, Russia

Aim. To analyse quantitative parameters of functional geometry of the left ventricle (LV) in patients with dilated cardiomyopathy (DCMP), to assess the changes in cardiac resynchronization therapy (CRT) and to reveal the relation of functional geometry of LV and its contractility.

Material and methods. In DCMP patients group, who were directed to CRT according to the Guidelines of Russian Arrhythmologists Society 2013,

echocardiographic study was performed before and after CRT (at 5th day). Based on two-dimensional LV pictures the parameters were assessed in the cycle, as segmented kinetics of wall contraction, LV shape dynamics: sphericity index, Hibson, conicity of apical zone, Fourier shape complexity.

Results. In DCMP patients the decrease of global ejection fraction <35% was followed with a decrease of systolic change of all sectoral

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (343) 362-34-41

e-mail: chumarnaya@gmail.com

[Чумарная Т. В.* — ¹к.б.н., с.н.с. лаборатории математической физиологии, ²н.с. лаборатории математического моделирования в физиологии и медицине, Соловьева О. Э. — ¹д.ф.-м.н., зав. лабораторией математической физиологии, ²зав. лабораторией математического моделирования в физиологии и медицине, Алуева Ю. С. — врач отделения функциональной диагностики, Михайлов С. П. — к.м.н., зав. отделением хирургического лечения нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, Остерн О. В. — врач отделения хирургического лечения нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, Кочмашева В. В. — зав. отделением функциональной диагностики, Сопов О. В. — к.м.н., врач отделения хирургического лечения тахикардий, Ревিশвили А. Ш. — академик РАН, профессор, зав. отделением, Мархасин В. С.] — ¹д.б.н., профессор, член-корр. РАН, г.н.с. лаборатории, ²н.с. лаборатории].

squares of LV and enhancement of dimensional heterogeneity and asynchronicity of regional wall motion during cardiac cycle comparing to controls. There was negative correlation revealed between the proposed index of non-homogeneity and global ejection fraction. All shape indexes point to more spherical shape of LV in DCMP. However, opposite to controls, DCMP patients lack dynamical changes of shape indexes during cardiac cycle, that witnesses on significant disorders of wall motion coordination in cycle. After CRT there is significant re-coordination of LV wall motion, followed by restoration of non-homogeneity pattern of segmental kinetics, decrease of non-homogeneity indexes and of asynchronicity and appearance of the dynamics of shape indexes changes during cardiac cycle. It was shown that end-systolic indexes of sphericity shape complexity of Fourier make it to separate patients who respond or does not on

therapy, by clinical parameters. Changes of sphericity index between end diastole and end systole $<3,5\%$ selects patients with the highest prognostic significance comparing with other parameters.

Conclusion. Disorders of functional geometry of the LV, particularly an increase of non-homogeneity and asynchronicity parameters of the regional motion of the wall, decrease of dynamical changes of LV sphericity indexes, might influence contractility and pumping function of the heart, and have diagnostic significance in selection of patients responding to CRT.

Key words: functional geometry, dilated cardiomyopathy, cardiac resynchronization therapy.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2016; 15(1): 31–39

<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-1-31-39>

ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ЛЖ — левый желудочек, ПА — показатель асинхронизма, ППК — площадь под характеристической кривой, РФВ — региональная фракция выброса, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, ФВ — фракция выброса.

Введение

В настоящее время в физиологии сердца и кардиологии большое внимание уделяется проблеме функциональной геометрии левого желудочка (ЛЖ) сердца, т.е. динамическому изменению его конфигурации в сократительном цикле. Известно, что при патологии сердца геометрия ЛЖ и пространственно-временная координация работы его отдельных участков претерпевают существенные изменения наряду с молекулярно-клеточным ремоделированием миокарда [1–3]. Накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют о важной роли функциональной геометрии ЛЖ в регуляции сократительной и насосной функций сердца в норме и при патологии [1, 2].

Известно, что при дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) наряду с электрической диссинхро-

нией активации сердца имеет место механическая диссинхрония, выраженная либо в диссинхронии сокращения правого желудочка и ЛЖ, предсердия и желудочка или внутрижелудочковая диссинхрония [4]. Известно, что при ДКМП существенно меняется форма ЛЖ и характер движения его стенок [2, 5, 6]. Однако количественные данные об изменении функциональной геометрии при этом заболевании по сравнению с нормой недостаточно систематизированы, и не выяснена роль этих изменений в нарушении насосной функций сердца. Соответственно до сих пор не ясна связь между возможным восстановлением функциональной геометрии ЛЖ и улучшением сократительной и насосной функций сердца в результате сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ). В представленной работе получены новые данные, касающиеся этих фундаментальных вопросов физиологии сердца и клинической кардиологии.

Таблица 1

Клинические показатели исследуемых групп

Показатели	Контроль	ДКМП до СРТ	ДКМП после СРТ
Ширина QRS, мс	90±8	163±33†	141±21†§
ЧСС, уд./мин	68±2	77±4	79±2
Ультразвуковые показатели			
КДО, мл	108,5±5,8	234±16†	203±17†
КСО, мл	35,7±3,2*	197±13*†	146±13*†§
ФВ, %	70±2	25±2†	33±2†§
ТМЖП, мм	10±0,4	9±0,5	9±0,5
ТЗСЛЖ, мм	11±0,7	11±1	11±1
КДР, мм	51±1	71±1,2†	67±1,1†
КСР, мм	29±1*	64±1,1*†	53±1,2*†§
ФУ, %	33±2	21±2†	25±2†

Примечание: ТЗСЛЖ — толщина задней стенки ЛЖ, КД — конечная диастола, КДО — конечно-диастолический объем, КДР — конечно-диастолический размер ЛЖ, КС — конечная систола, КСО — конечно-систолический объем, КСР — конечно-систолический размер ЛЖ, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки ЛЖ, ФУ — фракция укорочения ЛЖ, ЧСС — частота сердечных сокращений. * — $p < 0,05$ КД и КС, † — $p < 0,05$ ДКМП и контроль, § — $p < 0,05$ ДКМП до и после СРТ.

Материал и методы

На базе Свердловской областной клинической больницы №1 обследованы группа пациентов с ДКМП ($n=25$) до и на 5 сут. после СРТ и группа людей, не имеющих сердечной патологии в анамнезе — контроль ($n=24$). Исследуемые группы были сопоставимы по полу и возрасту. Пациенты с ДКМП имели III или IV функциональный класс хронической сердечной недостаточности по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца, фракцию выброса (ФВ) $<35\%$, расширение комплекса QRS >120 мс. Оптимизация атриовентрикулярной задержки атриовентрикулярного электрокардиостимулятора проводилась по методике Риттера, а межжелудочковой задержки с использованием скоростно-временного интеграла трансортального потока. Для 12 пациентов оптимальная межжелудочковая задержка составила 8 мс, для 10 пациентов — 16 мс, для 2 пациентов — 32 мс при активации ЛЖ вперед правого и для 1 пациента — 4 мс при активации правого желудочка вперед ЛЖ.

Клинические показатели исследуемых групп представлены в таблице 1.

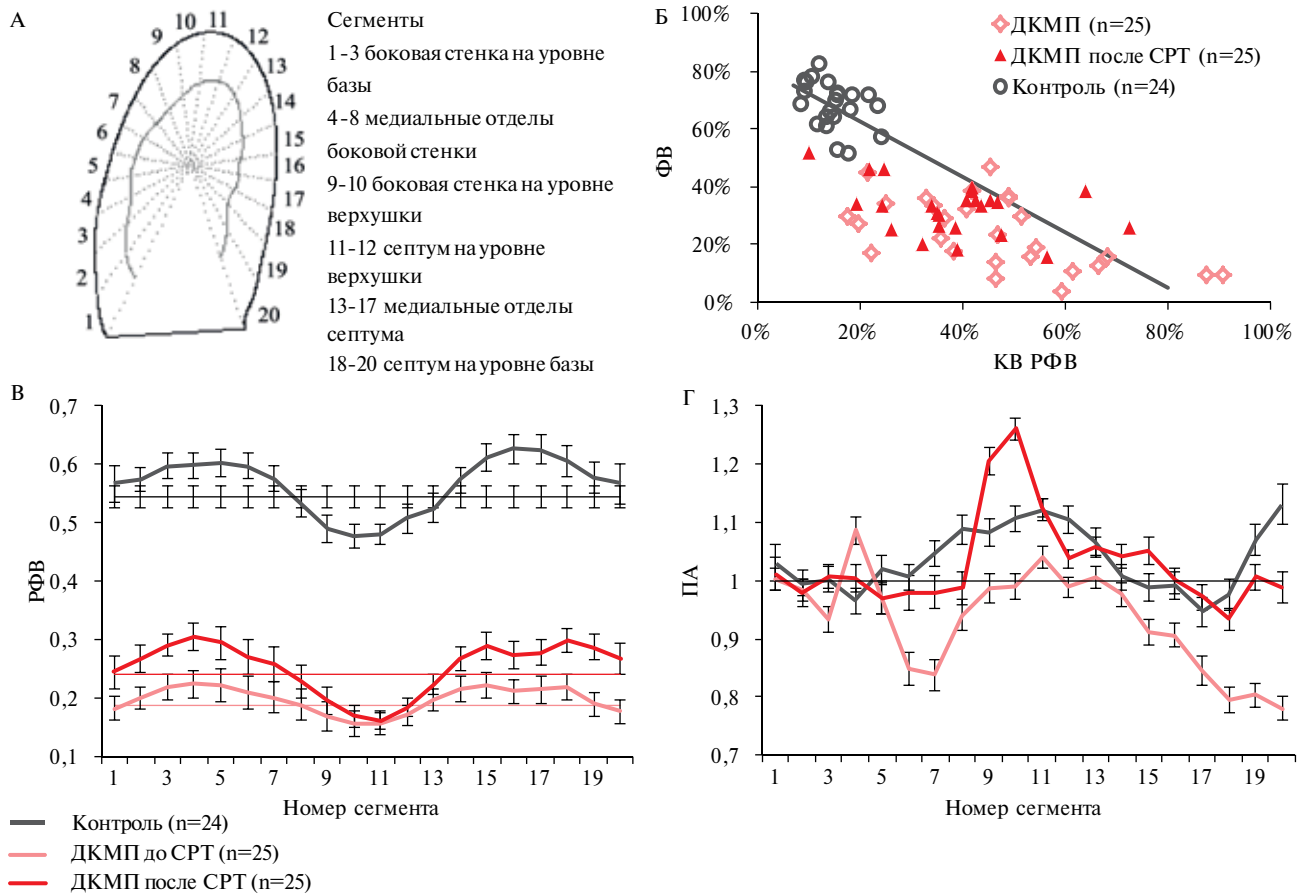


Рис. 1 Блок А: Метод секторов. Показаны совмещенные по центру масс конечно-диастолический и конечно-систолический контуры ЛЖ. Блок Б: Линейная регрессия глобальной ФВ ЛЖ по величине коэффициента вариации (КВ) РФВ. Блок В: Зависимость средней величины РФВ от пространственного положения участка стенки ЛЖ (жирные линии) по сравнению с двумерной оценкой глобальной ФВ (тонкие линии). Блок Г: Зависимость ПА достижения локальной конечной систолы от местоположения сегмента.

Эхокардиографические изображения ЛЖ сердца человека регистрировали в четырехкамерной апикальной позиции в течение полного сократительного цикла (Philips IE 33 ultrasound system) под контролем электрокардиограммы. Эндокардиальные контуры ЛЖ на каждом кадре определяли с помощью программы QLAB Philips. Вычисление объемной ФВ и ее двумерной оценки (относительного уменьшения площади изображения ЛЖ за систолу), а также анализ региональной кинетики стенки ЛЖ для каждого пациента проводили при помощи разработанного авторами программного комплекса покадровой обработки контуров ЛЖ на основе метода секторов [2] (рисунок 1, блок А).

Максимальное относительное уменьшение площади сектора в течение сердечного цикла по отношению к конечно-диастолической площади сектора использовали в качестве оценки региональной ФВ (РФВ), а отношение времени достижения этого максимума ко времени достижения глобальной систолы — в качестве регионального показателя асинхронизма (ПА) движения стенки. Коэффициенты вариации индивидуальных значений РФВ и регионального ПА пациента применяли как индексы пространственной и временной неоднородности движения стенки ЛЖ этого пациента [2].

Для количественной оценки изменения формы ЛЖ в течение сократительного цикла вычисляли:

- индекс сферичности — отношение короткой к длинной оси ЛЖ [5];
- индекс Гибсона — отношение площади области ЛЖ, ограниченной эндокардиальным контуром, к площади круга, длина окружности которого равна периметру контура ЛЖ, отражающий степень близости контура к окружности [7];
- индекс конусности — отношение радиуса окружности, аппроксимирующей верхушечную область контура, к короткой оси ЛЖ, который отражает степень заостренности (конусности) верхушечной зоны [8];
- индекс Фурье, вычисляемый на основе аппроксимации контура ЛЖ рядом Фурье, который указывает на степень сложности формы в отличие от окружности [9].

Статистический анализ полученных данных и сравнение групп выполнен при помощи пакета Statistica 6.1. Ниже приводятся средние значения числовых показателей со стандартной ошибкой. Анализ ROC-кривых (receiver operating characteristic) — операционная характеристика приемника, проведен при помощи пакета SPSS 22.0, диагностическая значимость теста определялась по площади под характеристической (ROC) кривой (ППК).

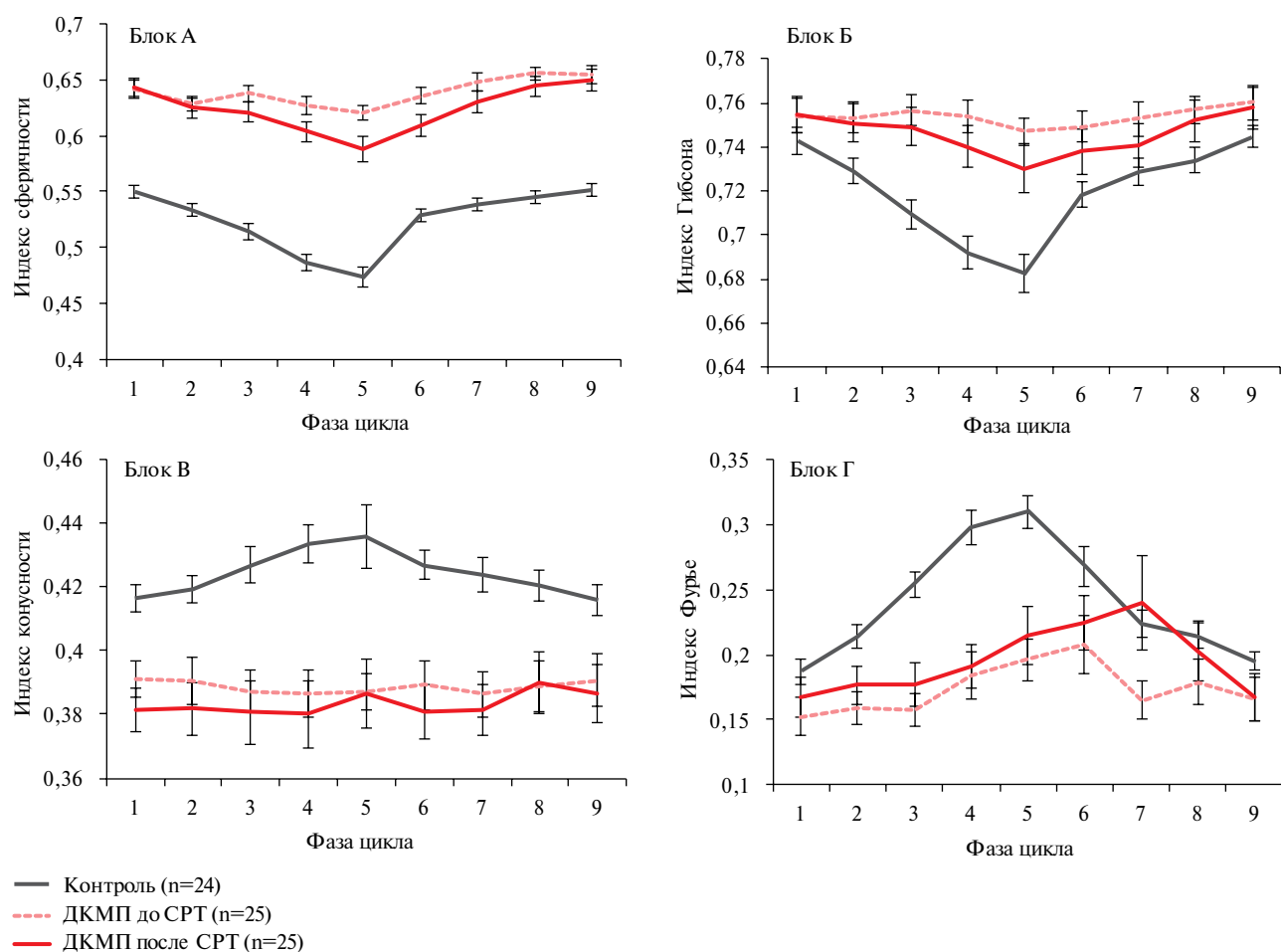


Рис. 2 Динамическое изменение индекса сферичности (блок А), индекса Гибсона (блок Б), индекса конусности (блок В), индекса Фурье (блок Г) в течение сократительного цикла: 1-я и 9-я фазы цикла соответствуют конечной диастоле, 5-я фаза соответствует конечной систоле в исследуемых группах.

Таблица 2

Показатели функциональной геометрии
ЛЖ исследуемых групп

Показатели	Контроль	ДКМП до СРТ	ДКМП после СРТ
КВ РФВ, %	13±1	46±3†	38±3†
КВ ПА, %	12±1	37±2†	25±2‡§
ИС КД	0,55±0,01	0,64±0,02†	0,64±0,02†
ИС КС	0,47±0,01*	0,62±0,02*†	0,59±0,02*†
Δ ИС, %	15±2	3±1†	9±0,9†§
ИГ КД	0,74±0,01	0,75±0,01	0,75±0,01
ИГ КС	0,68±0,01*	0,75±0,01†	0,73±0,01*†
Δ ИГ, %	8±0,1	1±0,01†	3±0,1†§
ИК КД	0,41±0,004	0,39±0,01†	0,38±0,01
ИК КС	0,44±0,001*	0,39±0,01†	0,39±0,01
Δ ИК, %	4±0,5	0±0,2†	2±0,2
ИФ КД	0,19±0,02	0,15±0,01†	0,17±0,01
ИФ КС	0,32±0,02*	0,19±0,02†	0,22±0,02*†
Δ ИФ, %	37±3	17±6†	19±6†

Примечание: ИГ — индекс Гибсона, ИК — индекс конусности, ИС — индекс сферичности, ИФ — индекс Фурье, КВ ПА — коэффициент вариации индивидуального ПА, КВ РФВ — коэффициент вариации индивидуальной РФВ, КД — конечная диастола, КС — конечная систола, Δ — относительное изменение показателя между КД и КС.
 * — $p < 0,05$ КД и КС, † — $p < 0,05$ ДКМП и контроль, § — $p < 0,05$ ДКМП до и после СРТ.

Результаты

Региональная кинетика стенки ЛЖ

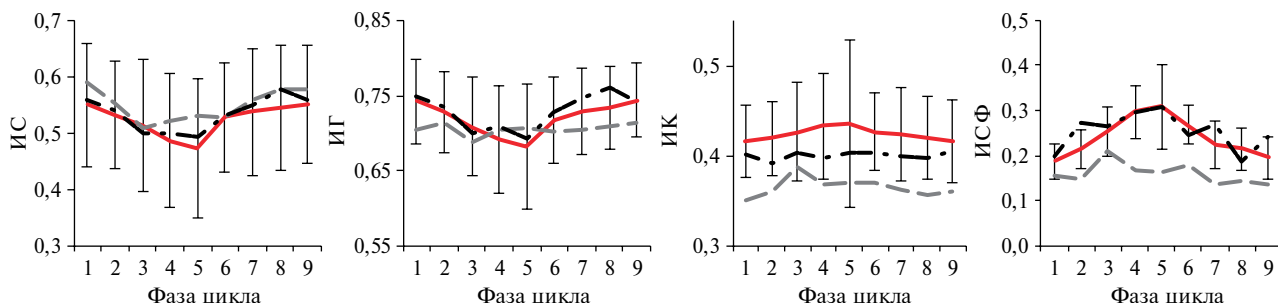
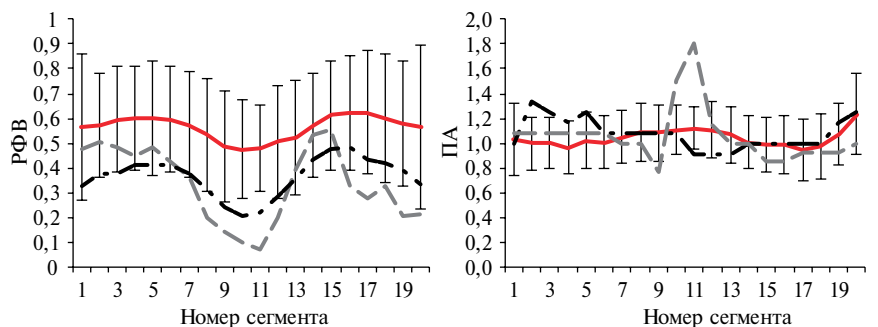
Ранее были установлены особенности региональной кинетики стенки ЛЖ здоровых людей, демонстрирующие ее существенную пространственную и временную неоднородность [2] (рисунок 1, блоки В, Г).

В группе больных ДКМП до и после операции наряду со снижением глобальной ФВ (таблица 1) наблюдается значительное снижение РФВ по сравнению с контролем (рисунок 1В). В отличие от контрольной кривой у больных до СРТ не наблюдается характерной зависимости РФВ от местоположения сегмента, в частности не наблюдается значимых отличий между пиковыми значениями РФВ в медиальных отделах боковой стенки и межжелудочковой перегородки с минимальными значениями в верхушечной области ЛЖ (рисунок 1В, черный пунктир). В группе после СРТ средняя ФВ по-прежнему остается значимо ниже по сравнению с контролем, но наблюдается тенденция к ее увеличению по сравнению с этой же группой до СРТ (таблица 1). Вместе с тем, характер распределения зависимости РФВ от номера сегмента полностью

Блок А — респондер

	до СРТ	после СРТ
ФВ (%)	35	41
КСО (мл)	220	171
КВ РФВ (%)	45	22
КВ ПА (%)	35	11

— Контроль (n=24)
 — до СРТ
 - - после СРТ



Блок Б — нереспондер

	до СРТ	после СРТ
ФВ (%)	26	26
КСО (мл)	212	204
КВ РФВ (%)	53	56
КВ ПА (%)	28	40

— Контроль (n=24)
 — до СРТ
 - - после СРТ

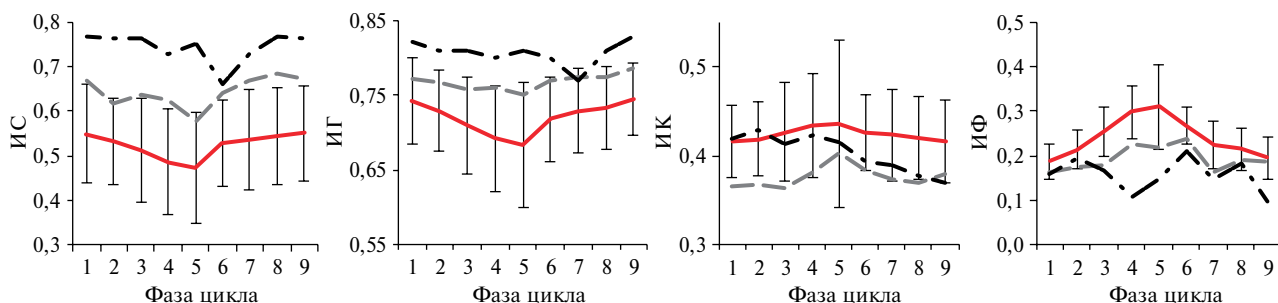
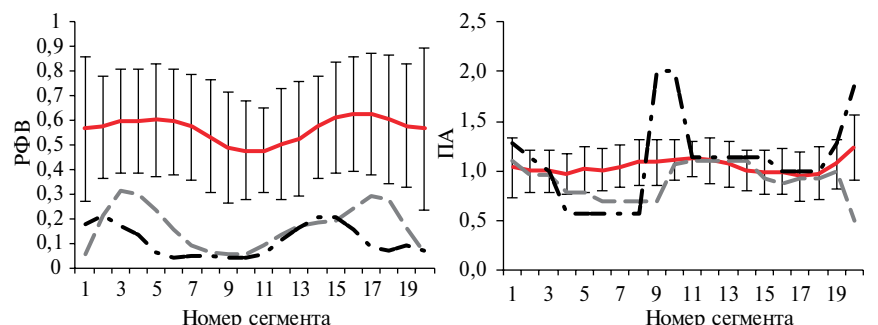


Рис. 3 Индивидуальные характеристики функциональной геометрии пациентов.

Блок А: пациент, ответивший на СРТ. Блок Б: пациент, не ответивший на СРТ.

Примечание: ИГ — индекс Гибсона, ИК — индекс конусности, ИС — индекс сферичности, ИФ — индекс Фурье.

восстанавливается, при этом величина разности между пиковыми значениями не отличается от контрольной (рисунок 1В, серый пунктир). Этот результат свидетельствует о значимой рекоординации движения стенки ЛЖ у больных ДКМП после СРТ.

Зависимость ПА от местоположения сегмента для группы пациентов с ДКМП до операции не имеет закономерного характера, который наблюдается в контрольной группе. После электрокардио-

терапии восстанавливается характерный для контроля пик ПА в области верхушки (рисунок 1Г).

Изменения количественных показателей функциональной геометрии ЛЖ у пациентов с ДКМП до и после операции представлены в таблице 2. В группе пациентов с ДКМП до и после СРТ индекс пространственной неоднородности существенно выше по сравнению с контролем — до СРТ $46 \pm 3\%$; после СРТ $38 \pm 3\%$; контроль $13 \pm 2\%$,

Таблица 3

Показатели функциональной геометрии в подгруппах больных, отвечающих на СРТ по клиническим признакам или нет

Показатели	Респондеры		Нереспондеры		ППК		Пороговое значение до СРТ [§]
	до СРТ	после СРТ	до СРТ	после СРТ	до СРТ	После СРТ	
КВ РФВ	49±5%*	44±3%*	39±6%*	32±4%*†	0,42	0,72	
КВ ПА	40±5%*	25±3%*	32±5%*	26±4%*	0,52	0,55	
ИС КД	0,63±0,3*	0,66±0,2*	0,61±0,2*	0,63±0,2*	0,46	0,53	
ИС КС	0,63±0,3*	0,60±0,2*	0,58±0,2*	0,59±0,2*	0,73	0,42	0,59 (75%)
Δ ИС	0±1%*	12±2%	7±2%*†	5±1%*†	0,76	0,75	3,5% (70%)
ИГ КД	0,75±0,01	0,75±0,01	0,75±0,01	0,77±0,01*	0,55	0,64	
ИГ КС	0,75±0,01*	0,73±0,01*	0,74±0,01*	0,75±0,01*	0,58	0,2	
Δ ИГ	0±0,8%*	4±1%*	1±0,5%*	3±0,6%*	0,56	0,28	
ИК КД	0,39±0,01*	0,39±0,01*	0,39±0,01*	0,38±0,01*	0,5	0,7	
ИК КС	0,39±0,01*	0,40±0,01	0,39±0,01*	0,38±0,01*	0,47	0,48	
Δ ИК	0±1%	2±1%	0±2%	2±1%	0,51	0,42	
ИФ КД	0,16±0,02*	0,15±0,02*	0,16±0,02*	0,16±0,02*	0,6	0,49	
ИФ КС	0,16±0,02*	0,22±0,02*	0,23±0,02*†	0,19±0,02*	0,77	0,45	0,18 (73%)
Δ ИФ	1±3%*	17±4%*	25±4%	10±4%*	0,63	0,65	

Примечание: ИГ — индекс Гибсона, ИК — индекс конусности, ИС — индекс сферичности, ИФ — индекс Фурье, КВ ПА — коэффициент вариации индивидуального ПА, КВ РФВ — коэффициент вариации индивидуальной РФВ, КД — конечная диастола, КС — конечная систола, Δ — относительное изменение показателя между КД и КС. * — $p < 0,05$ ДКМП и контроль, † — $p < 0,05$ между респондерами и нереспондерами, § — пороговые значения указаны только для ППК $> 0,7$ до СРТ, в скобках указано соответствующее значение чувствительности и специфичности.

при этом имеется тенденция снижения этого индекса после операции. ROC-анализ указывает на высокую степень дискриминации значений индекса неоднородности у больных ДКМП по сравнению с контрольной группой, значение ППК=0,97. Пороговое значение для индекса неоднородности =23% при соответствующем балансе между чувствительностью и специфичностью на уровне 87%.

Во всех группах найдена отрицательная корреляция между индексом пространственной неоднородности и глобальной ФВ (рисунок 1, блок Б); контроль: $r = -0,51$, $p = 0,01$; ДКМП до СРТ: $r = -0,58$, $p < 0,01$; ДКМП после СРТ: $r = -0,41$, $p = 0,04$; при этом коэффициенты корреляции во всех группах значимо не отличались друг от друга, поэтому эту зависимость можно описать общей регрессионной прямой ($r = -0,78$; $r^2 = 0,60$; $p = 0,0000$; $ФВ = 0,70 - 0,87 \times КВ\ РФВ$), установленной для объединенной совокупности данных, полученных в исследуемых группах.

Индекс временной неоднородности также существенно выше в группе пациентов с ДКМП до и после СРТ по сравнению с контролем — до СРТ $37 \pm 2\%$; после СРТ $25 \pm 2\%$; контроль $12 \pm 1\%$ (таблица 2), имеет тенденцию к снижению после операции. ROC-анализ указывает на высокую диагностическую значимость индекса временной неоднородности — ППК=0,98; пороговое значение — 16%; чувствительность и специфичность 93%. Найдена положительная корреляция между индексом пространственной и временной неоднородности в норме и при ДКМП — до СРТ: $r = 0,64$,

$p < 0,01$; после СРТ: $r = 0,50$, $p = 0,01$; контроль: $r = 0,47$, $p = 0,02$.

Анализ изменения формы ЛЖ в течение сердечного цикла

Для контрольной группы показано значимое изменение всех исследованных индексов формы от конечной диастолы к конечной систоле: уменьшение индексов сферичности и Гибсона и увеличение индексов конусности и индекса Фурье (рисунок 2, сплошные линии; таблица 2). Эти изменения согласованно отражают тот факт, что в контроле в систолу форма ЛЖ становится менее сферичной.

Для группы пациентов с ДКМП индексы формы указывают на более сферичную форму ЛЖ в конечную диастолу по сравнению с контролем (рисунок 2; таблица 2). В отличие от контроля индексы формы у пациентов с ДКМП практически не меняются в течение сердечного цикла (рисунок 2, точечные линии). ROC-анализ указывает на высокую диагностическую значимость индексов формы в конечную систолу. Для индекса сферичности ППК=0,94, пороговое значение — 0,54, чувствительность и специфичность 87%; для индекса Гибсона ППК=0,89, пороговое значение — 0,74, чувствительность и специфичность 74%; для индекса конусности ППК=0,86, пороговое значение — 0,41, чувствительность и специфичность 75%; для индекса Фурье ППК=0,86, пороговое значение — 0,25, чувствительность и специфичность 75%. Высокую степень дискриминации нормы и патологии дает также относительное изменение индекса сферичности между конечными диастолой и систо-

лой: ППК=0,85, пороговое значение 9%, чувствительность и специфичность 74%.

После электрокардиотерапии появляются значимые различия индекса сферичности, индекса Гибсона и индекса Фурье между диастолой и систолой, т.е. появляется тенденция динамического изменения этих индексов в течение сердечного цикла, аналогичного нормальным (рисунок 2, пунктирные линии; таблица 2).

Ответ на СРТ

В клинике оценку успешности СРТ проводят по клиническим и сердечным показателям. У пациентов (респондеров), отвечающих на терапию по клиническим показателям, повышается функциональный класс по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца, увеличивается толерантность к физической нагрузке и метаболизм кислорода в миокарде во время физических упражнений. Сердечная реакция на СРТ проявляется в увеличении ФВ и уменьшении конечно-систолического объема на >15% [10].

В подгруппу респондеров, отвечающих на терапию по сердечным и клиническим показателям, вошли 15 пациентов из 25. На рисунке 3 показаны индивидуальные данные по характеристикам функциональной геометрии больного А, ответившего на СРТ, и больного Б, не ответившего на СРТ. Видно, что характер неоднородности регионального движения стенки ЛЖ у пациента А до операции существенно отличался от контроля, после операции характер кривой региональной кинетики практически восстановился (рисунок 3, блок А). До операции индексы неоднородности и асинхронизма сегментарной кинетики у пациента А существенно превышали контрольные значения, не попадая в доверительный интервал контроля, и были выше пороговых значений для нормы. После операции значения индексов неоднородности и асинхронизма заметно уменьшились, став даже меньше пороговых значений для нормы. Индексы формы ЛЖ практически не демонстрировали динамики в сократительном цикле до операции, после операции — попали в доверительный интервал контроля, и появилась правильная динамика изменения индексов в цикле. У больного Б картина функциональной геометрии — совсем другая (рисунок 3, блок Б). Все показатели функциональной геометрии существенно отличались от контрольных, и не только не улучшились после операции, а, напротив, даже еще отдалились от контрольных значений.

С целью выявления характеристик функциональной геометрии ЛЖ, обладающих диагностической ценностью для определения респондеров на СРТ, был проведен ROC-анализ этих показателей (таблица 3).

Прежде всего, оказалось невозможным разделить респондеров и нереспондеров по индексам

неоднородности и асинхронизма региональной кинетики ЛЖ (см. КВ РФВ и КВ ПА в таблице 3). Эти показатели были практически одинаково распределены в подгруппах респондеров и нереспондеров и до, и после операции, значимо превышая соответствующие значения в контроле.

Вместе с тем ROC-анализ выявил высокую степень дискриминации значений индекса сферичности в систолу до операции между респондерами и нереспондерами (ППК=0,73). Неожиданно респондеры демонстрировали более высокий индекс сферичности (т.е. дальше от нормы) по сравнению с нереспондерами. После СРТ этот признак утратил свою диагностическую ценность (ППК=0,42), что было связано с уменьшением индекса сферичности в подгруппе респондеров в сторону контроля и практически полным перекрытием распределений индекса с подгруппой нереспондеров.

Аналогичная картина получилась для индекса Фурье в систолу. До операции этот показатель имел хорошую диагностическую ценность (ППК=0,77). При этом респондеры имели более низкое значение индекса Фурье (т.е. дальше от нормы) по сравнению с нереспондерами. После СРТ эти признаки перестали разделяться между подгруппами (ППК=0,45).

Наиболее информативным для выявления респондеров оказалось изменение индекса сферичности между конечной диастолой и конечной систолой до операции (ППК=0,76). Хорошая степень дискриминации по этому признаку сохранилась и после СРТ (ППК=0,75). Респондеры имели до операции значимо меньшее относительное изменение индекса сферичности по сравнению с нереспондерами — $0 \pm 1\%$ vs $7 \pm 2\%$ ($p=0,037$), т.е. у них практически не наблюдалось изменения индекса сферичности от диастолы к систоле, что свидетельствует о более грубых нарушениях динамики формы ЛЖ в сократительном цикле по сравнению с нереспондерами. После СРТ относительное изменение индекса сферичности у респондеров стало значимо выше по сравнению с нереспондерами.

Обсуждение

Проведенное исследование показало, что характеристики функциональной геометрии ЛЖ у больных ДКМП существенно отличаются от контрольных. На фоне значительного снижения глобальной ФВ наблюдаются снижение всех РФВ и временная дискоординация кинетики сегментов стенки ЛЖ, при этом индексы пространственной и временной неоднородности оказались выше контрольных (таблица 2). Выявлена существенная отрицательная корреляционная связь между глобальной ФВ и степенью неоднородности индивидуальных РФВ ЛЖ (рисунок 1, блок Б). У больных ДКМП значимое увеличение индекса неоднородности коррелирует со сниже-

нием ФВ, указывая на возможную причинно-следственную связь. В частности, у пациентов после СРТ оба показателя существенно изменились: уменьшилась степень неоднородности, увеличилась ФВ (таблица 2).

Имеются данные о существенном изменении формы ЛЖ при ДКМП, в частности об увеличении его сферичности [5]. В работе [6] была установлена отрицательная корреляция между индексом сферичности и ФВ в группе больных ишемической и ДКМП. В соответствии с этими данными также обнаружили увеличение индексов сферичности и уменьшение индекса Фурье в исследуемой группе пациентов (рисунок 2; таблица 2). Важным атрибутом функциональной геометрии ЛЖ в контрольной группе является динамическое изменение всех индексов формы от диастолы к систоле и обратно. Наибольшие изменения зарегистрированы для индекса Фурье, демонстрирующего наиболее высокую чувствительность к реорганизации формы ЛЖ в цикле. В отличие от контрольной группы, в группе больных ДКМП до операции все индексы формы практически не меняются в течение сократительного цикла (рисунок 2; таблица 2). Полученные результаты свидетельствуют о существенном нарушении координации механической активности миокарда ЛЖ у больных ДКМП. Это согласуется с зарегистрированным при помощи метода слежения за пятном (speckle tracking) значимым снижением у больных ДКМП продольных и поперечных деформаций и в систолу, и в диастолу, а также уменьшением вращения ЛЖ на базальном уровне и верхушке, приводящим к снижению скорости скручивания и раскручивания ЛЖ во время сердечного цикла [11, 12].

