

Российское кардиологическое общество

Государственный научно-исследовательский центр  
профилактической медицины

# КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

*Журналу — 15 лет!*



РОССИЙСКОЕ  
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ  
ОБЩЕСТВО

Официальный сайт журнала

[www.rosocardio.ru](http://www.rosocardio.ru)

№ 5, 2016

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

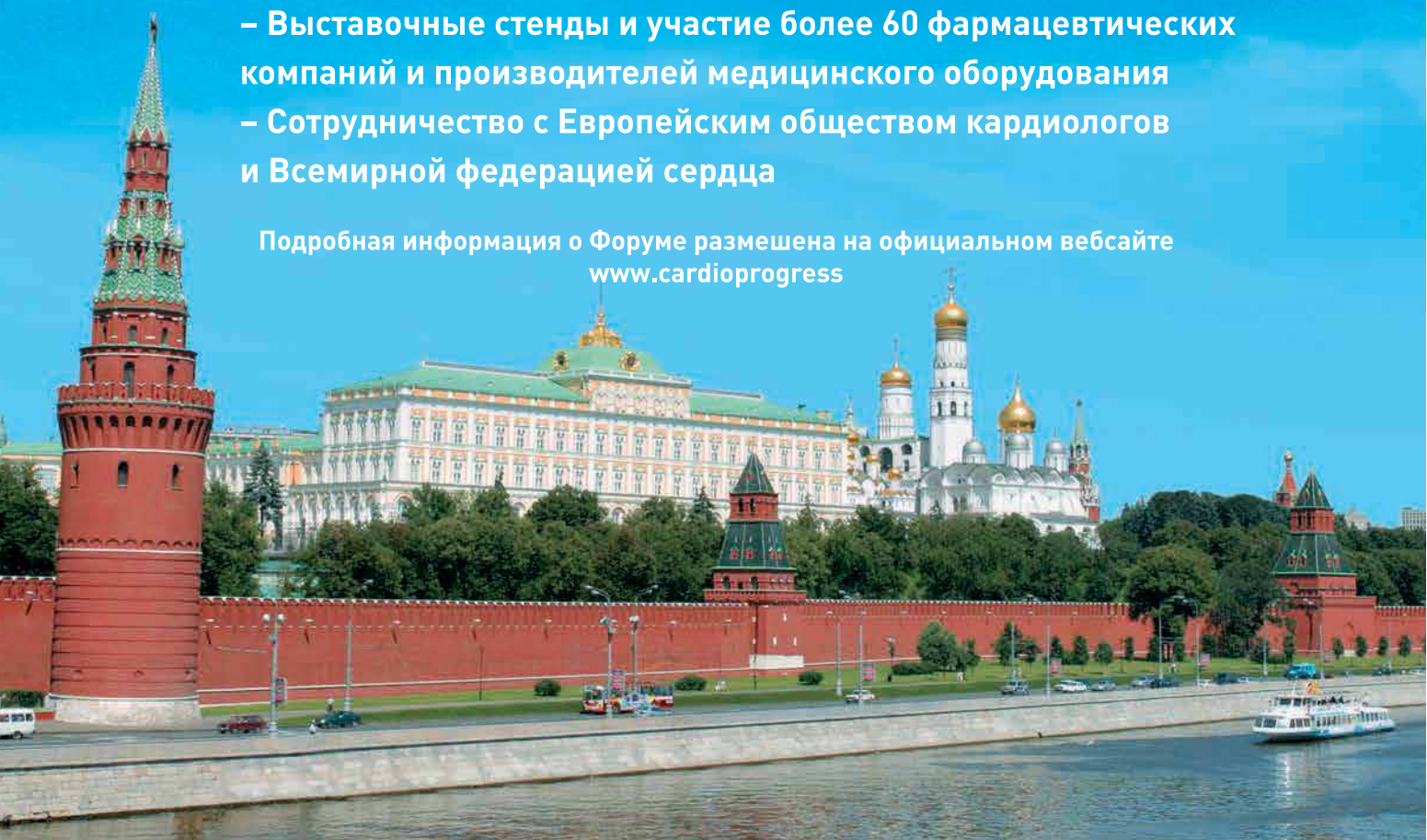
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ  
ВСЕМИРНАЯ ФЕДЕРАЦИЯ СЕРДЦА  
РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК  
ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ  
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ  
РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО  
ФОНД СОДЕЙСТВИЯ РАЗВИТИЮ КАРДИОЛОГИИ «КАРДИОПРОГРЕСС»

# VI МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ КАРДИОЛОГОВ И ТЕРАПЕВТОВ

Март 2017 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](http://www.cardioproggress)



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, WoS, PubMed,  
EBSCO  
Российский индекс научного цитирования:  
SCIENCE INDEX (2014) 2,803  
импакт-фактор (2014) 1,053

Правила публикации авторских материалов  
и архив номеров: [www.roscardio.ru](http://www.roscardio.ru)

Полнотекстовые версии всех номеров размещены  
на сайте Научной Электронной Библиотеки:  
[www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)

**Информация о подписке:**  
[www.roscardio.ru/ru/subscription](http://www.roscardio.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](mailto:info@periodicals.ru), [www.periodicals.ru](http://www.periodicals.ru)

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

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

©КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

# КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

## CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

Основан в 2002 г.

Том 15 5'2016 / Vol.15 5'2016

### Главный редактор

Оганов Р. Г. (Москва)

### Заместители главного редактора

Бузиашивили Ю. И. (Москва)

Вёрткин А. Л. (Москва)

Погосова Н. В. (Москва)

### Ответственный секретарь

Киселева Н. В. (Москва)

### Ответственный редактор номера

Глезер М. Г. (Москва)

### Редакционная коллегия

Бойцов С. А. (Москва)

Бритов А. Н. (Москва)

Васюк Ю. А. (Москва)

Вебер В. Р. (Великий Новгород)

Габинский Я. Л. (Екатеринбург)

Галявич А. С. (Казань)

Глезер М. Г. (Москва)

Гринштейн Ю. И. (Красноярск)

Довгалецкий П. Я. (Саратов)

Драпкина О. М. (Москва)

Задонченко В. С. (Москва)

Кобалава Ж. Д. (Москва)

Кухарчук В. В. (Москва)

Мамедов М. Н. (Москва)

Мартынов А. И. (Москва)

Марцевич С. Ю. (Москва)

Мацкеплишвили С. Т. (Москва)

Небиеридзе Д. В. (Москва)

Недогода С. В. (Волгоград)

Подзолков В. И. (Москва)

Поздняков Ю. М. (Жуковский)

Симонова Г. И. (Новосибирск)

Тюрин В. П. (Москва)

Фишман Б. Б. (Великий Новгород)

Чазова И. Е. (Москва)

Шальнова С. А. (Москва)

Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург)

Батыралиев Т. А. (Газiantep, Турция)

Бахшалиев А. Б. (Баку, Азербайджан)

Габинский В. Л. (Атланта, США)

Чумбуридзе В. В. (Тбилиси, Грузия)

### Редактор

Киселева Н. В. (Москва)

### Шеф-редактор

Родионова Ю. В. (Москва)

### Выпускающий редактор

Рыжова Е. В. (Москва)

### Корректор

Чекрыгина Л. Л. (Москва)

### Ответственный переводчик

Таратухин Е. О. (Москва)

### Компьютерная верстка

Андреева В. Ю. (Москва),

Иванова А. Е. (Москва)

### Адрес Редакции:

101990, Москва,

Петроверигский пер-к, д. 10, стр. 3

тел./факс: +7 (495) 623 93 84;