Было показано, что после СРТ РФВ остаются существенно сниженными по сравнению с контролем. Однако важно отметить, что происходит восстановление М-образного характера кривой зависимости РФВ от местоположения сегмента (рисунок 1, блок В) и восстанавливаются характерные пики ПА в верхушечной области (рисунок 1, блок Г), что свидетельствует о тенденции восстановления правильной координации движения регионов стенки ЛЖ в течение сократительного цикла после СРТ.

При анализе материала появилась гипотеза о возможной связи между восстановлением функциональной геометрии ЛЖ и улучшением насосной функции сердца в результате СРТ. Была выделена подгруппа пациентов, отвечающих на СРТ по клиническим и сердечным показателям, и проанализирована диагностическая значимость индексов функциональной геометрии по отношению к респондерам и нереспондерам на СРТ. Результаты ряда исследований, проведенных в отдельных центрах, указывали на важность оценки не только электрокардиографических показателей диссинхронии

[14], но и показателей механической диссинхронии для отбора больных на СРТ [13]. В качестве индексов механической диссинхронии использовали разнообразные показатели, получаемые в стандартном ультразвуковом обследовании, при помощи тканевой доплерографии, при помощи метода speckle tracking в двумерном варианте [10, 15]. Однако в обширном многоцентровом исследовании PROSPECT (Predictors of response to cardiac resynchronization therapy), в котором участвовали 53 научных центров в Европе, Китае и США, не было выявлено ни одного индекса механической диссинхронии, которые бы достоверно улучшали отбор пациентов для электрокардиотерапии [4]. В соответствии с результатами представленного исследования не удалось установить значимой связи между значениями индексов неоднородности и асинхронизма сегментарной кинетики и успешности операции СРТ по клиническим параметрам (таблица 3).

Одновременно полученные результаты указывают на информативность параметров систолической формы ЛЖ — индекса сферичности и индекса Фурье. Они позволяют различить отвечающих на терапию со специфичностью и чувствительностью ~75% (таблица 3). Самым значимым для выделения группы отвечающих на СРТ оказалось изменение индекса сферичности от диастолы к систоле, характеризующее степень рекоординации формы ЛЖ в процессе сокращения. Снижение значений этого показателя ниже порога в 3,5% отделяло респондеров от нереспондеров с хорошей диагностической значимостью (ППК = 0,76) и достаточно высоким уровнем специфичности и чувствительности — 70%. Эти результаты свидетельствуют об информативности систолических индексов формы для прогноза успеха СРТ у больных ДКМП. Детальное и массовое исследование должно быть проведено в более отдаленном сроке после операции, чтобы убедиться в диагностической значимости полученных результатов.

Заключение

Исследуемые характеристики функциональной геометрии ЛЖ у больных ДКМП существенно отличаются от контрольных.

После СРТ у пациентов с ДКМП наблюдается тенденция восстановления характеристик функциональной геометрии аналогичных нормальным.

Изменение индекса сферичности от диастолы к систоле, характеризующее степень рекоординации формы желудочка в процессе сокращения, а также конечно-систолический индекс сферичности и конечно-систолический индекс Фурье обладают высокой диагностической значимостью, они позволяют различить отвечающих на СРТ со специфичностью и чувствительностью >70% и могут обладать прогностической ценностью.

Благодарности: Работа поддержана грантом РФФИ №14-04-31151 (результаты, полученные для популяционных характеристик функциональной геометрии ЛЖ исследуемых групп) и грантом РНФ

№14-35-00005 (результаты, полученные для индивидуальных характеристик функциональной геометрии ЛЖ, в частности, ответ на ресинхронизирующую терапию)."

Литература

1. Markhasin VS, Solovyova O, Chumarnaya T, et al. Problem of heterogeneity of myocardial. Russian Journal of Physiology 2009; 95(9): 919-94. Russian (Мархасин В.С., Соловьева О.Э., Чумарная Т.В. и др. Проблема неоднородности миокарда. Физиол. журн. им. И.М. Сеченова 2009; 95(9): 919-94).
2. Chumarnaya T, Solovyova O, Sukhareva SV, et al. Spatio-Temporal Heterogeneity of Human Left Ventricle Contractions in Norm and Under Ischemic Heart Disease. Russian Journal of Physiology 2008; 94(11): 1217-39. Russian (Чумарная Т.В., Соловьева О.Э., Сухарева С.В. и др. Пространственно-временная неоднородность сокращения стенки левого желудочка в норме и при ишемической болезни сердца. Физиол. журн. им. И.М. Сеченова 2008; 94(11): 1217-39).
3. Passino C, Barison A, Vergaro G, et al. Markers of fibrosis, inflammation, and remodeling pathways in heart failure. Clinica Chimica Acta 2015; 443: 29-38.
4. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, et al. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) Trial. Circulation 2008; 117: 2608-16.
5. Feigenbaum H, Armstrong W, Ryan T. Feigenbaum Echocardiography. 6th ed. — Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins 2004; 1723p.
6. Pavljukova EN, Trubina EV, Karpov RS. The deformation of the left ventricle in patients with ischemic and dilated cardiomyopathy according to the ultrasonic technology "speckle tracking". Siberian Medical J 2012; 3(27): 37-42. Russian (Павлюкова Е.Н., Трубина Е.В., Карпов Р.С. Деформация левого желудочка у больных с ишемической и дилатационной кардиомиопатией по данным ультразвуковой технологии "след пятна". Сибирский медицинский ж 2012; 3(27): 37-42).
7. Gibson DG, Brown DJ. Proceedings: Continuous assessment of left ventricular shape in man. Br Heart J 1975; 37(5): 556-7.
8. Di Donato M, Dabic P, Castelvachio S. Left ventricular geometry in normal and post-anterior myocardial infarction. Eur J Cardiothorac Surg 2006; 29(1): 225-30.
9. Kass DA, Traill TA, Keating M, et al. Abnormalities of dynamic ventricular shape change in patients with aortic and mitral valvular regurgitation: assessment by Fourier shape analysis and global geometric indexes. Circ Res 1988; 1(62): 127-38.
10. Gorcsan III J, Yu C, Sanderson J E. Ventricular resynchronization is the principle mechanism of benefit with cardiac resynchronization therapy. Heart Fail Rev 2012; 17: 737-46.
11. Meluzin J, Spinarova L, Hude P. Left ventricular mechanics in idiopathic dilated cardiomyopathy; systolic-diastolic coupling and torsion. J Am Soc Echocardiogr 2009; 22: 486-93.
12. Geyer H, Caracciolo G, Abe H, et al. Assessment of myocardial mechanics using Speckle Tracking echocardiography: fundamentals and clinical applications. J Am Soc Echocardiogr 2010; 23: 351-69.
13. Revishvili AS, Stupakov SI. Cardiac resynchronization therapy: the evolution of the modern concept of the indications and clinical use. Cardiology today 2014; 1: 37-47. Russian (Ревишвили А.Ш., Ступаков С.И. Сердечная ресинхронизирующая терапия: эволюция показаний и современная концепция клинического применения. Новости кардиологии 2014; 1: 37-47).
14. Vajhanskaja TG, Kurushko TV, Sidorenko IV, et al. Electrocardiographic predictors of response to resynchronization therapy of heart failure in patients with dilated cardiomyopathy. Kardiologiya 2013; 3: 48-54. Russian (Вайханская Т.Г., Курушко Т.В., Сидоренко И.В. и др. Электрокардиографические предикторы ответа на ресинхронизирующую терапию сердечной недостаточности у пациентов с дилатационной кардиомиопатией. Кардиология 2013; 3: 48-54).
15. Tanaka H, Nesser HJ, Buck T, et al. Dyssynchrony by speckle-tracking echocardiography and response to cardiac resynchronization therapy: results of the Speckle Tracking and Resynchronization (STAR) study. Eur Heart J 2010; 31: 1690-700.

Уровень альдостерона крови у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий

Ватутин Н. Т.¹, Шевелёк А. Н.¹, Кравченко И. Н.²

¹Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького. Донецк; ²Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В. К. Гусака. Донецк, Украина

Цель. Проанализировать уровень альдостерона крови у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий (ФП) и больных с синусовым ритмом.

Материал и методы. В исследование были включены 130 пациентов (основная группа) с ФП неклапанной этиологии. Из них 40 (30,8%) пациентов имели постоянную, 50 (38,4%) — персистирующую и 40 (30,8%) — пароксизмальную форму аритмии. Контрольную группу составили 40 пациентов с кардиоваскулярной патологией, не имевших в анамнезе эпизодов ФП. Уровень альдостерона в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом. У пациентов с пароксизмальной и персистирующей ФП измерение проводили на фоне аритмии до восстановления синусового ритма. Референсными значениями считали уровень альдостерона 40–160 пг/мл.

Результаты. Уровень альдостерона крови был существенно выше у пациентов основной группы по сравнению с контрольной — в среднем $141,5 \pm 41,8$ пг/мл vs $105,0 \pm 33,1$ пг/мл ($p < 0,001$). При этом наиболее высоким он был у лиц с пароксизмальной и персистирующей формами ФП и несколько ниже — у больных с постоянной формой аритмии. Распространенность гиперальдостеронемии среди всех

пациентов основной группы была существенно выше по сравнению с контролем, и достигала 32,3% и 7,5%, соответственно, ($\chi^2=8,44$, $p=0,004$), однако при множественном сравнении достоверные различия были выявлены лишь между лицами с пароксизмальной формой аритмии (47,5%) и больными с синусовым ритмом.

Заключение. У пациентов, страдающих ФП, уровень альдостерона крови существенно выше по сравнению с больными с синусовым ритмом. При этом у лиц с пароксизмальной и персистирующей ФП концентрация этого гормона значительно превышает таковую у пациентов с постоянной формой аритмии.

Ключевые слова: повышение уровня альдостерона, гиперальдостеронемия, фибрилляция предсердий, ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2016; 15(1): 40–44
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-1-40-44>

Поступила 05/10-2015

Принята к публикации 10/11-2015

Blood aldosterone level in various types of atrial fibrillation

Vatutin N. T.¹, Shevelok A. N.¹, Kravchenko I. N.²

¹M. Gorky Donetsk National Medical University. Donetsk; ²V. K. Gusak Institute of Urgent and Recovery Surgery. Donetsk, Ukraine

Aim. To analyse the aldosterone level in the blood of patients with different kinds of atrial fibrillation (AF) and sinus rhythm.

Material and methods. Totally, 130 patients included (main group) with AF of non-valvular origin. Of those 40 (30,8%) had permanent, 50 (38,4%) — persistent, and 40 (30,8%) — paroxysmal type of atrial fibrillation. The controls consisted of 40 patients with cardiovascular pathology not having anamnesis of AF. Aldosterone levels were measured by immune-enzyme assay. In paroxysmal and persistent AF the measurement was done before returning to sinus rhythm. Reference ranges for aldosterone were 40–160 pg/ml.

Results. Aldosterone level in blood was significantly higher in the main group comparing to controls — mean $141,5 \pm 41,8$ pg/ml vs $105,0 \pm 33,1$ pg/ml ($p < 0,001$). The highest level had persisting and paroxysmal AF patients and a little lower in permanent AF patients. Prevalence of

hyperaldosteronemia among all patients of the main group was significantly higher comparing to controls, and reached 32,3% and 7,5%, resp., ($\chi^2=8,44$, $p=0,004$), however in multiple analysis the significant differences were revealed only among those with paroxysmal type (47,5%) and sinus rhythm patients.

Conclusion. In AF patients aldosterone level is significantly higher comparing to sinus rhythm patients. In addition, the level is significantly higher in paroxysmal and persistent comparing to permanent type.

Key words: aldosterone level increase, hyperaldosteronemia, atrial fibrillation, renin-angiotensin-aldosterone system.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2016; 15(1): 40–44
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-1-40-44>

АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел./факс: +38062-385-05-17, +380622-66-61-46

e-mail: a.shevelyok@mail.ru

[Ватутин Н. Т. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренней медицины №1, Шевелёк А. Н. — к.м.н., доцент кафедры внутренней медицины №1, Кравченко И. Н. — клинический ординатор отделения неотложной кардиологии и тромболизиса].

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является одной из наиболее распространенных аритмий сердца. Ее распространенность продолжает неуклонно расти, и достигает 1% в общей популяции и 7% у лиц >60 лет [1]. Актуальность проблемы ФП продиктована не только высокой частотой связанных с нею тромбоэмболических осложнений и ухудшением качества жизни больных, но и значительным возрастанием риска общей и сердечно-сосудистой смертности у пациентов с этой аритмией [2].

Несмотря на успехи, достигнутые в понимании электрофизиологических механизмов формирования и поддержания ФП, патогенез этой аритмии по-прежнему остается мало изученным. Известно [3], что гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) играет ключевую роль в развитии структурного и электрического ремоделирования миокарда, лежащего в основе этой аритмии. Повышенная активность РААС способствует развитию воспаления, фиброза, окислительного стресса в кардиомиоцитах. Исследования последних лет [4, 5] дают основание полагать, что большинство негативных эффектов, ранее объясняемых исключительно действием ангиотензина II, отчасти могут быть обусловлены избыточной активностью альдостерона.

Целью настоящего исследования стал сравнительный анализ уровня альдостерона крови у пациентов с различными формами ФП и больных с синусовым ритмом.

Материал и методы

В исследование были включены 130 пациентов (основная группа) с ФП неклапанной этиологии. Из них 40 (30,8%) пациентов имели постоянную, 50 (38,4%) — персистирующую и 40 (30,8%) — пароксизмальную форму аритмии.

Критериями включения были: возраст >18 лет, ФП неклапанной этиологии; стабильная ишемическая болезнь сердца (ИБС): стенокардия напряжения I-III функционального класса (ФК) и/или инфаркт миокарда без зубца Q в анамнезе; артериальная гипертензия (АГ) мягкой или умеренной степени; компенсированная хроническая сердечная недостаточность (ХСН) (не выше III ФК по NYHA) с сохраненной (>45%) фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ); адекватная медикаментозная терапия ФП, ИБС и ХСН в соответствии с действующими стандартами в течение не менее 1 мес.: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, β -адреноблокаторы, статины, антитромботические и антиаритмические препараты III класса; подписанное информированное согласие. Критериями исключения явились: острый коронарный синдром; стенокардия напряжения IV ФК; инфаркт миокарда с зубцом Q в анамнезе; ХСН IV ФК (NYHA); неконтролируемая АГ (систолическое артериальное давление ≥ 160 мм рт.ст.); клапанные и септальные пороки сердца; миокардиты, гипертрофическая и дилатационная кардиомиопатии; прием антагонистов минералокортико-

идных рецепторов, петлевых диуретиков, нестероидных противовоспалительных препаратов, препаратов калия, эстрогенов, гепарина в течение предшествующих 4 нед.; первичный гиперальдостеронизм; состояния, ассоциированные с развитием вторичного гиперальдостеронизма: портальная гипертензия, цирроз печени, отечный синдром, паренхиматозные поражения почек, стеноз почечных артерий в анамнезе; хроническая недостаточность коры надпочечников; острая гиповолемия; гипер- или гипокалиемия; дисфункция щитовидной железы; сахарный диабет I типа; почечная недостаточность; сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации; онкологические заболевания; беременность; алкогольная и наркотическая зависимости.

Контрольную группу составили 40 пациентов с синусовым ритмом, не имевших в анамнезе эпизодов ФП, а в остальном соответствующих критериям включения и исключения.

Уровень альдостерона в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом, забор крови осуществляли утром натощак в горизонтальном положении пациента. У пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами ФП измерение концентрации гормона проводили на фоне аритмии до восстановления синусового ритма. Референсными значениями считали уровень альдостерона 40-160 пг/мл.

При планировании дизайна исследования с помощью номограммы Альтмана был рассчитан необходимый размер выборки: в исследование потребовалось включить, по меньшей мере, 80 пациентов (по 40 человек в каждую группу), чтобы при уровне значимости 0,01 обеспечить 80%-ю мощность обнаружения разницы по уровню альдостерона крови в 30 пг/мл между группами. При этом на основании данных выполненного авторами предварительного пилотного исследования предполагалось, что стандартное отклонение уровня альдостерона в основной и контрольной группах составит ~40 пг/мл. Учитывая наличие в основной группе трех подгрупп пациентов с различными формами ФП, ее объем был увеличен. В итоге, размер выборки для основной группы составил 130, для контрольной — 40 пациентов.

Обработку результатов выполняли на персональном компьютере с использованием пакета для статистического анализа медико-биологических данных “MedStat” и “Microsoft Office Excel 2007”. Для проверки распределения на нормальность использовались критерии χ^2 и W Шапиро-Уилки. При нормальном распределении данные приводились в виде среднее $\pm$ стандартное отклонение ($m \pm \sigma$) — для непрерывных величин и как доля (процентное отношение) — для категориальных переменных. При распределении отличным от нормального данные были обозначены как медиана и интерквартильные интервалы (Me (Q1; Q3)). Для сравнения двух выборок переменных, подлежащих нормальному закону распределения, использовали парный и непарный t-критерии Стьюдента, при отличном от нормального — критерий Вилкоксона. Для сравнения более двух выборок, подлежащих нормальному закону распределения, применялся однофакторный дисперсионный анализ и при наличии статистически значимой разницы между группами — парное сравнение с использованием критерия Шеффа, а для сравнения с контрольной группой — критерия Даннета. Если закон распределения отличался от нормального, прово-

Таблица 1

Клиническая характеристика групп ($m \pm \sigma$, Me (Q1; Q3))

Параметр	Основная группа				Контрольная группа (n=40)
	В целом по группе (n=130)	Пароксизмальная форма (n=40)	Персистирующая форма (n=50)	Постоянная форма (n=40)	
Возраст, годы	68 (62; 73)	61 (54; 70)	69 (63; 72)	69,5 (64; 73,5)	66 (59; 71)
Мужской пол, n (%)	87 (66,9)	27 (67,5)	36 (72)	24 (60)	27 (67,5)
АГ, n (%)	130 (100)	40 (100)	50 (100)	40 (100)	40 (100)
ФК I ХСН, n (%)	17 (13)	9 (22,5)	5 (10)	3 (7,5)	8 (20)
ФК II ХСН, n (%)	69 (53)	22 (55)	29 (58)	18 (45)	19 (47,5)
ФК III ХСН, n (%)	44 (33,8)	9 (22,5)	18 (36)	19 (47,5)	13 (32,5)
ФВ ЛЖ, %	58,2 $\pm$ 6,5	58,9 $\pm$ 7,12	58,1 $\pm$ 5,4	57,6 $\pm$ 7,3	60,6 $\pm$ 6,51
Объем ЛП/ППТ, мл/м ²	28 (26; 31)*	27 (25; 29,5)	27 (24; 30)	30 (28; 33)* [§]	25 (23; 28)
ИМ в анамнезе, n (%)	65 (50)	17 (42,5)	24 (54)	24 (60)	24 (60)
Курение, n (%)	72 (55,4)	24 (60)	28 (56)	20 (50)	19 (47,5)
СД 2 типа, n (%)	31 (23,8)	9 (22,5)	14 (28)	8 (20)	10 (25)
ИМТ, кг/м ²	31,1 $\pm$ 4,5	31,6 $\pm$ 4,2	30,0 $\pm$ 5,2	31,8 $\pm$ 4,3	30,5 $\pm$ 5,5

Примечание: * — различия достоверны по сравнению с контрольной группой, [§] — различия достоверны по сравнению с подгруппой пароксизмальной формы ФП, [†] — различия достоверны по сравнению с подгруппой персистирующей формы ФП, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, СД — сахарный диабет, ППТ — площадь поверхности тела.

Таблица 2

Уровень альдостерона крови и распространенность гиперальдостеронемии в группах ($m \pm \sigma$, Me (Q1; Q3))

Параметр	Основная группа				Контрольная группа (n=40)
	В целом по группе (n=130)	Пароксизмальная форма (n=40)	Персистирующая форма (n=50)	Постоянная форма (n=40)	
Уровень альдостерона крови, пг/мл	141,5 $\pm$ 41,8*	152,8 $\pm$ 47,2*	140,0 $\pm$ 40,4*	132,1 $\pm$ 35,5* [†]	105,0 $\pm$ 33,1
Гиперальдостеронемия, n (%)	42 (32,3)*	19 (47,5)*	13 (26)	10 (25)	3 (7,5)

Примечание: * — различия достоверны по сравнению с контрольной группой, [†] — различия достоверны по сравнению с подгруппой пароксизмальной формы ФП.

дился ранговый однофакторный дисперсионный анализ Крускала-Уоллиса и при наличии статистически значимой различия между группами — сравнение с использованием критерия Данна. Для изучения распределения дискретных признаков в разных группах применяли стандартный метод анализа таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 Пирсона. Корреляционные связи между парами количественных признаков оценивались с применением коэффициента линейной корреляции Пирсона при нормальном распределении данных и коэффициента ранговой корреляции Спирмена при распределении, отличном от нормального. Во всех случаях проверки гипотез различия считались статистически значимым при величине $p < 0,05$.

Результаты

При анализе исходной клинической характеристики групп достоверные различия были выявлены лишь по индексированному объему левого предсердия (ЛП): у пациентов основной группы он был больше по сравнению с контрольной (таблица 1). Дальнейший субанализ параметра в зависимости от формы аритмии показал, что только больные с постоянной формой ФП имели значимо больший

объем ЛП по сравнению с лицами с другими формами аритмии и пациентами с синусовым ритмом.

Уровень альдостерона крови (таблица 2) был существенно выше у пациентов основной группы по сравнению с контрольной — в среднем 141,5 $\pm$ 41,8 пг/мл vs 105,0 $\pm$ 33,1 пг/мл ($p < 0,001$). При этом наиболее высоким он был у лиц с пароксизмальной и персистирующей формами ФП: (обе $p < 0,05$) — при сравнении с контрольной группой, $p > 0,05$ — при сравнении подгрупп между собой, $p < 0,05$ — при сравнении пароксизмальной формы с постоянной ФП и $p > 0,05$ — при сравнении персистирующей формы с постоянной ФП, и несколько ниже был у больных с постоянной формой аритмии ($p < 0,05$ — при сравнении с контрольной группой). Различия в уровне гормона у пациентов с персистирующей формой аритмии по сравнению с пароксизмальной и постоянной не достигли статистической значимости.

Распространенность гиперальдостеронемии среди всех пациентов с ФП была существенно выше по сравнению с контролем, и достигала 32,3% и 7,5%, соответственно, ($\chi^2 = 8,44$, $p = 0,004$). Тем не менее, при множественном сравнении, достовер-

ные различия были выявлены лишь между лицами с пароксизмальной формой аритмии и больными с синусовым ритмом (таблица 2).

Корреляционный анализ продемонстрировал, что в обеих группах уровень альдостерона крови был обратно пропорционален возрасту — в основной — $r=-0,207$, в контрольной — $R_0=-0,441$ (все $p<0,05$). Достоверной корреляционной связи концентрации альдостерона с объемом ЛП и другими параметрами выявлено не было.

Таким образом, результаты представленного исследования показали, что у пациентов, страдающих ФП, уровень альдостерона крови существенно выше по сравнению с больными с синусовым ритмом. При этом у лиц с пароксизмальной ФП концентрация этого гормона значимо превышает таковую у пациентов с постоянной формой аритмии.

Обсуждение

Сведения, касающиеся роли альдостерона в организме человека значительно изменились за последние годы. Согласно классической концепции, альдостерон — гормон коркового вещества надпочечников, рецепторы к которому расположены в почках, а его основной эффект заключается в поддержании постоянства объема жидкости в организме [6]. Однако в настоящее время появились неоспоримые доказательства и внепочечниковой продукции альдостерона: в миокарде, стенке сосудов и даже головном мозге; а рецепторы к нему были обнаружены в кардиомиоцитах, эндотелиоцитах, фибробластах, моноцитах, макрофагах [7]. При этом показано, что этот гормон обладает широким спектром разнообразных патогенных эффектов, одним из которых является стимуляция фиброобразования миокарда, в частности, предсердий, что, является структурной основой для развития ФП.

Механизмы развития гиперальдостеронемии, выявленной в настоящей работе у лиц с ФП, практически не изучены. Полученные результаты демонстрируют факт наличия у пациентов с ФП более высокого уровня альдостерона крови по сравнению с больными, не страдающими этой аритмией, однако не дают однозначного ответа на вопрос о причинно-следственных связях такого явления. Остается неясным, является ли ФП сама по себе индуктором синтеза альдостерона либо, напротив, избыток этого гормона “запускает” механизмы развития и поддержания аритмии.

Косвенные доказательства участия альдостерона в развитии ФП были получены еще в 2005г [8], показавшими, что у пациентов с первичным гиперальдостеронизмом риск ФП в 12 раз выше, чем в общей популяции. Это дает основание полагать, что сопутствующие ФП состояния: АГ, ХСН, ИБС, ожирение, нередко ассоциированные с развитием вторичного гиперальдостеронизма [9, 10], могли

стать причиной повышения уровня альдостерона крови у лиц основной группы. В дальнейшем такая гиперальдостеронемия могла способствовать возникновению структурного и электрического ремоделирования миокарда у этих пациентов и последующему развитию ФП.

Эта гипотеза, однако, вступает в противоречие с тем важным фактом, что исходно группы больных с ФП и синусовым ритмом были сопоставимы между собой по основным клинико-анамнестическим показателям, в т.ч. наличию и тяжести АГ, ХСН, ИБС, индексу массы тела. Единственное различие между ними заключалось в больших размерах ЛП у лиц с постоянной формой ФП по сравнению с контролем, что, разумеется, могло быть следствием самой длительно существующей аритмии. Таким образом, указанные данные ставят под сомнение концепцию о том, что гиперальдостеронемия является первопричиной развития ФП у лиц основной группы.

С другой стороны, анализируя данные литературы [11-13], создается впечатление, что возникновение ФП *per se* опосредованно может способствовать гиперальдостеронемии. Известно, что пароксизм ФП сопровождается выраженной нейрогормональной активацией: повышением уровней ангиотензина II и катехоламинов, которые являются мощными стимуляторами синтеза альдостерона [12]. Возникающая при этом гиперальдостеронемия, по-видимому, обусловлена не только системной гиперпродукцией гормона, но и его избыточной локальной секрецией кардиомиоцитами. Подтверждением этой гипотезы являются выявленные в работе более высокие уровни альдостерона крови, измеренные во время эпизода аритмии, у лиц с пароксизмальной формой аритмии, чем у больных с постоянной ФП. Примечательно, что лишь в подгруппе пароксизмальной формы ФП число больных с гиперальдостеронемией (концентрация альдостерона >160 пг/мл) достоверно отличалось от контрольной группы, причем такие пациенты составили почти половину всей подгруппы (47,5% больных).

В пользу данной концепции свидетельствует исследование [13], авторы которого сообщают, что сывороточный уровень альдостерона, измеренный на фоне эпизода ФП, существенно выше, чем у лиц без аритмии в анамнезе, при этом он возвращается к норме после восстановления синусового ритма. Следует подчеркнуть, что в исследование не включались пациенты с диагностированным первичным гиперальдостеронизмом либо состояниями, ассоциированными с развитием вторичного гиперальдостеронизма, а также лица, имеющие гипер- или гипокалиемию. Это с большой долей вероятности исключает наличие у больных с ФП дополнительных стимулов повышения уровня альдостерона крови. Таким образом, по-

видимому, именно наличие ФП явилось причиной активации РААС и избыточного синтеза альдостерона у пациентов основной группы. При этом остро возникший эпизод аритмии сопровождался более выраженной гормональной активацией по сравнению с длительно существующей постоянной формой ФП.

Определенным ограничением работы явился однократный анализ уровня альдостерона крови, проведенный у больных с пароксизмальной и персистирующей формами аритмии лишь на фоне эпизода ФП. Дальнейшие исследования по изучению динамики концентрации альдостерона в ранний

и отдаленный периоды после кардиоверсии, стоит надеяться, позволят получить дополнительные сведения о механизмах, лежащих в основе гиперальдостеронемии при ФП.

Заключение

У пациентов, страдающих ФП, уровень альдостерона крови существенно выше по сравнению с больными с синусовым ритмом. При этом у лиц с пароксизмальной ФП концентрация этого гормона, измеренная во время эпизода аритмии, значительно превышает таковую у пациентов с постоянной формой ФП.

Литература

1. January CT, Wann ST, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation. A report of the American College of Cardiology. American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society: Executive summary. JACC; 2014; DOI:10.1016/j.jacc.2014.03.021.
2. Sulimov VA, Golitsyn SP, Panchenko EP. Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. Recommendations of Russian Society of Cardiology and Association of Cardiovascular Surgeons 2012. Russ J Cardiol 2013; 4 (102): 5-92, Suppl. 3. Russian (Сулимов В.А., Голицын С.П., Панченко Е.П. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ 2012г. Российский кардиологический журнал 2013; 4 (102): 5-92, Приложение 3).
3. Yongjun Q, Ying L, Hong T, et al. Circulating and local renin-angiotensin-aldosterone system express differently in atrial fibrillation patients with different types of mitral valvular disease. J Ren-Angioten-Aldoster Syst 2013; 14: 204-11.
4. Reil J-C, Hohl M, Selejan S, et al. Aldosterone promotes atrial fibrillation. Eur Heart J 2012; 33: 2098-108.
5. Khatib R, Joseph P, Briel M, et al. Blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system for primary prevention of non-valvular atrial fibrillation: a systematic review and meta analysis of randomized controlled trials. Int J Cardiol 2013; 165(1): 17-24.
6. Vatutin NT, Shevelok AN, Degtyareva AE, et al. The role of hyperaldosteronism and aldosterone antagonists in resistant arterial hypertension. J National academy of medical science of Ukraine 2014; 1(20): 43-52. Russian (Вату́тин Н.Т., Шевелёк А.Н., Дегтярева А.Э. и др. Роль гиперальдостеронизма и перспективы применения антагонистов альдостерона при резистентной артериальной гипертензии. Журнал национальной академии медицинских наук Украины 2014; 1(20):43-52).
7. Zennaro MC, Rickard AJ, Boulkroun S. Genetics of mineralocorticoid excess: an update for clinicians. Eur J Endocrinol 2013; 169 (1): 15-25.
8. Milliez P, Gierd X, Plouin PF, et al. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. JACC 2005; 45: 1243-8.
9. Vaidya A, Halperin F, Alexander EK, et al. Hyperaldosteronism. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. pp. 126-8.
10. Harvey AM. Hyperaldosteronism: diagnosis, lateralization, and treatment. Surg Clin North Am 2014; 94(3): 643-56.
11. Zhao J, Li J, Li Y, et al. Effects of spironolactone on atrial structural remodeling in a canine model of atrial fibrillation produced by prolonged atrial pacing. Br J Pharmacol 2010; 159: 1584-94.
12. Reil J-C, Hohl M, Selejan S, et al. Aldosterone promotes atrial fibrillation. Eur Heart J 2012; 33: 2098-108.
13. Goette A, Hoffmanns P, Enayati W, et al. Effect of successful electrical cardioversion on serum aldosterone in patients with persistent atrial fibrillation. Am J Cardiol 2001; 88: 906-9.

Особенности адгезивной функции эндотелия при различных клинических вариантах первичного пролапса митрального клапана

Ягода А. В., Гладких Н. Н., Гладких Л. Н.

ГБОУ ВПО Ставропольский государственный медицинский университет. Ставрополь, Россия

Цель. Оценить состояние адгезивной функции эндотелия при различных клинических вариантах первичного пролапса митрального клапана (ПМК).

Материал и методы. Обследован 91 пациент с первичным ПМК в возрасте 21 (19-24) года. Митральная регургитация I степени зарегистрирована у 45,1% и II — у 54,9% больных. ПМК встречался как одиночный вариант (6,6%) и в сочетании с 1-3 малыми аномалиями сердца (93,4%). Допплер-эхокардиография проводилась на аппарате Vivid-7 (Израиль). Степень системного вовлечения соединительной ткани составила 2 (1,5-4,0) балла. Контрольную группу сформировали 10 здоровых людей, сопоставимых по возрасту, полу, фактору курения, индексу массы тела. Методом иммуноферментного анализа определены плазменные концентрации L-, E-, P-селектинов, ICAM-1, VCAM-1, PECAM-1 (Bender MedSystems GmbH, Австрия). Показатели представлены в виде медианы (25-75 процентиля).

Результаты. У пациентов с ПМК показатели E-селектина — 43,0 (33,7-54,8) нг/мл, ICAM-1 — 669,9 (546,4-883,3) нг/мл и VCAM-1 — 925,0 (707,5-1215,0) нг/мл, были достоверно выше, а уровень PECAM-1 — 49,8 (40,4-63,2) нг/мл, наоборот, ниже, чем в контрольной группе. Содержание L- и P-селектинов в группе ПМК оценивалось как соответствующее контрольным величинам ($p > 0,05$). В случаях регургитации II степени содержание E-селектина и ICAM-1 было максимальным ($p < 0,05$). Показатели VCAM-1 у больных ПМК

независимо от степени регургитации достоверно превышали контрольные величины. Установлена умеренная прямая зависимость между количеством малых аномалий сердца и уровнем ICAM-1 ($r_s = +0,30$, $p < 0,05$). В группе ПМК с увеличенным E-селектином достоверно большим оказался диаметр аорты на уровне синусов Вальсальвы — 2,5 (2,3-2,7) см, чем при ПМК с отсутствием повышенного уровня E-селектина — 2,3 (2,2-2,5) см ($p < 0,05$).

Заключение. У пациентов с первичным ПМК повышены концентрации циркулирующих в крови E-селектина, ICAM-1 и VCAM-1, что отражает уровень адгезии, и свидетельствует о субклинической эндотелиальной дисфункции. Для скрининговой оценки выраженности нарушений адгезивной функции эндотелия при ПМК необходимо учитывать его гемодинамическую значимость, наличие множественных малых аномалий сердца и данные о диаметре аорты на уровне синусов Вальсальвы.

Ключевые слова: пролапс митрального клапана, молекулы адгезии, эндотелий.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2016; 15(1): 45–50
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-1-45-50>

Поступила 21/08-2015

Принята к публикации 19/10-2015

The specifics of adhesion function of endothelium in various clinical variants of primary mitral valve prolapse

Yagoda A. V., Gladkikh N. N., Gladkikh L. N.

Stavropol State Medical University of the Ministry of Health. Stavropol, Russia

Aim. To assess the condition of adhesion function of endothelium in various clinical variants of primary mitral valve prolapse (MVP).

Material and methods. Totally, 91 patient studied with primary MVP at the age 21 (19-24) y. First grade mitral regurgitation was found in 45,1% and II — in 54,9% patients. MVP was solitary variant (6,6%) and comorbid with 1-3 minor anomalies of the heart (93,4%). Doppler-echocardiography was done on Vivid07 equipment (Israel). The grade of systemic involvement of connective tissue was 2 (1,5-4,0) points. Controls were 10 healthy persons, matched by age, sex, smoking, body mass index. By the immune enzyme method we checked plasmatic concentrations of L-, E-, P-selectins, ICAM-1, VCAM-1, PECAM-1 (Bender MedSystems GmbH, Austria). Findings are presented as mediana (25-75 percentiles).

Results. In MVP patients the levels of E-selectin — 43,0 (33,7-54,8) ng/mL, ICAM-1 — 669,9 (546,4-883,3) ng/mL and VCAM-1 — 925,0 (707,5-1215,0) ng/mL, were significantly higher, and the level of PECAM-1 — 49,8 (40,4-63,2) ng/mL, in opposite, lower than in control group. L- and P-selectins levels in MVP group were measured as relevant to controls values ($p > 0,05$). In regurgitation cases of II degree, the level of E-selectin

and ICAM-1 were maximal ($p < 0,05$). Values of VCAM-1 in MVP patients independently from degree of regurgitation were significantly higher than controls values. There was moderate direct relation of the quantity of minor heart anomalies and level of ICAM-1 ($r_s = +0,30$, $p < 0,05$). In MVP group with increased E-selectin significantly higher was aorta diameter at the level of Valsalva sinuses — 2,5 (2,3-2,7) cm, than in PMV without increased E-selectin level — 2,3 (2,2-2,5) cm ($p < 0,05$).

Conclusion. In patients with primary MVP there is an increase of circulating concentrations of E-selectin, ICAM-1, VCAM-1, that represents the level of adhesion, and witnesses about subclinical endothelial dysfunction. For screening evaluation of severity of adhesion disorders of endothelium in MVP it is important to take into account its hemodynamic significance, multiple minor heart anomalies and data on aorta diameter on the level of Valsalva sinuses.

Key words: mitral valve prolapse, adhesion molecules, endothelium.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2016; 15(1): 45–50
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-1-45-50>

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (968) 268-34-97

e-mail: ngladkih@mail.ru

[Ягода А. В. — заведующий кафедрой госпитальной терапии, Гладких Н. Н.* — доцент кафедры, Гладких Л. Н. — заочный аспирант кафедры].

ДСТ — дисплазия соединительной ткани, ИМТ — индекс массы тела, ПМК — пролапс митрального клапана, ICAM-1 — молекула межклеточной адгезии 1 типа, PECAM-1 — тромбоцитарно-эндотелиальная адгезивная молекула 1 типа, VCAM-1 — сосудистая молекула адгезии 1 типа.