+7 (495) 553 69 53

e-mail: [oganolv@gnicpm.ru](mailto:oganolv@gnicpm.ru); [www.roscardio.ru](http://www.roscardio.ru)

### Editor-In-Chief

Oganov R. G. (Moscow)

### Deputy Chief Editors

Buziashvili J. I. (Moscow)

Vertkin A. L. (Moscow)

Pogosova N. V. (Moscow)

### Executive secretary

Kisseleva N. V. (Moscow)

### Executive Editor of the issue

Glezer M. G. (Moscow)

### Editorial board

Boytsov S. A. (Moscow)

Britov A. N. (Moscow)

Vasyuk Yu. A. (Moscow)

Weber V. R. (Velikiy Novgorod)

Gabinskiy Ja. L. (Yekaterinburg)

Galjovich A. S. (Kazan')

Glezer M. G. (Moscow)

Greenstein Yu. I. (Krasnoyarsk)

Dovgalevskiy P. Ja. (Moscow)

Drapkina O. M. (Moscow)

Zadionchenko V. C. (Moscow)

Kobalava Zh. D. (Moscow)

Kukharchuk V. V. (Moscow)

Mamedov M. N. (Moscow)

Martynov A. I. (Moscow)

Martsevich S. Yu. (Moscow)

Matskeplishvili S. I. (Moscow)

Nebieridze D. V. (Moscow)

Nedogoda S. V. (Volgograd)

Podzolkov V. I. (Moscow)

Pozdnyakov Yu. M. (Zhukovskiy)

Simonova G. I. (Novosibirsk)

Tyurin V. P. (Moscow)

Fishman B. B. (Velikiy Novgorod)

Chazova I. E. (Moscow)

Shalnova S. A. (Moscow)

Shljahto 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)

Ryzhova E. V. (Moscow)

### Proofreader

Chekrygina L. L. (Moscow)

### Translator

Taratukhin E. O. (Moscow)

### Design, desktop publishing

Andreeva V. Yu. (Moscow),

Ivanova A. E. (Moscow)

### Editorial office address

Petroverigskiy per. 10, str. 3,

Moscow 101990, Russia

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

+7 (495) 553 69 53

e-mail: [oganolv@gnicpm.ru](mailto:oganolv@gnicpm.ru); [www.roscardio.ru](http://www.roscardio.ru)

## Содержание

### Оригинальные статьи

#### Артериальная гипертензия

Медведев И. Н., Скорятина И. А., Завалишина С. Ю. 4  
Способность к агрегации основных форменных элементов крови у пациентов с артериальной гипертензией и дислипидемией, получавших немедикаментозное лечение и розувастатин

Никитин В. А., Васильева Л. В., Гостева Е. В., Пышнограева Л. В. 11  
Влияние лозартана на структурно-функциональное ремоделирование сердечно-сосудистой системы у больных с коморбидностью хронической обструктивной болезни легких и артериальной гипертензией

Бубнова М. Г., Кузнецова И. В., Аронов Д. М., Выгодин В. А., Красницкий В. Б. 17  
Изучение клинической эффективности двух препаратов амлодипина (оригинального и воспроизведенного) у больных артериальной гипертензией и ожирением: результаты рандомизированного, перекрестного исследования

#### Инфаркт миокарда

Асташкин Е. И., Глезер М. Г., Орехова Н. С., Грачев С. В., Киселева А. Е. 28  
Влияние L-карнитина на образование радикалов кислорода фагоцитами крови пациентов с постинфарктным кардиосклерозом

Тарасов Р. С., Ганюков В. И., Ваккосов К. М., Барбараш О. Л., Барбараш Л. С. 33  
Резидуальный SYNTAX в прогнозировании отдаленных результатов эндоваскулярной реваскуляризации у больных инфарктом миокарда с elevацией сегмента ST при многососудистом поражении коронарного русла

#### Аритмии сердца

Джишамбаев Э. Д., Хакимова С. И., Аманалиева Н. О., Крошкин Ю. А. 39  
Изменения предсердного комплекса на электрокардиограмме у больных с метаболическим синдромом, осложненным аритмиями сердца

Тарасов А. В., Давтян К. В., Марцевич С. Ю., Шатахтян В. С. 43  
Профилактика предсердных тахикардий в послеоперационном периоде катетерной изоляции устьев легочных вен у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий

#### Легочная артериальная гипертензия

Емельянчик Е. Ю., Вольф Н. Г., Кириллова Е. П., Анциферова Л. Н., ДоможакOVA О. А., Салмина А. Б. 50  
Эффективность базисной терапии у детей с легочной артериальной гипертензией на фоне врожденных пороков сердца: роль маркеров эндотелиальной дисфункции и системного воспаления

## Contents

### Original articles

#### Arterial hypertension

Medvedev I. N., Skoryatina I. A., Zavalishina S. Yu. 4  
Aggregation ability of the main blood cells in arterial hypertension and dyslipidemia patients on rosuvastatin and non-drug treatments

Nikitin V. A., Vasilieva L. V., Gosteva E. V., Pishnograeva L. V. 11  
Influence of losartan on structural and functional remodelling of cardiovascular system in comorbidity of chronic obstructive lung disease and arterial hypertension

Bubnova M. G., Kuznetsova I. V., Aronov D. M., Vygodin V. A., Krasnitsky V. B. 17  
Study of clinical effect of original and generic amlodipines in arterial hypertension with obesity: results of randomized cross-over study

#### Myocardial infarction

Astashkin E. I., Gleser M. G., Orekhova N. S., Grachev S. V., Kiseleva A. E. 28  
Influence of L-carnitine on reactive oxygen species production by blood phagocytes in postinfarction cardiosclerosis patients

Tarasov R. S., Ganyukov V. I., Vakkosov K. M., Barbarash O. L., Barbarash L. S. 33  
SYNTAX residual in long-term outcomes prognosis of endovascular revascularization in myocardial infarction with ST elevation and multivessel disease

#### Arrhythmias

Dzishambaev E. D., Khakimova S. I., Amanalieva N. O., Kroshkin Yu. A. 39  
The changes of atrial complex on electrocardiogram in metabolic syndrome patients with cardiac arrhythmias

Tarasov A. V., Davtyan K. V., Martsevich S. Yu., Shatakhtyan V. S. 43  
Prevention of atrial tachyarrhythmia in post-operation period of pulmonary veins ostia catheter isolation in paroxysmal atrial fibrillation

#### Pulmonary arterial hypertension

Emelyanchik E. Yu., Wolf N. G., Kirillova E. P., Antsiferova L. N., Domozhakova O. A., Salmina A. B. 50  
Basic therapy efficacy in children with pulmonary hypertension related to congenital heart defects: place of endothelial dysfunction and systemic inflammation markers

## Эндотелиальная дисфункция

Хрипун И. А., Моргунов М. Н., Воробьев С. В.,  
Терентьев В. П., Коган М. И.  
Эндотелиальная дисфункция и сахарный диабет  
2 типа: новые маркеры ранней диагностики

## Атеросклероз

Мазаев В. П., Комков А. А., Рязанова С. В.  
Клиническое состояние и факторы  
сердечно-сосудистого риска как отражение  
неоатеросклероза в стентированных коронарных  
артериях при позднем развитии рестенозов

Денисенко М. Н., Генкель В. В., Салашенко А. О.,  
Калугина С. А., Алексеева О. А.  
Жесткость артерий мышечного и эластического  
типов у больных с атеросклерозом  
периферических артерий