Введение

Прогноз первичного пролапса митрального клапана (ПМК) значительно различается, варьируя от абсолютно благоприятного до сопряженного с серьезными осложнениями: аритмиями, тромбоэмболиями, сердечной недостаточностью и др. [1-3]. В этой связи проблема выделения из числа пациентов с ПМК, большинство которых — лица сравнительно молодого возраста, группы повышенного риска осложнений становится весьма актуальной. Существующие риск-стратификации ПМК, созданные на основе учета миксоматозной дегенерации, митральной регургитации, степени системного вовлечения соединительной ткани, несовершенны, т.к. не дают ответа на ряд практических вопросов: в каких случаях “бессимптомные” пациенты требуют специального наблюдения и профилактических мероприятий; каковы условия возможной трансформации бессимптомного или малосимптомного ПМК в гемодинамически значимый; как оценить клиническую значимость ПМК при его сочетании с другими кардиальными аномалиями [1, 3]?

Первичный ПМК нередко выбирается в качестве клинической модели для изучения основных закономерностей врожденных нарушений (дисплазий) соединительной ткани [1, 2]. Системный характер поражения соединительной ткани при дисплазии предполагает существование не только внешних — деформации грудной клетки, долихостеномелия, арахнодактилия, сколиоз, гипермобильность суставов и др., и/или висцеральных — малые аномалии сердца, нефроптоз, недостаточность баугиниевой заслонки и др., аномалий, но и структурно-функциональную неполноценность субэндотелиального внеклеточного матрикса, следствием чего может быть развитие эндотелиальной дисфункции [2]. Последняя в свою очередь играет важную, порой определяющую роль в формировании неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [4].

В настоящее время принято считать, что любому пациенту с эндотелиальной дисфункцией, даже при отсутствии клинических симптомов, необходимо тщательное обследование для стратификации сердечно-сосудистого риска, что особенно важно в свете современных рекомендаций по определению у молодых пациентов, так называемого, “сосудистого возраста” [5]. Поскольку в случаях дисплазии соединительной ткани (ДСТ) и ПМК, в частности, средние значения индекса массы тела, окружности талии, общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и триглицеридов определяются как более низкие [6], этим пациентам профилактически не уделяется достаточно внимания

ввиду отсутствия традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Принимая во внимание тот факт, что одним из ранних признаков эндотелиальной активности является повышенная экспрессия молекул адгезии, в частности Е-селектина, ICAM-1, VCAM-1 [7], представляется логичным использовать данные о состоянии адгезивной функции эндотелия в качестве скрининга для стратификации пациентов с ПМК. В литературе информация о подобных исследованиях отсутствует. Вместе с тем изучение адгезивных свойств молекул с точки зрения не столько патогенетической, но и как инструмента оценки функционального состояния эндотелия, а в перспективе как прогностического показателя, ПМК — представляет несомненный клинический интерес.

Цель исследования: оценить состояние адгезивной функции эндотелия при различных клинических вариантах первичного ПМК.

Материал и методы

Обследован 91 пациент с первичным ПМК, из них мужчин — 70, женщин — 21, в возрасте 21 (19-24) года. Критериями включения в исследование являлись наличие первичного ПМК, возраст мужчин и женщин 18-35 лет, подписание информированного добровольного согласия на участие в исследовании. Не включали в исследование пациентов с моногенными наследственными синдромами Марфана, Элерса-Данло и др., другой сердечно-сосудистой патологией — артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, некоронарогенные заболевания миокарда, пороки сердца, инфекционный эндокардит, травмы грудной клетки и др., с диффузными болезнями соединительной ткани — системная красная волчанка, ревматоидный артрит и др., хронической почечной недостаточностью, ожирением, острыми и хроническими в периоде обострения заболеваниями внутренних органов, с эндокринной патологией, злокачественными заболеваниями, беременностью, женщин в послеродовом периоде. Исключали другую сердечно-сосудистую патологию на основании клинико-анамнестических и лабораторно-инструментальных данных. Выбор критериев обусловлен необходимостью исключения заболеваний, которые могут быть причиной вторичного ПМК или гиперсекреции адгезивных молекул. Пациенты отрицали злоупотребление алкоголем, прием наркотических веществ. Курение 1-2 сигарет/сут в течение 3-4 лет отметили 8 (7,8%) обследованных.

ПМК диагностировали эхокардиографически (Vivid-7, Израиль) при максимальном систолическом смещении створок митрального клапана (МК) за линию кольца >2 мм в парастернальном продольном сечении. Степень пролабирования МК соответствовала I-й (от 3 до 6 мм) у 97,8% пациентов и II-й (от 6 до 9 мм) — у 2,2% пациентов. Признаки миксоматозной дегенерации выявлены у 1,9% пациентов. Митральная регурги-

Таблица 1

Концентрация молекул адгезии в плазме (нг/мл) у пациентов с ПМК и здоровых людей (Ме (P₂₅-P₇₅))

Показатель	Пациенты с ПМК (n=91)	Здоровые (n=10)	U	p
Е-селектин	43,0 (33,7-54,8)	36,8 (25,7-37,9)	683,0	0,005
Л-селектин	5000,0 (4390,0-5100,0)	4560,0 (3495,0-5200,0)	467,0	0,446
Р-селектин	112,7 (79,0-149,3)	110,5 (93,4-151,9)	488,0	0,354
ICAM-1	669,9 (546,4-883,8)	572,9 (570,0-605,9)	627,0	0,025
PECAM-1	49,8 (40,4-63,2)	56,7 (55,8-66,3)	625,0	0,026
VCAM-1	925,0 (707,5-1215,0)	535,0 (382,5-645,0)	736,5	0,001

Таблица 2

Концентрация молекул адгезии в плазме (нг/мл) у пациентов с ПМК в зависимости от митральной регургитации (Ме (P₂₅-P₇₅))

Показатель	Пациенты с ПМК и митральной регургитацией		Здоровые (n=10)	H	p
	II степени (n=50)	I степени (n=41)			
Е-селектин	43,3* (36,1-54,9)	42,7 (32,0-54,6)	36,8 (25,7-37,9)	7,059	0,029
Л-селектин	5000,0 (4355,0-5100,0)	5000,0 (4580,0-5060,0)	4560,0 (3495,0-5200,0)	0,040	0,980
Р-селектин	110,8 (78,9-149,6)	114,8 (85,7-143,9)	110,5 (93,4-151,9)	0,211	0,900
ICAM-1	695,5 (594,6-916,1)	635,8 (357,9-755,8)	572,9 (570,0-605,9)	7,044	0,030
PECAM-1	52,1 (43,6-62,1)	46,5 (37,2-66,6)	56,7 (55,8-66,3)	4,671	0,097
VCAM-1	910,0* (705,0-1413,8)	985,0* (734,5-1194,5)	535,0 (382,5-645,0)	10,625	0,005

Примечание: * — $p < 0,05$ в сравнении со здоровыми (критерий Q').

тация I-й степени зарегистрирована у 45,1% и II-й — у 54,9% больных ПМК. Степень митральной регургитации определяли при цветном доплеровском исследовании. Первая степень засчитывалась при регургитации на уровне створок, II степень — при проникновении регургитационного потока в полость левого предсердия не более чем на 10-15 мм. Для выявления других малых аномалий сердца проводилось полипозиционное исследование. Диаметр аорты оценивали на уровне синусов Вальсальвы.

ПМК встречался как одиночный вариант (6,6%) и в сочетании с 1-3 малыми аномалиями сердца (93,4%). Наиболее частой была комбинация ПМК с аномально расположенной хордой (64,8%). В 28,6% наблюдений ПМК и аномально расположенной хорде сопутствовали другие кардиальные аномалии: открытое овальное окно (13,3%), аневризма межпредсердной перегородки (15,4%), удлинненный Евстахийев клапан (1,1%), двустворчатый аортальный клапан (4,4%), пролапс трикуспидального клапана (1,1%).

Диспластический фенотип оценивали с учетом Российских рекомендаций [8]. Среди внешних диспластических признаков чаще всего встречались сколиотическая деформация позвоночника I-II степени (41,8% случаев), продольное плоскостопие (34,1%), долихостеномия (27,5%), арахнодактилия (21,9%), воронкообразная деформация грудной клетки I степени (16,5%). Степень системного вовлечения соединительной ткани составила 2,0 (1,5-4,0) балла. Нормальный индекс массы тела (ИМТ) — 18,5-24,9 кг/м², верифицировали у 93,4% пациентов с ПМК, индекс, свидетельствующий о дефиците массы тела I степени (17,0-18,4 кг/м²) — у 6,6%.

Контрольную группу сформировали 10 здоровых людей: 7 мужчин и 3 женщины, возраст 23 (20-25) лет,

без ПМК и других диспластических признаков, некурящие, с нормальным ИМТ и соответствующие группе диспансерного наблюдения Д-I (приказ МЗ РФ № 1006н "Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения" от 03.12.2012г).

Пациенты с ПМК и контрольная группа были сопоставимы по полу — 76,9% и 70% мужчин, 23,1% и 30% женщин, соответственно ($\chi^2=0,01$; $p=0,923$), возрасту — 21 (19-24) и 23 (20,0-25) лет ($U=554,5$, $p=0,129$), фактору курения — 7,8% и 0% обследованных ($\chi^2=0,130$; $p=0,719$), ИМТ — 21,4 (19,8-23,7) и 23,0 (22,2-23,5) кг/м² ($U=563,5$, $p=0,109$).

Методом иммуноферментного анализа были определены плазменные концентрации L-, E-, P-селектинов, ICAM-1, VCAM-1, PECAM-1 (Bender MedSystems GmbH, Австрия).

Статистическую обработку материала проводили с использованием пакета программ "Biostat 4.0" и "AtteStat 10.5.1". Распределение переменных определяли с помощью критериев Колмогорова и Смирнова. Показатели представлены в виде медианы (Ме) с межквартильным размахом: 25-й и 75-й перцентили. Качественные признаки описаны абсолютными значениями (n) и процентными долями (%). Использовались непараметрические критерии Манна-Уитни (U) — при сравнении изменений между двумя группами, Крускала-Уоллиса (H) — для выявления различий в совокупности ≥ 3 групп, Данна (Q) — при сравнении изменений между ≥ 3 группами. Вычисляли коэффициент ранговой корреляции Спирмана (r_s). При анализе качественных признаков в двух независимых группах использовали χ^2 Пирсона. Различия показателей считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Для нахождения границы между исследуемыми величинами в неза-

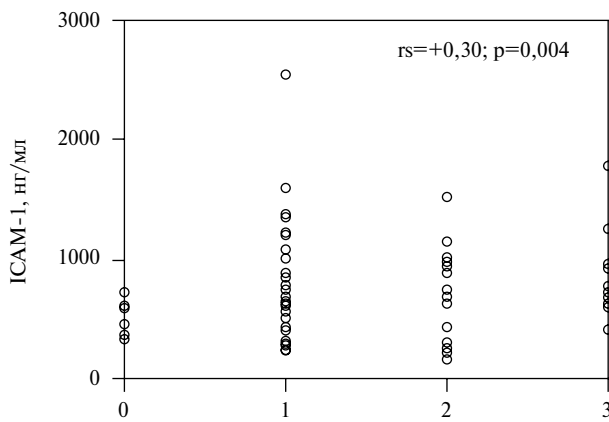


Рис. 1 Взаимосвязь количества сопутствующих ПМК кардиальных аномалий и уровней ICAM-1.

Примечание: МАС — малые аномалии сердца.

висимых выборках и сопоставления диагностической ценности показателей применяли ROC-анализ.

Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Результаты

Значения полученных показателей плазменной концентрации молекул адгезии у пациентов с ПМК и у здоровых людей представлены в таблице 1.

В случаях ПМК показатели Е-селектина, ICAM-1 и VCAM-1 были статистически значимо увеличены, а уровень PECAM-1, наоборот, снижен. Содержание L- и Р-селектинов в группе ПМК оценивалось как соответствующее контрольным величинам.

Сравнительное изучение плазменных показателей молекул адгезии у больных ПМК с различной выраженностью митральной регургитации показало, что в случаях регургитации II степени содержание Е-селектина и ICAM-1 было достоверно выше, чем у здоровых (таблица 2). Показатели VCAM-1 у больных ПМК независимо от выраженности регургитации превышали контрольные величины и были идентичными.

Корреляционный анализ между молекулами адгезии и количеством сопутствующих ПМК малых аномалий сердца показал, что величины Е-, L-, Р-селектинов, PECAM-1 и VCAM-1 не были связаны с количеством кардиальных аномалий ($r_s = -0,16, -0,08, -0,09, -0,10, -0,08$, соответственно; $p > 0,05$). В то же время установлена прямая зависимость между количеством малых аномалий сердца и уровнем ICAM-1 ($r_s = +0,30$; $p = 0,04$) (рисунок 1).

В связи с тем, что ПМК является независимым предиктором увеличенного размера аорты [9], сопоставили ее диаметр на уровне синусов Вальсальвы с учетом ПМК. Размер аорты в случаях ПМК соста-

вил 2,5 (2,3-2,6) см, а в группе здоровых — 2,4 (2,2-2,5) см ($U = 568,5$; $p = 0,232$). Следовательно, сравниваемые группы не отличались по диаметру аорты. Однако, учитывая сопряженность гиперсекреции Е-селектина с ПМК, были сопоставлены показатели диаметра аорты в группах ПМК с уровнем Е-селектина. Условно выделены две группы ПМК: 1 ($n = 60$) — с гиперсекрецией Е-селектина (значения > 75 -го перцентиля контрольной группы) и 2 ($n = 31$) — без таковой. Существенно, что в группе ПМК с увеличенным Е-селектином достоверно большим оказался диаметр аорты на уровне синусов Вальсальвы — 2,5 (2,3-2,7) см, чем при ПМК с отсутствием повышенного уровня Е-селектина — 2,3 (2,2-2,5) см ($U = 1153,0$; $p = 0,030$). Для определения порогового значения диаметра аорты в качестве предиктора повышенного уровня Е-селектина при ПМК был выполнен ROC-анализ. Диагностическая значимость в отношении повышенного плазменного уровня Е-селектина выявлена для диаметра аорты на уровне синусов Вальсальвы $\geq 2,38$ см при чувствительности 61,7%, специфичности 61,3%, площади под ROC-кривой 0,619; доверительном интервале (ДИ) 95%: 0,501-0,738.

Обсуждение

Ряд молекул клеточной адгезии: Е-селектин, ICAM-1, VCAM-1, PECAM-1, имеет эндотелиальное происхождение, что позволяет рассматривать их в качестве показателей, характеризующих адгезивную функцию эндотелия. Доказанная взаимосвязь клеточной экспрессии молекул адгезии и их плазменного уровня позволяет считать увеличенные концентрации последних отражением активации эндотелия [7]. Следовательно, выявленная у молодых пациентов с ПМК гиперпродукция циркулирующих Е-селектина, ICAM-1 и VCAM-1 отражает процесс активации эндотелия и нарушение сосудистого гомеостаза. В этом контексте снижение PECAM-1 может отражать протективную роль молекулы в отношении развития внутрисосудистых осложнений (тромбозов) и служить индикатором адаптационных реакций. Не исключено, что снижение PECAM-1 в какой-то мере взаимосвязано с определенными ранее низкими показателями коллагениндуцированной агрегации тромбоцитов у пациентов с ПМК [2].

Как известно, ПМК, ассоциированный со значительной митральной регургитацией, чаще осложняется эндокардитом, сердечной недостаточностью, аритмиями и даже внезапной смертью [2, 3]. Максимальный уровень ICAM-1, наряду с повышенным содержанием VCAM-1 и Е-селектина в крови, при ПМК с митральной регургитацией II степени можно объяснить более высокой гемодинамической нагрузкой. Ранее уже указывалось на наличие у пациентов с хронической ревматической болез-

нюю сердца взаимосвязи гиперсекреции ICAM-1 и VCAM-1 в большей степени с гемодинамическими изменениями, чем с воспалительной активностью [10]. Существенно, что большинство случаев тромбозомболических осложнений первичного ПМК зафиксировано именно у больных со значительной митральной регургитацией, при которой установлено повышение уровня тромбосана и/или его соотношения с простаглиндином [11].

В 15-40% случаев ПМК происходит прогрессирование регургитации и трансформация бессимптомного ПМК в гемодинамически значимый, причины которого неизвестны [12]. В этой связи обращает внимание наличие даже в группе ПМК с митральной регургитацией I степени повышенной экспрессии VCAM-1, свидетельствующей о дисфункциональном статусе сосудистого эндотелия у этих пациентов, что может рассматриваться как один из факторов прогрессирования митральной регургитации, и требует динамической оценки потока регургитации. Характерно, что феномен митральной регургитации I степени у пациентов с ПМК используют в качестве "малого" фактора риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, а регургитации II степени и выше — как "большого" [3].

Высказано мнение [13] о существовании при наличии сочетанных малых аномалий сердца, выраженных отклонений показателей обмена веществ соединительной ткани. В пользу представления о более значительных изменениях экстрацеллюлярного матрикса сердца в случаях множественных кардиальных аномалий свидетельствуют данные о возможности развития кардиомиопатии у этих больных [14]. В подобных условиях повышение ICAM-1, выявленное при сопутствующих ПМК ≥ 2 малых аномалий сердца, может быть соотнесено с риском развития вторичной кардиомиопатии, вызванной нарушением обмена веществ и, в конечном счете, дисфункцией соединительной ткани.

Следует отметить, что в группе ПМК с увеличенным Е-селектином достоверно большим оказался диаметр аорты на уровне синусов Валь-

сальвы. Представленный факт может найти подтверждение в данных [8] о ПМК как независимом предикторе большего размера аорты в популяции с неизменными по остальным позициям показателями доплер-эхокардиографии. На возможную роль эндотелиальной дисфункции в нарушении структуры экстрацеллюлярного матрикса аорты указывает также повышение синтезируемых, в т.ч. эндотелиоцитами, матриксных металлопротеиназ и трансформирующего фактора роста β [15]. По всей видимости, высокий уровень Е-селектина как отражение эндотелиальной дисфункции при ПМК может быть рассмотрен в патогенетическом аспекте расширения восходящего отдела аорты.

Установленные закономерности изменений эндотелиальной функции при различных клинических вариантах ПМК, по-видимому, отражают патогенетическую составляющую ДСТ, и могут использоваться при риск-стратификации сердечно-сосудистых осложнений у данной категории пациентов. Исследование адгезивной функции эндотелия у молодых пациентов с ПМК позволит не только верифицировать доклинические проявления возможных сосудистых осложнений, но и обосновать необходимость профилактики развития взаимно отягощающих патологических состояний, например, ПМК и артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, тромбозомболий, сердечной недостаточности.

Заключение

Повышенные концентрации циркулирующих в крови Е-селектина, ICAM-1 и VCAM-1 у пациентов с первичным ПМК отражают уровень адгезии, и свидетельствуют о субклинической эндотелиальной дисфункции. Для скрининговой оценки выраженности нарушений адгезивной функции эндотелия при ПМК необходимо учитывать его гемодинамическую значимость, наличие дополнительных (множественных) малых аномалий сердца и данные о диаметре аорты на уровне синусов Вальсальвы.

Литература

1. Zemtsovsky EV. Mitral valve prolapse. SPb: Obschestvo "Znanie" Sankt-Peterburga i Leningradskoy oblasti 2010; 160 p. Russian (Земцовский Э.В. Проплап митрального клапана. СПб.: Общество "Знание" Санкт-Петербурга и Ленинградской области 2010; 160 с).
2. Yagoda AV, Gladikh NN. Minor heart anomalies. Stavropol: StGMA 2005; 248 p. Russian (Ягода А.В., Гладких Н.Н. Малые аномалии сердца. Ставрополь: СтГМА 2005; 248 с).
3. Avierinos J-F, Gersh BJ, Melton LJ, et al. Natural history of asymptomatic mitral valve prolapse in the community. Circulation 2002; 106: 1355-61.
4. Babushkina IV, Sergeeva AS, Pivovarov YI, et al. Structural and functional properties of vascular endothelium. Kardiologiya 2015; 2: 82-6. Russian (Бабушкина И.В., Сергеева А.С., Пивоваров Ю.И. и др. Структурные и функциональные особенности сосудистого эндотелия. Кардиология 2015; 2: 82-6).
5. 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) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J 2012; 33: 1635-701.
6. Semenkina AA, Nechaeva GI, Drokina OV. Age aspects of structural and functional changes of arteries in patients with connective tissue dysplasia. Arhiv vnutrennej mediciny 2013; 3: 46-50. Russian (Семеникина А.А., Нечаева Г.И., Дрокина О.В. и др. Возрастные аспекты структурно-функциональных изменений артерий у лиц с дисплазией соединительной ткани. Архив внутренней медицины 2013; 3: 46-50).
7. Oliveira GH. Novel serologic markers of cardiovascular risk. Curr Atheroscler Rep 2005; 7: 148-54.
8. Hereditary connective tissue disorders in cardiology. Diagnosis and treatment. National guideline (first revision). Russ J Cardiol 2013; 1(99): 1-32, Suppl. 1. Russian (Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии.

- Диагностика и лечение. Российские рекомендации, I пересмотр. Российский кардиологический журнал 2013; 1: 1-32, Приложение 1).
9. Matos-Souza JR, Fernandes-Santos ME, Hoehne EL, et al. Isolated mitral valve prolapse is an independent predictor of aortic root size in a general population. Eur J Echocardiogr 2010; 11: 302-5.
 10. Saikia UN, Kumar RM, Pandian RP, et al. Adhesion molecule expression and ventricular remodeling in chronic rheumatic heart disease: a cause or effect in the disease progression — a pilot study. Cardiovascular Pathology 2012; 21: 83-8.
 11. Yagoda AV, Gladkikh NN. Thromboxane-prostacyclin balance and platelet aggregability in patients with minor cardiac abnormalities. Terapevticheskij arhiv 2010; 9: 49-53. Russian (Ягода А.В., Гладких Н.Н. Тромбоксан-простациклиновый баланс и агрегационная активность тромбоцитов у пациентов с малыми аномалиями сердца. Терапевтический архив 2010; 9: 49-53).
 12. Bel'gov AYU. Connective tissue dysplasias of cardiovascular system. SPb: Izdatel'skiy dom SPbMAPO 2003; 48 p. Russian (Бельгов А.Ю. Соединительнотканые дисплазии сердечно-сосудистой системы. СПб.: Издательский дом СПбМАПО 2003; 48 с).
 13. Odinets YuV, Panfilova EA. Clinical and biochemical correlations in syndrome of heart connective tissue dysplasia in children. Russian vestnik of perinatologii and pediatrii 2005; 5: 28-31. Russian (Одинец Ю.В., Панфилова Е.А. Клинико-биохимические сопоставления при синдроме дисплазии соединительной ткани сердца у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2005; 5: 28-31).
 14. Zemtsovsky EV, Malev EG, Reeva SV. Systemic involvement of connective tissue and the heart as important characteristics of primary mitral valve prolapse. Russ J Cardiol 2014; 9: 54-60. Russian (Земцовский Э.В., Малев Э.Г., Реева С.В. Системное вовлечение соединительной ткани и вовлечение соединительной ткани сердца как важная характеристика первичного пролапса митрального клапана. Российский кардиологический журнал 2014; 9: 54-60).
 15. Gavriluk ND, Uspenskiy VE, Irtyuga OB, et al. Bicuspid aortic valve and ascending aorta dilatation. Part I. Anatomical features and etiopathogenesis. Bulletin of the Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre 2013; 5-11. Russian (Гаврилюк Н.Д., Успенский В.Е., Иртыга О.Б. и др. Двустворчатый аортальный клапан и расширение восходящего отдела аорты. Часть I. Анатомические особенности и этиопатогенез. Бюллетень Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова 2013; 5-11).

Синдром легочной гипертензии у больных дилатационной кардиомиопатией: возможности силденафила на фоне стандартной терапии хронической сердечной недостаточности

Абдуллаев Т. А., Ахматов Я. Р., Бекбулатова Р. Ш., Ганиева Н. П.

Республиканский специализированный центр кардиологии. Ташкент, Узбекистан

Цель. Оценить клинко-гемодинамическую эффективность силденафила на фоне базисной терапии у больных идиопатической и правожелудочковой (ПЖ) дилатационной кардиомиопатиями (ДКМП).

Материал и методы. Включены 59 больных с идиопатической ДКМП. Все пациенты были разделены на 2 группы: I (n=28); муж/жен 15/13; $46,9 \pm 11,4$ года, и II (n=31); муж/жен 17/14; $46,3 \pm 15,4$ года. Количество пациентов с ПЖ ДКМП в каждой группе составило 10 (35,7%) и 13 (41,9%), соответственно. Проводились: оценка клинического статуса по ШОКС, тест 6-минутной ходьбы, стандартная ЭКГ, эхокардиография трансторакальным доступом. Пациентам I группы дополнительно к базисной терапии хронической сердечной недостаточности назначали препарат силденафил в индивидуально подобранной дозе — в среднем $45,8 \pm 12,5$ мг/сут. Длительность исследования составила 6 мес.

Результаты. Женщины, составляя 45,7% в целом, значимо преобладали среди больных с ПЖ ДКМП. По итогам лечения получен регресс средней суммы баллов по ШОКС на 30,1% и 40,8%, и прирост длины дистанции по тесту 6-минутной ходьбы на 50,1% и 45,8% у больных I и II групп, соответственно. На фоне комбинированной терапии силденафилом отмечено достоверное снижение уровня систолического давления в легочной артерии больных I группы на 23,8% ($p=0,031$), что, в свою очередь, способствовало

снижению конечно-диастолического давления в полости ПЖ и увеличению фракции выброса ПЖ на 6,3%. У больных I группы отмечено увеличение диастолического резерва ПЖ за счет улучшения активной V_e на 29,1% ($p=0,01$) и V_a на 54,3% ($p=0,03$), повлекшее уменьшение соотношения V_e/V_a на 38% ($p<0,05$). Оценка функции внешнего дыхания показала, что комбинированная терапия силденафилом способствовала значимому повышению индексов Тиффно и Генслера на 23,4% и 12,3%, соответственно, (оба $p<0,05$).

Заключение. Синдром легочной гипертензии в большинстве случаев имеет место как у больных с идиопатической, так и ПЖ ДКМП. Дополнительное назначение силденафила способствует уменьшению выраженности симптомов хронической сердечной и дыхательной недостаточности, улучшению гемодинамических показателей больных, приводя к существенному снижению показателя систолического давления в легочной артерии.

Ключевые слова: легочная гипертензия, дилатационная кардиомиопатия, силденафил.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2016; 15(1): 51–57
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-1-51-57>

Поступила 31/08-2015

Принята к публикации 02/11-2015

Pulmonary hypertension syndrome in dilation cardiomyopathy patients: sildenafil application to common treatment of chronic heart failure

Abdullaev T. A., Akhmatov Ya. R., Bekbulatova R. Sh., Ganieva N. P.
 Republic Specialized Center for Cardiology. Tashkent, Uzbekistan

Aim. To assess clinical and hemodynamic efficacy of sildenafil at the background of basic therapy in patients with idiopathic and right ventricular (RV) dilated cardiomyopathy.

Material and methods. Totally, 59 patients with idiopathic DCMP included. All patients were selected to 2 groups: I (n=28); M/F 15/13; $46,9 \pm 11,4$ y.o., and II (n=31); M/F 17/14; $46,3 \pm 15,4$ y.o. Number of patients with RV DCMP in each group was 10 (35,7%) and 13 (41,9%), resp. They underwent clinical status assessment by SCAHF, 6-minute walking test, standard ECG, echocardiography via transthoracic approach. Patients of the 1st group additionally to basic therapy of heart failure were prescribed sildenafil in individual dosage — mean $45,8 \pm 12,5$ mg/day. Duration of the study was 6 months.

Results. Women, consisting 45,7% in general, significantly predominated among patients with RV DCMP. By the results of the study

there was regression of the mean points by SCAHF by 30,1% and 40,8%, increase of 6-minute distance by 50,1% and 45,8% in patients of I and II groups, respectively. At the background of sildenafil addition, there was significant decrease of systolic pressure in pulmonary artery in I group by 23,8% ($p=0,031$), that helped to decrease end-diastolic pressure in RV chamber and increased RV ejection fraction by 6,3%. In I group patients there was increase of diastolic reserve of RV due to improvement of active V_e by 29,1% ($p=0,01$) and V_a by 54% ($p=0,03$), that led to a decrease of V_e/V_a ratio by 38% ($p<0,05$). The assessment of spirometry showed that combination therapy by sildenafil led to significant increase of Tiffeneau and Gaensler indexes by 23,4% and 12,3%, resp. (both $p<0,05$).

Conclusion. Pulmonary hypertension syndrome in most cases is present in patients with either idiopathic or RV DCMP. Additional

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +99897-735-18-18; +99871-237-34-12

e-mail: dr.yashin@mail.ru

[Абдуллаев Т. А. — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории некоронарогенной патологии миокарда и сердечной недостаточности, Ахматов Я. Р.* — м.н.с. лаборатории, Бекбулатова Р. Ш. — с.н.с. лаборатории, Ганиева Н. П. — к.м.н., заведующая отделением сердечной недостаточности].

prescription of sildenafil contributes to the decrease of heart failure and respiratory failure severity symptoms and to improvement of hemodynamical signs, leading to significant decrease of systolic pressure in pulmonary artery.

Key words: pulmonary hypertension, dilated cardiomyopathy, sildenafil.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2016; 15(1): 51–57

<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-1-51-57>

ДАД — диастолическое артериальное давление, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ЛА — легочная артерия, ЛГ — легочная гипертензия, ЛЖ — левый желудочек, ПЖ — правый желудочек, ПЖ ДКМП — правожелудочковая дилатационная кардиомиопатия, САД — систолическое артериальное давление, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, СТ — стандартная терапия, ТШХ — тест 6-минутной ходьбы, ФВ — фракция выброса, ФВД — функция внешнего дыхания, ФДЭ-5 — фосфодиэстераза 5 типа, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, цГМФ — циклический гуанизинмонофосфат, ЧСС — частота сердечных сокращений, ШОКС — шкала оценки клинического состояния, Va — поздний пик диастолической волны, Ve — ранний пик диастолической волны, Ve/Va — отношение ранних и поздних пиков диастолической волны, V_E/VCO_2 — эквивалентное соотношение вентиляции легких для диоксида углерода.

Дилатационную кардиомиопатию (ДКМП), согласно рекомендациям Американской ассоциации сердца 2006г, определяют как неоднородную группу заболеваний миокарда, вызываемых различными причинами, многие из которых — генетические, связанных с нарушением механической и/или электрической функции, что обычно, хотя и не обязательно, сопровождается патологической гипертрофией или дилатацией желудочков [1]. Клинико-морфологической особенностью ДКМП, характеризующей также тяжесть заболевания, является поражение как левых, так и правых отделов сердца с развитием тотальной сердечной недостаточности. Дополнительно отягощает состояние больных развитие синдрома легочной гипертензии (ЛГ) вторичного характера, приводящего к перегрузке правых отделов сердца. В качестве основных механизмов развития этого синдрома у больных ДКМП принято рассматривать снижение насосной функции сердца, повышение конечно-диастолического давления в левом желудочке (ЛЖ), способствующих развитию застоя в малом круге кровообращения [2, 3]. Проблема перегрузки правых отделов сердца с их дилатацией остро стоит у больных с, так называемой, правожелудочковой (ПЖ) ДКМП (в литературе — ДКМП с преимущественным поражением ПЖ) [4, 5]. Известно, что терапия таких больных представляет значительные сложности ввиду быстрого развития рефрактерной недостаточности ПЖ, в т.ч. из-за его сравнительно низких компенсаторных возможностей, нарушений функции печени и пароксизмальных нарушений ритма сердца, а прогноз больных остается крайне неблагоприятным даже на фоне оптимальной патогенетической терапии [6].

Вышесказанное обуславливает целесообразность дополнительного фармакологического воздействия на синдромы, являющиеся результатом патологического ремоделирования и тяжелой дисфункции миокарда. В этом плане, представляет интерес препарат силденафил — мощный селективный ингибитор циклический гуанизинмонофосфат (цГМФ)-зависимой фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ-5), вызывающий снижение легочного сосудистого сопротивления и уменьшение давления в ПЖ. К настоящему времени уже накоплен достаточный

опыт, демонстрирующий хорошую переносимость и эффективность силденафила у больных врожденными пороками сердца, в основном идиопатической ЛГ, сосудистой этиологии, и в результате патологии дыхательной системы. Исследования последних лет демонстрируют, что ФДЭ-5 имеет точки приложения в клетках легочных и коронарных артерий, венозных сосудах и кардиомиоцитах [7, 8]; это, возможно, позволит определить новые показания к применению ингибиторов ФДЭ-5 у больных идиопатической ДКМП, осложненной ЛГ.

Целью настоящего исследования явилась оценка клинико-гемодинамической эффективности силденафила на фоне базисной терапии у больных с идиопатической и ПЖ ДКМП.

Материал и методы

В исследование включены 59 больных с идиопатической ДКМП (27 женщин и 32 мужчин; средним возрастом $46,4 \pm 13,7$ лет). При этом 23 (38,9%) больных страдали ПЖ ДКМП. Диагнозы ДКМП и ПЖ ДКМП устанавливались согласно рекомендациям Рабочей группы ВОЗ/МОФК 1995г, а также дополнительных диагностических критериев [9].

Методом случайного распределения все пациенты были разделены на 2 группы: I (n=28) — муж/жен 15/13; $46,9 \pm 11,4$ года и II (n=31) — муж/жен 17/14; $46,3 \pm 15,4$ года. Количество пациентов с ПЖ ДКМП в каждой группе составило 10 (35,7%) и 13 (41,9%), соответственно.

Комплекс диагностических методов обследования помимо объективного осмотра включал: тест 6-минутной ходьбы (ТШХ), стандартную ЭКГ в 12 отведениях. Клинический статус больных оценивали по ШОКС (Шкале оценки клинического состояния) в модификации Мареева В.Ю. Трансторакальную эхокардиографию (Siemens Sonoline verso pro) проводили в покое по общепринятой методике с определением объемных и линейных параметров сердца, с вычислением сократительной способности миокарда ЛЖ по методу Teicholz. Для вычисления фракции выброса (ФВ) ПЖ пользовались формулой, предложенной Levine R, et al. 1984: $RVEF\% = (RVVd - RVVs) / RVVd \cdot 100$, где $RVEF\%$ — ФВ ПЖ, $RVVd$ — объем ПЖ в диастолу, $RVVs$ — объем ПЖ в систолу. Помимо указанного, оценивалась также функция внешнего дыхания больных КМП на портативном микропроцессорном спирографе СМП-21/01-“Р-Д” (Россия).

Стандартная терапия (СТ) больных кардиомиопатиями (КМП) включала: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, антагонисты рецепторов ангиотензина II

(в случае непереносимости первых), β -адреноблокаторы, антагонисты альдостерона, мочегонные препараты и антикоагулянты в оптимально подобранных дозировках. Пациентам I группы дополнительно к базисной терапии назначали препарат силденафил в индивидуально подобранной дозе — от 25 до 75 мг/сут.; в среднем — $45,8 \pm 12,5$ мг/сут. Исходно группы были сопоставимы по полу, возрасту, клинико-гемодинамическим показателям, функциональному классу (ФК) и продолжительности ХСН, набору и средним дозам препаратов стандартной терапии (СТ). Длительность исследования составила 6 мес.

Статистическую обработку полученных результатов проводили на персональном компьютере Pentium-IV с использованием пакета программ “Biostatistics for windows, версия 4,03”. Вычисляли среднее арифметическое (М), среднеквадратичное (стандартное) отклонение (SD). Для анализа достоверности различий по качественным признакам использовали критерий χ^2 . Значимость различий определяли согласно и с использованием непараметрического критерия t Стьюдента в случае нормального распределения признака, при несоблюдении последнего — Манна-Уитни. Данные представлены в виде $M \pm SD$. Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Пациентов включали в исследование после установления диагноза, либо во время очередной госпитализации в отделение сердечной недостаточности и некоронарогенной патологии миокарда РСЦК (Республиканский специализированный центр кардиологии). После подбора СТ ХСН, больным I группы дополнительно назначался силденафил, титруя дозы с 12,5 мг/сут. в три приема, прием которого больные продолжали по выписке. Большинство больных к моменту включения в исследование характеризовались тяжелым состоянием, не выявляя межгрупповых различий, о чем свидетельствуют средние ФК ХСН (NYHA) и количество баллов по ШОКС; указанные показатели составили $2,87 \pm 0,53$ и $9,3 \pm 2,7$ баллов vs $2,85 \pm 0,52$ и $10,1 \pm 3,2$ баллов, соответственно для больных I и II групп (таблица 1).

Обращает на себя внимание довольно высокие показатели продолжительности заболевания к моменту установления окончательного диагноза

>2 лет как в I, так и II группах. Гендерное распределение пациентов показало, что женщины составляли 45,7% в целом по группе, значимо преобладали среди больных с ПЖ ДКМП.

Оценка эффективности терапии через 6 мес. исследования осуществлялась также в условиях отдела некоронарогенной патологии миокарда и СН. Необходимо отметить, что только 1 (3,5%) пациент не завершил исследование, ввиду непереносимости препарата силденафил: развитие побочных действий — головные боли, головокружение, препарата.

Анализ клинического состояния больных, оцененное с помощью ШОКС показал, что средняя сумма баллов регрессировала у больных обеих групп на 30,1% и 40,8% (оба $p < 0,05$), соответственно, (таблица 2).

Уменьшение степени выраженности симптомов ХСН ожидаемо привело к возрастанию толерантности к физической нагрузке, проявляющееся увеличением длины пройденной дистанции по ТШХ. Приrost показателя у больных обеих групп составил 50,1% и 45,8%, соответственно, статистически значимого характера. К окончанию 6-месячного периода исследования для больных ДКМП в среднем был

Таблица 1

Половозрастная и клинико-анамнестическая характеристика больных ДКМП

Показатель	Группы		χ^2 ; p
	I (n=28)	II (n=31)	
Средний возраст, лет	$46,9 \pm 11,4$	$46,3 \pm 15,4$	0,86
Мужчин, n	15	17	0,27; 0,8
Женщин, n	13	14	0,8
Продолжительность ХСН, мес.	$26,12 \pm 12,3$	$25,17 \pm 12,6$	0,7
Больные с ПЖ ДКМП, n	10	13	0,049; 0,8
Средний ФК ХСН	$2,87 \pm 0,53$	$2,85 \pm 0,52$	0,88
Количество баллов по ШОКС	$9,3 \pm 2,7$	$10,1 \pm 3,2$	0,3
ТШХ, м	$206,7 \pm 80,3$	$204,3 \pm 101,5$	0,92
Средняя доза силденафила, мг/сут.	$47,4 \pm 18,7$		

Таблица 2

Динамика клинико-гемодинамических показателей больных ДКМП на фоне терапии

Показатель	Группы			
	I (n=28)		II (n=31)	
	Исходно	6 мес.	Исходно	6 мес.
ШОКС, баллов	$9,3 \pm 2,7$	$6,5 \pm 2,4^*$	$9,8 \pm 3,2$	$5,8 \pm 3,3^*$
ТШХ, метров	$206,7 \pm 80,3$	$306,2 \pm 119,8^*$	$204,3 \pm 101,5$	$290,8 \pm 103,1^*$
Средний ФК ХСН	$2,87 \pm 0,53$	$2,11 \pm 0,57^*$	$2,85 \pm 0,52$	$2,08 \pm 0,58^*$
ЧСС, уд/мин	$98,7 \pm 11,2$	$82,4 \pm 8,8^*$	$96,6 \pm 13,7$	$84,2 \pm 10,8^*$
САД, мм рт.ст.	$106,9 \pm 16,4$	$101,7 \pm 9,1$	$105,4 \pm 7,3$	$102,3 \pm 6,9$
ДАД, мм рт.ст.	$71,8 \pm 9,9$	$66,3 \pm 6,2$	$76,1 \pm 11,1$	$63,2 \pm 8,4$

Примечание: * — $p < 0,05$ при сравнении значений внутри группы.

Таблица 3

Динамика параметров внутрисердечной гемодинамики больных ДКМП на фоне терапии

Показатель	Группы			
	I (n=28)		II (n=31)	
	Исходно	6 мес.	Исходно	6 мес.
КДО _{ЛЖ} , мл	230±117	222,4±126,5	232,9±86,17	226,6±109
КСО _{ЛЖ} , мл	149±92,1	134,8±94,5	140,7±74,8	135,4±84,4
ФВ _{ЛЖ} , %	42,2±20,1	45,2±18,6	43,4±17,3	45,8±17,6
ЛП, мм	43,7±9,2	40,6±10,8	44,1±10,4	40,9±12,1
Ve/Va _{ЛЖ}	1,7±0,7	1,4±0,6	1,7±1,1	1,4±0,5
ПЖ, мм	47,5±10,2	41,3±8,3*	45,5±11,4	42,9±11,05
ПП, мм	47,9±9,9	43,2±8,2*	48,2±8,7	46,5±6,5
ФВ _{ПЖ} , %	36,6±6,2	42,9±5,8*	37,6±8,3	39,4±9,1
Ve/Va _{ПЖ}	2,1±1,2	1,3±0,2*	2,4±0,9	1,6±0,3**
СДЛА, мм рт.ст.	48,2±11,2	36,7±5,8*	43,9±16,1	39,7±8,5

Примечание: * — $p < 0,05$ при сравнении значений внутри группы, † — $p < 0,001$, для межгрупповых различий. КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, ПП — правое предсердие, Ve/Va_{ЛЖ} — отношение ранних и поздних пиков диастолической волны ЛЖ, Ve/Va_{ПЖ} — отношение ранних и поздних пиков диастолической волны ПЖ.

характерен II ФК ХСН (NYHA). Оценка показателей центральной гемодинамики больных выявила, что прием препаратов СТ ХСН, в т.ч. с дополнением ее силденафилом, при тщательном титровании не вызывал прогрессирования гипотонии. У больных обеих групп отмечалась лишь некоторая недостоверная тенденция к снижению систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД). У пациентов I и II групп проведенная терапия способствовала снижению частоты сердечных сокращений (ЧСС) в покое на 6,4% ($p=0,17$) и 12,8% ($p=0,03$), соответственно, при этом статистически значимая динамика зарегистрирована у больных ДКМП, принимающих дополнительно силденафил.

Согласно задачам исследования, также оценивались параметры внутрисердечной гемодинамики больных КМП. Исходно пациенты обеих групп характеризовались выраженными изменениями показателей, свидетельствующих о степени тяжести патологического ремоделирования больных ДКМП. При этом выявлялись дилатация и признаки дисфункции как левого, так и правого отделов сердца. Средние значения ФВ ЛЖ и ПЖ у больных I и II групп составили 42,2±20,1% и 36,6±6,2% vs 43,4±17,3% и 37,6±8,3%, соответственно, (таблица 3). Обращает на себя внимание такой индексированный показатель, как систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) в покое у исследуемых больных. Средние значения СДЛА, составляя 48,2±11,2 мм рт.ст. и 43,9±16,1 мм рт.ст., соответственно ($p > 0,05$), более чем на 30% превышали значения нормы, характеризуя наличие умеренной ЛГ.

Повторное обследование больных по итогам 6-месячного наблюдения выявило следующее. На фоне комбинированной терапии силденафилом отмечено достоверное снижение уровня СДЛА больных I группы на 23,8% — с 48,2±11,2

до 36,7±5,8 мм рт.ст. ($p=0,031$), что, в свою очередь, способствовало снижению конечно-диастолического давления в полости ПЖ и увеличению ФВ ПЖ на 6,3% также статистически значимого. У пациентов, находящихся на приеме СТ, отмечена тенденция к снижению СДЛА до 9,5% ($p=0,242$). Данные изменения, в свою очередь, вызывая увеличение сердечного выброса, способствовали снижению правопредсердно-правожелудочкового градиента давления и улучшению “предсердной надбавки” правого предсердия, вследствие чего увеличился его вклад в диастолическое наполнение ПЖ. Помимо этого, у больных I группы отмечено увеличение диастолического резерва ПЖ за счет улучшения активной Ve (ранний пик диастолической волны) на 29,1% — с 0,79±0,17 до 0,56±0,21 ($p=0,01$) и Va (поздний пик диастолической волны) на 54,3% — с 0,29±0,31 до 0,52±0,12 ($p=0,03$) пассивной релаксации стенок, повлекшее уменьшение соотношения Ve/Va_{ЛЖ} на 38% ($p < 0,05$). У пациентов, находившихся на СТ ХСН, также отмечена тенденция к улучшению аналогичных показателей эхокардиографии, не будучи статистически значимым, за исключением линейного размера левого предсердия, который продемонстрировал уменьшение на 7,2%. Возвращаясь к пациентам I группы, можно отметить, что снижение объемной перегрузки правых отделов сердца по итогам комбинированной терапии способствовало улучшению диастолической функции ЛЖ. Ve/Va_{ЛЖ} снизился на 17,6% ($p=0,002$) за счет уменьшения Ve на 9,6% — с 0,73±0,2 до 0,66±0,3 ($p=0,54$) и увеличения Va на 35,5% — с 0,31±0,2 до 0,42±0,2 ($p=0,22$). При этом такая динамика сопровождалась некоторым улучшением систолической функции ЛЖ — прирост ФВ ЛЖ на 8,5%, не достигая уровня статистической значимости.

Таблица 4

Оценка показателей ФВД больных сравниваемых групп

Показатель	Группы			
	I (n=28)		II (n=31)	
	Исходно	6 мес.	Исходно	6 мес.
ЖЕЛ	57,7±11,6	62±13	56,3±8,3	59±8,7
ФЖЕЛ	53,17±9,21	57,25±9,47	54,28±9,37	59,23±9,65
ОФВ1	45,67±9,37	52,25±9,50*	46,53±9,23	57,42±9,26*
ОФВ1/ЖЕЛ	73,26±12,01	79,86±12,23*	72,33±11,03	75,11±11,34
ОФВ1/ФЖЕЛ	85,74±12,07	96,32±12,25*	85,56±10,57	90,24±12,64
МОС 25, л/с	36,2±16,8	43,4±17,9*	31,9±9,04	34,3±8,3†
ПОС, л/с	38,6±11,3	48,1±14,9*	39,4±11,6	40,9±10,9†

Примечание: * — $p < 0,05$ при сравнении значений внутри группы, † — $p < 0,05$, для межгрупповых различий. ЖЕЛ — жизненная емкость легких, ФЖЕЛ — форсированная ЖЕЛ, ОФВ1 — объем форсированного выдоха, ОФВ1/ЖЕЛ — индекс Тиффно, ОФВ1/ФЖЕЛ — индекс Генслера, МОС25 — максимальная объемная скорость в точке 25%, ПОС — пиковая скорость выдоха.

Наряду с вышеописанными результатами, для изучения симптомов застоя в малом кругу кровообращения, проводили оценку функции внешнего дыхания (ФВД) больных, включенных в исследование, по результатам спирометрии (таблица 4).

У пациентов с ДКМП имели место нарушения ФВД, характеризующиеся как рестриктивные. На фоне комбинированной терапии силденафилом отмечено значимое повышение индексов Тиффно и Генслера на 23,4% и 12,3%, соответственно (оба $p < 0,05$). При этом, указанные показатели ФВД по итогам терапии оказались достоверно выше аналогичных индексов сравниваемой группы на 17,6% и 26,5%, соответственно, (оба $p < 0,05$) (таблица 4). Дополнительное назначение силденафила также способствовало приросту пиковых и мгновенных объемных скоростей, косвенно отражающих уменьшение застоя в малом кругу кровообращения.

Обсуждение

Внимание на проблему синдрома ЛГ ранее стереотипно акцентировали лишь у больных с пороками сердца, хроническими обструктивными заболеваниями легких и идиопатической ЛГ. Однако позже было доказано, что вторичная ЛГ имеет место у 68-78% больных с систолической ХСН и, в большинстве случаев, может сопровождаться с дисфункцией ПЖ [10]. Одной из причин развития данного осложнения помимо особенностей межжелудочкового взаимодействия является дисфункция эндотелия, роль которой неоспорима с точки зрения современных представлений о патогенезе ХСН. С этих позиций оправдано применение селективных NO-опосредованных вазодилататоров у больных с ХСН, способствующих снижению легочного сосудистого сопротивления и увеличению сердечного индекса без значимого влияния на системную гемодинамику. К данной группе можно отнести ингибиторы ФДЭ-5, к числу которых относится силденафил, которые посредством торможения распада цГМФ,

тем самым способствуют вазодилатации, в т.ч. легочных сосудов. Было проведено собственное исследование по изучению эффективности силденафила у больных неишемической ХСН и сопряженной с ЛГ.

По результатам проведенного исследования комбинированная терапия силденафилом на фоне СТ способствовала уменьшению клинических проявлений ХСН, уменьшению среднего ФК ХСН, количества баллов по ШОКС, при увеличении толерантности к физической нагрузке. При этом отмечено, что динамика указанных показателей имела более выраженный характер, чем в группе сравнения. В двойном плацебо-контролируемом, рандомизированном, перекрестном исследовании [11], в котором назначали фиксированную дозу силденафила 50 мг/сут. 23 больным с ХСН, использовали ТШХ. Силденафил уменьшал прирост ЧСС во время прохождения теста, увеличивал пиковую концентрацию кислорода и время выполнения нагрузки. Помимо этого, авторы также отмечают, что у больных с ХСН с ФВ ЛЖ $< 25\%$ прием 25-50 мг/сут. силденафила приводил к снижению давления в ЛА и давления заклинивания ЛА — на 28%, легочно-сосудистое сопротивление — на 36%, а также приводил к увеличению сердечного индекса на 17%. Результаты рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования, проведенного учеными из Миланского университета, показали, что силденафил также улучшал вентиляционно-перфузионные отношения (V_E/VC_{O_2}) и увеличивал реактивную гиперемия плечевой артерии на 33,3%, не влияя на сердечный индекс, давление заклинивания ЛА и ФВ ЛЖ [12]. Такие результаты оказались созвучны с полученными в исследовании [13] с включением 13 больных с тяжелой ХСН. Дополнительное назначение 50 мг/сут. силденафила способствовало увеличению пиковой концентрации кислорода, толерантности к физической нагрузке, улучшению соотношения V_E/VC_{O_2} и функции ПЖ [13].

Действие ингибиторов ФДЭ-5 на АД исследовано достаточно подробно, т.к. гипотензия изначально рассматривалась в качестве наиболее опасного побочного эффекта у данного класса препаратов, которые, относятся к числу вазодилататоров. Результаты проведенных исследований показывают, что применение ингибиторов ФДЭ-5 приводит к снижению как САД, так и ДАД в среднем не более чем на 10 мм рт.ст. [14]. Этот результат нашел подтверждение в представленном исследовании, где выявлено снижение САД на 6,7% и ДАД на 4,4%. При этом, во всех случаях гипотония, потребовавшая отмены препарата отсутствовала. Прием силденафила на фоне СТ ХСН уменьшал ЧСС в покое на 12,8%, а в группе сравнения на 10,1%, при этом не оказывая негативного влияния на показатели САД и ДАД. Уменьшение ЧСС в покое, возможно, свидетельствует о том, что цГМФ может модулировать пейсмейкерную активность синусового узла у пациентов с ХСН. При этом возможным путем реализации этого механизма является активация высвобождения ацетилхолина, что приводит к брадикардии, а также активация силденафилом продукции депрессорных для центральной нервной системы факторов и подавление симпатической активности.

В настоящем исследовании, у пациентов обеих групп на фоне терапии отмечено снижение СДЛА, при этом в группе больных, находившихся на комбинированной терапии, снижение этого показателя было статистически достоверным. Помимо этого, отмечена тенденция к уменьшению объемных размеров сердца, что сопровождалось улучшением его диастолической и систолической функций. Согласно данным [15] силденафил у пациентов со вторичной ЛГ и дисфункцией ПЖ приводил к снижению давления в ЛА, и улучшал функцию кардиореспираторной системы.

В доступной литературе результатов исследований по применению силденафила у больных ДКМП найти не удалось. Тем не менее, проводились экспериментальные работы, где были показаны эффекты силденафила на моделях животных с индуцированной ДКМП. Для оценки гипотезы позитивного влияния силденафила на функцию ЛЖ, 32 крысы с индуцированной КМП были разделены на 2 группы. Первая получала силденафил per os в дозе 5 мг/кг массы. По результатам 4-месячного наблюдения, у крыс I группы было выявлено достоверное увеличение физической выносливости и уменьшение размеров ЛЖ; конечно-диастолический размер ЛЖ составлял $10,5 \pm 0,2$ мм vs $11,7 \pm 0,61$ мм, соответственно, ($p < 0,05$). Морфологически было выявлено, что в группе крыс, получавших силденафил, периваскулярный фиброз был выражен в меньшей степени [16].

Кардиопротективные эффекты силденафила были показаны по результатам исследования, про-

веденного в медицинском центре штата Вирджиния. Самцы мышей были рандомизированы на группы приема доксирубицина и силденафила с доксирубицином. Доза силденафила составила 0,7 мг/кг массы. Результаты помимо проведения электрокардиографического и оценки гемодинамики, основывались на иммуоферментных и гистологических анализах. Было показано, что в группе мышей, которым силденафил назначали параллельно с доксирубицином, в меньшей степени был выражен апоптоз и разрушение десмина, которые привели к развитию ДКМП у мышей второй группы [17]. Аналогичное с представленным по длительности наблюдения исследование проведено итальянскими авторами. В рандомизированное, двойное слепое исследование включили 22 пациента с ХСН ФК II-III (NYHA). Длительность терапии составила 6 мес. Результаты показали значимое улучшение дыхательной функции, повышение толерантности к физической нагрузке и качества жизни больных, на основании чего, в заключении авторов указано, что возможно в будущем рассмотрение дополнения терапии больных ХСН силденафилом [12]. 34 пациента с клинически выраженной ХСН, 53% из которых — с неишемической КМП, были рандомизированы на 2 группы терапии силденафилом в дозе 25-75 мг 3 раза в сут. и плацебо. По результатам 12-недельного исследования отмечено значимое улучшение кардиопульмональной функции больных: уменьшение легочного сосудистого сопротивления на 20% и прирост ФВ ПЖ, оцененной радионуклидным методом с $33 \pm 3\%$ до $38 \pm 3\%$ ($p = 0,03$). По окончании непосредственно 3-месячного исследования 29 больных были включены в открытое исследование, где силденафил применялся до 6 мес. По итогам наблюдения выявлено, что в группе терапии силденафилом зарегистрировано меньшее количество госпитализаций по причине ХСН, при этом ни одного случая внезапной смерти не зарегистрировано [13].

Заключение

Таким образом, синдром ЛГ в большинстве случаев имеет место у больных с идиопатической и ПЖ КМП, отражая комплекс и тяжесть нарушений внутрисердечной гемодинамики. Дополнительное назначение силденафила в дозах 25-75 мг/сут. подобранных медленным титрованием, уже по итогам 6-месячного курса терапии, способствует уменьшению выраженности симптомов ХСН и дыхательной недостаточности, улучшению гемодинамических показателей больных, приводя к существенному снижению показателя среднего давления в ЛА. Силденафил отличается хорошей переносимостью у больных ДКМП, не проявляя нежелательных эффектов взаимодействия с другими препаратами СТ ХСН.

Литература

- Barry JM. The 2006 American Heart Association Classification of Cardiomyopathies Is the Gold Standard. *Circulation* 2008; 1: 72-6.
- Gulati A, Ismail TF, Jabbour A. The Prevalence and Prognostic Significance of Right Ventricular Systolic Dysfunction in Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. *Circulation* 2013; 128: 1623-33.
- Di Mauro M, Bezante GP, Di Baldassarre A, et al. Functional tricuspid regurgitation: an underestimated issue. Italian Study Group on Valvular Heart Disease Italian Society of Cardiology. *Int J Cardiol* 2013; 168(2): 707-15.
- Achmatov YR, Abdullayev TA, Mardanov BU, et al. Prediction of life in patients with the cardiomyopathy of the right ventricle. *Heart failure* 2014; 3: 168-72. Russian (Ахматов Я.Р., Абдуллаев Т.А., Марданов Б.У. и др. Прогноз жизни больных кардиомиопатией с поражением правого желудочка. *Сердечная недостаточность* 2014; 3: 168-72).
- Kuznetsov AB, Yelagin OS, Sirkin AL. Cardiomyopathy with a primary lesion of the right ventricle. *Cardiology* 2002; 5: 101-4. Russian (Кузнецов А.Б., Елагин О.С., Сыркин А.Л. Кардиомиопатии с преимущественным поражением правого желудочка. *Кардиология* 2002; 5: 101-4).
- Kumar S, Stevenson WG, John RM. Arrhythmias in dilated cardiomyopathy. *Card Electrophysiol Clin* 2015; 7(2): 221-33.
- Milger K, Felix JF, Voswinckel R, et al. Sildenafil versus nitric oxide for acute vasodilator testing in pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circulation* 2015; 5(2): 305-12.
- Alekperov RT. Sildenafil in the treatment of Raynaud's syndrome. *Scientific-practical revmatol* 2009; 3: 38-45. Russian (Алекперов Р.Т. Силденафил в лечении синдрома Рейно. *Науч-практ ревматол* 2009; 3: 38-45).
- Abdullayev TA, Achmatov YR, Bekbulatova RSh, et al. Clinical and hemodynamic manifestations of right ventricular dilated cardiomyopathy. *J Heart Failure* 2012; 4: 228-32. Russian (Абдуллаев Т.А., Ахматов Я.Р., Бекбулатова Р.Ш. и др. Клинико-гемодинамические проявления правожелудочковой дилатационной кардиомиопатии. *Журнал Сердечная недостаточность* 2012; 4: 228-32).
- Ghio S, Gavazzi A, Campana C, et al. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *JACC* 200; 37: 183-8.
- Bocchi EA, Guimaraes G, Mocelin A, et al. Sildenafil Effects on Exercise, Neurohormonal Activation, and Erectile Dysfunction in Congestive Heart Failure. A Double-Blind, Pla-cebo-Controlled, Randomized Study Followed by a Prospective Treatment for Erectile Dysfunction. *Circulation* 2002; 106: 1097-103.
- Guazzi M, Arena R, Tumminello G, et al. Chronic Sildenafil Therapy Improves Quality of Life, Exercise Oxygen Uptake and Ventilation Efficiency in Stable Heart Failure Patients. *Circulation*. 2006; 114: II_571-II_572
- Gregory DL, Justine L, Janice C. Sildenafil Improves Exercise Capacity, Hemodynamics and Oxygen Uptake in Patients With Systolic Heart Failure. *Circulation* 2007; 115: 59-66.
- Rubin LJ, Badesch DB, Fleming TR, et al. On behalf of the SUPER- 2 Study Group Long-term Treatment With Sildenafil Citrate in Pulmonary Arterial Hypertension. The SUPER-2 Study. *Chest* 2011; 140 (5): 1274-83.
- Ng J, Finney SJ, Shulman R, et al. Treatment of pulmonary hypertension in the general adult intensive care unit: a role for oral sildenafil? *Br J Anaesth* 2005;94(6):774-7.
- Kyung-Hee K, Yong-Jin K, Jung-Hun O. Long-Term Effects of Sildenafil in a Rat Model of Chronic Mitral Regurgitation. Benefits of Ventricular Remodeling and Exercise Capacity. *Circulation* 2012;125:1390-401.
- Patrick WF, Fadi S, Anindita D, et al. Phosphodiesterase-5 Inhibition With Sildenafil Attenuates Cardiomyocyte Apoptosis and Left Ventricular Dysfunction in a Chronic Model of Doxorubicin Cardiotoxicity. *Circulation* 2005; 111: 1601-10.

Оценка перфузии миокарда у пациентов с болевым синдромом в грудной клетке и ангиографически неизменными коронарными артериями, по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, совмещенной с рентгеновской компьютерной томографией

Хачирова Э. А.¹, Самойленко Л. Е.², Шевченко О. П.¹, Карпова И. Е.²

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова. Москва;

²ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс. Москва, Россия

Цель. Оценка перфузии миокарда и его функционального состояния, по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, совмещенной с рентгеновской компьютерной томографией (ОЭКТ/КТ), выполненной в сочетании с пробой с физической нагрузкой, у пациентов с болевым синдромом в грудной клетке и ангиографически неизменными коронарными артериями.

Материал и методы. Обследован 31 пациент, каждому из которых проводили холтеровское мониторирование электрокардиограммы, селективную коронароангиографию и ОЭКТ/КТ миокарда в покое и в сочетании с велоэргометрической пробой.

Результаты. У больных с неизменными коронарными артериями определяется снижение резерва перфузии, как вследствие первичных нарушений микроциркуляции, так и вторичных причин, проявлением чего является верифицированная визуализирующим

радионуклидным методом ОЭКТ/КТ преходящая ишемия миокарда.

Заключение. Необходимо тщательное обследование пациентов с болями в грудной клетке и ангиографически неизменными сосудами, роль перфузионной скintiграфии миокарда у этих пациентов высока.

Ключевые слова: однофотонная эмиссионная компьютерная томография, микрососудистая дисфункция, микроваскулярная стенокардия, перфузия миокарда.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2016; 15(1): 58–63
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-1-58-63>

Поступила 08/06-2015

Принята к публикации 05/11-2015

Assessment of myocardial perfusion in chest pain and angiographically intact coronary arteries via single-photon emission computed tomography combined with X-ray computed tomography

Khachirova E. A.¹, Samoilenko L. E.², Shevchenko O. P.¹, Karpova I. E.²

¹N. I. Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU). Moscow; ²Russian Cardiological Research-and-Production Complex of the Ministry of Health. Moscow, Russia

Aim. To assess myocardium perfusion and functional state, by the data from single-photon computed emission tomography combined with X-ray computed tomography (SPECT/CT) at exercise testing circumstances, in patients with chest pain and intact coronary arteries.

Material and methods. Totally, 31 patient studied, each of those underwent Holter ECG monitoring, selective coronary arteriography and SPECT/CT of myocardium at rest and in veloergometry.

Results. In patients with unchanged coronary arteries there is a decrease of perfusion reserve, due to primary microcirculation disorders

and secondary causes, that present with verified by visualizing radionuclide method SPECT/CT transient ischemia of myocardium.

Conclusion. It is important to investigate thoroughly patients with chest pains and angiographically unchanged vessels; the role of perfusion scintigraphy in these patients is high.

Key words: single photon emission computed tomography, microvascular dysfunction, microvascular angina, myocardial perfusion.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2016; 15(1): 58–63
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-1-58-63>

АД — артериальное давление, в/в — внутривенное, ВЭМ-проба — велоэргометрическая проба, ГБ — гипертоническая болезнь, КА — коронарные артерии, КАГ — коронарная ангиография, КТ — контрольная группа, ЛЖ — левый желудочек, МВС — микроваскулярная болезнь, МСБ — микрососудистая болезнь, МСД — микрососудистая дисфункция, РМП — резерв миокардиальной перфузии, РФП — радиофарм-препарат, ОЭКТ/КТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией, ХМ ЭКГ — холтеровское мониторирование ЭКГ, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (925) 046-83-52

e-mail: elchik09@mail.ru

[Хачирова Э. А.* — ассистент кафедры кардиологии ФПДО, Самойленко Л. Е. — д.м.н., профессор, в.н.с. отдела радионуклидной диагностики, Шевченко О. П. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой, Карпова И. Е. — врач функциональной диагностики отдела новых методов диагностики Института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова].

На протяжении многих лет в клинической кардиологии дискуссионными и проблемными остаются вопросы о причинах болевого синдрома в грудной клетке у больных с ангиографически интактными или малоизмененными коронарными артериями (КА), тактике их ведения, оценке риска развития кардиальных осложнений и прогнозе заболевания. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют, что у >37% больных с болевым синдромом в грудной клетке определяются малоизмененные и, почти у стольких же (27%) интактные КА. Установлено, что у больных со стенокардией и неизмененными КА определяется более высокий риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, по сравнению с пациентами без ангинозного синдрома. В Европейских рекомендациях 2013г по диагностике и лечению стабильной ишемической болезни сердца стенокардия при неизмененных КА, или “синдром Х”, выделена в отдельную нозологическую форму “Микровазкулярная стенокардия” (МВС), которая рассматривается в рамках концепции о “Микрососудистой болезни” (МСБ). МВС ассоциируется с первичной коронарной микрососудистой дисфункцией (МСД) и характеризуется, прежде всего, наличием болей в грудной клетке, которые могут иметь различные характеристики, документированной ишемией миокарда при неизмененных/малоизмененных КА и отсутствии иных заболеваний и причин, способствующих снижению резерва коронарного кровотока.

В то же время, болевой синдром в грудной клетке и электрокардиографические (ЭКГ) проявления ишемии встречаются при ряде заболеваний, таких как гипертрофическая кардиомиопатия, аортальный стеноз, сахарный диабет и другие состояния, при которых снижение резерва миокардиальной перфузии ассоциируется с вторичной МСД. Достаточно часто болевой синдром в левой половине грудной клетки при интактных КА отмечается у больных с гипертонической болезнью (ГБ), как с гипертрофией левого желудочка (ЛЖ), так и без нее [1]. Наиболее доступным неинвазивным методом, позволяющим оценить резерв миокардиальной перфузии (РМП) и верифицировать ишемию миокарда у больных с интактными и малоизмененными КА является перфузионная сцинтиграфия миокарда с радиофармпрепаратами (РФП), тропными к неповрежденным кардиомиоцитам. РФП при внутривенном (в/в) введении распределяются в миокарде пропорционально коронарному кровотоку. В ответ на увеличение миокардиального кровотока, вызванного нагрузкой или другими факторами, развивается преходящая ишемия миокарда вследствие снижения расширительного резерва микроциркуляторного русла, которая и визуализируется на сцинтиграммах.

Материал и методы

Под наблюдением находился 31 пациент в возрасте 45-76 лет, находившийся на стационарном лечении в клинической больнице Управления делами Президента РФ. Основной причиной госпитализации явились жалобы на боли в левой половине грудной клетки. Продолжительность заболевания варьировала от 1 года до 7 лет. У 11 пациентов в анамнезе по данным холтеровского мониторирования (ХМ) ЭКГ или нагрузочных тестов были выявлены ЭКГ-критерии ишемии миокарда; у 9 — результаты были сомнительными. Всем обследованным в условиях стационара проведено клиническое обследование, включавшее сбор анамнеза, осмотр, регистрацию ЭКГ в 12-ти стандартных отведениях, ХМ ЭКГ, клинический и биохимический анализы крови, велоэргометрическую пробу (ВЭМ-проба), коронароангиографию (КАГ), а также синхронизированную с ЭКГ однофотонную эмиссионную компьютерную томографию, совмещенную с рентгеновской компьютерной томографией (ОЭКТ/КТ) в покое и в сочетании с ВЭМ-пробой.

В исследование не включали больных, перенесших острый инфаркт миокарда в течение ближайших 6 мес., предшествующих исследованию; с фракцией выброса ЛЖ <45%; гипертоническим сердцем; гипертрофической и дилатационной кардиомиопатиями; постоянной формой трепетания и фибрилляции предсердий, заболеваниями клапанного аппарата, эндокринной, нервной системы, почечной и печеночной недостаточностью.

У 6 пациентов с болевым синдромом в грудной клетке не было выявлено никаких сопутствующих заболеваний, способствующих снижению РМП, они составили I группу. У 15 пациентов была ГБ, подтвержденная результатами суточного мониторирования артериального давления (АД), ассоциирующаяся с вторичной МСД. Эти пациенты включены во II группу. На фоне проводимой антигипертензивной терапии в этой группе были достигнуты целевые значения АД. Контрольную группу (КГ) составили 10 практически здоровых лиц, у которых были исключены заболевания со стороны сердечно-сосудистой системы (таблица 1).

У 4 из 6 пациентов I группы боль была типичной ангинозной, у 2-х — нетипичной: возникала в покое и при эмоциональной и физической нагрузках, могла быть кратковременной и продолжительной, купировалась приемом нитроглицерина. Среди пациентов с ГБ типичная ангинозная боль определялась в 5 случаях, в 4-х — нетипичная и у 7 носила характер кардиалгии (таблица 1).

По данным КАГ интактные КА выявлены у 23 обследованных: у 5 больных I группы, у 8 — II и у всех в КГ. У остальных диагностировали стенозы не более 1 КА до 50%.

Пациенты в выделенных группах были сопоставимы по возрасту, индексу массы тела (ИМТ), частоте сердечных сокращений (ЧСС), АД, измеренных в состоянии покоя, показателям концентрации общего холестерина (ОХС) и ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП) в сыворотке крови (таблица 1).

С целью верификации ишемии миокарда выполняли ОЭКТ/КТ в отделении радиоизотопной диагностики по двухсуточному протоколу: в первые сут — исследование в покое, во вторые — в сочетании с ВЭМ-пробой. Антиангинальную терапию отменяли за 48 ч до исследования.

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных больных

Показатели	МСБ			ГК, n=10
	Все больные МСБ, n=21	I группа, n=6	II группа, n=15	
Возраст, лет	61,6	64,8	59,9	63,2
Пол, м/ж	8/13	1/5	7/8	6/4
ИМТ, кг/м	25,4±3,06	24,5±2,28	25,6±2,98	25,7±3,47
Длительность болезни, годы	3,3±1,8	3,4±2,2	3,26±2	3,2±1,7
Систолическое АД, мм рт.ст.	130±8,2	126±6	132±7,6	128±6,4
Диастолическое АД, мм рт.ст.	74±4,8	68±5,8	76±5,3	72±6,0
ЧСС в покое, уд/мин	68±6	66±4	70±3	66±8
Курение	16	3	13	3
ОХС, ммоль/л	5,2±0,78	5,1±0,82	5,3±0,68	4,9±0,68
ХС ЛНП, ммоль/л	3,2±0,82	2,8±0,38	3,3±1,02	3,1±0,72
Характеристика боли:				
1 — типичная ангинозная	9	4	5	0
2 — нетипичная	5	2	4	0
3 — кардиалгия	6	0	7	10
ЭКГ в покое:				
1 — изменена (отрицательные зубцы Т)	3	1	2	0
2 — не изменена	18	5	13	10
ХМ ЭКГ:				
Норма	12	3	9	10
депрессия ST≥2,0	9	3	6	0

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, мм рт.ст.; данные по полу, характеру боли, курению, ХМ ЭКГ, ВЭМ-пробе представлены в виде абсолютного числа больных.

В качестве РФП применяли “технетрил”, меченный технецием (^{99m}Tc -МИБИ). РФП вводили в/в болюсом активностью 444-555 МБк. Регистрацию изображения сердца на гамма-камере начинали через 60-90 мин после введения ^{99m}Tc -МИБИ в покое и через 60 мин — после введения во время нагрузочной пробы. ВЭМ-пробу проводили под контролем ЭКГ и АД на велоэргометре фирмы Ergoline по стандартному протоколу, начиная с мощности нагрузки 25 Вт, с последующим увеличением на 25 Вт каждые 3 мин. При достижении критериев прекращения нагрузочной пробы в/в вводили РФП, после чего больной продолжал выполнять нагрузку в течение 1 мин. Достоверными ЭКГ-критериями ишемии миокарда считали горизонтальное или косонисходящее смещение сегмента ST не менее 1,0 мм на расстоянии 0,08 сек после точки J.

Регистрацию изображения сердца осуществляли в положении больного “лежа на спине” в томографическом режиме, синхронизированном с ЭКГ, на двухдетекторной гамма-камере “SYMBIA T-16” (SIEMENS, Германия), совмещенной с низкодозовым компьютерным томографом для коррекции поглощения и повышения диагностической точности радионуклидной информации, оснащенным коллиматором “smartzum” для проведения кардиологических исследований. Регистрировали по 16 проекций каждым детектором, расположенным под углом 90° по отношению друг к другу с вращением вокруг тела пациента на 180°.

Обработку скорректированных изображений миокарда осуществляли с помощью программы “Cardiology Advanced SPECT CT Cedars”, включающей: AutoSPECT, AutoQUANT, QPS/QGS. Картирование радиологической информации осуществляли по 17-ти сегментарной модели ЛЖ сердца с последующим анализом количественных показателей:

SRS (summed rest score) — совокупный показатель покоя: отражает сумму баллов во всех 17 сегментах, на изображениях, полученных в покое (включает только стабильные дефекты перфузии);

SSS (summed stress score) — совокупный показатель нагрузки: отражает сумму баллов во всех 17 сегментах, на изображениях, полученных после нагрузки (включает преходящие и стабильные дефекты перфузии);

SDS (summed difference score) — суммарный счет разницы между суммами баллов после нагрузки и в покое, указывающий на обратимость дефекта перфузии;

Extent stress/Extent rest, % — показатели распространенности нарушения перфузии миокарда ЛЖ при нагрузке/в покое;

Total perfusion deficit (TPD) stress/rest — общий дефицит перфузии, интегральный показатель, отражающий распространенность и глубину нарушений перфузии при нагрузке/в покое, разница между этими показателями составляет TPD ischemia (TPDi) — ишемический дефицит перфузии, и который наиболее точно характеризует величину стресс-индуцированных дефектов перфузии [9].

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета статистических программ Statistica 6.0. Данные представлены в виде $M \pm SD$ (средней величины и стандартного отклонения). Различия между группами оценивали с помощью критериев Манна-Уитни, различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

При проведении ВЭМ-пробы у 14 (67%) из 21 обследованных пациентов развился типичный боле-

Таблица 2

Результаты ВЭМ-пробы у больных МСБ

Показатели*	МСБ			ГК, n=10
	Все пациенты, n=21	I группа, n=6	II группа, n=15	
Боль, $ST \geq 2,0$	6	1	5	0
Боль, $1 \leq ST \leq 2,0$	8	1	7	0
Усталость, одышка	2	2	0	0
Отрицательная проба	5	2	3	10

Примечание: * — данные представлены в виде абсолютного числа больных.

Таблица 3

Количественные показатели перфузии миокарда у обследованных пациентов

Показатели	МСБ			ГК, n=10
	Вся группа МСБ, n=21	I группа, n=6	II группа, n=15	
SRS	3,2±2,25	1,2±1,88*	3,9±2,34	0,9±1,23
SSS	7,3±3,4	6,8±3,03	7,5±2,67	1,7±1,88
SDS	4,3±1,84	5,9±1,62	3,6±2,12	0,8±0,48
Stress ext. Total	11,2±7,2	10,2±6,4	11,7±7,1	2,3±1,2
Rest ext. Total	4,2±2,8	1,8±3,8*	4,8±6,3	0,9±0,8
Stress TPD total	10,4±4,2	9,8±3,2	10,2±11,8	1,7±0,4
Rest TPD total	4,8±2,9	3,1±1,9*	5,2±5,1	0,5±0,3
TPDi	5,8±1,6	6,9±2,2*	4,8±1,8	1,4±0,9

Примечание: нарушения перфузии отсутствуют в случае: SSS≤3; SDS 0-1; Rev.Ext., % 0-3; TPDs, % <5; TPDi, % <3. * — p<0,05 при сравнении I и II групп; p<0,05 при сравнении основной группы с ГК, а также при сравнении группы МСБ с ГК и группы вторичной МСД с ГК во всех случаях.