## Разное

Муркамилов И. Т., Айыпова Д. А., Ибрагимов А. А.,  
Усупбаева Д. А., Калиев Р.  
Эффекты ренальной анемии на процессы  
перестройки сердца при хроническом  
гломерулонефрите

## Эпидемиология и профилактика

Голованова Е. Д., Илющенко П. А., Алексахин С. В.,  
Шпаков А. В.  
Факторы риска и долгожительство

Концевая А. В., Шальнова С. А., Баланова Ю. А.,  
Деев А. Д., Шерашова М. В., Бойцов С. А. от имени  
участников исследования ЭССЕ-РФ  
Качество жизни российской популяции  
по данным исследования ЭССЕ-РФ

## Мнение по проблеме

Подольский М. Д., Строков А. А., Кузнецов В. И.,  
Шапотов В. В.  
Современные системы экспресс-оценки  
состояния сердечно-сосудистой системы человека  
на основе анализа электрокардиограммы

## Обзор

Будневский А. В., Овсянников Е. С., Филина Н. В.  
Роль мелатонина в патогенезе сердечно-  
сосудистых заболеваний

## Информация

## Endothelial dysfunction

59 Khripun I. A., Morgunov M. N., Vorobyov S. V.,  
Terentiev V. P., Kogan M. I.  
Endothelial dysfunction and 2 type diabetes: novel  
markers for earlier diagnostics

## Atherosclerosis

64 Mazaev V. P., Komkov A. A., Ryazanova S. V.  
Clinical condition and cardiovascular risk factors  
displaying neoatherosclerosis in stented coronary  
arteries with developing restenosis

70 Denisenko M. N., Genkel V. V., Salashenko A. O.,  
Kalugina S. A., Alexeeva O. A.  
Stiffness of muscular and elastic type arteries in patients  
with peripheral atherosclerosis

## Miscellaneous

74 Murkamilov I. T., Ayupova D. A., Ibragimov A. A.,  
Usupbaeva D. A., Kaliev R.  
The influence of renal anemia on cardiac remodelling  
in chronic glomerulonephritis

## Epidemiology and prevention

79 Golovanova E. D., Iliyushchenkov P. A., Aleksashkin S. V.,  
Shpakov A. V.  
Risk factors and longevity

84 Kontsevaya A. V., Shalnova S. A., Balanova Yu. A.,  
Deev A. D., Sherashova M. V., Boytsov S. A. on behalf  
of the work team of the study ESSE-RF  
Life quality of the Russian population by the data from  
ESSE-RF study

## Opinion on a problem

92 Podolsky M. D., Strokov A. A., Kuznetsov V. I.,  
Shapovalov V. V.  
Modern ECG-based systems for cardiovascular  
functioning express-evaluation

## Review

97 Budnevsky A. V., Ovsyannikov E. S., Filina N. V.  
The role of melatonin in pathogenesis of cardiovascular  
diseases

## 102 Information

## Способность к агрегации основных форменных элементов крови у пациентов с артериальной гипертонией и дислипидемией, получавших немедикаментозное лечение и розувастатин

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

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

В России по-прежнему сохраняется высокая частота распространения сочетания артериальной гипертонии (АГ) и дислипидемии (ДЛП), которое усиливает агрегационные способности клеток крови. Представляется весьма перспективным с помощью статинов разработать подходы к быстрой коррекции агрегационной способности форменных элементов крови при АГ с ДЛП.

**Цель.** Установить возможности комплексного воздействия розувастатина и немедикаментозной терапии на агрегационные свойства форменных элементов крови у больных АГ с ДЛП.

**Материал и методы.** Под наблюдением находился 61 пациент с АГ 1-2 степеней, риск 3 с ДЛП IIb типа, среднего возраста. Группа контроля представлена 26 клинически здоровыми добровольцами аналогичного возраста. Всем больным назначали розувастатин и немедикаментозное лечение. Антигипертензивная терапия — эналаприл 10 мг 2 раза в сут. Регистрацию клинических и лабораторных показателей проводили перед началом лечения, через 6, 12, 18, 52 и 104 нед. терапии. При статистической обработке использовали критерий Стьюдента.

**Результаты.** На фоне терапии у больных исчезли признаки ДЛП при ускоренном росте активности антиокислительной системы плазмы и быстрой нормализации в ней уровня перекисного окисле-

ния липидов. Лечение сочетанием розувастатина и немедикаментозного воздействия нормализовало у больных агрегационные возможности эритроцитов, тромбоцитов и нейтрофильных лейкоцитов уже через 6 нед. терапии за счет достижения в эти сроки оптимума механизмов реализации их агрегации. Продолжение начатого лечения закрепило достигнутый эффект до конца наблюдения.

**Заключение.** Для минимизации риска гиперагрегации форменных элементов крови и устранения липидного дисбаланса плазмы больных АГ с ДЛП им рекомендуется длительный прием розувастатина со строгим соблюдением рекомендаций по немедикаментозной терапии.

**Ключевые слова:** артериальная гипертония, дислипидемия, розувастатин, немедикаментозное лечение, агрегационная активность, форменные элементы крови.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2016; 15(5): 4–10  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-5-4-10>

Поступила 13/10-2015

Принята к публикации 17/06-2016

### Aggregation ability of the main blood cells in arterial hypertension and dyslipidemia patients on rosuvastatin and non-drug treatments

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

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

In Russia, there is still high prevalence of arterial hypertension (AH) comorbid with dyslipidaemia (DL), which increase aggregation properties of the blood cells. It seems rational to implement statins for rapid correction of aggregation properties of blood cells in AH with DL patients.

**Aim.** To reveal the possibilities for complex influence of rosuvastatin and non-drug treatment on aggregation properties of blood cells in AH with DL patients.

**Material and methods.** Totally, 61 patient with AH 1-2 grade studied, with risk 3 and DL IIb type, middle age. Controls were 26 clinically healthy volunteers of the same age. All patients were prescribed rosuvastatin and non-medication treatment. Antihypertension therapy — enalapril 10 mg b.i.d. Clinical and laboratory parameters registration was performed at baseline, in 6, 12, 52, 104 weeks after treatment start. For statistics, we used t-criteria by Student.

**Results.** At the background of therapy, there signs of DL vanished, with more rapid increase of antioxidant plasma activity and with faster

normalization of lipid peroxidation level. Rosuvastatin with non-drug treatment normalized aggregation properties of red blood cells, platelets, neutrophils in as low as 6 weeks of treatment by achievement of the optimum of their aggregation realization. The treatment established the effect for whole follow-up.

**Conclusion.** To minimize the risk of hyperaggregation of blood cells and to relieve the lipid disbalance in plasma of AH with DL patients, it is recommended for them to take rosuvastatin for long time and with strict following the recommendations on non-drug interventions.

**Key words:** arterial hypertension, dyslipidaemia, rosuvastatin, non-medication treatment, aggregation activity, blood cells.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2016; 15(5):4–10  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-5-4-10>

\*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].

АГ — артериальная гипертензия, АГП — ацилгидроперекиси, АДФ — аденозиндифосфат, АОА — антиокислительная активность, АСС/АНА — Американский колледж кардиологии/Американская кардиологическая ассоциация, АТ — агрегация тромбоцитов, ДЛП — дислипидемия, 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, СОД — супероксиддисмутаза, ТБК — тиобарбитуровая кислота, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин,  $H_2O_2$  — перекись водорода.

Несмотря на непрерывное поступательное развитие медицинской науки в России по-прежнему сохраняется широкая распространенность сердечно-сосудистой патологии при значительной доле в ней артериальной гипертензии (АГ) [1]. Достаточно высокая частота осложнений при АГ дополнительно увеличивается в случае ее сочетания с различными метаболическими нарушениями [2, 3], в т.ч. с дислипидемией (ДЛП) [4], развитие которой имеет во многом наследственную основу [5]. Выраженная опасность сочетания АГ с ДЛП обусловлена ускорением на его фоне прогрессирования атеросклероза сосудов, что существенно повышает риск наступления эпизодов тромбозов и резко ухудшает отдаленный прогноз [6].

Различная патология [7] и особенно АГ и ДЛП негативно сказывается на функционально-структурных свойствах форменных элементов крови [8]. Особенно негативно на них влияют повышенное содержание атерогенного холестерина (ХС), гемодинамические нарушения и ослабление системы антиокислительной защиты организма, вызывающие усиление перекисного окисления липидов (ПОЛ) в плазме [9]. Эти патологические проявления нарушают мембранно-рецепторный континуум и пострецепторные механизмы передачи сигнала в форменных элементах крови, значимо ухудшая их функции, особенно с возрастом [10]. Возникающие явления облигатно усиливают агрегационные способности всех клеток крови, пагубно сказываясь на их реологических характеристиках, что наиболее физиологически значимо в сосудах микроциркуляторного русла [1].

Ввиду достаточно широкой распространенности и большой опасности АГ с ДЛП их лечению в медицинской науке всегда уделялось большое внимание. Общеизвестно, что в схему ведения этой категории пациентов следует включать гиполипидемическую диету, дозированные физические нагрузки [11, 12] и прием медикаментозных средств — статинов [9]. Вместе с тем отмечено, что, несмотря на интенсивную терапию высокими дозами статинов и коррекцию модифицируемых факторов риска, опасность наступления основных сердечно-сосудистых событий среди пациентов, которым проводится лечение статинами, остается высокой и достигает 69% [13].

Согласно рекомендаций АСС/АНА по лечению ДЛП упрощается подход к адекватному контролю ХС липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) у лиц, подлежащих первичной и вторичной профилактике с применением высокоинтенсивной, умеренно интенсивной статинотерапии [14]. Есть мнение, что более широкое использование интенсивных режимов лечения статинами способно привести

к выраженному снижению ДЛП, что, однако, не решает проблему остаточного сердечно-сосудистого риска [1]. В качестве резерва понижения этого риска можно рассматривать ослабление агрегационной способности форменных элементов крови, что обеспечивает уменьшение уровня активации компонентов системы гемостаза [3, 11].

Представленная работа является фрагментом длительно проводящегося исследования по влиянию статинов и сочетания наиболее активных из них с немедикаментозной терапией на микрореологические свойства форменных элементов крови и контроль над ними со стороны сосудистой стенки [8, 9]. Проведенным исследованиям, положенным в основу, предшествовали исследования о достаточно выраженном позитивном влиянии розувастатина на фоне эналаприла [8, 15]. Оптимизировать учитываемые показатели при применении розувастатина у больных, принимавших в качестве антигипертензивной терапии эналаприл, удалось через 16 нед. наблюдения. Учитывая такой выраженный позитивный эффект, представлялось перспективным потенцировать его применением немедикаментозного воздействия, что позволило бы достичь наступления нормализации учитываемых показателей за более короткие сроки лечения. В качестве антигипертензивной терапии целесообразно применять эналаприл у всех пациентов, получавших терапию розувастатином в сочетании с немедикаментозным воздействием. Его выбор основан на результатах более ранних исследований об отсутствии его влияния на агрегационные свойства форменных элементов крови и дезагрегационные влияния на них сосудистой стенки [1]. Это позволяло считать полученные в ходе наблюдения результаты следствием назначения розувастатина и его сочетания с немедикаментозной терапией.

Цель работы — установить возможности комплексного воздействия розувастатина и немедикаментозной терапии на агрегационные свойства форменных элементов крови у больных АГ с ДЛП.

## Материал и методы

Исследование выполнено с участием 95 больных АГ 1-2 степеней, риск 3 с ДЛП ИБ типа, среднего возраста с нормальной величиной индекса массы тела. Группа контроля представлена 26 клинически здоровыми людьми аналогичного возраста.

Содержание общего ХС (ОХС) и триглицеридов (ТГ) определялось энзиматическим колориметрическим способом, используя набор “Витал Диагностикум”. Количество ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП) — с помощью набора “Ольвекс Диагностикум”. Концентрация общих липидов (ОЛ) оценивали при помощи набора “Эрба-Русс”. Об уровне общих фосфолипидов (ОФЛ)

в плазме судили по количеству в них фосфора, с расчетом затем соотношения в плазме ОХС/ОФЛ. Плазменную концентрацию ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП) и уровень ХС липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП) определяли расчетным путем. Коэффициент атерогенности рассчитывался в ходе деления величины ХС ЛНП на значение ХС ЛВП.

Активность процессов ПОЛ в плазме оценивалась по количеству в ней ацилгидроперекисей (АГП) и тиобарбитуровой кислоты (ТБК)-активных продуктов набором “Агат-Мед” с учетом величины ее антиокислительной активности (АОА) общепринятым методом.

Количество продуктов ПОЛ в форменных элементах крови устанавливали после отмывания и ресуспендирования, уровень малонового диальдегида (МДА) в реакции восстановления ТБК и содержанию АГП. Также в отмывых и ресуспендированных форменных элементах крови количественно определяли содержание ХС энзиматическим колориметрическим методом при помощи набора “Витал Диагностикум” и ОФЛ по уровню в них фосфора с последующим расчетом отношения ХС/ОФЛ. В форменных элементах крови оценивали активность каталазы и супероксиддисмутазы (СОД).

Активность спонтанной агрегации эритроцитов оценивалась на световом микроскопе путем подсчета в камере Горяева числа эритроцитарных агрегатов, количества агрегированных и неагрегированных эритроцитов.

Время агрегации тромбоцитов (АТ) определяли визуальным микрометодом с применением в качестве агонистов коллагена (разведение 1:2 основной суспензии), аденозиндифосфата (АДФ) ( $0,5 \times 10^{-4}$  М), тромбина ( $0,125$  ед./мл), ристомиина ( $0,8$  мг/мл), адреналина ( $5,0 \times 10^{-6}$  М) и перекиси водорода ( $H_2O_2$ ) ( $7,3 \times 10^{-3}$  М) в плазме со стандартизированным количеством тромбоцитов ( $200 \times 10^9$  тр.). Внутрисосудистое тромбоцитарное агрегатообразование регистрировалось при помощи фазово-контрастного микроскопа [10].

Агрегационные свойства нейтрофилов определялись на фотоэлектроколориметре в их суспензии, полученной после их отмывания и ресуспендирования с лектином зародыша пшеницы  $32$  мкг/мл, конканавалином А  $32$  мкг/мл и фитогемагглютинином —  $32$  мкг/мл.

Пациенты были разделены на две группы: на I группу, выразившую согласие получать гиполипидемическую терапию ( $n=61$ ), и II группу, состоящую из лиц, отказавшихся от гиполипидемических воздействий в силу своих убеждений ( $n=34$ ).