вой приступ, в 6 случаях сопровождавшийся депрессией сегмента $ST \geq 2,0$, у 8 — $1 \leq ST \leq 2,0$ мм. У 2 (9,5%) пациентов проба была прекращена в связи с жалобами на чувство усталости и ощущение нехватки воздуха без изменений на ЭКГ у 5 (23,5%) пациентов и у лиц ГК была достигнута субмаксимальная ЧСС без болевых ощущений в грудной клетке (таблица 2).

По данным ОЭКТ/КТ миокарда в покое распределение РФП у 3 обследованных пациентов I группы и у 11 больных II группы было неравномерным. Области нарушенной перфузии регистрировались в различных участках миокарда, с преимущественной локализацией в передне-перегородочной, передней и боковой стенках ЛЖ и носили слабовыраженный характер, что подтверждают результаты количественной оценки скинтиграмм. У 3 пациентов I группы и у 4 пациентов II группы распределение РФП было в пределах нормы. В ответ на нагрузку у всех больных I и II групп отмечалось появление стресс-индуцированной ишемии миокарда различной степени тяжести. У пациентов I группы преходящие нарушения перфузии визуализировались, преимущественно, в виде множественных, относительно небольших участков сниженной аккумуляции РФП, неравномерно распределенных в различных сосудистых бассейнах. У больных II группы изменения были локальными. Количественные показатели,

характеризующие выраженность нарушений перфузии миокарда, у больных I и II групп свидетельствовали об умеренно выраженных изменениях, и достоверно отличались от ГК. В I группе большинство показателей, за исключением SSS и TPDi, характеризующих ишемические нарушения перфузии, были изменены в меньшей степени, чем у больных II группы (таблица 3).

В качестве клинического примера приводим историю болезни пациентки К., 59 лет, диагноз: ишемическая болезнь сердца при неизменных КА (стенокардия напряжения II функционального класса). Жалобы при поступлении: чувство нехватки воздуха, давящие боли за грудиной, возникающие без четкой связи с физической нагрузкой, длящиеся ~30-40 мин, не полностью купирующиеся приемом нитроглицерина.

Анамнез: Боли беспокоят ~3 года, возникают, практически, ежедневно. Семейный анамнез не отягощен. Не курит. Менопауза ~5 лет.

При поступлении состояние больной удовлетворительное. Показатели клинического, биохимического анализов крови, а также уровни гормонов щитовидной железы в пределах нормы. По данным ЭКГ и эхокардиографии в покое отклонений от нормы не обнаружено. При ХМ ЭКГ выявлены эпизоды депрессии сегмента ST до 1,5. По данным КАГ просвет КА не изменен.

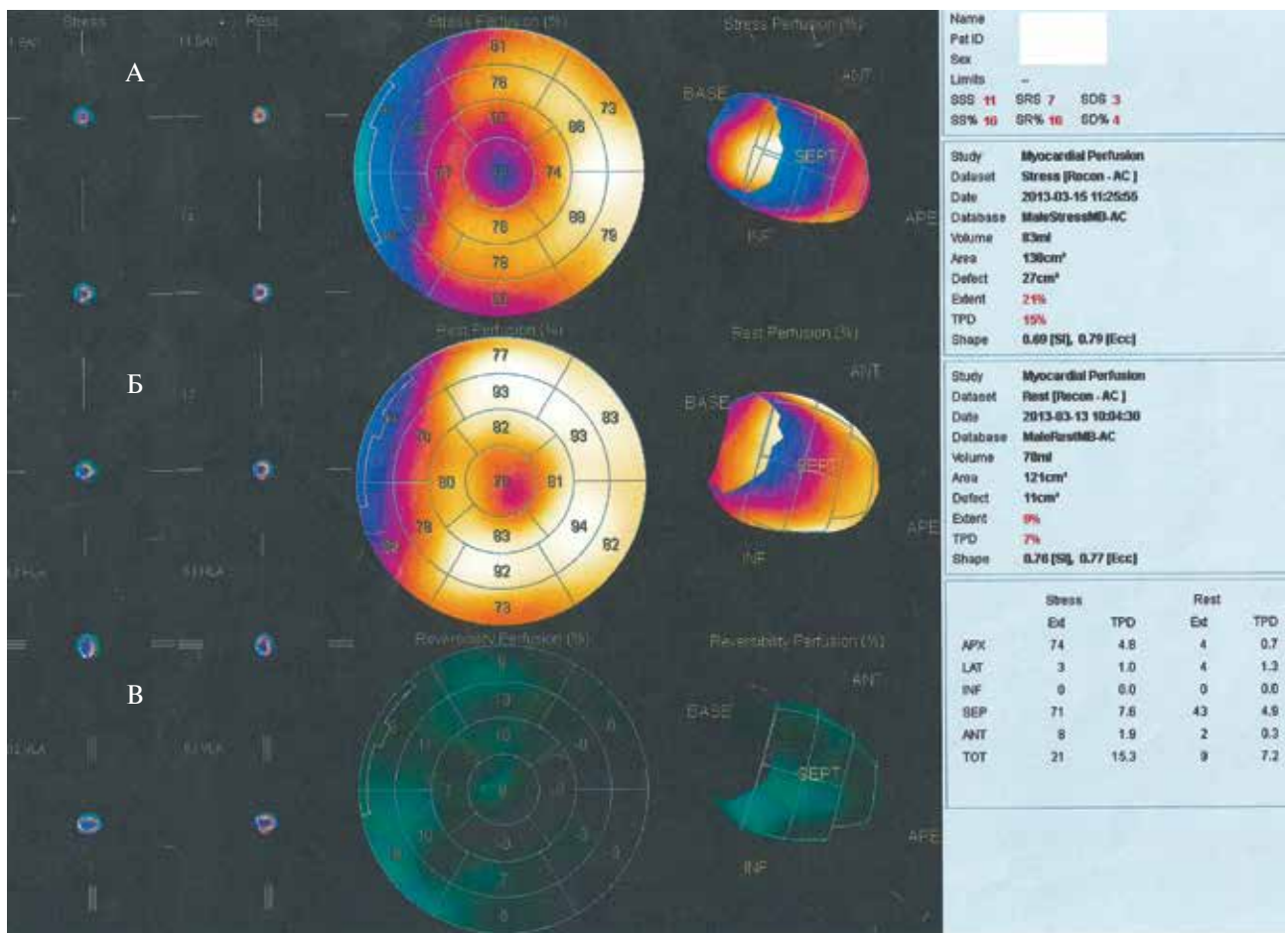


Рис. 1 Томосцинтиграммы миокарда ЛЖ сердца после нагрузочной пробы (А), в покое (Б) и выделенные области обратимой ишемии миокарда (В).

С целью верификации ишемии проведена ОЭКТ/КТ миокарда в покое и в сочетании с ВЭМ-пробой. Во время выполнения ВЭМ-пробы (125 ВтХ 1 мин; ЧСС-148 уд./мин) появилось чувство нехватки воздуха и дискомфорт за грудиной. Достоверных изменений ЭКГ ишемического характера не зарегистрировано. По данным ОЭКТ/КТ в покое визуализируется область умеренно сниженной перфузии миокарда базальной передне-перегородочной локализации. В ответ на нагрузку регистрируется преходящая ишемия миокарда передне-, ниже-перегородочной и верхушечной локализации (рисунок 1).

Обсуждение

Диагноз МВС до настоящего времени, по сути, является диагнозом исключения. Согласно Европейским рекомендациям, чтобы установить диагноз МВС, следует подтвердить наличие коронарной МСД. Однако до настоящего времени методы прямой оценки МСД в клинической практике отсутствуют, поэтому более широко применяются методы оценки РМП. Наиболее доступным среди таких методов является перфузионная сцинтиграфия миокарда, выполненная в сочетании с нагрузочными (физической, фармакологической и др.) пробами. У больных с МСД

в условиях физической нагрузки в ответ на увеличение миокардиального кровотока развивается стресс-индуцированная ишемия вследствие снижения расширительного резерва микроциркуляторного русла, которая на сцинтиграммах визуализируется в виде преходящих дефектов перфузии. Конечно, существует более простой способ — проведение только нагрузочного теста. Но, как известно, чувствительность и специфичность этих тестов при МСД невысоки [10, 11], и далеко не всегда удастся верифицировать ишемию миокарда. Это подтверждают и результаты настоящего исследования: только у 14 пациентов получены достоверные ЭКГ-критерии ишемии. Сочетание же с визуализирующими методами, прежде всего, с ОЭКТ миокарда, существенно повышает точность диагностики, даже в случае сомнительной или отрицательной нагрузочной пробы [7]. В настоящем исследовании у всех обследованных больных I и II групп в ответ на нагрузку отмечалось появление преходящей ишемии миокарда. При этом удалось верифицировать ишемию миокарда у 6 больных с болевым синдромом и интактными КА при отсутствии иных заболеваний, способствующих снижению резерва миокардиального кровотока, что дает нам право установить диагноз МВС вследствие первичной коронарной МСД,

наглядным примером которой является приведенный клинический случай. Установлено, что первичная коронарная МСД сопровождается нарушениями процессов эндотелий-зависимой и эндотелий-независимой вазодилатации. Эти процессы наряду с дисфункцией автономной регуляции коронарного микроциркуляторного русла, нарушением вазоконстрикции на уровне микрососудов, возможно, способствуют ограничению вазодилататорного ответа при нагрузке и, в свою очередь, появлению ишемии миокарда [3].

Преходящая ишемия миокарда, по данным настоящего исследования выявлялась у больных с ГБ, ассоциирующейся с вторичной МСД. Полагают, что при вторичной МСД, как в случае с ГБ, снижение резерва перфузии опосредовано, вероятнее всего, иными механизмами. Коронарный резерв, который оценивали методом позитронно-эмиссионной томографии, при ГБ был значимо снижен, причем это не было связано с тяжестью заболевания и наличием гипертрофии ЛЖ. Скорее всего, это указывает на возможность существования синдрома интрамиокардиального “обкрадывания” на более дистальном уровне, что может сочетаться с аномальным сосудистым тонусом, эндотелиальной дисфунк-

цией и повышенной чувствительностью коронарных сосудов микроциркуляторного уровня к симпатическим влияниям [4, 5]. Немаловажную роль отводят и тесно связанной с ишемией неполноценности диастолического расслабления сердечной мышцы, что, в свою очередь, способствует дальнейшему снижению коронарного кровотока в интрамуральных коронарных сосудах и приводит к усугублению гипоперфузии [6].

Заключение

Учитывая более высокий риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных с МВС, по сравнению с пациентами без ангинозного синдрома, необходимо тщательное обследование с целью верификации ишемии миокарда и определения дальнейшей тактики ведения таких пациентов. Роль перфузионной сцинтиграфии миокарда в диагностике ишемии миокарда у этой категории пациентов высока.

Метод совмещения ОФЭКТ с низкодозовой КТ позволяет провести коррекцию аттенуации, что дает возможность повысить точность диагностики заболевания [8].

Литература

1. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/early/2013/08/28/eurheartj.eht296>.
2. Schigoleva YaV, Tereschenko SN, Samoylenko LE, et al. Radionuclide imaging methods in the evaluation of the myocardial perfusion and sympathetic activity as the patients with a hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiology Vestnik* 2012; 1: 35-41. Russian (Щиголева Я. В., Терещенко С. Н., Самойленко Л. Е. и др. Радионуклидные методы исследования при оценке перфузии и симпатической активности миокарда у больных гипертрофической кардиомиопатией. *Кардиологический вестник* 2012; 1: 35-41).
3. Velmerhort IA, Rajmakers PG, Riphagen II, et al. Definitions and incidence of cardiac syndrome X: review and analysis of clinical data. *Clin Res Cardiol* 2010; 99: 475-81.
4. Agrawal S, Mehta PK, Bairey Merz CN. Cardiac Syndrome X: update 2014. *Cardiol Clin* 2014; 32(3): 463-78.
5. Herrmann J, Kaski JC, Lerman A. Coronary microvascular dysfunction in the clinical setting: from mystery to reality. *Eur Heart J* 2012; 33: 2771-81.
6. Gaasch WH. Diastolic Heart Failure. *N Engl J Med* 2005; 352: 307-8.
7. Vermeltfoort IA, Bondarenko O, Rajmakers PG, et al. Is subendocardial ischaemia present in patients with chest pain and normal coronary angiograms? A cardiovascular MR study. *Eur Heart J* 2007; 28: 1554-8.
8. Solomyanyy V, Sergienko I. Quantitative evaluation with attenuation correction improves specificity of myocardial perfusion SPECT in the assessment of functionally significant intermediate coronary artery stenosis: a comparative study with fractional flow reserve measurements. *Eur J Nuclear Med and Molec Imag* 2013; 40, 2, Supplement, P546.
9. Germano G, Kavanagh PB, Slomka PJ, et al. Quantitation in gated perfusion SPECT imaging: the Cedars-Sinai approach. *J Nucl Cardiol* 2007; 14: 433-54.
10. Kolesnichenko MG, Boldueva SA, Leonova IA, et al. Criteria for the diagnosis and prevalence of cardiac syndrome X according to three hospitals in St. Petersburg. *Kardiosomatika* 2012; 3: 5-11. Russian (Колесниченко М. Г., Болдуева С. А., Леонова И. А. и др. Критерии диагностики и распространенность кардиального синдрома X по данным трех стационаров Санкт-Петербурга. *Кардиосоматика* 2012; 3: 5-11).
11. Koroleva EB, Jureva SV, Lebed VG, et al. Informative echocardiographic stress test in women with cardiac syndrome X and stenotic coronary atherosclerosis. *Medical Almanac* 2011; 3(16): 145-9. Russian (Королева Е. Б., Юрьева С. В., Лебедь В. Г. и др. Информативность стресс-эхокардиографической пробы у женщин с кардиальным синдромом X и стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий. *Медицинский альманах* 2011; 3(16): 145-9).

Влияние анемии на течение сердечно-сосудистых заболеваний

Будневский А. В., Овсянников Е. С., Редька А. В.

ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» Минздрава России. Воронеж, Россия

Анемия, определяемая согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения, как снижение уровня гемоглобина <130 г/л у мужчин и 120 г/л у женщин, является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. Снижение уровня гемоглобина на 10 г/л увеличивает риск смертности от коронарной патологии. В обзоре описаны основные патофизиологические механизмы связи анемии и заболеваний сердечно-сосудистой системы, кратко приводятся результаты сравнительно недавних исследований в этой области, рассматривается их значение в клинической практике.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, анемия.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2016; 15(1): 64–68
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-1-64-68>

Поступила 05/10-2015

Принята к публикации 10/11-2015

The influence of anemia on cardiovascular disease course

Budnevsky A. V., Ovsyannikov E. S., Red'ka A. V.

N. N. Burdenko Voronezh State Medical University. Voronezh, Russia

Anemia, defined by WHO guidelines as a decrease of hemoglobin level <130 g/L in men and 120 g/L in women, is an independent risk factor for cardiovascular diseases. Hemoglobin level decrease by 10 g/L does increase risk of death from coronary pathology. The review focuses on the key pathophysiological mechanisms of anemia relation with cardiovascular diseases, the results briefly introduced, of comparably

recent studies in this field, and their significance is treated for clinical practice.

Key words: cardiovascular diseases, anemia.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2016; 15(1): 64–68
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-1-64-68>

ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЛ-6 — интерлейкин-6, ОКС — острый коронарный синдром, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФНО-α — фактор некроза опухоли альфа, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭСА — эритропоэз-стимулирующие агенты, NYHA — New York Heart Association, RDW — red cell distribution width.

Согласно статистическим данным, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются одной из наиболее значимых проблем современного здравоохранения во всех странах, в т.ч. в России. Сердечно-сосудистая патология остается главной причиной смертности населения трудоспособного возраста. Развитие ССЗ ассоциировано с образом жизни и связанными с ним факторами риска, к которым относятся артериальная гипертензия (35%), гиперхолестеринемия (23%), курение (17%), ожирение (12,5%), употребление алкоголя (11%) и гиподинамия (9%) [1]. Существуют прогностические маркеры для определения пациентов с высоким риском смерти от коронарной патологии, такие как мозговой натрийуретический пептид, тропониновый тест, миелопероксидаза. В результате проведенных исследований была выявлена связь между изменениями в картине крови и риском ССЗ [2].

Гемореологические изменения могут ассоциироваться с нарушениями тканевой перфузии [2, 3]. На реологию крови оказывают воздействие сочетание нескольких факторов: гемодинамические, вызванные изменением характеристик крови при ее движении; внутрисосудистая агрегация форменных элементов крови; клеточные факторы, обусловленные модифицированием свойств форменных элементов, в основном эритроцитов, и изменениям их концентрации, а также плазменные и внешние факторы. Увеличение количества лейкоцитов, высокое содержание фибриногена в плазме, повышенный уровень гематокрита увеличивают сопротивление току крови. Анемия — главная причина гипоксии вследствие снижения концентрации гемоглобина, повышения продукции эритропоэтина, снижения сродства гемоглобина к кислороду за счет увеличения 2,3-дифосфоглицерата [4].

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (473) 263-81-30

e-mail: ovses@yandex.ru

[Будневский А. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, Овсянников Е. С.* — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, Редька А. В. — ординатор кафедры госпитальной терапии и эндокринологии].

Длительно существующая анемия может сопровождаться расширением левых отделов сердца [5, 6]. Со стороны сердечно-сосудистой системы развиваются компенсаторные изменения, такие как тахикардия, увеличение сердечного выброса, расширение кровеносных сосудов, что в результате способно увеличить тканевую перфузию с одной стороны, но при этом также повышается вероятность развития окислительного стресса [6]. Большое количество артерий подвергается дилатации, в результате чего формируются артериовенозные шунты. Гипоксическая дилатация кровеносных сосудов возникает в результате выброса гипоксических метаболитов и действия эндотелий-релаксирующего фактора [7]. Тканевая гипоксия и изменение характера кровотока, вызванные сниженным уровнем гемоглобина, могут играть атерогенную роль. Сердечно-сосудистые осложнения, возникающие на фоне анемии, развиваются в результате перегрузки сердца объемом, расширения полостей сердца, клапанной недостаточности и сердечной недостаточности (СН) с увеличенным сердечным выбросом [8].

Согласно статистическим данным, СН является достаточно редким осложнением у больных с анемией, и может развиваться при уменьшении концентрации гемоглобина на ≥ 50 г/л [6]. Гораздо чаще анемия является сопутствующей патологией по отношению к заболеваниям сердечно-сосудистой системы, которые осложняются СН, и ассоциируется со снижением толерантности к физической нагрузке, высокой частотой госпитализации, ухудшением качества жизни и высоким риском смертности от коронарной патологии.

Известно, что чаще анемия имеет место у пожилых женщин с наличием таких заболеваний, как сахарный диабет, артериальная гипертензия, фибрилляция предсердий и хроническая почечная недостаточность, при этом достоверно повышается риск летальных исходов у данной категории пациентов [9]. Распространенность анемии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) существенно различается: от 4,1% до 61%. Такой разброс объясняется неоднородностью контингента больных: пол, возраст, сопутствующая патология, функциональный класс СН (NYHA), а также с различными критериями диагностики анемии [10, 11]. Многие исследования подтверждают возможность наличия анемии у пациентов без отрицательного воздействия на деятельность сердца, с сохраненной фракцией выброса [12, 13].

Как правило, у пациентов с СН определяется нормохромная нормоцитарная анемия со сниженным содержанием ретикулоцитов [14]. Витамин В₁₂-дефицитная, фолиеводефицитная и желездефицитная анемия также может иметь место у пациентов с СН. Нехватка витамина В₁₂ и фолиевой кислоты может вызывать мегалобластную анемию.

Основными факторами риска развития В₁₂-дефицитной анемии являются вегетарианская диета, резекция желудка в анамнезе или заболевания терминального отдела подвздошной кишки. Дефицит фолиевой кислоты может быть связан с диетой, злоупотреблением алкоголем, а также с заболеваниями тонкого кишечника [15]. Дефицит железа в организме чаще всего обусловлен анорексией, недостаточным содержанием железа в пище и гастропатиями, в т.ч. аспирин-индуцированными [16].

Почечная дисфункция, активация нейрогуморальных механизмов и влияние противовоспалительных цитокинов могут привести к развитию анемии хронических заболеваний с нарушением утилизации железа, снижением выработки эритропоэтина и подавлением функции костного мозга [16]. Нарушение пролиферации, дифференцировки, мобилизации и включения железа в гемопоэтические стволовые клетки отрицательно влияет на функцию костного мозга [17]. Снижение перфузии почек у больных ХСН ведет к ишемии почечной ткани, повышению продукции эритропоэтина. На фоне дисфункции почек происходит активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, стимулируется выработка ангиотензина II, который в свою очередь способствует усиленной выработке эритропоэтина и пролиферации клеток-предшественников эритроидного ростка костного мозга [18]. Однако костный мозг в результате воздействия на него провоспалительных цитокинов перестает быть чувствителен к эритропоэтину. В результате действия провоспалительных цитокинов снижается количество железа, доступного для эритропоэза, уменьшается количество ферропортина (трансмембранного транспортера железа) и увеличивается количество гепсидина. Гепсидин уменьшает реабсорбцию железа в двенадцатиперстной кишке, препятствует выходу железа из макрофагов и снижает способность красного костного мозга его усваивать. Концентрация провоспалительных цитокинов, в т.ч. фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) и интерлейкина-6 (ИЛ-6), увеличивается при СН и обратно коррелирует с уровнем гемоглобина [18]. У пациентов с ХСН гемодилюция вносит свой вклад в развитие анемии. У пациентов с анемией снижена вязкость крови, снижено общее периферическое сопротивление сосудов в результате оксид азота-опосредованной вазодилатации. Снижение артериального давления является причиной нейрогуморальной активации с повышением симпатической и ренин-ангиотензин-альдостероновой активности, приводит к недостаточной перфузии почек и расширению внеклеточного пространства. Учитывая вышеизложенное можно предположить, что анемия ухудшает прогноз у пациентов с ХСН в результате снижения поступления кислорода к миокарду,

ремоделирования желудочков, нейрогуморальной перестройки, действия провоспалительных цитокинов и в некоторых случаях развития почечной недостаточности. Вероятно, анемия является одновременно и посредником, и маркером неблагоприятного исхода при ХСН [19, 20].

Медикаментозная терапия в этих случаях включает в себя препараты железа, фолиевую кислоту, переливание крови и применение эритропоэз-стимулирующих агентов (ЭСА). ЭСА могут рассматриваться в качестве дополнительной терапии у пациентов с ХСН, т.к. в результате действия этих препаратов повышается концентрация гемоглобина, увеличивается фракция выброса левого желудочка, снижается функциональный класс ХСН, уменьшается доза диуретиков и замедляется ремоделирование левого желудочка [20-24]. Препараты эритропоэтина обладают противоапоптозным действием, необходимым для выживания кардиомиоцитов в условиях ишемии [25]. Однако в результате проведенных исследований было отмечено, что ЭСА могут повышать риск сердечно-сосудистых событий [25-27].

Доказано, что лечение препаратами железа значительно улучшает прогноз пациентов с ХСН. Было отмечено, что внутривенное введение железа является крайне важным при низком содержании ферритина в плазме крови <100 мкг/л [28]. Главный вопрос, который требует ответа, какой уровень гемоглобина считать целевым, т.к. существует риск повышения артериального давления при более высоких цифрах гемоглобина. Переливание эритроцитарной массы должно рассматриваться только в случае тяжелой анемии.

Одновременное наличие анемии, ХСН и хронической болезни почек (ХБП) образуют патологический треугольник, который принято называть “кардиоренальным анемическим синдромом” [29, 30]. Наличие даже легкой степени анемии и ХБП связано с ростом риска смерти у лиц, у которых в анамнезе имели место инфаркт миокарда, ХСН, стенокардия, гипертрофия левого желудочка, инсульт, тромбоэмболия легочной артерии [31]. ХБП приводит к анемии вследствие нескольких причин, среди которых основной является недостаточный синтез эритропоэтина, связанный с тубулоинтерстициальным фиброзом, сосудистой облитерацией [32].

Анемия является известным фактором риска ишемической болезни сердца (ИБС) и нередко встречается у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) [33-35]. Некоторые исследования доказывают неблагоприятное влияние анемии на течение острого инфаркта миокарда [36, 37]. Сниженная способность транспорта кислорода при анемии приводит к компенсаторному увеличению частоты сердечных сокращений, в результате чего сокращается время миокардиальной перфу-

зии в диастолу [37]. Несколько исследований здоровых лиц и пациентов с сосудистыми заболеваниями показали связь между ростом гематокрита и повышенным риском развития ИБС, однако это требует дальнейшего изучения, т.к. есть данные, подтверждающие обратную корреляционную зависимость между уровнем гематокрита и вероятностью сердечной смерти у больных ИБС [38].

У пациентов с ИБС анемию чаще всего диагностируют при госпитализации в стационар. По данным проведенных исследований снижение уровня гемоглобина на ≤ 20 г/л ассоциировалось с повышенным риском смертности от всех причин или с развитием кардиогенного шока у пациентов с ОКС [38]. Основными причинами анемии были кровопотери, гемодилюция, почечная недостаточность, воспалительные реакции в ответ на инфаркт миокарда [39]. Вероятнее всего, незначительное снижение уровня гемоглобина имеет положительный эффект за счет снижения вязкости крови, но умеренное и выраженное снижение гемоглобина увеличивает миокардиальную ишемию и вызывают нейрогуморальные реакции, что сопровождается ухудшением прогноза [39]. Анемия является независимым фактором риска СН при ОКС [40].

Отмечено, что распределение эритроцитов по ширине (RDW — red cell distribution width), отражающее средний объем эритроцитов, является одним из диагностических параметров дефицита железа, витамин В₁₂-дефицитной и фолиеводефицитной анемии [40]. У больных стабильной ИБС RDW повышена, что объясняют частым наличием сопутствующей патологии: сахарный диабет, СН, фибрилляция предсердий, ХБП [41]. Увеличение RDW ассоциируется с нарушением микрососудистой перфузии, что может приводить к развитию гипоксии даже у больных без явной анемии. В нескольких работах сообщалось, что RDW являлось независимым предиктором смерти у больных, перенесших инфаркт миокарда или инсульт [41].

При анализе результатов исследования [42] была определена взаимосвязь между концентрацией гемоглобина и возможными коронарными событиями у женщин с эпизодами болей в грудной клетке, у которых не было указаний на наличие в анамнезе инфаркта миокарда, СН. Авторы предположили, что не существует достоверной корреляции между уровнем гемоглобина и выраженностью атеросклеротических изменений в коронарных артериях. Было отмечено, что медикаментозная коррекция анемии должна обязательно проводиться у больных ИБС с симптомами стенокардии при уменьшении концентрации гемоглобина ≤ 90 -100 г/л [42].

Нормоцитарная анемия достаточно широко распространена у пациентов с гипертонической болезнью. При этом у больных с неконтролируе-

мой гипертензией были обнаружены более низкие значения уровня гемоглобина, в сравнении с группой, получавшей антигипертензивные препараты. С другой стороны, у пациентов с анемией отмечались более высокие цифры систолического артериального давления, и наблюдалась тенденция к увеличению диастолического давления, по сравнению с пациентами с нормальным уровнем гемоглобина [43].

Что касается изменений на электрокардиограмме, при анемии нередко наблюдается депрессия сегмента ST, инверсия зубца T, увеличение интервала QT и снижении амплитуды комплекса QRS. Интервал QT, превышающий по длительности 450 мс, является предиктором желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти. Патофизиологическая связь между анемией и удлиненным интервалом QT вероятнее всего можно объяснить неадекватной доставкой кислорода и гипоксией кардиомиоцитов. У пациентов с низкими уровнями гемоглобина, железа в плазме крови, и повышенной общей железосвязывающей способностью сыворотки чаще развиваются желудочковые нарушения ритма [44].

Нарушения мозгового кровообращения являются одной из ведущих причин инвалидности и смертности у взрослого населения, и имеют широкое распространение в популяции с высокой долей людей пожилого возраста. Общий анализ крови является важным методом обследования пациентов, перенесших инсульт. Снижение гематокрита служит причиной гипоксии и ишемии головного мозга. Увеличение скорости кровотока и турбулентный ток крови при анемии вызывают миграцию тромба, что сопровождается высоким риском эмболии. По данным проведенных исследований анемия являлась одним из основных предикторов летального исхода у пациентов, перенесших ишемический или геморрагический инсульт. При концентрации

гемоглобина в пределах 100–120 г/л перфузия головного мозга остается адекватной. Несколько недавних исследований были посвящены оценке влияния высокого уровня гематокрита на риск возникновения инсульта [45]. Было доказано, что пациенты с повышенной вязкостью крови чаще подвержены риску возникновения острой сосудистой патологии. Пациенты с уровнем гематокрита, не превышающим 45%, имеют лучшую выживаемость среди пациентов, перенесших инсульт [45].

С учетом вышеизложенного, анемия увеличивает заболеваемость и смертность от ССЗ вследствие активации компенсаторных механизмов в ответ на развитие гипоксии, таких как увеличение сердечного выброса, может стать причиной развития гипертрофии левого желудочка, прогрессирующей СН.

Основные механизмы анемии у пациентов с СН связаны с почечной дисфункцией, усилением симпатической и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, гемодилюцией, абсолютным или относительным дефицитом железа, дисрегуляцией продукции и активности эритропоэтина, повышением уровня провоспалительных цитокинов, дефицитом витамина В₁₂ и фолиевой кислоты.

Наличие анемии связано с высоким риском смерти у пациентов с любой формой сердечно-сосудистой патологии. Анемия становится одной из основных терапевтических мишеней у таких больных. Ранняя диагностика, мониторинг и лечение анемии играют решающую роль в прогнозе выживаемости таких пациентов. Но не стоит забывать о возможных неблагоприятных эффектах терапии, таких как артериальная гипертензия, повышение вязкости крови, протромботический эффект. Режимы терапии, дозы применяемых препаратов, целевые уровни гемоглобина требуют дальнейшего изучения, и могут стать объектом последующих исследований.

Литература

1. Lipgic E, Asselbergs FW, van der Meer P, et al. Anaemia predicts cardiovascular events in patients with stable coronary artery disease. *Netherlands Heart J* 2005; 13: 254-8.
2. Naito Y, Tsujino T, Matsumoto M, et al. Adaptive response of the heart to long-term anemia induced by iron deficiency. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009; 296: 585-93.
3. Anderson J, Glynn LG, Newell J, et al. The impact of renal insufficiency and anaemia on survival in patients with cardiovascular disease: a cohort study. *BMC Cardiovascular Disorders* 2009; 9: 51-8.
4. 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: 147-239.
5. Upadhyay B, Ntim W, Brandon Stacey R, et al. Prolongation of QTc intervals and risk of death among patients with sickle cell disease. *Eur J Haematol* 2013; 91: 170-8.
6. Anker SD, Voors A, Okonko D, et al. Prevalence, incidence, and prognostic value of anaemia in patients after an acute myocardial infarction: data from the OPTIMAAL trial. *Eur Heart J* 2009; 30: 1331-9.
7. Young JB, Abraham WT, Albert NM, et al. Relation of low hemoglobin and anemia to morbidity and mortality in patients hospitalized with heart failure (insight from the OPTIMIZE-HF registry. *Am J Cardiol* 2008; 101: 223-30.
8. Turner SJ, Ketch TR, Gandhi SK, et al. Routine hematologic clinical tests as prognostic markers in patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2008; 155: 806-16.
9. Tang YD, Katz SD. Anemia in chronic heart failure: prevalence, etiology, clinical correlates, and treatment options. *Circulation* 2006; 113: 2454-61.
10. Berry C, Hogg K, Norrie J, et al. Heart failure with preserved left ventricular systolic function: a hospital cohort study. *Heart* 2005; 91: 907-13.
11. Detterich J, Noetzel L, Dorey F, et al. Electrocardiographic consequences of cardiac iron overload in thalassemia major. *Am J Hematol* 2012; 87: 139-44.
12. Westenbrink BD, Voors AA, de Boer RA, et al. Bone marrow dysfunction in chronic heart failure patients. *Eur J Heart Failure* 2010; 12: 676-84.
13. Anand S. Anemia and chronic heart failure. *JACC* 2008; 52: 501-11.
14. Kazory T, Ross EA. Anemia: the point of convergence or divergence for kidney disease and heart failure. *JACC* 2009; 53: 639-47.
15. Jankowska EA, von Haehling S, Anker SD, et al. Iron deficiency and heart failure: diagnostic dilemmas and therapeutic perspectives. *Eur Heart J* 2013; 34: 816-29.
16. Ruifrok WPT, Qian C, Silljé HH, et al. Heart failure associated anemia: bone marrow dysfunction and response to erythropoietin. *J Molec Med* 2011; 89: 377-87.
17. Pakbaz Z, Wun T. Role of the hemostatic system on sickle cell disease pathophysiology and potential therapeutics. *Hematol/Oncol Clin North Am* 2014; 28: 355-74.

18. Palazzuoli A, Silverberg D, Iovine F, et al. Erythropoietin improves anemia exercise tolerance and renal function and reduces B-type natriuretic peptide and hospitalization in patients with heart failure and anemia. *Am Heart J* 2006; 152: 9-15.
19. Zeng YJ, Liu GF, Liu LP, et al. Anemia on admission increases the risk of mortality at 6 months and 1 year in hemorrhagic stroke patients in China. *J Stroke and Cerebrovasc Dis* 2014; 23: 1500-5.
20. Singh K, Szczech L, Tang KL, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *New Engl J Med* 2006; 355: 2085-98.
21. Drueke TB, Locatelli F, Clyne N, et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *New Engl J Med* 2006; 355: 2071-84.
22. Jie KE, Verhaar MC, Cramer MJM, et al. Erythropoietin and the cardiorenal syndrome: cellular mechanisms on the cardiorenal connectors. *Am J Physiol* 2006; 291: 932-44.
23. Toblli JE, Lombrana A, Duarte P, et al. Intravenous iron reduces NT-Pro-brain natriuretic peptide in anemic patients with chronic heart failure and renal insufficiency. *JACC* 2007; 50: 1657-65.
24. Usmanov RI, Zueva EB, Silverberg DS, et al. Intravenous iron without erythropoietin for the treatment of iron deficiency anemia in patients with moderate to severe congestive heart failure and chronic kidney insufficiency. *J Nephrol* 2008; 21: 236-42.
25. Jankowska EA, Kasztura M, Sokolski M, et al. Iron deficiency defined as depleted iron stores accompanied by unmet cellular iron requirements identifies patients at the highest risk of death after an episode of acute heart failure. *Eur Heart J* 2014; 35: 2468-76.
26. Locatelli F, Pozzoni P, del Vecchio L, et al. Effect of anemia on left ventricular hypertrophy in end-stage renal disease. *Eur J Heart Failure Supplements* 2006; 2: 207-12.
27. Crary SE, Troendle S, Ahmad N, et al. Traditional laboratory measures of cardiovascular risk in hereditary spherocytosis. *Pediatric Blood and Cancer* 2010; 55: 684-9.
28. Bindra K, Berry C, Rogers J, et al. Abnormal haemoglobin levels in acute coronary syndromes. *QJM* 2006; 99: 851-62.
29. González-Ferrer JJ, García-Rubira JC, Balcones DV, et al. Influence of hemoglobin level on in-hospital prognosis in patients with acute coronary syndrome. *Revista Esp de Card* 2008; 61: 945-52.
30. Kurek T, Lenarczyk R, Kowalczyk J, et al. Effect of anemia in high-risk groups of patients with acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2010; 105: 611-8.
31. Bassand JP, Afzal R, Eikelboom J, et al. Relationship between baseline haemoglobin and major bleeding complications in acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2010; 31: 50-8.
32. Steinvil M, Banai S, Leshem-Rubinow E, et al. The development of anemia of inflammation during acute myocardial infarction. *International J Cardiol* 2012; 156: 160-4.
33. Madjid M, Fatemi O. Components of the complete blood count as risk predictors for coronary heart disease: in-depth review and update. *Texas Heart Institute J* 2013; 40: 17-29.
34. Archbold RA, Balami D, Hajiri AA, et al. Hemoglobin concentration is an independent determinant of heart failure in acute coronary syndromes: cohort analysis of 2310 patients. *Am Heart J* 2006; 152: 1091-5.
35. Osadnik T, Strzelczyk J, Hawranek M, et al. Red cell distribution width is associated with long-term prognosis in patients with stable coronary artery disease. *BMC Cardiovascular Disorders* 2013; 13: 113-8.
36. Tonelli M, Sacks F, Arnold M, et al. Relation between red blood cell distribution width and cardiovascular event rate in people with coronary disease. *Circulation* 2008; 117: 163-8.
37. Ovbiagele B. Elevated red blood cell distribution width predicts mortality in persons with known stroke. *J Neurolog Sci* 2009; 277: 103-8.
38. Arant CB, Wessel TR, Olson MB, et al. Hemoglobin level is an independent predictor for adverse cardiovascular outcomes in women undergoing evaluation for chest pain: results from the National Heart, Lung, and Blood Institute women's ischemia syndrome evaluation study. *JACC* 2005; 43: 2009-14.
39. Schilling RF, Gangnon RE, Traver MI. Delayed adverse vascular events after splenectomy in hereditary spherocytosis. *J Thrombosis and Haemost* 2008; 6: 1289-95.
40. Sabatine MS, Morrow DA, Giugliano RP, et al. Association of hemoglobin levels with clinical outcomes in acute coronary syndromes. *Circulation* 2005; 111: 2042-9.
41. Wilfred NC, Woodman R, DePasquale C. Prevalence and correlates of anaemia in essential hypertension. *Clin Experim Pharmacol Physiol* 2008; 35: 1461-4.
42. Freudenberger RS, Carson JL. Is there an optimal hemoglobin value in the cardiac intensive care unit? *Curr Opin Critic Care* 2005; 9: 356-61.
43. Marketou M, Patrianakos A, Parthenakis F, et al. Systemic blood pressure profile in hypertensive patients with low hemoglobin concentrations. *International J Cardiol* 2010; 142: 95-6.
44. Bindra K, Berry C, Rogers J, et al. Abnormal haemoglobin levels in acute coronary syndromes. *QJM* 2006; 851-62.
45. Diamond PT, Gale SD, Evans BA. Relationship of initial hematocrit level to discharge estimation and resource utilization after ischemic stroke: a pilot study. *Archiv Physical Medicine and Rehabilitation* 2005; 84: 964-7.

Микробиота кишечника и факторы кардиоваскулярного риска. Часть IV. Артериальная гипертензия, курение и микробиота кишечника

Каштанова Д. А., Ткачева О. Н., Бойцов С. А.

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

Накопленный опыт в исследовании влияния на человека его кишечной микробиоты открывает новые горизонты для дальнейшего изучения и трансляции в практическую медицину новых методов воздействия на организм в целом и на отдельные системы в частности посредством коррекции состояния кишечной микробиоты. В предыдущих обзорах цикла были представлены новые сведения о взаимосвязи микробиоты кишечника с основными факторами сердечно-сосудистого риска. Заключительная статья в цикле “Микробиота кишечника и факторы кардиоваскулярного риска” посвящена современным представлениям о взаимосвязи состояния микробиоты кишечника и артериальной гипертензии, а также о влиянии курения на микробиоту кишечника. В статье описаны

результаты работ по влиянию молочнокислых бактерий и короткоцепочечных жирных кислот на артериальное давление, а также по воздействию курения на микробиоту кишечника.

Ключевые слова: микробиота кишечника, артериальная гипертензия, факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, курение, короткоцепочечные жирные кислоты.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2016; 15(1): 69–72
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-1-69-72>

Поступила 22/06-2015

Принята к публикации 29/06-2015

Gut microbiota and cardiovascular risk factors. Part IV. Arterial hypertension, smoking and the gut microbiota

Kashtanova D. A., Tkacheva O. N., Boytsov S. A.

National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health. Moscow, Russia

The collected data on the interaction of human-as-host and their gut microbiota reveals new opportunities for further investigation and translation to practice the novel methods of the body influence in whole and on separate systems, particularly via correction of gut microbiota condition. Previous reviews focused on recent data on the interaction of gut microbiota with the main cardiovascular risk factors. Last article in this sequel focuses on the recent data on hypertension and condition of the gut microbiota, as on the influence of smoking on the gut microbiota.

The article presents the results of investigations on the influence of short-chain fatty acids on arterial pressure, and on smoking impact on the gut microbiota.

Key words: gut microbiota, arterial hypertension, cardiovascular risk factors, smoking, short-chain fatty acids.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2016; 15(1): 69–72
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-1-69-72>

Информация о предыдущих публикациях:

Каштанова Д. А., Ткачева О. Н., Бойцов С. А.

Микробиота кишечника и факторы кардиоваскулярного риска. Часть I. Микробиота кишечника, возраст и пол

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015; 14(4): 92-95

<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-5-92-95>

Каштанова Д. А., Ткачева О. Н., Бойцов С. А.

Микробиота кишечника и факторы кардиоваскулярного риска. Часть II. Микробиота кишечника и ожирение

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015; 14(5): 83-86

<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-5-83-86>

Ткачева О. Н., Каштанова Д. А., Бойцов С. А.

Микробиота кишечника и факторы кардиоваскулярного риска. Часть III. Липидный профиль, углеводный обмен и микробиота кишечника

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015; 14(6): 83-86

<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-6-83-86>

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, КЦЖК — короткоцепочечные жирные кислоты, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, Gpr — G-protein coupled receptors (сопряженный с G-белком рецептор), Olfr — olfactory receptors (обонятельные рецепторы).

*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].

“Смерть начинается в толстом кишечнике”
Гиппократ

Введение

Одним из ключевых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) является повышенное артериальное давление (АД). Артериальной гипертонией (АГ) страдает ~1 млрд человек в мире, АГ является причиной острого коронарного синдрома и нарушения мозгового кровообращения. Сердечно-сосудистые катастрофы, ассоциированные с повышенным АД, ежегодно являются причиной смерти 9 млн человек [1]. Возможная взаимосвязь АГ и микробиоты открывает новые перспективы в профилактике ССЗ. Давно известно положительное влияние на организм молочнокислых бактерий, И.И. Мечников >100 лет назад выделил “болгарскую палочку” — *Lactobacillus bulgaricus*, содержащуюся в “напитке молодости” долгожителей Болгарии — йогурте. В настоящее время ученые доказали влияние употребления продуктов, содержащих молочнокислые бактерии на АД; разрабатываются йогурты, закваски и другие продукты для снижения АД. Появляются новые сведения о рецепторах к метаболитам некоторых бактерий; эти метаболиты могут, как снижать, так и повышать АД. Одним из широко распространенных в мире и в России факторов риска ССЗ является курение. Шесть млн человек ежегодно умирают от последствий активного и пассивного курения; это составляет одну смерть каждые 6 сек [2]. По всей видимости, курение может оказывать и некоторое влияние на состояние микробиоты кишечника, однако сегодня выполнены единичные исследования, посвященные изучению этой проблемы, они описаны в соответствующем разделе настоящего обзора.

АД и микробиота кишечника

Молочнокислые бактерии и АД

При изучении различных родов, видов и штаммов молочнокислых бактерий было обнаружено, что многие из них могут в некоторой степени снижать АД у пациентов с АГ. Такое “естественное” мягкое снижение АД едва ли может стать основой лечения тяжелых больных АГ, но, возможно, займет свое место в коррекции диеты у пациентов с АГ. Некоторые лактобактерии, например, *Lactobacillus helveticus*, *Lactobacillus delbrueckii bulgaricus* и др. могут оказывать влияние на АД путем синтеза из молочных продуктов белков, ингибирующих ангиотензин-превращающий фермент. Наиболее активными метаболитами молочнокислых бактерий являются трипептиды Ile-Pro-Pro и Val-Pro-Pro. Есть и другие продукты этих бактерий, оказывающих влияние на АД, это α -s1 казокинин-5 (Phe-Phe-Val-Ala-Pro), α -s1 казокинин-6 (Thre-Thre-Met-Pro-Leu-Trp), β -казокинин (Lys-Val-Leu-Pro-Val)

и дипептид Tyr-Pro. Все они устойчивы к действию ферментов и изменению pH [3, 4].

Образование этих соединений происходит при наличии в кишечнике казеина — основного белка молока, творога, сыра и других молочных продуктов, а также от активности штаммов бактерий. Употребление йогурта, содержащего бактерии *Lactobacillus helveticus*, производящие трипептиды Ile-Pro-Pro и Val-Pro-Pro, достоверно снижает систолическое АД и диастолическое АД у гипертоников [5]. Такой продукт был запатентован как средство коррекции эндотелиальной дисфункции, получают его из казеина или казеин-содержащего исходного сырья путем ферментации его со штаммом *Lactobacillus helveticus* DSM 13137 или *Lactobacillus helveticus* DSM 17754 и выделением с помощью концентрирования и нанофильтрации; продукт включает композицию закваски, содержащей выделенные пептиды Ile-Pro-Pro и/или Val-Pro-Pro, и живые молочнокислые бактерии [6].

Некоторые виды родов *Lactobacillus* [7] и *Lactococcus* [8] способны продуцировать гамма-аминомасляную кислоту — один из самых распространенных нейромедиаторов. Продуцируемая бактериями гамма-аминомасляная кислота не проходит через гемато-энцефалический барьер, но она может действовать как миорелаксант гладкой мускулатуры и снижать АД у пациентов на начальных стадиях АГ, в настоящее время ведутся работы с целью изготовления продуктов питания, которые могут снижать АД [9, 10].

Лактобактерии могут индуцировать экспрессию опиоидных мю-рецепторов [11], что приводит к увеличению синтеза оксида азота. С другой стороны, лактобактерии могут продуцировать казоксины — белки антагонисты опиоидных рецепторов. Существуют и другие, малоизученные продукты лактобактерий, которым присваивают морфиноподобные и другие свойства [12]. Продуцируемые кефирными бактериями казеинмакропептиды, например, казоплателин и тромбин-ингибирующий белок, являются олигопептидами, состоящими из 6-11 аминокислот, и обладают также антитромботическим эффектом. Предполагается, что благодаря структурному сходству этих пептидов с γ -цепью фибриногена, они связываются с его рецепторами и предотвращают АДФ-активированную агрегацию тромбоцитов и связывание фибриногена на поверхности тромбоцитов [13].

Короткоцепочечные жирные кислоты и АД

Другими важнейшими для организма человека метаболитами микрофлоры, влияющими на сердечно-сосудистую систему, являются короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК). КЦЖК выполняют большое количество функций в самой кишке, к ним относят дезинтоксикационную, под-

держание водно-электролитного баланса, энергообмена, регуляцию бактериального состава микробиоты кишечника. КЦЖК активно участвуют в процессах иммунного ответа, оказывая, таким образом, влияние на весь организм. В 2013г была опубликована работа, посвященная воздействию этих кислот на специфические обонятельные белковые рецепторы Olfr78 (olfactory receptors), обнаруженные в стенках мелких кровеносных сосудов, в почечных артериях, сердце, скелетной и гладкой мускулатуре, коже, а также на сопряженные с G-белком рецепторы Gpr41 и Gpr43 (G-protein coupled receptors). Olfr78, Gpr41 и Gpr43 рецепторы активируются КЦЖК, вырабатываемыми анаэробными бактериями кишечника в процессе расщепления полисахаридов и других макронутриентов. Было обнаружено, что пропионовая и, вероятно, уксусная КЦЖК обладают вазодилатирующим действием и снижают АД, связываясь с этими рецепторами. Причем связывание КЦЖК с рецепторами Olfr78 провоцирует секрецию ренина и повышение АД, а связывание с рецепторами Gpr41 и Gpr43 снижает АД. Gpr41 и Gpr43 намного более чувствительны к КЦЖК, нежели Olfr78, и эффект от связывания рецепторов Gpr41 и Gpr43 с КЦЖК более сильный, в итоге повышение содержания в крови КЦЖК приводит к снижению АД [14, 15].

Курение и микробиота кишечника

Курение сигарет является фактором риска не только ССЗ, но и многих других заболеваний, связанных с хроническим неспецифическим воспалением. Доказано, что само курение инициирует хроническое воспаление [16]. Дыхательные пути курильщиков населены оппортунистическими патогенами. Этот внешний фактор может влиять и на состав микробиоты кишечника.

В исследовании 2012г, выполненном на мышах, которых в течение 8 нед. подвергали пассивному курению, после чего изучали состояние микробиоты кишечника методом 16 sРНК-секвенирования, в испытуемой группе отмечался рост представителей рода грамотрицательных бактерий *Clostridium*, снижение *Lactococci* и *Ruminococcus*, обладающих противовоспалительной активностью, *Enterobacteriaceae*, а также сегментированных нитчатых бактерий

(segmented filamentous bacteria, SFB, филум *Cytophaga-Flavobacter-Bacteroidesphylum*). Тем временем, при пассивном курении наблюдали ингибирование сигнального пути ядерного транскрипционного фактора каппа-В, а экспрессия генов фактора некроза опухоли альфа и интерлейкина-6 не изменялась. Отмечалось повышение содержания белков плотных контактов, клаудинов, зонулинов [17].

На людях работ проведено очень немного. Большинство исследований либо не учитывали факт курения, либо исключали курильщиков из исследования, либо не выявляли различий в микробиоте кишечника. В 2013г было проведено интересное исследование, посвященное изучению состава микробиоты кишечника после отказа от курения. Исследовали микробиоту кишечника у курильщиков методом 16s-РНК-секвенирования до и через 9 нед. после отказа от курения [18]. После отказа от курения увеличивался уровень *Firmicutes* и *Actinobacteria*, снижался уровень *Bacteroidetes* и *Proteobacteria*, увеличивалось разнообразие микробиоты.

Стоит отметить, что, например, неспецифический язвенный колит у курящих пациентов протекает легче, в то же время курение является фактором риска, и отягощает течение болезни Крона; курильщики имеют меньшие риски развития Болезни Паркинсона. Некоторые авторы связывают это с изменением микробиоты под воздействием курения [19, 20]. Таким образом, вероятно, курение оказывает сложное влияние на организм, механизмы такого воздействия недостаточно изучены, и, возможно, микробиота играет в этом определенную роль.

Заключение

Подводя итоги, можно отметить, что организм человека тесно взаимодействует со своим “населением” — микробиотой. И одни из наиболее распространенных факторов кардиоваскулярного риска — АГ и курение — взаимосвязаны с состоянием микробиоты кишечника. Персонализированный подход в профилактике и лечении ССЗ вскоре будет подразумевать не только оценку состояния непосредственно сердечно-сосудистой системы, но и оценку состояния его микрофлоры.

Литература

- Geller M, Drouin D, Dawes M, et al. World Health Day: focusing on hypertension in 2013. Can Fam Physician 2013; 59(4): 341-2.
- World Health Organization. WHO global report on mortality attributable to tobacco. 2012, Geneva: World Health Organization. 392 p.
- Chen Y, Liu W, Xue J, et al., Angiotensin-converting enzyme inhibitory activity of *Lactobacillus helveticus* strains from traditional fermented dairy foods and antihypertensive effect of fermented milk of strain H9. J Dairy Sci 2014; 97(11): 6680-92.
- Qian B, Xing M, Cui L, et al. Antioxidant, antihypertensive, and immunomodulatory activities of peptide fractions from fermented skim milk with *Lactobacillus delbrueckii ssp. bulgaricus* LB340. J Dairy Res 2011; 78(1): 72-9.
- Jauhiainen T, Vapaatalo H, Poussa T, et al. *Lactobacillus helveticus* fermented milk lowers blood pressure in hypertensive subjects in 24-h ambulatory blood pressure measurement. Am J Hypertens 2005; 18(12 Pt 1): 1600-5.
- Jauhiainen T, Korpela R, Roennback M, et al. New use of therapeutically useful peptides. 2007, Patents WO2007132054 A1.
- Cho YR, Chang JY, Chang HC. Production of gamma-aminobutyric acid (GABA) by *Lactobacillus buchneri* isolated from kimchi and its neuroprotective effect on neuronal cells. J Microbiol Biotechnol 2007; 17(1): 104-9.
- Mazzoli R, Pessione E, Dufour M, et al. Glutamate-induced metabolic changes in *Lactococcus lactis* NCDO 2118 during GABA production: combined transcriptomic and proteomic analysis. Amino Acids 2010; 39(3): 727-37.

9. Inoue K, Shirai T, Ochiai H, et al. Blood-pressure-lowering effect of a novel fermented milk containing gamma-aminobutyric acid (GABA) in mild hypertensives. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57(3): 490-5.
10. Penas E, Diana M, Frias J, et al. A multistrategic approach in the development of sourdough bread targeted towards blood pressure reduction. *Plant Foods Hum Nutr* 2015; 70(1): 97-103.
11. Ringel-Kulka T, Goldsmith JR, Carroll IM, et al. *Lactobacillus acidophilus* NCFM affects colonic mucosal opioid receptor expression in patients with functional abdominal pain — a randomised clinical study. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40(2): 200-7.
12. Rousseaux C, Thuru X, Gelot A, et al. *Lactobacillus acidophilus* modulates intestinal pain and induces opioid and cannabinoid receptors. *Nat Med* 2007; 13(1): 35-7.
13. Ebner J, Asci Arslan A, Fedorova M, et al. Peptide profiling of bovine kefir reveals 236 unique peptides released from caseins during its production by starter culture or kefir grains. *J Proteomics* 2015; 117: 41-57.
14. Pluznick JL, Protzko RJ, Gevorgyan H, et al. Olfactory receptor responding to gut microbiota-derived signals plays a role in renin secretion and blood pressure regulation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110(11): 4410-5.
15. Pluznick J. A novel SCFA receptor, the microbiota, and blood pressure regulation. *Gut Microbes* 2014; 5(2): 202-7.
16. Lee J, Taneja V, Vassallo R. Cigarette smoking and inflammation: cellular and molecular mechanisms. *J Dent Res* 2012; 91(2): 142-9.
17. Wang H, Zhao JX, Hu N, et al. Side-stream smoking reduces intestinal inflammation and increases expression of tight junction proteins. *World J Gastroenterol* 2012; 18(18): 2180-7.
18. Biedermann L, Zeitz J, Mwinyi J, et al. Smoking cessation induces profound changes in the composition of the intestinal microbiota in humans. *PLoS One* 2013; 8(3): e59260.
19. Parkes GC, Whelan K, Lindsay JO. Smoking in inflammatory bowel disease: impact on disease course and insights into the aetiology of its effect. *J Crohns Colitis* 2014; 8(8): 717-25.
20. Derkinderen P, Shannon K.M, Brundin P. Gut feelings about smoking and coffee in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2014; 29(8): 976-9.

Изучение фармацевтических свойств низкодозовой кишечнорастворимой формы ацетилсалициловой кислоты

Рафальский В. В.¹, Кисилева А. Н.², Крикова А. В.², Лосенкова С. О.², Коган Е. Г.², Шаталова М. Э.²

¹Научно-исследовательский центр ГБОУ ВПО Смоленский государственный медицинский университет Минздрава России. Смоленск; ²ГБОУ ВПО Смоленский государственный медицинский университет Минздрава России. Смоленск, Россия

В статье представлен краткий контент-анализ рынка лекарственных препаратов, ацетилсалициловой кислоты (АСК), применяемых для профилактики тромбозов. В ходе исследования установлено соответствие препарата Тромбо АСС® требованию нормативной документации по параметру тест "Растворение". Проведено изучение количественного определения АСК в препарате Тромбо АСС®, при хранении и использовании в различных температурных условиях. Показано, что при соблюдении рекомендованных условий хранения концентрация АСК в препарате изменяется незначительно.

Ключевые слова: аспирин, ацетилсалициловая кислота, профилактическое применение, условия хранения.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2016; 15(1): 73–76
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-1-73-76>

Поступила 18/02-2016

Принята к публикации 24/02-2016

Study of pharmaceutical properties of low-dosage enteric-coated acetylsalicylic acid

Rafalsky V. V.¹, Kisilyova A. N.², Krikova S. O.², Losenkova S. O.², Kogan E. G.², Shatalova M. E.²

¹Scientific-Research Center of Smolensk State Medical University of the Ministry of Health. Smolensk; ²Smolensk State Medical University of the Ministry of Health. Smolensk, Russia

The article focuses on the brief content-analysis of pharmaceutical market, acetylsalicylic acid, applied in thrombosis prevention. During the study it was revealed that Thrombo ACC® drug fulfills the requirements of regulatory documents by the parameter test "Dissolution". The quantitative study also performed for quantitative acetylsalicylic acid measurement in the Thrombo ACC® drug, under various storage and usage conditions. It was shown that if following the recommended

conditions, acetylsalicylic acid amount in the drug does not change significantly.

Key words: aspirin, acetylsalicylic acid, preventive usage, storage conditions.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2016; 15(1): 73–76
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-1-73-76>

АСК — ацетилсалициловая кислота, КР — кишечнорастворимая (форма), ЛП — лекарственные препараты, НД — нормативная документация, НР — нежелательная реакция.

В медицинской практике осталось мало лекарств, история применения которых превышает 100 лет, но которые сохранили свое место в "золотом фонде" лекарственных средств. Одним из таких препаратов, безусловно, является ацетилсалициловая кислота (АСК, аспирин). Однако нужно отметить, что в последние десятилетия произошел существенный перелом в использовании АСК. Если в первые 70-80 лет основные показания для назначения препарата были связаны с его противовоспалительным, антипиретическим и анальгезирующим действиями, то в последние 20-30 лет ведущим показанием для АСК стала первичная и вторичная профилактика тромбозов. В связи с этим особый интерес представ-

ляют препараты, специально разработанные для длительного профилактического применения [1, 2].

В настоящее время в Реестре лекарственных препаратов (ЛП) (2015г) зарегистрировано 186 торговых наименований ЛП, содержащих АСК как моно, так и в комбинации с другими веществами, разрешенных к применению в РФ. В большинстве случаев (45,2%) ЛП АСК выпускаются в традиционной форме — таблетки. К основным подходам при разработке лекарственных форм АСК для профилактического применения относят: использование низких доз препарата (50-150 мг), повышение переносимости и снижение риска нежелательных реакций (НР) путем создания кишечнорастворимых (КР) таблеток.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
e-mail: v.rafaelskiy@mail.ru

[Рафальский В. В. — д.м.н., профессор, зав. научно-исследовательским центром, Кисилева А. Н. — к.фарм.н., доцент, зав. кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии с курсом фармации ДПО, Крикова А. В. — д.фарм.н., доцент, зав. кафедрой управления и экономики фармации, Лосенкова С. О. — д.фарм.н., доцент, зав. кафедрой фармацевтической технологии, Коган Е. Г. — аспирант кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии с курсом фармации ДПО, Шаталова М. Э. — преподаватель кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии с курсом фармации ДПО].

Таблица 1

Высвобождение Тромбо АСС® в кислой и щелочной среде

Среда растворения	Время растворения, мин	Количество АСК, которая перешла в раствор, %
0,1 М раствор кислоты хлористоводородной (среда 1)	20	2,40±0,21
	40	3,83±0,39
	60	4,78±0,29
	80	5,95±0,60
	120	8,15±0,19
Буферный раствор pH 6,8±0,05 (среда 2)	5	28,06±2,89
	10	30,51±3,05
	20	43,00±4,38
	30	51,90±5,56
	45	65,88±1,46
	60	75,40±1,63
	90	85,56±2,38

Технология желудочно-резистентных таблеток, а также вспомогательные вещества, входящие в их состав, способствуют растворению и высвобождению АСК в щелочной среде 12-перстной кишки. Таким образом, снижается риск повреждающего действия АСК на слизистую оболочку желудка. Однако описанные свойства КР форм будут реализованы только при условии соответствия требованиям нормативной документации (НД). Для профилактического приема АСК важна ее стабильность при длительном хранении, т.к. при гидролизе АСК теряет свое антитромботическое действие [3].

Целью представленного исследования явилось изучение соответствия требованиям НД и оценка стабильности при длительном хранении одного из препаратов КР формы АСК — Тромбо АСС® (Ланнахер Хайльмитель ГмбХ, Австрия).

Материал и методы

Объектом исследования служили таблетки АСК, зарегистрированные под торговым наименованием: Тромбо АСС® 100 мг, по 20 таблеток в блистере, по 5 блистеров в упаковке. Препарат был закуплен в коммерческой аптеке г. Смоленска.

Изучение соответствия требованиям НД

Исследования по тесту “Растворение” проведены согласно НД № 42-12959-03. Таблетку помещали в среды, соответствующие pH желудочного и кишечного содержимого. В качестве среды растворения 1 (соответствующей кислой среде желудка) использован 0,1М раствор хлористоводородной кислоты. Основная процедура исследования проходила в несколько этапов с применением тестера растворимости “лопастная мешалка” DT-700 Etwesa (Германия) с предварительно заданными параметрами: скорость вращения лопастей — 50 об/мин, $t=37\pm0,5^\circ\text{C}$, расстояние лопастей до таблетки 2 см.

Через заданные интервалы времени — 20, 40, 60, 80, 120 мин от начала исследования — осуществляли отбор проб по 5 мл без возобновления среды 1. Количественное содержание АСК определяли спектрофотометрически. Через 120 мин от начала испытания после последнего от-

бора проб среды 1 прибавляли 250 мл фосфатного буфера с доведением pH до $6,8\pm0,05$ с помощью 25% раствора натрия гидроксида. Через заданные интервалы времени — 5, 10, 20, 30, 45, 60, 90 мин от момента замены среды растворения 1 на среду растворения 2 (фосфатный буфер) отбирали пробы без возобновления среды для количественного определения, высвободившегося в раствор лекарственного вещества.

Результаты испытания сопоставляли с требованиями НД № 42-12959-03. Согласно данным требованиям в 0,1М растворе хлористоводородной кислоты (среда растворения 1) через 120 мин в раствор может перейти не более 10% от заявленного количества АСК, и не менее 75% от заявленного количества АСК должно перейти в раствор через 90 мин в фосфатном буфере (pH=6,8).

Изучение стабильности препарата при длительном хранении

В эксперименте создавали 2 условных режима хранения: (1) комнатная температура, сухое, темное место; (2) комнатная температура, сухое, освещенное место. Для каждого режима хранения использовали по 540 таблеток. Для имитации приема препарата каждый день исследователь извлекал по 6 таблеток АСК из 6 различных упаковок исследуемого препарата. Отбор проб для определения содержания действующего вещества осуществлялся до начала, на 10, 30, 60 и 90 сут. исследования. Пробы отбирали сериями по 6 таблеток. Измерения выполняли для всех отобранных таблеток в серии, а затем рассчитывалось среднее арифметическое значение для каждой серии. Количественный анализ действующего вещества в образце проводили спектрофотометрическим методом [4-6].

Содержание АСК в таблетке в мг (X) вычисляли по формуле:

$$X_{\text{мг}} = \frac{D_0 \cdot W_1 \cdot W_2 \cdot m_1 \cdot V_1 \cdot P \cdot 1100}{D_{\text{ст}} \cdot m_2 \cdot V_2 \cdot W_3 \cdot W_4},$$

где: D_0 — оптическая плотность раствора анализируемого образца, $D_{\text{ст}}$ — оптическая плотность раствора стандартного образца салициловой кислоты, W_1 — объем первой колбы для приготовления раствора анализируемого образца, W_2 — объем второй колбы для приготовления раствора анализируемого образца, W_3 — объем первой колбы для приготовления раствора стандартного образца

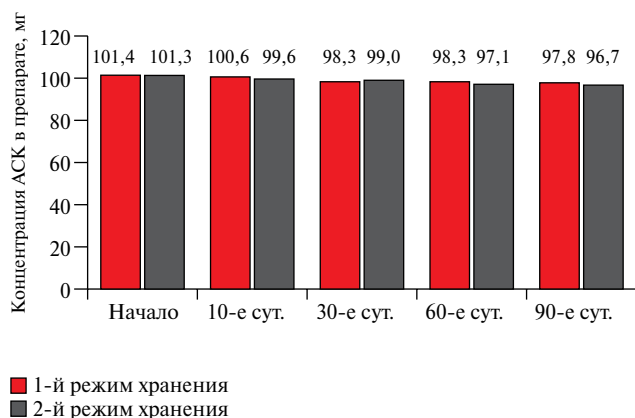


Рис. 1 Динамика изменения содержания АСК в препарате Тромбо АСС® при использовании разных режимов хранения.

салициловой кислоты, W_4 — объем второй колбы для приготовления раствора стандартного образца салициловой кислоты, m_1 — масса навески стандартного образца салициловой кислоты, m_2 — масса навески образца анализируемого препарата, V_1 — объем аликвоты, взятый для приготовления раствора стандартного образца салициловой кислоты, V_2 — объем аликвоты, взятый для приготовления раствора анализируемого образца, P — масса таблетки анализируемого препарата, 1000 — фактор пересчета на мг.

Результаты

Согласно полученным данным, приведенным в таблице 1, в кислой среде из таблеток через 120 мин высвобождалось не более 10% от заявленного количества АСК, в щелочной среде (рН=6,8) — не менее 75% от заявленного количества через 90 мин, что соответствует требованиям нормативной документации НД № 42-12959-03 [7]. По результатам исследования в кислой среде показатели растворимости таблеток разных серий варьировали в пределах, установленных нормативной документацией.

Динамика изменения содержания АСК в ходе эксперимента в условиях 1 и 2 режимов хранения представлена на рисунке 1.

В начале исследования концентрация АСК в препарате находится в пределах нормы допустимых отклонений — 101,4 и 101,3 мг, соответственно. Спустя 10 сут. исследования концентрация активного вещества в препарате начала снижаться, наиболее существенное изменение отмечается в препарате, который хранился в сухом освещенном месте (99,6 мг). Данное обстоятельство обусловлено активацией процесса гидролиза, на который оказывает влияние температура окружающей среды. На протяжении всего периода исследования концентрация действующего вещества в пересчете на АСК продолжала снижаться, и в конечном итоге составила:



ВЫБОР СПЕЦИАЛИСТОВ¹ для первичной и вторичной профилактики²

- инфаркта миокарда
- ишемического инсульта
- стабильной и нестабильной стенокардии
- тромбозов глубоких вен
- тромбоземболии после операций

Рег. уд. П NO13722/01 от 01.11.2011

ТРОМБО АСС®

АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА 50 мг и 100 мг
таблетки, покрытые кишечнорастворимой пленочной оболочкой, №28 и №100



таблетка покрыта кишечнорастворимой пленочной оболочкой



уменьшает раздражающее действие на слизистую оболочку желудка²



имеет 2 оптимальные дозировки – 50 мг и 100 мг для приема один раз в сутки²



можно купить в аптеке без рецепта врача



доступен каждому пациенту для длительной терапии



новая экономичная упаковка №100

ПРОТИВ ИНФАРКТА И ИНСУЛЬТА!

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

1. Частота назначений специалистами ТН АСК-группы, Comsol, ноябрь 2014

2. Более подробная информация – в инструкции по медицинскому применению препарата.

TRASS-0107-RU-668

Производитель:

«Ланнахер Хайльмительтль ГмбХ», Австрия
Держатель рег. уд.: ООО «ВАЛЕАНТ»,
Россия, 115162, г. Москва,
ул. Шаболовка, д. 31, стр. 5

VALEANT

97,8 мг в условиях первого режима хранения и 96,7 мг в условиях второго режима хранения.

Обсуждение

Развитие проявлений гастропатии, связанной с приемом нестероидных противовоспалительных средств, является одним из факторов, сдерживающих широкое использование АСК как анти тромботического средства. Причем в последнее время уделяется внимание не только “большим” проявлениям гастропатии — кровотечения из желудочно-кишечного тракта, которые приводят к отмене препарата лечащим врачом, но и “малых” — изжога, тошнота, рвота, боли в эпигастрии и др., которые являются причиной низкой комплаентности терапии [8]. Одним из возможных подходов, позволяющих контролировать данный тип НР является использование КР форм АСК. Существуют исследования, в которых было установлено снижение частоты развития НР после замены обычного АСК на КР форму [9]. В этом свете, представляет интерес анализ, существующих на фармацевтическом рынке препаратов КР АСК, отличающихся особенностями технологии и набором вспомогательных веществ, входящих в состав таблеток.

В ходе проведенного исследования установлено, что изученный препарат соответствовал требованиям фармакопейной статьи НД 42-12959-03. Таблетки Тромбо АСС[®] характеризуются стабильными показателями гидролиза в разных средах. Они в меньшей степени подвергаются гидролизу в кислой среде. Кроме того, учитывалось количество случаев

отклонения от требований НД, что требовало проведения повторного эксперимента, и косвенно определяло качество исследуемого ЛП. Оказалось, что для анализируемого препарата были характерны стабильные количественные показатели, что значительно реже требовало повторных экспериментов.

Еще одним важным нюансом использования АСК в кардиологии, является особенность фармакодинамики этого препарата, связанная с тем, что анти тромботическое действие реализуется за счет взаимодействия целой, негидролизованной молекулы АСК с циклооксигеназой 1 тромбоцитов. Поэтому, крайне важно, быть уверенным, что при длительном хранении и использовании в качестве анти тромботика не происходит уменьшения содержания АСК в препарате. Было установлено, что в ходе 90-суточного наблюдения при использовании разных режимов хранения и имитации использования препарата происходит незначительное (<4%) снижение концентрации АСК в состав КР формы АСК (Тромбо АСС[®]).

Заключение

Исследуемый препарат КР формы АСК — Тромбо АСС[®], соответствует требованиям фармакопейной статьи; на всех стадиях исследования соответствовал требованиям НД. При реализации модели искусственного старения препарата и имитации его реального использования показано, что при использовании КР формы АСК происходит незначительное снижение содержания действующего активного вещества в таблетках в течение 90 сут. исследования.

Литература

1. Antiplatelet therapy acetylsalicylic acid. Pharmacokinetics. Ed. Ruda M. Ja. M., 1998; 120 p. Russian (Анти тромботическая терапия ацетилсалициловой кислотой. Фармакокинетика. Под ред. М. Я. Руды. М., 1998; 120 с).
2. Karateev AE, Jahno NN, Lazebnik LB, et al. The use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical practice guidelines. M.: IMA-PRESS, 2010. Russian (Каратеев А. Е., Яхно Н. Н., Лазебник Л. Б. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М.: ИМА-ПРЕСС, 2010).
3. The state register of medicines. Fund pharmaceutical information. [Electronic resource]. URL: <http://www.grls.rosminzdrav.ru/default.aspx> (data: 20.09.2015). Russian (Государственный реестр лекарственных средств. Фонд фармацевтической информации. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.grls.rosminzdrav.ru/default.aspx> (дата обращения: 20.09.2015)).
4. Belikov VG. Pharmaceutical chemistry. V 2 ch.: Uchebn. Posobie. V.G. Belikov. 4-e izd., pererab. i dop. M.: MEDpress-inform, 2007; 624 p. Russian (Беликов В. Г. Фармацевтическая химия. В 2 ч.: Учебн. Пособие. В. Г. Беликов. 4-е изд., перераб. и доп. М.: МЕДпресс-информ, 2007; 624 с.).
5. Kosenko VV, Trapkova AA, Tarasova SA. Organization of state quality control of medicines on the basis of Federal laboratory facilities. Vestnik Roszdravnadzor 2012; 6: 17-27 Russian (Косенко В. В., Трапкова А. А., Тарасова С. А. Организация государственного контроля качества лекарственных средств на базе федеральных лабораторных комплексов. Вестник Росздравнадзора 2012; 6: 17-27).
6. Declaration of Storage Conditions for Medicinal Products Particulars and Active Substances (CPMP/QWP/609/96 Rev. 2) European Medicines Agency [электронный ресурс]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003468.pdf
7. Rafal'skij VV, Losenkova SO, Krikova AV, et al. Comparison of enteric-coated aspirin tablets by different producers: dissolution test results. Russ J Cardiol 2010; 6 (86): 51-5. Russian (Рафальский В. В., Лосенкова С. О., Крикова А. В. и др. Сравнительная оценка кишечнорастворимых таблеток ацетилсалициловой кислоты разных производителей по тесту “Растворение”. Российский кардиологический журнал 2010; 6 (86): 51-5).
8. Fries JF, Williams CA, Bloch DA, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastropathy: Incidence and risk factor models. Am J Med 1991; 91: 213-22.
9. Dietz R, Rauch B. Leitlinie zur diagnose und behandlung der chronischen koronaren herzerkrankung der deutschen gesellschaft fur kardiologie — herz und kreislaufforschung (dgk). Z Kardiologie 2003; 92: 501-21.

Современная стратегия, тактика ведения и прогноз пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца

Лупанов В. П.

Институт клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ “Российский кардиологический научно-производственный комплекс” Минздрава России. Москва, Россия

Анализируется современная тактика ведения пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца, позволяющая врачам-кардиологам правильно оценить риск и пользу диагностических исследований, выбрать медикаментозный или хирургический метод лечения и оценить прогноз. В обзоре даны рекомендации, помогающие врачам в принятии решений по лечению пациентов с ишемической болезнью сердца в повседневной практике.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, стенозирующий коронарный атеросклероз, стенокардия, стратегия лечения, тактика ведения больных, проспективное наблюдение, прогноз.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2016; 15(1): 77–83
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-1-77-83>

Поступила 11/11-2015

Принята к публикации 17/11-2015

Modern strategy, management and outcomes for stable ischemic heart disease patients

Lupanov V. P.

A. L. Myasnikov Clinical Cardiology Institute, Russian Cardiological Research-and-Production Complex of the Ministry of Health. Moscow, Russia

The analysis provided, of modern tactics for stable ischemic heart disease patients that makes it possible for practitioners to estimate adequately risk and benefits of diagnostic studies, to select medical or surgical treatment method and to assess outcomes. The review provides with recommendations helping physicians with decision making on patients treatment with ischemic heart disease in everyday practice.

Key words: ischemic heart disease, stenotic coronary atherosclerosis, angina, treatment strategy, management tactics, prospective observation, prognosis.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2016; 15(1): 77–83
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-1-77-83>

АГ — артериальная гипертония, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КШ — коронарное шунтирование, ЛЖ — левый желудочек, ОКС — острый коронарный синдром, ФВ — фракция выброса, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография.

Выбор оптимальной стратегии и тактики ведения конкретного пациента с определенным состоянием, принимая во внимание влияние на прогноз, а также отношение риска и пользы для отдельных диагностических или терапевтических методов, остаются важными проблемами кардиологии. Долгосрочный прогноз стабильной ишемической болезни сердца (ИБС) зависит от многих факторов, таких как клинические и демографические показатели, функция левого желудочка (ЛЖ), результаты нагрузочной пробы, оценки коронарной анатомии по данным ангиографических методов [1].

К стабильным формам ИБС, согласно международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятый пересмотр (МКБ-10), относятся: стабильная стенокардия, хронические

формы ИБС (атеросклеротическая болезнь сердца (I25.1), перенесенный в прошлом инфаркт миокарда (ИМ) (I25.2), аневризма сердца (I25.3), ишемическая кардиомиопатия (I25.5), бессимптомная ишемия миокарда (I25.6) [2].