В качестве коррекции ДЛП всем пациентам I группы рекомендовались гиполипидемическая диета и дозированные физические нагрузки и назначался розувастатин  $5$  мг на ночь. В качестве антигипертензивной терапии у пациентов обеих групп применялся практически не влияющий на агрегационные свойства клеток крови препарат эналаприл  $10$  мг  $2$  раза в сут. Оценка клинических и лабораторных показателей осуществлялась перед началом исследования, через  $6$ ,  $12$ ,  $18$ ,  $52$  и  $104$  нед. наблюдения.

Статистическая обработка результатов производилась с помощью t-критерия Стьюдента ( $p < 0,05$ ).

## Результаты

В крови у всех наблюдаемых больных количество ОЛ и ОХС были повышены по сравнению с контролем в  $\sim 1,7$  и  $1,3$  раза, соответственно, тогда

как уровень ОФЛ в их плазме оказался снижен в  $\sim 2,3$  раза, что обеспечивало превышение значения отношения ОХС/ОФЛ в  $3$  раза по сравнению с контролем. Атерогенные фракции ХС — ХС ЛНП и ХС ЛОНП оказались больше в  $1,7$  и  $1,7$  раз, соответственно, значений контроля с увеличением в крови уровня ТГ в  $1,6$  раза при снижении ХС ЛВП на  $46,8\%$ . Это сопровождалось превышением у наблюдаемых больных коэффициента атерогенности плазмы в  $2,5$  раза по сравнению с группой контроля (таблица 1).

В крови у всех лиц с АГ и ДЛП найдено увеличение количества АГП и ТБК-активных продуктов в  $\sim 2,2$  и  $1,4$  раза над значениями лиц, составивших контрольную группу. Это оказалось возможным по причине ослабления у них антиокислительного потенциала плазмы в  $1,4$  раза (таблица 1).

У всех больных в мембранах форменных элементов крови найдено достоверное увеличение ХС, сопровождающееся уменьшением ОФЛ и нарастанием в них градиента ХС/ОФЛ. При этом, во всех учитываемых разновидностях форменных элементов крови лиц с АГ и ДЛП выявлена активация ПОЛ в результате ослабления их антиокислительной защиты (таблица 2).

Вместе с тем, у пациентов зарегистрировано достоверное увеличение агрегации эритроцитов с повышением в крови уровня суммарного вовлечения эритроцитов в агрегаты на  $64,2\%$ , на фоне увеличения количества самих агрегатов на  $44,4\%$  и уменьшения на  $58,9\%$  содержания в ней свободно перемещающихся эритроцитов (таблица 3).

Это сопровождалось выраженным сокращением времени развития АТ с отдельными индукторами и их комбинациями. Быстрее всего АТ наступала в ответ на коллаген. Чуть позже она развивалась с АДФ. Еще позднее АТ регистрировали в ответ на ристомиицин,  $H_2O_2$ , тромбин и адреналин. Процесс АТ с сочетаниями индукторов также был ускорен. При этом число свободно циркулирующих в крови больных тромбоцитарных агрегатов различного размера достоверно превышало величины контроля (таблица 3).

До начала лечения у больных агрегация нейтрофилов (таблица 3) наступала раньше, чем в контроле со всеми испытанными индукторами: лектином на  $55,8\%$ , конканавалином А на  $31,1\%$ , фитогемагглютинином на  $38,2\%$ .

При комплексной терапии уже через  $6$  нед. у пациентов выявлена нормализация показателей липидного спектра крови, АОА и количества в плазме АГП и ТБК-продуктов. Достигнутые результаты сохранялись до конца наблюдения (таблица 1).

В результате проведенного комплексного лечения во всех случаях получена быстрая нормализация липидного состава мембран эритроцитов. Уже через  $6$  нед. лечения в мембранах красных кровяных

Таблица 1

Динамика липидного состава и ПОЛ крови больных на фоне комплексного лечения

| Параметры                                | Исход,<br>n=95,<br>M±m | Комплексное лечение,<br>n=61,<br>M±m |                      |                      |                      |                      | Не получавшие<br>гиполипидемического<br>лечения, n=34, M±m | Контроль,<br>n=26, M±m |
|------------------------------------------|------------------------|--------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|------------------------------------------------------------|------------------------|
|                                          |                        | 6 нед.                               | 12 нед.              | 18 нед.              | 52 нед.              | 104 нед.             |                                                            |                        |
| ОХС, ммоль/л                             | 6,5±0,08<br>p<0,01     | 4,3±0,07                             | 4,2±0,04             | 4,2±0,05             | 4,1±0,07             | 4,1±0,04             | 6,2±0,11<br>p<0,01                                         | 4,8±0,05               |
| ХС ЛВП, ммоль/л                          | 1,09±0,005<br>p<0,01   | 1,72±0,006                           | 1,79±0,008           | 1,74±0,003           | 1,74±0,007           | 1,75±0,006           | 1,08±0,007<br>p<0,01                                       | 1,60±0,006             |
| ХС ЛНП, ммоль/л                          | 4,13±0,008<br>p<0,01   | 1,83±0,007                           | 1,72±0,008<br>p<0,01 | 1,71±0,009<br>p<0,01 | 1,62±0,006<br>p<0,01 | 1,61±0,004<br>p<0,01 | 3,88±0,008<br>p<0,01                                       | 2,43±0,004             |
| ХС ЛОНП, ммоль/л                         | 1,28±0,06<br>p<0,01    | 0,75±0,09                            | 0,75±0,06            | 0,75±0,05            | 0,74±0,06            | 0,74±0,08            | 1,24±0,007<br>p<0,01                                       | 0,77±0,005             |
| ТГ, ммоль/л                              | 2,82±0,004<br>p<0,01   | 1,66±0,003                           | 1,65±0,005           | 1,64±0,004           | 1,63±0,007           | 1,62±0,006           | 2,74±0,008<br>p<0,01                                       | 1,70±0,002             |
| ОЛ, г/л                                  | 9,6±0,05<br>p<0,01     | 5,5±0,07                             | 5,5±0,06             | 5,4±0,06             | 5,3±0,08             | 5,1±0,05             | 9,3±0,08<br>p<0,01                                         | 5,6±0,03               |
| ОФЛ, ммоль/л                             | 1,54±0,008<br>p<0,01   | 3,55±0,006                           | 3,57±0,005           | 3,64±0,007           | 3,65±0,006           | 3,65±0,004           | 1,55±0,006<br>p<0,01                                       | 3,54±0,009             |
| ОХС/ОФЛ плазмы                           | 4,22±0,004<br>p<0,01   | 1,21±0,008                           | 1,18±0,005           | 1,15±0,006           | 1,12±0,007           | 1,12±0,004           | 4,00±0,009<br>p<0,01                                       | 1,36±0,006             |
| Коэффициент<br>атерогенности плазмы      | 3,79±0,006<br>p<0,01   | 1,06±0,007<br>p<0,01                 | 0,99±0,005<br>p<0,01 | 0,98±0,008<br>p<0,01 | 0,93±0,005<br>p<0,01 | 0,92±0,007<br>p<0,01 | 3,59±0,008<br>p<0,01                                       | 1,52±0,005             |
| АГП плазмы, Д <sub>233</sub> /1 мл       | 3,19±0,008<br>p<0,01   | 1,42±0,005                           | 1,42±0,006           | 1,41±0,007           | 1,41±0,005           | 1,40±0,007           | 2,17±0,007<br>p<0,01                                       | 1,42±0,009             |
| ТБК плазмы, мкмоль/л                     | 5,16±0,005<br>p<0,01   | 3,56±0,005                           | 3,55±0,007           | 3,55±0,009           | 3,54±0,006           | 3,54±0,008           | 5,08±0,007<br>p<0,01                                       | 3,56±0,007             |
| Антиокислительный<br>потенциал плазмы, % | 22,6±0,18<br>p<0,01    | 32,9±0,05                            | 32,9±0,09            | 33,0±0,08            | 33,0±0,07            | 33,1±0,10            | 23,9±0,11<br>p<0,01                                        | 32,9±0,12              |

Примечание: p — статистическая значимость отличий учитываемых значений от контроля.

телец, тромбоцитов и нейтрофилов выявлено снижение содержания ОХС и увеличение ОФЛ до уровня контроля, сохраняясь на достигнутом уровне до конца наблюдения.

У больных АГ и ДЛП на фоне комплексной терапии было получено снижение ПОЛ во всех форменных элементах крови за счет повышения их антиокислительной защищенности. За 6 нед. лечения в эритроцитах, тромбоцитах и нейтрофилах пациентов отмечена нормализация активности СОД и каталазы (таблица 2).

В группе наблюдения на фоне лечения отмечено быстрое ослабление исходно усиленной агрегационной способности форменных элементов крови. Так в результате лечения у пациентов, получавших комплексную терапию, достигнута нормализация суммарного количества эритроцитов в агрегате, числа самих агрегатов и количества свободных эритроцитов к 6 нед. наблюдения (таблица 3).

Лечение больных сопровождалось также ослаблением до уровня контроля процесса АТ *in vitro* и *in vivo* через 6 нед. У пациентов в эти сроки наиболее активным индуктором сохранялся коллаген, время развития АТ с которым было наименьшим (33,1±0,10 с). Второе место по скорости развития АТ принадлежало АДФ. Чуть позднее возникала АТ с ристомидином и Н<sub>2</sub>О<sub>2</sub>, еще позднее с тромбином и адреналином. Длительность АТ с сочетаниями

индукторов на фоне терапии также достоверно увеличивалась. Наиболее рано АТ к концу наблюдения возникала под действием сочетания АДФ и коллагена. При этом комбинация адреналина и коллагена вызвала агрегацию через 29,3±0,12 с, а под влиянием АДФ и адреналина она наступала через 34,5±0,05 с. Это сопровождалось постепенным сокращением числа свободно перемещающихся в крови тромбоцитарных агрегатов, которое достигало уровня показателей контроля к 6 нед. наблюдения (таблица 3).

У получавших лечение пациентов найдено быстрое ослабление выраженности агрегации нейтрофилов со всеми примененными индукторами; к 6 нед. лечения достигнуто суммарное снижение выраженности их агрегации в ответ на лектин на 55,8%, на конканавалин А на 31,1%, на фитогемагглютинин на 38,2%, что обеспечивало выход показателей на уровень группы контроля (таблица 3).

У пациентов II группы, не получавших гиполипидемического воздействия, достоверной динамики учитываемых показателей выявлено не было в течение всего срока наблюдения.

## Обсуждение

На фоне примененной терапии у больных АГ с ДЛП был отмечен ускоренный рост активности антиокислительной системы плазмы с быстрой нормализацией в ней уровня ПОЛ. Достигнутая за 6 нед.

Таблица 2

Липидный состав, ПОЛ и антиоксидантная защита клеток крови у больных, получавших комплексное лечение

| Параметры  | Исход,<br>n=95,<br>M±m                                                             | Комплексное лечение,<br>n=61,<br>M±m |              |                                     |              |              | Не<br>получавшие<br>гиполипиде-<br>мического<br>лечения,<br>n=34, M±m | Контроль,<br>n=26,<br>M±m |
|------------|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|--------------|-------------------------------------|--------------|--------------|-----------------------------------------------------------------------|---------------------------|
|            |                                                                                    | 6 нед.                               | 12 нед.      | 18 нед.                             | 52 нед.      | 104 нед.     |                                                                       |                           |
| ЭРИТРОЦИТЫ | ХС эритроцитов,<br>мкмоль/10 <sup>12</sup> эр.<br>p<0,01                           | 1,37±0,009                           | 1,04±0,006   | 1,03±0,007                          | 1,03±0,008   | 1,02±0,005   | 1,03±0,006                                                            | 1,31±0,009<br>p<0,01      |
|            | ОФЛ эритроцитов,<br>мкмоль/10 <sup>12</sup> эр.<br>p<0,01                          | 0,58±0,006                           | 0,75±0,010   | 0,76±0,011                          | 0,75±0,012   | 0,75±0,010   | 0,76±0,012                                                            | 0,55±0,009<br>p<0,01      |
|            | ХС/ОФЛ эритро-<br>цитов<br>p<0,01                                                  | 2,36±0,004                           | 1,39±0,011   | 1,36±0,010                          | 1,37±0,009   | 1,36±0,014   | 1,36±0,014                                                            | 2,38±0,010<br>p<0,01      |
|            | АГП эритроцитов,<br>Д <sub>233</sub> /10 <sup>12</sup> эр.<br>p<0,01               | 4,52±0,12                            | 3,07±0,12    | 3,07±0,11                           | 3,08±0,09    | 3,07±0,06    | 3,06±0,09                                                             | 4,46±0,008<br>p<0,01      |
|            | МДА<br>эритроцитов,<br>нмоль/10 <sup>12</sup> эр.<br>p<0,01                        | 1,64±0,10                            | 1,14±0,08    | 1,14±0,07                           | 1,14±0,15    | 1,13±0,10    | 1,13±0,13<br>p<0,01                                                   | 1,67±0,015<br>p<0,01      |
|            | Каталаза<br>эритроцитов,<br>МЕ/10 <sup>12</sup> эр.<br>p<0,01                      | 7461,4±10,8                          | 11194,1±10,9 | 11190,5±11,2                        | 11186,1±12,3 | 11198,3±12,8 | 11182,0±15,1                                                          | 7462,0±13,80<br>p<0,01    |
|            | СОД<br>эритроцитов,<br>МЕ/10 <sup>12</sup> эр.<br>p<0,01                           | 1584,0±2,11                          | 1983,2±3,58  | 1986,7±5,13<br>p <sub>1</sub> <0,05 | 1886,4±4,46  | 1890,9±5,88  | 1990,0±3,70                                                           | 1668,0±4,17<br>p<0,01     |
| ТРОМБОЦИТЫ | ХС тромбоцитов,<br>мкмоль/10 <sup>9</sup> тр.<br>p<0,01                            | 1,09±0,006                           | 0,66±0,008   | 0,66±0,008                          | 0,66±0,005   | 0,64±0,009   | 0,64±0,03                                                             | 0,99±0,008<br>p<0,01      |
|            | ОФЛ тромбоцитов,<br>мкмоль/10 <sup>9</sup> тр.<br>p<0,01                           | 0,35±0,004                           | 0,49±0,007   | 0,49±0,006                          | 0,48±0,005   | 0,49±0,007   | 0,50±0,009                                                            | 0,34±0,009<br>p<0,01      |
|            | ХС/ОФЛ<br>тромбоцитов<br>p<0,01                                                    | 3,11±0,006                           | 1,35±0,005   | 1,35±0,008                          | 1,37±0,006   | 1,31±0,008   | 1,28±0,007                                                            | 2,91±0,007<br>p<0,01      |
|            | АГП тромбоцитов,<br>Д <sub>233</sub> /10 <sup>9</sup> тр.<br>p<0,01                | 3,29±0,05                            | 2,20±0,05    | 2,20±0,07                           | 2,19±0,08    | 2,19±0,06    | 2,18±0,10                                                             | 3,22±0,005<br>p<0,01      |
|            | МДА тромбоцитов,<br>нмоль/10 <sup>9</sup> тр.<br>p<0,01                            | 1,32±0,07                            | 0,68±0,08    | 0,69±0,05                           | 0,67±0,05    | 0,67±0,10    | 0,66±0,04                                                             | 1,26±0,003<br>p<0,01      |
|            | Каталаза<br>тромбоцитов,<br>МЕ/10 <sup>9</sup> тр.<br>p<0,01                       | 5048,0±15,33                         | 9793,2±15,19 | 9796,0±19,55                        | 9798,0±17,43 | 9801,2±14,56 | 9810,3±11,86                                                          | 5050,0±25,92<br>p<0,01    |
|            | СОД тромбоцитов,<br>МЕ/10 <sup>9</sup> тр.<br>p<0,01                               | 1168,0±7,23                          | 1652,3±5,15  | 1656,5±4,17                         | 1650,8±6,46  | 1662,5±4,76  | 1667,3±4,77                                                           | 1140,0±10,52<br>p<0,01    |
| НЕЙТРОФИЛЫ | ХС нейтрофилов,<br>мкмоль/10 <sup>9</sup> ней.<br>p <sub>1</sub> <0,05             | 0,79±0,007                           | 0,61±0,009   | 0,62±0,006                          | 0,62±0,004   | 0,60±0,007   | 0,60±0,009                                                            | 0,84±0,008<br>p<0,01      |
|            | ОФЛ нейтрофилов,<br>мкмоль/10 <sup>9</sup> ней.<br>p <sub>1</sub> <0,05            | 0,33±0,006                           | 0,51±0,008   | 0,52±0,007                          | 0,51±0,006   | 0,53±0,009   | 0,53±0,004                                                            | 0,39±0,006<br>p<0,01      |
|            | ХС/ОФЛ<br>нейтрофилов<br>p <sub>1</sub> <0,05                                      | 2,39±0,005                           | 1,20±0,008   | 1,19±0,004                          | 1,21±0,008   | 1,13±0,002   | 1,13±0,07                                                             | 2,15±0,007<br>p<0,01      |
|            | АГП нейтрофилов,<br>Д <sub>233</sub> /10 <sup>9</sup> ней.<br>p <sub>1</sub> <0,05 | 3,51±0,006                           | 2,35±0,007   | 2,35±0,005                          | 2,36±0,003   | 2,35±0,006   | 2,35±0,005                                                            | 3,49±0,009<br>p<0,01      |
|            | МДА нейтрофилов,<br>нмоль/10 <sup>9</sup> ней.<br>p <sub>1</sub> <0,05             | 1,48±0,003                           | 0,74±0,007   | 0,73±0,009                          | 0,72±0,006   | 0,73±0,005   | 0,72±0,007                                                            | 1,40±0,003<br>p<0,01      |
|            | Каталаза<br>нейтрофилов,<br>МЕ/10 <sup>9</sup> ней.<br>p <sub>1</sub> <0,05        | 5252,6±18,71                         | 9950,0±20,11 | 9951,9±14,41                        | 9955,1±13,29 | 9958,5±16,14 | 9959,0±17,21                                                          | 5265,0±27,48<br>p<0,01    |
|            | СОД нейтрофилов,<br>МЕ/10 <sup>9</sup> ней.<br>p <sub>1</sub> <0,05                | 1241,2±6,25                          | 1782,3±5,16  | 1783,9 ±4,15                        | 1786,7±6,53  | 1787,3±7,48  | 1789,6±5,23                                                           | 1240,0±5,48<br>p<0,01     |