Хроническая (стабильная) ИБС может иметь сравнительно доброкачественное течение на протяжении многих лет. Вместе с тем постепенное прогрессирование атеросклероза коронарных артерий и сердечной недостаточности приводят к постепенному снижению функциональной активности больных, а у некоторых — к острым осложнениям, которые могут быть фатальными: нестабильная стенокардия, ИМ, внезапная сердечная смерть.

Существенно снизить заболеваемость и смертность среди больных с хроническими формами ИБС помогают: своевременно установленный диа-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: 8 (495) 414-63-06, (495) 413-92-95

e-mail: Lupanovvp@mail.ru

[Лупанов В. П. — д.м.н., профессор, в.н.с. отдела проблем атеросклероза].

Таблица 1

Критерии высокого риска осложнений у больных со стенокардией

Клинические симптомы, степень тяжести стенокардии	Стенокардия III-IV функционального класса, (по классификации Канадского сердечно-сосудистого общества), сердечная недостаточность.
Низкая толерантность к нагрузке при тестировании	Косонисходящая или горизонтальная депрессия сегмента ST при ЧСС <120 уд./мин. Ишемические изменения ЭКГ сохраняются ≥6 мин после прекращения нагрузки. Депрессия сегмента ST сопровождается снижением систолического АД на ≥10 мм рт.ст. либо угрожающими желудочковыми аритмиями.
Данные других инструментальных методов исследования	Снижение ФВ ЛЖ (<40%), блокада левой ножки пучка Гиса, угрожающие желудочковые аритмии, гипертрофия ЛЖ.

Примечание: АД — артериальное давление.

гноз, стратификация риска развития осложнений, назначение адекватного медикаментозного и при необходимости — хирургического лечения: коронарного шунтирования (КШ) или чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) [3, 4].

При выборе метода лечения больных стабильной ИБС учитывают:

- клиническую картину заболевания;
- ведущий и дополнительные механизмы возникновения ИБС у конкретного больного с учетом: состояния коронарного русла, осложнений основного патологического процесса и наличия сопутствующих заболеваний и состояний — возраст, пол, артериальная гипертензия (АГ), хроническая сердечная недостаточность, нарушения ритма сердца, сахарный диабет, метаболический синдром, коагулопатии, анемии, системные заболевания и др.;
- степень нарушений коронарного кровотока и резервы его компенсации [5].

ИБС чаще всего проявляется стенокардией напряжения, причиной которой служат: стеноз эпикардиальных артерий; дисфункция мелких сосудов; вазоконстрикция в области динамического стеноза или стенокардии покоя, причиной которой может быть локальный или диффузный спазм в области стеноза эпикардиальных артерий; диффузный спазм эпикардиальных сосудов; спазм мелких сосудов и комбинации вышеперечисленных причин.

Реже наблюдается бессимптомное течение из-за отсутствия клинических или инструментальных признаков ишемии миокарда и/или дисфункции ЛЖ [6-9].

В зависимости от клиники заболевания, степени и характера морфологических изменений в коронарных сосудах, сопутствующих заболеваний и факторов риска, лечение ИБС может быть консервативным или оперативным.

Для диагностики ИБС, помимо оценки клинической картины заболевания, важны результаты инструментальных исследований, позволяющие получать данные о состоянии коронарного кровотока, механизмах его нарушения и компенсаторных возможностях [6, 10] (таблица 1).

С помощью различных методов исследования активно определяют группу больных высокого

риска [11], у которых наиболее вероятно польза ранней реваскуляризации миокарда. Именно таким больным показана ранняя коронароангиография и по ее результатам — выбор метода оперативного вмешательства. Больных, относящихся к группе среднего и низкого риска, можно лечить консервативно, поскольку оптимальная фармакотерапия позволяет успешно устранять симптомы заболевания и снижать риск тяжелых осложнений.

Выделяют стабильную симптомную или бессимптомную фазы заболевания, которые могут прерываться развитием острого коронарного синдрома (ОКС). Постепенное прогрессирование атеросклероза коронарных артерий и сердечной недостаточности приводят к снижению функциональной активности больных, а у некоторых к острым осложнениям: нестабильная стенокардия, ИМ, которые бывают фатальными — внезапная сердечная смерть.

Своевременно поставленный диагноз, правильная стратификация риска осложнений, назначение полноценного медикаментозного и, при необходимости, инвазивного лечения — способны улучшить качество жизни и существенно снизить частоту заболеваемости и смертности среди лиц с хроническими формами ИБС.

По данным различных регистров, в общей популяции больных ИБС ежегодная смертность варьирует от 1,2% до 2,4%, а частота фатальных сердечно-сосудистых осложнений — от 0,6% до 1,4%. Нефатальные ИМ развиваются с частотой 0,6-2,7% в год. Тем не менее, в субпопуляциях с различными сопутствующими факторами риска значения этих показателей могут существенно различаться [12]. Например, по данным регистра REACH (Reduction of Atherothrombosis for Continued Health), в который включали пациентов с крайне высоким риском, многие из которых имели заболевание периферических артерий или перенесенный ИМ и у ~50% из которых имели сахарный диабет; ежегодный уровень смертности в популяции был высоким — 3,8%, тогда как среди пациентов с хронической ИБС без обструктивного поражения коронарных артерий ежегодная смертность составила 0,63% [13].

Базовой основой лечения хронической ИБС являются модификация устранимых факторов риска и комплексная медикаментозная терапия. К немедикаментозным методам лечения относят хирургическую реваскуляризацию миокарда: КШ и баллонную ангиопластику со стентированием коронарных артерий.

При определении показаний к хирургическому лечению следует разделить пациентов по риску развития ИМ и смерти. К категории высокого риска относятся пациенты, имеющие вероятность сердечно-сосудистой смерти $>3\%$ в год, риск сердечно-сосудистой смерти $<1\%$ в год считается низким, $1-3\%$ — промежуточным. Решение о выборе хирургического лечения принимают коллегиально: кардиолог, специалист по эндоваскулярному лечению, сердечно-сосудистый хирург, с учетом суммарного риска осложнений, состояния миокарда и коронарных артерий, желания больного и возможностей лечебного учреждения [14].

Решая вопрос о реваскуляризации при стабильной стенокардии в каждом конкретном случае необходимо учитывать несколько факторов: эффективность оптимальной медикаментозной терапии, результаты нагрузочных проб, риск оперативного вмешательства, предпочтение больного. Вопрос о проведении инвазивного лечения обязательно следует обсуждать с больным, которому следует рассказать о влиянии предполагаемой операции не только на текущие симптомы, но и на отдаленный прогноз болезни, а также о риске возможных осложнений. Пациенту также разъясняют, что даже после успешного инвазивного лечения ему придется продолжить принимать лекарственные средства [4]. Потенциальными преимуществами стратегии начальной реваскуляризации (ЧКВ или КШ) являются: лучшее устранение симптомов и отсутствие значимого избытка летальных исходов, меньшая потребность в препаратах, меньшее число визитов в стационар и меньшая потребность в реваскуляризации в течение первого года, в сочетании с общим улучшением качества жизни. Тем не менее, преимущества реваскуляризации в сравнении с оптимальной медикаментозной терапией в плане устранения симптомов со временем исчезают [6].

Ранние риски в связи с реваскуляризацией хорошо известны: после ЧКВ — ранний перипроцедурный ИМ, тромбоз внутри стента или поздний рестеноз, частота последнего намного уменьшилась после появления второго поколения стентов с лекарственным покрытием, а после КШ — периперационный ИМ, инсульт, когнитивная дисфункция, инфекция хирургической раны, длительное пребывание в стационаре и потребность в реабилитации [6].

В течение первого года после операции КШ рецидивы ИБС с возвратом стенокардии и положи-

тельными результатами нагрузочных тестов возникают, как правило, в результате ранней окклюзии шунтов; их отмечают по данным разных авторов после оперативного вмешательства с проведением реваскуляризации в 5-16% наблюдений [14].

Реваскуляризация приносит явную прогностическую выгоду только в подгруппах высокого риска и практически отсутствует улучшение прогноза у тех, у кого он и так благоприятный. Эндоваскулярные методы реваскуляризации миокарда в последнее десятилетие составили серьезную конкуренцию операциям КШ. Данные многочисленных исследований свидетельствуют, что в течение года после установления множественных стентов с лекарственным покрытием рецидивы стенокардии и осложнения возникают в 8-10% случаев, что достоверно не отличается от результатов хирургического лечения [15].

Рандомизированное исследование SYNTAX (SYnergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery) проведено в 2009-2013 гг. При сравнении результатов хирургического лечения и множественного стентирования (применяли стенты, выделяющие паклитаксел) при трехсосудистых и стволовых коронарных поражениях оказалось, что через год рецидивы стенокардии возникали несколько реже после КШ. Через 3 года наблюдения преимущества хирургического вмешательства были статистически достоверны [16, 17].

При мета-анализе 25 рандомизированных и нерандомизированных исследований ($n=18538$ пациентов после применения стентов с лекарственным покрытием и $n=15\,740$ — после КШ) выявлено, что при использовании стентов с лекарственным покрытием развивается меньшее количество периперационных осложнений, но большее число поздних ИМ, повторных реваскуляризаций и сердечно-сосудистых осложнений в отдаленном периоде, чем при хирургическом лечении [18]. Отдаленные результаты множественных и многократных ЧКВ хуже, чем при КШ, как по количеству рецидивов, так и по влиянию на продолжительность жизни пациентов. С другой стороны, важно также определить пациентов с менее тяжелой формой заболевания и хорошим прогнозом, что позволяет избежать ненужных инвазивных и неинвазивных процедур реваскуляризации — ЧКВ и КШ.

За последние 10 лет опубликовано 7 крупных ($n \geq 200$ пациентов) рандомизированных исследований по реваскуляризации в сравнении с медикаментозной терапией при хронической стабильной ИБС [21-27] (таблица 2).

В исследованиях COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation) [24] и BARI-2D (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes) [25] не удалось подтвердить статистически значимое превос-

Таблица 2

Характеристика семи новейших рандомизированных исследований по сравнению медикаментозного лечения и реваскуляризации у больных стабильной стенокардией

	TIME [21]	MASS II [22]	SWISSI II [23]	COURAGE [24]	BARI-2D [25]	JSAP [26]	FAME-2 [27]
Период включения (годы)	1996-2000	1995-2000	1991-1997	1999-2004	2001-2005	2002-2004	2010-2012
Размеры выборки (n)	301	611	201	2287	2368	384	888
Средний возраст, годы	80	60	55	61	62	64	64
Класс стенокардии по CCS	II-IV	II-III	0	0-III	0-II	0-II	I-IV
Ишемия при нагрузке (% пациентов)	69	н.д.	100	н.д.	н.д.	н.д.	100
ИМ в анамнезе (% пациентов)	47	44	100	39	38	15	37
Средняя ФВ ЛЖ (%)	52	67	57	62	н.д.	65	16% с ФВ <0,50)
Отбор по данным ангиографии	Нет	Да	Да	Да	Да	Да	Да
Обязательно документально подтвержденная ишемия	Нет	Нет	Да	Нет	Нет	Нет	Да
Метод реваскуляризации	ЧКВ или КШ	ЧКВ или КШ	ЧКВ	ЧКВ	ЧКВ или КШ	ЧКВ	ЧКВ
ПКТ	Стенокардия	Смерть/ИМ/ рефрактерная стенокардия	Смерть/ИМ/ реваскуля- ризация	Смерть/ ИМ	Смерть	Смерть/ ОКС	Смерть/ИМ/ экстренная реваскуля- ризация
Реваскуляризация лучше в отношении ПКТ	Да	Нет через 1 год. Да через 5 лет (КШ)	Да	Нет	Нет	Да	Да

Примечание: КШ — коронарное шунтирование, ПКТ — первичная конечная точка, CCS — Canadian Cardiovascular Society, Канадское сердечно-сосудистое общество, н.д. — нет данных. Вверху в скобках — номер статьи в ссылке литературы. TIME — исследование Trial of Invasive vs. Medical Therapy in Elderly Patients, MASS-II — исследование Medical, Angioplasty, or Surgery Study, SWISSI II — исследование Swiss Interventional Study on Silent Ischaemia Type II, COURAGE — исследование Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation, BARI-2D — исследование Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes, JSAP — исследование Japanese Stable Angina Pectoris, FAME-2 — исследование Fractional Flow Reserve vs. Angiography for Multivessel Evaluation.

ходство по конечной точке и, как следствие, они показали, что начальный подход в виде вмешательства был нейтральным до наступления смерти или развития ИМ.

В исследовании SWISSI II (Swiss Interventional Study on Silent Ischemia Type II) с участием 201 пациента с недавно перенесенным ИМ с подъемом сегмента ST или без подъема сегмента ST, сравнивали реваскуляризацию с ЧКВ и лекарственную терапию у стабильных пациентов с бессимптомной ишемией миокарда. На протяжении 10-летнего периода наблюдения частота достижения первичной конечной точки: выживаемость без сердечно-сосудистой смерти, нефатального ИМ и реваскуляризации, была достоверно лучше в группе ЧКВ. ЧКВ достоверно снизило уровни сердечно-сосудистой смерти, или общей смертности, или развития ИМ. В дополнение к этому в группе реваскуляризации было получено объективное доказательство уменьшения ишемии [23].

Показания к реваскуляризации у пациентов со стабильной стенокардией или безболевой ишемией миокарда представлены в таблице 3.

Традиционные факторы риска развития ИБС — артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, сахарный диабет, малоподвижный образ жизни, ожирение, курение и отягощенный семейный анамнез,

неблагоприятно влияют на прогноз и качество жизни у лиц с установленным заболеванием, главным образом посредством своего влияния на прогрессирование процессов атеросклероза. Тем не менее, адекватное лечение способно снизить эти риски [28-30]. Повышенная частота сердечных сокращений (ЧСС) в покое также является индикатором худшего прогноза при подозреваемой или подтвержденной ИБС [31].

В целом, прогноз хуже у пациентов со сниженной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ и сердечной недостаточностью, поражением большего числа коронарных сосудов, более проксимальной локализацией коронарных стенозов, тяжелыми поражениями, распространенной ишемией, нарушенной функциональной способностью миокарда, старшим возрастом пациентов, выраженной депрессией и более тяжелой стенокардией [32-34].

При появлении или усугублении симптомов сердечной недостаточности больных направляют на эхокардиографию (ЭхоКГ). Снижение ФВ ЛЖ <50% является основанием для переоценки прогноза и пересмотра тактики дальнейшего ведения этих больных.

Во всех случаях медикаментозная терапия и реваскуляризация должны дополняться лечением, снижающим риск прогрессирования атеросклероза

Таблица 3

Показания для реваскуляризации пациентов со стабильной стенокардией или скрытой (безболевого) ишемией миокарда (Европейское общество кардиологов, Европейская ассоциация кардиоторакальных хирургов, 2014)

Степень выраженности ИБС (анатомическая и/или функциональная)	Класс рекомендаций для улучшения прогноза	Уровень доказательств
Стеноз ствола ЛКА $\geq 50\%$ по диаметру*	I	A
Любой проксимальный стеноз передней межжелудочковой ветви ЛКА $> 50\%$ по диаметру	I	A
2-х или 3-х сосудистое поражение со стенозами $> 50\%$ с нарушением функции ЛЖ (ФВ ЛЖ $< 40\%$)	I	B
Доказанная большая зона ишемии ($> 10\%$ ЛЖ)	I	B
Единственная оставшаяся открытой коронарная артерия (стеноз $> 50\%$ по диаметру)	I	C
Любой коронарный стеноз $> 50\%$ при наличии лимитирующей стенокардии или ее эквивалентов, не поддающихся медикаментозной терапии	Нет данных	A

Примечание: * — с документально подтвержденной ишемией или фракционным резервом кровотока $\leq 0,80$ для ангиографических стенозов $< 90\%$ по диаметру, ЛКА — левая коронарная артерия.

и развития атеротромбоза. С этой целью назначают гиполипидемические средства, главным образом статины. Цель — снижение уровня липопротеидов низкой плотности $< 1,8$ ммоль/л, антитромбоцитарные препараты [19, 20, 33]. При лечении артериальной гипертензии или сниженной сократительной функции ЛЖ назначают ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента. Если симптомы нельзя контролировать, в качестве лечения второй линии можно использовать другие антиангинальные препараты. Неполная реваскуляризация миокарда после ЧКВ связана с увеличением смертности и частоты сердечно-сосудистых событий [35].

Ранолазин — эффективный ингибитор позднего тока натрия, обладающий антиишемическими и метаболическими свойствами. В дозе 500–2000 мг/сут. препарат уменьшает стенокардию и увеличивает переносимость физической нагрузки, не влияя при этом на ЧСС и артериальное давление [36, 37]. Европейское агентство по лекарственным препаратам разрешило применять ранолазин в 2009 г. в качестве дополнительного препарата у пациентов со стабильной стенокардией и неадекватным контролем или непереносимостью препаратов первой линии: β -адреноблокаторов и/или антагонистов кальция.

Для оценки эффекта дополнительного назначения антиишемического фармпрепарата ранолазина с целью улучшения прогноза у больных с неполной реваскуляризацией после ЧКВ, было проведено многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо контролируемое исследование RIVER-PCI (Ranolazine in patients with incomplete revascularisation after percutaneous coronary intervention) в 245 центрах в 15 странах Европы, Израиле, России и США; возраст пациентов ≥ 18 лет, у всех пациентов была хроническая стенокардия и неполная реваскуляризация после ЧКВ, которую определяли как сохранение одного

или более пораженных сосудов со стенозами $\geq 50\%$ по диаметру коронарной артерии ≥ 2 мм диаметром. Главными критериями включения в исследование были анамнез хронической стенокардии; при включении у 52% больных отмечалась стенокардия II функционального класса и у 26% — III класса по классификации Канадского сердечно-сосудистого общества, ангиографические доказательства неполной реваскуляризации после ЧКВ. Пациенты были рандомизированы (1:1) в группу, получающую *per os* ранолазин 1000 мг 2 раза в сут., в т.ч. на фоне уже проводившейся антиангинальной терапии или плацебо. Рандомизация проводилась также у больных по наличию или отсутствию сахарного диабета и ОКС. Первичной конечной точкой было время до проведения реваскуляризации, связанной с ишемией, или госпитализации, связанной с ишемией без проведения повторной реваскуляризации. Пациентов включали в исследование в 2011–2013 гг. После рандомизации из 2651 пациента, в группу ранолазина вошли 1332 пациента, в группу плацебо — 1319. Через 643 дня (медиана проспективного наблюдения) комбинированная конечная точка отмечена у 345 (26%) пациентов, принимавших ранолазин и 364 (28%), получавших плацебо (95% доверительный интервал — 0,82–1,10; $p=0,48$). Инциденты с ишемией, связанной с реваскуляризацией, и ишемией, не связанной с госпитализацией, по частоте статистически не отличались между двумя группами больных: 189 (14%) в группе ранолазина и 137 (11%) в группе плацебо. Следовательно, длительное рутинное лечение ранолазином не снижало частоту реваскуляризаций, связанных с появлением ишемии или госпитализаций у пациентов с хронической стенокардией, у которых была выполнена неполная реваскуляризация миокарда после ЧКВ [38]. Дальнейшие наблюдения в этой группе помогут подтвердить, сможет ли другое

лечение улучшить прогноз больных с высоким риском в этой популяции.

Целью применения таких диагностических методов, как электрокардиография (ЭКГ), стресс-ЭхоКГ, ядерно-магнитная резонансная томография, коронарная компьютерная томографическая ангиография, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, коронарография — выявить субстрат ишемии — стеноз коронарных артерий (фиксированный или динамический), микро-сосудистую дисфункцию, вазоспазм (локальный или диффузный). Уточнение степени и характера ишемии требует сочетанного использования 2-3 методов (в зависимости от клинических особенностей и ресурсного обеспечения медицинского учреждения), но только в том случае, если от этого уточнения субстрата ишемии зависит выбор тактики лечения пациента [5, 20, 27].

Всех больных хронической ИБС должны наблюдать врачи-терапевты амбулаторного звена. Больные хронической ИБС нуждаются в регулярном наблюдении для контроля симптомов, выявления прогрессирования заболевания, осложнений, развития сопутствующих патологических состояний. Необходима также оценка приверженности больного терапии, эффективности лечения, появления побочных реакций. При стабильном течении заболевания в первый год наблюдения рекомендуется частота визитов к врачу каждые 4-6 мес., в последующем — каждые 6-12 мес. При изменении характера приступов, ухудшении симптоматики,

появлении синкопальных состояний и аритмии рекомендуется сразу обратиться к врачу кардиологу, зарегистрировать ЭКГ, провести холтеровское мониторирование ЭКГ, ЭхоКГ.

Быстрое развитие технологий реваскуляризации — появление стентов с лекарственным покрытием для ЧКВ или артериальных шунтов для КШ, а также новых антитромбоцитарных, антикоагулянтных, гиполипидемических и антиишемических препаратов делает многие ранее проводившиеся исследования устаревшими в сравнении с современными стандартами или сложными для интерпретации (например, в них в основном использовали стенты без лекарственного покрытия).

Заключение

Решение о проведении реваскуляризации должно быть основано на наличии значимой обструкции/стеноза коронарной артерии, величине связанной с этим ишемии и ожидаемой выгоде в плане улучшения прогноза и/или симптомов. При технической возможности, приемлемого уровня риска и хорошей ожидаемой продолжительности жизни, реваскуляризация показана при хронической стенокардии, рефрактерной к оптимальной медикаментозной терапии. ЧКВ достоверно снижает уровни сердечно-сосудистой смертности или развития ИМ. В дополнение к этому, в группе реваскуляризации было получено объективное доказательство уменьшения ишемии.

Литература

- Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J 2014; sept. 10, doi:10.1093/eurheartj/ehu 278
- International Statistical Classification of Diseases (ICD-10) and Related Health Problems. Ten revisions, World Health Organization, Geneva, 1992. Russian (Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10). Десятый пересмотр. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), Женева, 1992).
- Fihn SD, Cardin JM, Abrams J, et al. ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/SNS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients with Stable Ischemic Heart Disease. JACC 2012; 60(24): e44-164.
- Rational pharmacotherapy for cardiovascular diseases. A guidebook for medical practitioners. 2nd-edition, revised. Editor: Chazov E.I., Karpov U.A. Moscow, Littera Publishers, 2014. 1056 p. Russian (Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний. Под общ. ред. Чазова Е.И., Карпова Ю.А. 2 изд. испр. и доп. М.: Литтерра 2014. 1056 с).
- Karpov YuA, Kukharchuk VV, Lyakishev AA, et al. Diagnosis and treatment of chronic ischemic heart disease. Clinical guidelines. Authors (working group-preparing guidelines): Kardiologicheskij Vestnik 2015; 3: 3-33. Russian (Карпов Ю.А., Кухарчук В.В., Лякишев А.А. и др. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца. Авторы (рабочая группа по подготовке текста рекомендаций): Кардиологический Вестник 2015; 3: 3-33).
- Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of European Society of Cardiology. Eur Heart J 2013; 34: 2949-3003.
- Bauters C, Deneve M, Tricot O, et al. Prognosis of patients with stable coronary artery disease (from the CORONOR Study). Am J Cardiol 2014; 113: 1142-5.
- Guidelines on the management of stable angina pectoris — executive summary. The Task Force on the Management of stable angina pectoris of the European Society of Cardiology (Fox K. et al.). Eur Heart J 2006; 27: 1341-81.
- Lupanov VP. Silent myocardial ischemia: medical therapy or revascularisation, prognosis (review). Consilium Medicum 2012; 14(10): 36-44. Russian (Лупанов В.П. Безболевая ишемия миокарда: диагностика, медикаментозное и хирургическое лечение, прогноз (обзор). Consilium Medicum 2012; 14(10): 36-44).
- Lupanov VP, Chotchaev KhKh, Evstifeeva SE, et al. Clinical course of disease and prognosis in patients with ischemic heart disease with stable angina pectoris, caused by stenosing coronary atherosclerosis (data from a 20-year study). Ter Arkhiv 2002; 74(9): 13-20. Russian (Лупанов В.П., Чотчаев Х.Х., Евстифеева С.Е. и др. Клиническое течение заболевания и прогноз больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией, обусловленной стенозирующим коронарным атеросклерозом (данные 20-летнего наблюдения). Тер архив 2002; 74(9): 13-20).
- Boytsov SA, Karpov YuA, Kukharchuk VV, et al. Identification of patients at high cardiovascular risk: problem and possible solutions (Part I). Atherosclerosis and dyslipidemias 2010; 1: 8-14. Russian (Бойцов С.А., Карпов Ю.А., Кухарчук В.В. и др. Проблемы выявления лиц с высоким сердечно-сосудистым риском и возможные пути их решения (Часть I). Атеросклероз и дислипидемии 2010; 1(1): 8-14).
- National recommendations about diagnostics and treatment of stable stenocardia. Cardiovascular Therapy and Prevention 2008; 7(6), Suppl. 4. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7(6), Приложение 4).
- Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, et al. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. JAMA 2007; 297: 1197-206.
- Akchurin RS, Shiryayev AA, Rudenko BA, et al. The angiographic patterns of the invasive intervention. Kardiologicheskij Vestnik 2011; VI (XVIII); 2: 37-45. Russian (Акчурин Р.С., Ширяев А.А., Руденко Б.А. и др. Ангиографические характеристики инвазивных вмешательств. Кардиологический Вестник 2011; VI (XVIII); 2: 37-45).
- Savchenko AP, Rudenko BA, Cherkavskaya OV. Endovascular technologies in the treatment of coronary heart disease: accumulated experience and perspectives for development. Kardiologicheskij Vestnik 2010; 10: 49-55). Russian (Савченко А.П.,

- Руденко Б. А., Черкавская О. В. Эндоваскулярные технологии и лечение ишемической болезни сердца: накопленный опыт и перспективы развития. Кардиологический Вестник 2010; 10: 49-55).
16. Hlatky MA, Boothroyd DB, Bravata DM, et al. Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions for multivessel disease: a collaborative analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet* 2009; 373: 1190-7.
 17. Kappetein PA, Feldman TE, Mack ME. Comparison of coronary bypass surgery with drug-eluting stenting for the treatment of left main and/or three-vessel disease: 3-year follow up of the SYNTAX trial. *Eur Heart J* 2011; 32: 2125-34.
 18. Yan TD, Padang R, Poh C, et al. Drug-eluting stents versus coronary artery bypass grafting for the treatment of coronary artery disease: meta-analysis of randomized and nonrandomized studies. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 141: 1134-44.
 19. Wijns W, Kolh P, Danchin N, et al. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2010; 31: 2501-5.
 20. Lupanov VP, Ageev FT. A strategy for management and treatment of patients with stable ischemic heart disease in outpatient and inpatient conditions. *Heart: the magazine for the practicing doctors* 2004; 3(2): 56-66. Russian (Стратегия ведения и лечения больных стабильной ишемической болезнью сердца в стационаре и в амбулаторных условиях. Сердце: журнал для практикующих врачей 2004; 3(2): 56-66).
 21. Plisterer M, Buser P, Osswald S, et al. Outcome of Elderly Patients with Chronic Symptomatic Coronary Artery Disease with an Invasive vs Optimized Medical treatment Strategy. One-Year Results on the Randomized TIME Trial / The Trial of Invasive versus Medical therapy in Elderly patients. *JAMA* 2003; 289(9): 1117-23.
 22. Hueb W, Lopes NH, Gersh BJ, et al. Five-year follow-up of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II): a randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. *Circulation* 2007; 115: 1082-9.
 23. Erne P, Schoenenberger AW, Burckhardt D, et al. Effects of percutaneous coronary interventions in silent ischemia after myocardial infarction: the SWISSI II randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 297: 1985-91.
 24. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 1503-16.
 25. Frye RL, August P, Brooks MM. A randomized trial of therapies for 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009; 360: 2503-15.
 26. Nishigaki K, Yamazaki T, Kitabatake A, et al. Percutaneous coronary intervention plus medical therapy reduces the incidence of acute coronary syndrome more effectively than initial medical therapy only among patients with low-risk coronary artery disease a randomized, comparative, multicenter study. *JACC Cardiovasc Interv* 2008; 1: 469-79.
 27. de Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, et al. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med* 2012; 367: 991-1001.
 28. Harris PJ, Harrell FE Jr, Lee KE, et al. Survival in medically treated coronary artery disease. *Circulation* 1979; 60: 1259-69.
 29. Kotseva K, Wood D, De Backer G, et al. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009; 16: 121-37.
 30. Cohen DJ, van Hout B, Serruys PW, et al. Quality of life after PCI with drug-eluting stents or coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med* 2011; 64: 1016-26.
 31. Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC, Tardif JC. Long-term prognostic value resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J* 2005; 26: 967-74.
 32. Califf RM, Mark DB, Harrell FE Jr, et al. Importance of clinical measures of ischemia in the prognosis of patients with documented coronary artery disease. *JACC* 1988; 11: 20-6.
 33. Henderson RF, O'Flynn N. Management of stable angina: summary of NICE guidance. *Heart* 2012; 98: 500-7.
 34. Lupanov VP. Diagnostic and prognostic role of the modern instrumental methods for cardiovascular examination in patients with coronary heart disease). *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2011; 10(5): 106-15). Russian (Лупанов В. П. Современные функциональные методы исследования сердечно-сосудистой системы в диагностике, оценке тяжести и прогнозе больных ишемической болезнью сердца. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011; 10(5): 106-15).
 35. Gossli M, Faxon DP, Bell VR, et al. Complete versus incomplete revascularization with coronary artery graft or percutaneous intervention in stable coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Interv* 2012; 5: 597-604.
 36. Morrow DA, Scirica BM, Karwatowska-Prokopczuk E, et al. E Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: the MERLIN-TIMI 36 randomized trial. *JAMA* 2007; 297: 1775-83.
 37. Lupanov VP. New antianginal medicament ranolazin in ischemic heart disease patients (scientific review). *Терапевт* 2015; 1: 67-77. Russian (Лупанов В. П. Новый антиангинальный препарат ранолазин у больных ишемической болезнью сердца (научный обзор). Терапевт 2015; 1: 67-77).
 38. Weisz G, Genereux P, Iniguez A, et al. Ranolazine in patients with incomplete revascularisation after percutaneous coronary intervention (RIVER-PCI): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; Published online October 13: 1-9. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00459-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00459-6).

ПРЕСС-РЕЛИЗ

21-22 января 2016г в столице Австрии Вене состоялась конференция, организованная Академией антикоагуляции (основана компанией Boehringer Ingelheim) на тему: “Замыкая круг в антикоагуляции — начало новой эры”. Цель мероприятия — обсудить существующий опыт лечения пациентов с использованием дабигатрана этексилата (Прадакса®), прямого ингибитора тромбина, для профилактики инсульта при фибрилляции предсердий (ФП), а также предоставить дополнительную возможность безопасного применения этого препарата в свете появления в клинической практике нового специфического нейтрализующего агента — идаруцизумаба (зарегистрированное название — Praxbind®).

На конференции присутствовали в качестве докладчиков следующие специалисты: John W. Eikelboom (McMaster University, Hamilton, ON, Canada), Georg Nickenig (University of Bonn Bonn, Germany), Hans-Christoph Diener (University of Essen, Essen, Germany), Joanne van Ryn (Boehringer Ingelheim, Biberach, Germany).

ФП — одна из основных проблем современной кардиологии, поскольку влечет за собой еще более тяжелую патологию — ишемический инсульт (ИИ). Около 2% общего количества населения подвержено развитию ФП, что составляет ~140 млн. человек [1, 2]. Около 5,1 млн. пациентов с ФП находятся в США, 4,5 млн. в странах Европы, и, как ожидается — к 2050г эти цифры удвоятся. Терапия антикоагулянтами, для профилактики ИИ, является обязательной у пациентов с ФП. Первым этапом в лечении таких больных стало применение антагониста витамина К (АВК) — варфарина. По данным исследований, назначение АВК снижает риск ИИ на 64% [3], а также смертность [4]. Однако существует много ограничений при назначении варфарина: риск развития внутримозгового кровотечения (ВЧК), который не превышал 1% в клинических исследованиях, но был выше в реальной практике; непредсказуемый антикоагулянтный ответ; узкое терапевтическое “окно”; частое превышение дозировок; пищевые и лекарственные взаимодействия; формирование устойчивости к препарату, что увеличивает риск ИИ [5].

Вторым этапом развития антикоагулянтной терапии стало появление новых оральных антикоагулянтов (НОАК), которые имеют явные преимущества перед АВК: снижение риска ВЧК на 30-70%; быстрый ответ на терапию; предсказуемые и последовательные антикоагулянтные эффекты; отсутствие пищевых и лекарственных взаимодействий; укороченный, по сравнению с варфарином, период полувыведения. Таким образом, современные

исследования показывают, что НОАК при ФП обеспечивают 19% снижение риска ИИ и системной эмболии, по сравнению с варфарином [6].

Третий этап — это использование НОАК с реверсивными агентами.

В чем заключается основная идея современной антикоагулянтной терапии? Как известно, при принятии решения о назначении НОАК в той или иной дозе, врач руководствуется своеобразной чашей весов: на одной стороне риск развития ИИ, на другой — риск кровотечений. На то, в какую сторону качнутся эти весы, влияют несколько факторов: сопутствующие заболевания, приверженность лечению, прием других лекарственных средств. Поэтому были разработаны две схемы лечения препаратом Прадакса® — 150 мг и 110 мг. Международное исследование RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy Investigators), в котором препарат Прадакса® сравнивали с варфарином у пациентов с ФП, продемонстрировало [7, 8]:

- достоверное снижение риска инсульта и системной эмболии, в т.ч. ИИ (в отличие от других НОАК) при назначении дабигатрана этексилата в дозе 150 мг 2 раза в сут.,
- сходную частоту инсульта/системных эмболий при назначении дабигатрана этексилата в дозе 110 мг 2 раза в сут.,
- достоверное снижение частоты больших кровотечений при назначении дабигатрана этексилата в дозе 110 мг 2 раза в сут.,
- достоверное снижение жизнеугрожающих и ВЧК при назначении дабигатрана этексилата в обеих дозах,
- достоверное снижение сердечно-сосудистой смертности при назначении дабигатрана этексилата в дозе 150 мг 2 раза в сут.

Дабигатран в дозе 150 мг/сут. показал лучшие по сравнению с варфарином безопасность и эффективность у пациентов ≤75 лет [9, 10]: снижение риска ИИ на 37%, общей смертности от сердечно-сосудистых заболеваний на 28%, развития ВЧК на 57%.

Увеличивающееся число пациентов, получающих антикоагулянтную терапию, дает возможность изучить большое количество медицинских баз данных. Например, проведенный FDA (Food and Drug Administration) США анализ базы данных пациентов в системе Medicare, анализы баз данных страховых компаний, различные регистры. Это позволило получить информацию об эффективности и безопасности применения дабигатрана в реальной клинической практике (общее количество >250 тыс. пациентов) [11]. Согласно данным, полученным при независимом

анализе FDA в системе Medicare, дабигатран, назначаемый пациентам >65 лет, показал снижение риска ИИ на 20% и общей смертности на 14%, по сравнению с варфарином.

Таким образом, использование антикоагулянтной терапии расширяется, однако безопасность приема препаратов продолжает беспокоить врачей. Несмотря на то, что такие ситуации, как развитие неконтролируемого или угрожающего жизни кровотечения, а также необходимость в экстренном хирургическом вмешательстве возникают очень редко, важно иметь возможность быстро и эффективно отменить действие антикоагулянта, когда это необходимо [12]. Исследователи пошли по пути поиска реверсивных агентов, которые смогли бы в условиях неотложной помощи нивелировать воздействие НОАК. В настоящее время изучаются три препарата, с разным принципом направленного действия, но в клиническую практику внедрен только один — идаруцизумаб (Praxbind®) [13].

Идаруцизумаб является реверсивным агентом дабигатрана этексилата, и представляет собой моноклональные антитела, обладающие в >350 раз высоким сродством к дабигатрану, чем у дабигатрана к тромбину. При этом действие дабигатрана блокируется практически мгновенно, в течение 5 мин во время введения и не возобновляется до повторного приема дабигатрана [14]. Действие идаруцизумаба было подробно изучено в исследовании RE-VERSE AD [15], в котором принимали участие 500

пациентов, поступивших с неконтролируемым кровотечением или для экстренного хирургического вмешательства, на фоне приема дабигатрана. Исследование показало, что реверсивный агент полностью блокирует действие дабигатрана, не имеет побочных реакций, при этом, смертность зависела исключительно от причин первоначального обращения за скорой помощью. Идаруцизумаб прост в использовании: дозировка фиксирована (5 и 2,5 г), препарат находится в готовых для инфузии или инъекции флаконах (2,5 г/50 л). Более того, терапия дабигатраном может быть возобновлена через 24 ч после введения реверсивного агента.

В 2015г Praxbind® был одобрен FDA (США), а также получил регистрацию в странах Евросоюза. Европейским обществом кардиологов были опубликованы рекомендации по ведению больных с кровотечениями, принимающих НОАК, и в них был включен идаруцизумаб [16].

В заключение следует отметить, что появление специфического нейтрализующего агента дабигатрана в клинической практике важно для неотложной кардио- и нейрохирургии. Также препарат можно применять для помощи пациентам в случае развития внутримозгового кровотечения, эпидуральных/субдуральных гематом, при необходимости люмбарных пункций, при травмах и переломах, при неотложных вмешательствах, в т.ч. абдоминальных, сосудистых, ортопедических, при необходимости проведения люмбарных пункций.