Примечание: p — статистическая значимость отличий учитываемых значений от контроля.

лечения нормализация содержания ХС в их крови происходила одновременно с оптимизацией в эти сроки количества ХС и уровня градиента ОХС/ОФЛ в мембранах форменных элементов крови.

У получивших терапию пациентов установлено быстрое ослабление агрегационной способности эритроцитов, что в значительной мере является основой для оптимизации у них реологических

Таблица 3

Агрегационная способность клеток крови у больных на фоне комплексного лечения

| Параметры                           | Исход,<br>n=95,<br>M±m                  | Комплексное лечение,<br>n=61,<br>M±m |            |                     |            |            | Не получавшие<br>гиполипиде-<br>мического<br>лечения, n=34,<br>M±m | Контроль,<br>n=26,<br>M±m |
|-------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------|------------|---------------------|------------|------------|--------------------------------------------------------------------|---------------------------|
|                                     |                                         | 6 нед.                               | 12 нед.    | 18 нед.             | 52 нед.    | 104 нед.   |                                                                    |                           |
| ЭРИТРОЦИТЫ                          | Сумма всех эритроцитов в агрегате       | 68,8±0,11<br>p<0,01                  | 41,8±0,05  | 41,7±0,08           | 41,7±0,09  | 41,6±0,04  | 41,6±0,10                                                          | 41,9±0,10                 |
|                                     | Количество агрегатов                    | 13,0±0,13<br>p<0,01                  | 8,9±0,09   | 9,0±0,11            | 8,9±0,10   | 8,8±0,09   | 8,8±0,10                                                           | 9,0±0,06                  |
|                                     | Количество свободных эритроцитов        | 151,8±0,45<br>p<0,01                 | 240,3±0,62 | 240,0±0,82          | 239,6±0,72 | 239,4±0,51 | 239,0±0,28                                                         | 240,0±0,23                |
|                                     | Агрегация с АДФ, с                      | 23,5±0,05<br>p<0,01                  | 41,1±0,08  | 41,1±0,04           | 41,0±0,06  | 41,1±0,09  | 41,2±0,07                                                          | 41,0±0,12                 |
| АГРЕГАЦИОННАЯ АКТИВНОСТЬ ТРОМБОЦИТЫ | Агрегация с коллагеном, с               | 22,4±0,12<br>p<0,01                  | 33,1±0,10  | 33,2±0,09           | 33,2±0,12  | 33,3±0,14  | 33,0±0,10                                                          | 33,2±0,10                 |
|                                     | Агрегация с тромбином, с                | 34,6±0,09<br>p<0,01                  | 55,4±0,11  | 55,3±0,10           | 55,4±0,13  | 55,4±0,05  | 55,4±0,12                                                          | 55,3±0,05                 |
|                                     | Агрегация с ристомисином, с             | 27,5±0,11<br>p<0,01                  | 45,2±0,14  | 45,2±0,10           | 45,3±0,07  | 45,3±0,08  | 45,4±0,10                                                          | 45,2±0,06                 |
|                                     | Агрегация с адреналином, с              | 71,6±0,10<br>p<0,01                  | 93,1±0,11  | 93,1±0,10           | 93,2±0,12  | 93,2±0,10  | 93,3±0,13                                                          | 93,0±0,07                 |
|                                     | Агрегация с АДФ и адреналином, с        | 19,1±0,10<br>p<0,01                  | 34,5±0,05  | 34,5±0,06           | 34,6±0,09  | 34,7±0,07  | 34,7±0,15                                                          | 34,5±0,04                 |
|                                     | Агрегация с АДФ и коллагеном, с         | 18,3±0,13<br>p<0,01                  | 26,6±0,13  | 26,6±0,12           | 26,7±0,09  | 26,7±0,06  | 26,8±0,12                                                          | 26,6±0,05                 |
|                                     | Агрегация с адреналином и коллагеном, с | 13,2±0,06<br>p<0,01                  | 29,3±0,12  | 29,2±0,10           | 29,3±0,14  | 29,3±0,10  | 29,4±0,08                                                          | 29,2±0,12                 |
|                                     | Число малых агрегатов                   | 11,9±0,15<br>p<0,01                  | 3,1±0,09   | 3,1±0,09            | 3,2±0,06   | 3,0±0,10   | 3,0±0,11                                                           | 3,1±0,03                  |
|                                     | Число средних и больших агрегатов       | 4,24±0,006<br>p<0,01                 | 0,13±0,010 | 0,14±0,008          | 0,14±0,005 | 0,12±0,009 | 0,13±0,006                                                         | 0,14±0,003                |
|                                     | Агрегация с лектином, %                 | 24,3±0,03<br>p<0,01                  | 15,6±0,06  | 15,5±0,08           | 15,5±0,03  | 15,5±0,14  | 15,4±0,02                                                          | 15,6±0,07                 |
| НЕЙТРОФИЛЫ                          | Агрегация с конканавалином А, %         | 19,4±0,13<br>p<0,01                  | 14,8±0,06  | 14,8±0,07           | 14,7±0,04  | 14,7±0,05  | 14,6±0,07                                                          | 14,8±0,04                 |
|                                     | Агрегация с фитогемагглютинином, %      | 42,3±0,09<br>p<0,01                  | 30,6±0,08  | 30,6±0,11<br>p<0,01 | 30,5±0,05  | 30,6±0,12  | 30,5±0,08                                                          | 30,6±0,09                 |