Литература

- Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2004;110(9):1042-6.
- Camm AJ, Al-Khatib SM, Calkins H, et al. A proposal for new clinical concepts in the management of atrial fibrillation. *Am Heart J*. 2012;164(3):292-302.e1.
- Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI, et al. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146:857-67.
- Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation—executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). *JACC* 2006;48:854-906.
- Ansell J, Hirsh J, Hylek E, et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133(6 Suppl):160S-98.
- Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Antman EM. New oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation — Authors'reply. *Lancet*. 2014;384(9937):25-6.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al.; Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy Investigators. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med*. 2010;363(19):1875-6.
- Connolly SJ, Wallentin L, Yusuf S. Additional events in the RE-LY trial. *N Engl J Med*. 2014;371(15):1464-5.
- Lauw M, How CH, Loh C. PILL Series. Deliberate self-harm in adolescents. *Singapore Med J*. 2015;56(6):306-8.
- Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation*. 2011;123(21):2363-72.
- Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation* 2015;131(2):157-64.
- Majeed A, Hwang HG, Connolly SJ, et al. Management and outcomes of major bleeding during treatment with dabigatran or warfarin. *Circulation* 2013;128(21):2325-32.
- Schiele F, van Ryn J, Canada K, et al. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood* 2013;121(18):3554-62.
- Glund S, Stangier J, Schmohl M, et al. Safety, tolerability, and efficacy of idarucizumab for the reversal of the anticoagulant effect of dabigatran in healthy male volunteers: a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 1 trial. *Lancet* 2015;386(9994):680-90.
- Pollack CV Jr, Reilly PA, Bernstein R, et al. Design and rationale for RE-VERSE AD: A phase 3 study of idarucizumab, a specific reversal agent for dabigatran. *Thromb Haemostasis* 2015; 114(1):198-205.
- Niessner A, Tamargo J, Morais J. Reversal strategies for non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: a critical appraisal of available evidence and recommendations for clinical management—a joint position paper of the ESC Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy and Working Group on Thrombosis. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehv676> First published online: 24 December 2015;114(1):198-205.

Памяти профессора Рямзиной Ирины Николаевны



Безвременно ушла из жизни наша коллега, кардиолог, доктор медицинских наук, профессор Ирина Николаевна Рямзина. Ей было 58 лет.

Ирина Николаевна родилась в 1957г в Пермской области, в 1980г окончила с отличием лечебный факультет Пермского государственного медицинского института. Прошла интернатуру в Городской клинической больнице и с 1981 по 1991гг работала в Пермском городском кардиологическом центре врачом-кардиологом и врачом функциональной диагностики. С 1991 по 2007гг И. Н. Рямзина трудилась на кафедре госпитальной терапии Пермской государственной медицинской академии, вначале в должности ассистента, затем доцента и, наконец, профессора кафедры госпитальной терапии.

В 1994г И. Н. Рямзина защитила кандидатскую диссертацию, спустя 10 лет, в 2004г, состоялась защита докторской диссертации И. Н. Рямзиной на тему: “Гемостазиологические и воспалительные аспекты инфаркта миокарда”.

В 2007г Ирине Николаевне Рямзиной было присуждено ученое звание профессора.

С 2007 по 2013гг И. Н. Рямзина возглавляла кафедру поликлинической терапии и сестринского дела Пермской государственной медицинской академии им. Е. А. Вагнера. С 2013 по 2015гг И. Н. Рямзина работала в должности профессора кафедры экологии человека и безопасности жизнедеятельно-

сти Пермского государственного национального исследовательского университета. Научно-педагогический стаж профессора Рямзиной составил более 30 лет. Она — автор и соавтор 110 научных работ, 13 учебно-методических пособий и разработок, одной монографии, 5 патентов на изобретения. В 2004г профессор Рямзина стала лауреатом премии РАН за лучшую монографию по популяризации науки. Под руководством профессора Рямзиной были защищены 4 кандидатские диссертации.

Результаты научно-исследовательской деятельности профессор Рямзина И. Н. неоднократно докладывала на российских Национальных конгрессах кардиологов, конгрессах Европейского общества кардиологов и конгрессах Европревент.

И. Н. Рямзина принимала активное участие в отечественных и международных научных исследованиях, в частности, в Российском кооперативном исследовании по амбулаторной реабилитации больных с острыми коронарными синдромами, европейских многоцентровых исследованиях, целом ряде клинических исследований.

Профессор Рямзина была членом Европейского общества кардиологов, Европейского общества по кардиоваскулярной профилактике и реабилитации, членом правления ассоциации терапевтов Пермского края, членом редакционной коллегии журнала “Профилактическая медицина”.

Ирина Николаевна Рямзина внесла большой вклад в работу Национального общества профилактической кардиологии — была членом Правления Общества, сопредседателем секции по реабилитации при сердечно-сосудистых заболеваниях и председателем секции по эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний и общественному здоровью. В 2008г при ее непосредственном участии в Перми была впервые организована Российско-европейская школа по кардиоваскулярной профилактике и реабилитации.

Светлая память об Ирине Николаевне Рямзиной сохранится в сердцах ее коллег и близких.

Коллектив редколлегии журнала “Кардиоваскулярная терапия и профилактика” выражает искренние соболезнования родным, близким и друзьям.

XV СЪЕЗД КАРДИОЛОГОВ ЮГА РОССИИ

27-29 мая 2016г, Ростов-на-Дону

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Основные направления:

• детская кардиология; • диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний у лиц пожилого и старческого возраста; • интервенционная кардиология; • кардио-пульмональные взаимоотношения; • неврологические осложнения сердечно-сосудистых заболеваний; • новые подходы к терапии основных сердечно-сосудистых заболеваний; • особенности сердечно-сосудистой патологии у женщин; • острое нарушение мозгового кровообращения: междисциплинарная проблема; • первичная и вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний; • почки, сердце и сосуды — кардио-ренальный континуум; • проблемы реабилитации сердечно-сосудистых заболеваний; • санаторно-курортная реабилитация больных с сердечно-сосудистой патологией; • сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет; • совершенствование организации кардиологической службы; • современные аспекты лечения и профилактики сердечной недостаточности; • фундаментальные исследования в кардиологии; • хирургические методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний; • эпидемиология и профилактика сердечно-сосудистой патологии, распространенность факторов риска хронических неинфекционных заболеваний.

К открытию Съезда планируется издание сборника тезисов Съезда. Тематика докладов — различные аспекты этиологии, патогенеза, диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

Требования к оформлению тезисов:

Тезисы должны быть представлены не позднее 1 мая 2016г.

- Объем тезиса 1 машинописная страница.
- Шрифт Times New Roman Сур, размер не менее 10 пт, через 1,5 интервала.
- Первый абзац: название (заглавными буквами), с новой строки — фамилии и инициалы авторов без указания научных степеней и титулов, с новой строки — учреждение, город.
- Содержание тезиса: цель, методы исследования, полученные результаты, заключение.
- Тезисы принимаются по электронной почте, с указанием номера квитанции об оплате на адрес d_ivanchenko@mail.ru

Взнос за публикацию тезисов 350 рублей, для членов РКО и РНОК 300 рублей. Регистрационный взнос — 1000 рублей, публикация тезисов для уплативших регистрационный взнос — бесплатно. Взносы необходимо перечислить на расчетный счет РНОК до 1 мая 2016г. Регистрационный взнос можно внести во время регистрации — 1000 рублей.

Конкурс молодых ученых:

- К участию в конкурсе допускаются лица в возрасте до 35 лет;
- Автор может предоставить на конкурс одну работу без соавторов;

• Для проведения предварительной экспертизы необходимо направить работу в Оргкомитет до 1 мая 2016г с пометкой “На конкурс”;

В Оргкомитет направляются следующие документы в 2-х экземплярах:

- Конкурсная работа в виде статьи объемом до 6 страниц, через 1,5 интервала, без библиографии;
- Тезисы конкурсной работы для включения в сборник тезисов;
- Сведения об авторе (ФИО, место работы, область научных интересов, адрес, контактный телефон, электронный почта);
- Направление от учреждения;
- Рекомендация научного руководителя.

По итогам предварительной экспертизы работа допускается к финалу конкурса в виде устного сообщения (время выступления 15 мин) и постерного доклада, размещенного на планшете размерами не более 1,0м×1,0м. Лучшие работы будут опубликованы в центральных российских журналах и награждены поощрительными призами.

Заявки на выступление с докладом принимаются до 1 апреля 2016г.

Возможно выступление в постерном сообщении, размещенном на планшете размером не более 1,0м×1,0м.

Адрес и контактные телефоны Оргкомитета:

г. Ростов-на-Дону, ул. Бодрая, 88/35, 344068, БСМП №2, кафедра внутренних болезней №4 ФПК и ППС Ростовского государственного медицинского университета, оргкомитет Съезда. Телефоны: 8-(863)-243-92-04, 8-(863)-233-61-09.

e-mail: katelnitskay@mail.ru (для тезисов и заявок с докладами), d_ivanchenko@mail.ru (для тезисов); 8-(863)-243-92-04.

Президент Съезда — председатель РНОК, член Правления РКО, профессор Шлык Сергей Владимирович.

Ответственный секретарь Съезда — д.м.н. Хаишева Лариса Анатольевна.

Ответственный за публикацию тезисов — к.м.н. Иванченко Дарья Николаевна

Проживание: бронирование гостиниц и проживание (в заявках необходимо указать сроки пребывания, вид транспорта, точную дату, время приезда и отъезда) — ответственный ассистент Хоролец Екатерина Викторовна: 8-(863)-233-61-09; факс 8-(863) -235-98-98

Банковские реквизиты:

ООО “Ростовское научное общество кардиологов”
344068, г. Ростов-на-Дону, ул. Бодрая 88/35

ИНН 6161053861

Р/с 40703810852000000011 В Юго-Западном банке СБ РФ

К/с 30101810600000000602 В ГРКЦ ГУ Банка России по Рост. обл.

БИК 046015602 ОГРН 1027700132195

ОКПО 09246903

Правила публикации авторских материалов в научно-практическом, рецензируемом, медицинском журнале “Кардиоваскулярная терапия и профилактика”

Редакция: декабрь, 2015г.

ВНИМАНИЕ! Правила вступают в действие с 2016г. Правила описывают условия публикации рукописей (статей) через сайт. На время “переходного” периода продолжает работать прием рукописей по адресу электронной почты — oganov@gnicpm.ru. Редакция готова отвечать на вопросы и помогать авторам с новым способом подачи рукописи по адресу — cardiovasc.journal@yandex.ru.

Перед публикацией статьи, если она поступила по электронной почте, Редакция будет просить в обязательном порядке разместить метаданные статьи (авторы, название, список литературы) на сайте — <http://cardiovascular.elpub.ru>.

Научно-практический, рецензируемый, медицинский журнал для кардиологов и терапевтов “Кардиоваскулярная терапия и профилактика” издается с 2002 года. Основные направления издания — вопросы эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, оригинальные статьи, дискуссии, лекции, обзоры литературы, рекомендации и важная информация для практических врачей.

Общими критериями для публикации статей в журнале “Кардиоваскулярная терапия и профилактика” являются актуальность, новизна материала и его ценность в теоретическом и/или прикладном аспектах.

Журнал “Кардиоваскулярная терапия и профилактика” прилагает все усилия, чтобы привести требования к рукописям, публикуемым в журнале, к международным стандартам. А именно: “Единые требования к рукописям, представляемым в биомедицинских журналах: подготовка и редактирование медицинских публикаций” (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication) изданным Международным Комитетом редакторов медицинских журналов (ICMJE) — <http://www.icmje.org>; Рекомендациям COPE, изданным Комитетом по издательской этике (COPE) — <http://www.publicationethics.org.uk>.

Проведение и описание всех клинических исследований должно быть в полном соответствии со стандартами CONSORT — <http://www.consort-statement.org>.

1. Виды рукописей, которые принимает журнал.

Объем *оригинальной статьи* не должен превышать 3000 слов (включая источники литературы — до 15 источников, подписи к рисункам и таблицы),

содержать следующие разделы: *введение* (краткое, с ориентацией читателя в отношении проблемы, ее актуальности и задач исследования), *материал и методы исследования, результаты исследования, обсуждение и заключение*. Резюме должно быть структурировано и содержать 5 параграфов (Цель, Материал и методы, Результаты, Заключение, Ключевые слова), не превышать 300 слов. Объем *лекции* — до 5000 слов (включая источники литературы, подписи к рисункам и таблицы), до 80 источников литературы, с кратким (до 150 слов) неструктурированным резюме. Объем *обзора литературы* — до 4500 слов (включая источники литературы, подписи к рисункам и таблицы), до 50 источников литературы, с кратким (до 150 слов) неструктурированным резюме. Объем описания *клинического случая* — до 600 слов (включая источники литературы, подписи к рисункам и таблицы), до 5 источников литературы, без резюме. Объем *мнения по проблеме* — до 2500 слов (включая источники литературы, подписи к рисункам и таблицы), до 15 источников литературы.

2. В единый файл “Направительное (сопроводительное) письмо” объединяется информация о статье, в которую входят следующие разделы:

- **Общая информация:** 1) рукопись не находится на рассмотрении в другом издании; 2) не была ранее опубликована; 3) содержит полное раскрытие конфликта интересов; 4) все авторы ее читали и одобрили; 5) автор(ы) несут ответственность за достоверность представленных в рукописи материалов. В сопроводительном письме также должен быть указан автор, ответственный за переписку.

Если рукопись является частью диссертационной работы, то **необходимо указать** предположительные сроки защиты.

- **Информация о конфликте интересов/финансировании.**

Информация содержит раскрытие авторами возможных отношений с промышленными и финансовыми организациями, способных привести к конфликту интересов в связи с представленным в рукописи материалом. Желательно перечислить источники финансирования работы. Если конфликта интересов нет, то пишется: “Конфликт интересов не заявляется”.

- **Информация и соблюдение этических норм при проведении исследования.**

Пример оформления:

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

• **Информация о перекрывающихся публикациях (если таковая имеется).**

“Направительное (сопроводительное) письмо” должно быть оформлено на одном или двух листах. Использование бланка официального учреждения — по выбору авторского коллектива. В обращении: “Главному редактору журнала Кардиоваскулярная терапия и профилактика Оганову Р. Г.”. Внизу должны располагаться подписи всех авторов статьи и/или подпись уполномоченного лица и печать учреждения, от которого направляется статья.

“Направительное (сопроводительное) письмо” сканируется. Файл в формате .jpg прикрепляется как **дополнительный файл рукописи**.

3. Подать статью в журнал может любой из авторов. Обычно это тот, кто потом ведет переписку с редакцией и на чью почту приходят уведомительные письма (при подаче рукописи через сайт можно выбрать возможность рассылки уведомлений всем авторам).

Автор регистрируется на сайте, вписывая полностью свое ФИО. В форме для заполнения при подаче статьи указываются все авторы и вся дополнительная информация (места работы, должности, научные звания, учреждения — всех авторов).

Если у автора несколько мест работы, то пишется: 1. “Название учреждения...”, 2. “Название учреждения...”. Название учреждения пишется в сокращенном виде, например, ГБОУ “Московский государственный университет”, Москва. Кавычки ставятся.

Как заполнять метаданные статьи: все данные, которые вносятся в “метаданные статьи” должны в точности соответствовать данным, указанным в тексте статьи!

1. Имена авторов (не нужно писать полностью, формат журнала предусматривает публикацию фамилии и инициалов. Поэтому в “окнах”, где ставятся имя и отчество авторов пишутся заглавные буквы с точкой (пример: А.).

2. Названия учреждений (пишутся официальные наименования. При этом — идет сокращение ФГБУ, ГБОУ и т.п.; кавычки ставятся; Минздрава России, город без буквы г.

3. Должности и звания (используются традиционные сокращения: м.н.с., с.н.с., в.н.с., к.м.н.,

к.б.н., д.м.н.), заведующий сокращается до зав., далее пишется полное название лаборатории/отделения/кафедры; директор, руководитель, профессор — не сокращается.

4. Очередность авторов. Очередность авторов должна заноситься в систему в соответствии с очередностью в статье. Перемещения осуществляются маленькими стрелками “верх”/”низ”, которые расположены под данными каждого из авторов. У данных автора, ответственного за переписку, ставится точка в кружочек, обозначающий данную информацию. У других авторов точки ставить не нужно.

5. Резюме. Разделы резюме должны точно соответствовать разделам, прописанным в Правилах для авторов. Если разделы не будут внесены правильно, то Редакция попросит их откорректировать. То, что авторы в данный момент публикуют на сайте, потом попадет во все системы после окончательной публикации! Будьте внимательны.

6. Оформление литературных ссылок. Поданная в Редакцию статья не уйдет на рецензирование, пока не будет произведена коррекция литературных ссылок в соответствии с Правилами для авторов. Авторы могут “забыть” и где-то не убрать точку (такие несоответствия могут быть исправлены в Редакции), но если оформление литературы кардинально отличается от того, что требуется или присутствуют гиперссылки, то Редакция не будет начинать работать со статьей.

7. Ключевые слова. Пишутся с маленькой буквы, через запятую. В конце ставится точка.

• Отдельно готовится файл в Word, который потом **отправляется как дополнительный файл**. Файл должен содержать: **титльный лист рукописи**. Название рукописи пишется заглавными буквами, без переносов, полужирным шрифтом. Инициалы и фамилии авторов — Иванов И. И., Петров П. П. Приводится полное название учреждения(ий), из которого(ых) вышла рукопись, город, страна. Сноски ставятся арабскими цифрами после фамилий авторов и перед названиями учреждений.

Пример оформления:

Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ

Муромцева Г. А.¹, Концевая А. В.¹, Константинов В. В.¹, Артамонова Г. В.², Гатагонова Т. М.³,...

¹ФГБУ “Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины” Минздрава России. Москва; ²ФГБУ “Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний” СО РАМН. Кемерово; ³ГОУ ВПО “Северо-Осетинская государственная медицинская академия”. Владикавказ;, Россия.

• Ниже предоставляется **информация об авторах**, где указываются: полные ФИО, место работы

всех авторов, их должности; полная контактная информация обязательно указывается для одного (или более) автора и включает электронную почту, доступный телефон.

Если в авторском списке представлены более 4 авторов, обязательно указание вклада в данную работу каждого автора. Если авторство приписывается группе авторов, все члены группы должны отвечать всем критериям и требованиям для авторов, т. е. участие авторов в работе может быть следующее: 1) разработка концепции и дизайна или анализ и интерпретация данных; 2) обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания; 3) окончательное утверждение для публикации рукописи.

4. Поскольку **основной файл рукописи** автоматически отправляется рецензенту для проведения “слепого рецензирования”, то он не должен содержать имен авторов и названия учреждений. Файл содержит только следующие разделы:

- Название статьи
- Резюме с ключевыми словами
- Список сокращений
- Текст
- Благодарности (если таковые имеются)
- Список литературы
- Таблицы, рисунки (если их можно встроить в текст формата Word).

Название статьи — пишется с прописной буквы (**Распространенность факторов риска ...**), в конце точка не ставится.

Резюме с ключевыми словами — разделы оформляются каждый с отдельной строки, названия разделов выделяются жирным шрифтом, в соответствии с типом представляемой рукописи: **в структурированном резюме 5 разделов** (Цель, Материал и методы, Результаты, Заключение, Ключевые слова), **в неструктурированном резюме** приводится описание работы и Ключевые слова.

Резюме должно содержать только те разделы, которые описаны в Правилах для авторов. Например, раздела “Актуальность” в резюме нет. Авторы прописывают актуальность своей работы во вступительном разделе рукописи.

Объем Ключевых слов не должен превышать 6. При публикации ключевых слов через сайт необходимо выбрать опцию — писать слова через запятую.

Список сокращений — при составлении списка сокращений к статье, включая текст, таблицы и рисунки, вносятся только те, которые используются автором 3 и более раза. Обычно сокращаются часто используемые в рукописи термины (например: АГ, ХСН, ФК) и названия клинических исследований (SOLVD, TIMI, HOPE).

Первое упоминание сокращения всегда сопровождается полным написанием сокращаемого понятия, а сокращение указывается в скобках.

Например: артериальное давление (АД); частота сердечных сокращений (ЧСС). Для обозначения сокращения чаще используются заглавные буквы. 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. К резюме статьи, как к отдельному документу, применимы те же правила, что и к статье (сокращения вносятся при их использовании 3 и более раза).

Сокращения должны быть понятными читателю, в соответствии с общепринятыми в научной литературе нормами. Нежелательны сокращения, совпадающие по написанию с другими, имеющими иное значение.

Сокращения в списке сокращений пишутся в алфавитном порядке через запятую, сплошным текстом, с использованием “тире”. **Пример оформления:** АД — артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Текст — текст рукописи оригинальных работ должен быть структурированным: Введение, Материал и методы, Результаты, Обсуждение и Заключение. Текст обзоров и лекций может быть неструктурирован.

Текст печатается на листе формата А4, размер шрифта — 12 pt, интервал между строками — 1,5, поля 2 см со всех сторон. При обработке материала используется система единиц СИ, знак % ставится без пробела от цифры, значение p пишется с запятой: $p < 0,0001$; значение n пишется маленькой буквой ($n = 20$); знаки $>$, $<$, $\pm$, $=$, $+$, $-$ при числовых значениях пишутся без пробелов; значение “год” или “года” оформляется — 2014г или 2002-2014гг (без пробелов и точек).

Статья должна быть тщательно выверена автором(ами). Ответственность за правильность цитирования, доз и других фактических материалов несут авторы.

Статистика — все публикуемые материалы должны соответствовать “Единым требованиям для рукописей, подаваемых в биомедицинские журналы” (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, Ann Intern Med 1997, 126: 36-47). В подготовке статистической части работы рекомендуется использовать специальные руководства, например, Европейского кардиологического журнала: www.oxfordjournals.org/our_journals/eurheartj/for_authors/stat_guide.html

Статистические методы подробно описываются в разделе “Материал и методы”.

Благодарности — все участники, не отвечающие критериям авторства, должны быть перечислены в разделе “Благодарности”.

Оформление графиков, схем и рисунков — таблицы и рисунки следует располагать после текста

статьи, поскольку рецензент и редактор смотрят на рукопись в целом. Однако, для печати в журнале (на этапе создания макета) графики, схемы и рисунки необходимы в электронном варианте в форматах программ: “MS Excel”, “Adobe Illustrator”, “Corel Draw”, “MS PowerPoint”, фотографии с разрешением не менее 300 точек на дюйм, с шириной рисунка не менее 8 см. Названия графиков и рисунков, а также примечания к ним следует располагать под рисунком/графиком или их следует поместить в конце текста статьи.

Эти файлы обозначаются как дополнительные. Рисунки не должны повторять материалы таблиц.

Таблицы должны содержать сжатые, необходимые данные. Каждая таблица размещается в конце текста (после списка литературы) с номером, названием и пояснением (примечание, сокращения).

В таблицах должны быть четко указаны размерность показателей и форма представления данных ($M \pm m$; $M \pm SD$; Me; Mo; перцентили и т. д.). Все цифры, итоги и проценты должны быть тщательно выверены, а также соответствовать своему упоминанию в тексте. Пояснительные примечания приводятся ниже таблицы при необходимости. Символы сносок должны приводиться в следующем порядке: *, †, §, ||, ¶, #, **, †† и т. д., выделяются верхним регистром. Сокращения должны быть перечислены в сноске под таблицей в алфавитном порядке.

Каждое первое упоминание рисунка или таблицы в тексте выделяется желтым маркером. Если ссылка на рисунок или таблицу включена в предложение, используется полное написание слова — “рисунок 1”, “таблица 1”; если слова заключаются в скобки, используется также полное написание слова — (рисунок 1), (таблица 1).

5. В форме для заполнения при подаче статьи предоставляется список цитируемой литературы.

Литературные ссылки указываются в **порядке цитирования** в рукописи. В тексте дается ссылка на порядковый номер цитируемой работы в квадратных скобках [1, 2] или [1-3]. Каждая ссылка в списке литературы — с новой строки (колонкой) — 1. 2. 3. Все документы, на которые делаются ссылки в тексте, должны быть включены в список литературы.

Не допускаются ссылки на работы, которых нет в списке литературы, и наоборот; ссылки на неопубликованные работы, а также на работы многолетней давности (>10 лет). Исключение составляют только редкие высокоинформативные работы. Особенно пристальное внимание на данный пункт просим обратить тех авторов, которые подают “Обзор литературы”.

В библиографическом описании приводятся фамилии авторов до трех, после чего, для отечественных публикаций следует указать “и др.”, для зарубежных — “et al.”. При описании статей из журналов указывают в следующем порядке выходные

данные: фамилия и инициалы авторов, название источника, год, том, номер, страницы (от и до). При описании статей из сборников указывают выходные данные: фамилия, инициалы, название статьи, название сборника, место издания, год издания, страницы (от и до).

Если необходимо сделать цитирование имен авторов в тексте, то необходимо указать фамилию первого автора с инициалами, год работы. **Пример оформления:** Smith AA, et al. (2008).

С целью повышения цитирования авторов в журнале проводится транслитерация русскоязычных источников с использованием официальных кодеров в следующем порядке: **фамилии авторов транслитерируются латиницей, а название статьи — смысловой транслитерацией (перевод на английский язык)**. Название источника, где опубликована работа, транслитерируется латиницей, если у источника (журнала) нет официального названия на английском языке).

Все русскоязычные источники литературы должны быть представлены в транслитерованном варианте по образцу, приведенному ниже.

За правильность приведенных в списке литературы данных ответственность несет(ут) автор(ы).

Список литературы должен соответствовать формату, рекомендуемому Американской Национальной Организацией по Информационным стандартам (National Information Standards Organisation — NISO), принятому National Library of Medicine (NLM) для баз данных (Library’s MEDLINE/PubMed database) NLM: <http://www.nlm.nih.gov/citingmedicine>. Названия периодических изданий могут быть написаны в сокращенной форме. Обычно эта форма написания самостоятельно принимается изданием; ее можно узнать на сайте издательства, либо в списке аббревиатур Index Medicus.

Примеры оформления ссылок:

Цитирование статьи:

1. Smith A, Jones B, Clements S. Clinical transplantation of tissue-engineered airway. Lancet 2008; 372: 1201-09.

Русскоязычные источники с транслитерацией:

2. Bart BYa, Larina VN, Brodskiy MS, et al. Cardiac remodeling and clinical prognosis in patient with chronic heart failure and complete left bundle branch block. Russ J Cardiol 2011; 6: 4-8. Russian (Барт Б. Я., Ларина В. Н., Бродский М. С. и др. Ремоделирование сердца и прогноз больных с хронической сердечной недостаточностью при наличии полной блокады левой ножки пучка Гиса. Российский кардиологический журнал 2011; 6: 4-8).

Цитирование книги:

3. Shlyakhto EV, Konradi AO, Tsyrlin VA. The autonomic nervous system and hypertension. SPb.: Meditsinskoe izdatel'stvo, 2008. p. 200. Russian

(Шляхто Е. В., Конради А. О., Цырлин В. А. Вегетативная нервная система и артериальная гипертензия. СПб.: Медицинское издательство, 2008 р. 200).

Цитирование главы в книге:

4. Nichols WW, O'Rourke MF. Aging, high blood pressure and disease in humans. In: Arnold E, ed. McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles. 3rd ed. London/Melbourne/Auckland: Lea and Febiger, 1990: 398-420).

Цитирование главы русскоязычной книги:

5. Diagnostics and treatment of chronic heart failure. In: National clinical guidelines 4th ed. Moscow: Silicea-Poligraf, 2011: 203-93. Russian (Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности. В кн: Национальные клинические рекомендации. 4-е издание. М.: Силицея-Полиграф, 2011: 203-96).

Цитирование Web-ссылки:

6. Panteghini M. Recommendations on use of biochemical markers in acute coronary syndrome: IFCC proposals. eJIFCC 14. <http://www.ifcc.org/ejifcc/vol14no2/1402062003014n.htm> (28 May 2004)

6. Комплектность рукописи. Для загрузки рукописи на сайт автор готовит следующие документы:

Основной файл — Текст статьи (система после загрузки его сама переименовывает, поэтому не важно, как он называется).

Дополнительные файлы — Направительное (сопроводительное) письмо, файл с Титульным листом и информацией об авторах, файлы с рисунками.

7. Настоящий раздел регулирует взаимоотношения между издательством “Силицея-Полиграф” в лице редакции журнала “Кардиоваскулярная терапия и профилактика”, в дальнейшем именуемой “Редакция” и автором, передавшим свою статью для публикации в журнал, в дальнейшем именуемый “Автор”.

Автор, направляя статью в Редакцию, соглашается с тем, что к Редакции журнала переходят исключительные имущественные права на использование рукописи (переданного в Редакцию журнала материала, в т. ч. такие охраняемые объекты авторского права, как фотографии автора, рисунки, схемы, таблицы и т. п.), в том числе на воспроизведение в печати и в сети Интернет; на распространение; на перевод на любые языки народов мира; экспорта и импорта экземпляров журнала со статьей Автора в целях распространения, на доведение до всеобщего сведения.

Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать материалы рукописи, проводить научное редактирование, сокращать и исправлять статьи, изменять дизайн графиков, рисунков и таблиц для приведения в соответствие с дизайном журнала, не меняя смысла представленной информации.

Редакция при использовании статьи вправе снабжать ее любым иллюстрированным материалом, рекламой и разрешать это делать третьим лицам.

Редакция вправе переуступить полученные от Автора права третьим лицам и вправе запрещать третьим лицам любое использование опубликованных в журнале материалов в коммерческих целях.

Автор гарантирует наличие у него исключительных прав на использование переданного Редакции материала. В случае нарушения данной гарантии и предъявления в связи с этим претензий к Редакции. Автор самостоятельно и за свой счет обязуется урегулировать все претензии. Редакция не несет ответственности перед третьими лицами за нарушение данных Автором гарантий.

За Автором сохраняется право использовать опубликованный материал, его фрагменты и части в личных, в том числе научных и преподавательских целях.

Указанные выше права Автор передает Редакции без ограничения срока их действия, на территории всех стран мира без ограничения, в т. ч. на территории Российской Федерации.

Права на рукопись считаются переданными Автором Редакции с момента принятия в печать.

Перепечатка материалов, опубликованных в журнале, другими физическими и юридическими лицами возможна только с письменного разрешения Редакции, с обязательным указанием названия журнала, номера и года публикации.

Редакция не несет ответственности за достоверность информации, приводимой Автором.

Автор, направляя рукопись в Редакцию, дает разрешение на использование и обработку персональных данных.

Редакция оставляет за собой право сокращать и исправлять статьи, изменять дизайн графиков, рисунков и таблиц для приведения в соответствие со стандартом журнала, не меняя смысла представленной информации. В случае несвоевременного ответа автора(ов) на запрос Редакции, Редакция может по своему усмотрению вносить правки в статью или отказать в публикации.

Направление в редакцию работ, которые уже посланы в другие издания или напечатаны в них, абсолютно не допускается. Статьи, присланные с нарушением правил оформления, не принимаются Редакцией журнала к рассмотрению.

8. Порядок рецензирования рукописей

1. Рукопись следует направлять в электронном виде в Редакцию через сайт — <http://cardiovascular.elpub.ru>. Рукопись должна быть оформлена в соответствии с настоящими требованиями к научным статьям, представляемым для публикации в журнале.

2. Как только Автор размещает статью в системе, Редакция автоматически получает уведомительное письмо о получении рукописи. Автор может

отслеживать этапы работы над своей рукописью через сайт.

3. Рукопись обязательно проходит первичный отбор: Редакция вправе отказать в публикации или прислать свои замечания к статье, которые должны быть исправлены Автором перед рецензированием.

4. Все рукописи, поступающие в журнал, направляются по профилю научного исследования на рецензию одному из постоянных рецензентов или независимому эксперту.

5. Рецензирование проводится конфиденциально как для Автора, так и для самих рецензентов. Рукопись направляется рецензенту без указания имен авторов и названия учреждения.

6. Редакция по электронной почте сообщает Автору результаты рецензирования.

7. Если рецензент выносит заключение о возможности публикации статьи и не вносит значимых исправлений, то статья принимается в дальнейшую работу.

8. Если рецензент выносит заключение о возможности публикации статьи и дает указания на необходимость ее исправления, то Редакция направляет Автору рецензию с предложением учесть рекомендации рецензента при подготовке нового варианта статьи или аргументировано их опровергнуть. В этом случае Автору необходимо внести правки в последний вариант файла статьи, который находится на сайте (файл скачать с сайта, внести правки и еще раз разместить исправленную статью, первичный (неисправленный) вариант удаляется автоматически). Переработанная Автором статья повторно направляется на рецензирование, и дается заключение, что все рекомендации рецензента были учтены.

9. Если рецензент выносит заключение о невозможности публикации статьи. Автору рецензируемой работы предоставляется возможность ознакомиться с текстом рецензии, если он не согласен с выводами рецензента. В случае несогласия с мнением рецензента Автор имеет право предоставить аргументированный ответ в Редакцию. Статья может быть направлена на повторное рецензирование либо на согласование в редакционную коллегию. Редакционная коллегия или уполномоченный ей редактор направляет свой ответ Автору.

10. Все рукописи, прошедшие рецензирование представляются на рассмотрение редакционной коллегии, которая принимает решение о публикации. После принятия решения о допуске статьи к публикации Редакция вставляет публикацию статьи в план публикаций.

11. Решение о публикации рукописи принимается исключительно на основе ее значимости, оригинальности, ясности изложения и соответствия

темы исследования направлению журнала. Отчеты об исследованиях, в которых получены отрицательные результаты или оспариваются положения ранее опубликованных статей, рассматриваются на общих основаниях.

12. Оригиналы рецензий хранятся в Редакции в течение 3-х лет с момента публикации.

9. Порядок публикации рукописей

1. Согласно требованиям Высшей аттестационной комиссии, журнал предоставляет приоритет для аспирантских и докторских работ. Срок их публикации зависит от предполагаемой даты защиты, которую авторы должны указать в первичных документах, прилагаемых к рукописи.

2. Каждый номер журнала формируется отдельным ответственным редактором, назначаемым Главным редактором и/или редакционной коллегией. В обязанности ответственного редактора входит отбор высококачественных статей для публикации, при этом он может руководствоваться как тематическими принципами, так и отдельным научным направлением.

3. Все выбранные статьи поступают в работу к научному редактору и корректору. Перед макетированием статья будет доступна Автору через сайт. На этом этапе можно будет прислать замечания по тексту статьи. Автор обязан прислать согласие на публикацию или свои замечания в установленные сроки, указанные в сопроводительном письме.

4. Редакция не высылает авторский экземпляр по почте или PDF статьи по электронной почте, поэтому с 2015г были введены изменения в условия публикации статей в журнале “Кардиоваскулярная терапия и профилактика”. При получении положительного ответа от редакции журнала о том, что статья принята в редакционный портфель, авторам необходимо осуществить подписку (годовую) на одного (любого) из членов авторского коллектива на бумажное издание журнала. Авторам или авторским коллективам из стран СНГ требуется подписка (годовая) на электронную версию журнала. Данное требование не распространяется на статьи аспирантов (если автор один), о чем должно быть указано в направлятельном письме, или если у статьи единственный автор.

Информацию о видах подписки можно найти здесь: <http://roscardio.ru/ru/subscription.html>

Подписка осуществляется по полугодиям (через подписные агентства) или на год (через сайт Издательства). Если рукопись прислана во второй половине года, то следует оформить подписку на последующий год.

10. Информация о видах подписки размещается на сайте журнала в разделе “Подписка”: <http://roscardio.ru/ru/subscription.html>

11. Контактные данные

Название журнала на английском языке Cardiovascular Therapy and Prevention, сокращенное название — Cardiovasc Ther Prev.

Официальные сайты, где размещается информация о журнале:

<http://www.roscardio.ru/ru/cardiovascular-therapy-and-prevention.html>

<http://cardiovascular.elpub.ru>

По вопросам приема статей, принятии решения о публикации, рецензиям — oganov@gnicpm.ru

По организационным вопросам (работа с сайтом, подписка) — cardiovasc.journal@yandex.ru

Почтовый адрес: 101990, г. Москва, Петров-ригский пер., 10 стр. 3; Редакция журнала “Кардиоваскулярная терапия и профилактика”.

I ВСЕРОССИЙСКИЙ ФОРУМ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ (ФАКТ - 2016)

Всероссийская научно-практическая
конференция с международным участием



ФАКТ 2016

23-24 марта 2016

Участие БЕСПЛАТНОЕ

Для оформления участия необходимо пройти
регистрацию на официальном сайте мероприятия

Официальный сайт конференции: www.anticoagulants.ru

Место проведения:
Москва

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ
ВСЕМИРНАЯ ФЕДЕРАЦИЯ СЕРДЦА
РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ
РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО
ФОНД СОДЕЙСТВИЯ РАЗВИТИЮ КАРДИОЛОГИИ «КАРДИОПРОГРЕСС»

V МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ КАРДИОЛОГОВ И ТЕРАПЕВТОВ

29–31 марта 2016 г.
г. Москва

- Участие около 3000 делегатов из Москвы, других регионов России, стран ближнего и дальнего зарубежья
- Научная программа включает пленарные заседания, круглые столы, лекции, симпозиумы, разбор клинических случаев и мастер-классы
- Выступления ведущих экспертов России, Европы и США
- Культурная программа включает достопримечательности, театры и музеи Москвы
- Выставочные стенды и участие более 60 фармацевтических компаний и производителей медицинского оборудования
- Сотрудничество с Европейским обществом кардиологов и Всемирной федерацией сердца

Подробная информация о Форуме размешена на официальном вебсайте
www.cardioproggress