Примечание: p — статистическая значимость отличий учитываемых значений от контроля.

свойств крови в целом. Видимо, нормализация спонтанной агрегации эритроцитов у больных АГ с ДЛП, получавших розувастатин на фоне немедикаментозной терапии, вызван быстрой оптимизацией механизма, во многом обеспечивающего их агрегацию — увеличения электроотрицательности поверхности эритроцитов вследствие нарастания числа на их мембране протеинов, имеющих отрицательный заряд [8]. Уменьшение генерации активных форм кислорода ослабляет окислительную альтерацию электроотрицательных белков мембраны и глобулярных белков плазмы, способных выполнить функции “мостиков” между отдельными эритроцитами, что снижает в результате этого силы сцепления клеток в возникающих агрегатах. Торможение процесса агрегации эритроцитов на фоне комплексной терапии, видимо,

обеспечивается в результате увеличения до уровня группы контроля активности в них аденилатциклазы. Это ведет к увеличению в цитоплазме красных кровяных телец содержания циклического аденозинмонофосфата, к понижению входа в их цитоплазму  $Ca^{2+}$  и подавлению активности фосфодиэстеразы [9].

Стремительное торможение до уровня контроля АТ у больных, находящихся на комплексной терапии, оказалось возможным во многом за счет нормализации липидного состава и уровня ПОЛ в плазме и в тромбоцитах при устранении липидного дисбаланса в их мембранах. Это в короткие сроки оптимизировало их рецепторные и пострецепторные механизмы, обеспечивающие процесс агрегации [3]. Удлинение до контрольных значений времени АТ в ответ на ристомисин у больных, полу-

чавших оцениваемую комплексную терапию, можно объяснить понижением до значения контроля содержания в крови фактора Виллебранда, а на поверхности тромбоцитов числа рецепторов к нему. Торможение АГ при сочетанном использовании индукторов доказывало быструю оптимизацию у больных на фоне терапии функционирования рецепторных систем кровяных пластинок во внутрисосудистых условиях.

Достигнутая у больных нормализация агрегации нейтрофилов за 6 нед. комплексной терапии обеспечивалась уменьшением в их мембранах соотношения ХС/ОФЛ и количества локусов в составе их гликопротеиновых рецепторов, связывающих лектины. Фитогемагглютинин может соединяться в основном с локусом bD-галактозы гликопротеинов, лектин зародыша пшеницы — с N-ацетил-D-глюкозамином и N-ацетил-нейраминовой (сиаловой) кислотой, а конканавалин А — с включающими в себя маннозу N-гликанами. Выявленное понижение лектин-стимулированной агрегации нейтрофилов у лиц с АГ и ДЛП, находившихся на комплексном лечении, происхо-

дило вследствие ослабления на их поверхности экспрессии рецепторов адгезии и при уменьшении в их составе участков, имеющих в себе N-ацетил-D-глюкозамин, N-ацетил-нейраминовую кислоту и маннозу. Это было выяснено в результате понижения агрегационного ответа нейтрофилов на лектин зародыша пшеницы и конканавалин А. Нормализация на фоне лечения выраженности индуцированной агрегации под действием фитогемагглютинаина, очевидно, было вызвано снижением в их рецепторах содержания гликопротеинов, включающих bD-галактозу [5, 8].

## Заключение

Прием розувастатина на фоне немедикаментозной терапии пациентами с АГ и ДЛП способен нормализовать липидный состав и активность ПОЛ в плазме и форменных элементах крови за 6 нед. наблюдения. За это время комплексная терапия обеспечивает понижение у них агрегационной способности эритроцитов, тромбоцитов и нейтрофильных лейкоцитов до уровня контроля.

## Литература

1. Simonenko VB, Medvedev IN, Kumova TA. Pathogenetic aspects of hypertension in case of metabolic syndrome. *Voenno-meditsinskii zhurnal* 2010; 331(9): 41-4. Russian (Симоненко В. Б., Медведев И. Н., Кумова Т. В. Патогенетические аспекты артериальной гипертензии при метаболическом синдроме. *Военно-медицинский журнал* 2010; 331(9): 41-4).
2. 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 гипертензией с нарушением толерантности к глюкозе на фоне приема трандолаприла. *Клиническая медицина* 2011; 89(2): 29-31).
3. Simonenko VB, Medvedev IN, Mezentseva 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 гипертензией при метаболическом синдроме. *Клиническая медицина* 2007; 85(7): 28-30).
4. Medvedev IN, Skoryatina IA. Fluvastatin effects on blood cell aggregation in patients with arterial hypertension and dyslipidemia. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2013; 12(2): 18-24. Russian (Медведев И. Н., Скорятин И. А. Влияние флувастатина на агрегационные свойства клеток крови у больных артериальной гипертензией с дислипидемией. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2013; 12(2): 18-24).
5. Amelina IV, Medvedev IN. Evaluation of the dependence of mutagenesis intensity on activity of nucleolus organizer regions of chromosomes in aboriginal population of Kursk region. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 2008; 145(1): 74-8. Russian (Амелина И. В., Медведев И. Н. Оценка зависимости уровня мутагенеза от активности ядрышкообразующих районов хромосом среди коренного населения Курской области. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2008; 145(1): 74-8).
6. Medvedev IN, Skoryatina IA. Pravastatin in correction of vessel wall antiplatelet control over the blood cells in patients with arterial hypertension and dyslipidemia. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2014; 13(6): 18-22. Russian (Медведев И. Н., Скорятин И. А. Правастатин в коррекции антиагрегационного контроля сосудистой стенки над клетками крови у больных артериальной гипертензией с дислипидемией. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2014; 13(6): 18-22).
7. 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).
8. Medvedev IN, Skoryatina IA. Aggregation properties of blood cells and vascular control over them in patients with arterial hypertension and dyslipidemia. *Russian Journal of Cardiology* 2015; 4(120): 18-22. Russian (Медведев И. Н., Скорятин И. А. Агрегационные свойства форменных элементов крови и сосудистый контроль над ними у больных артериальной гипертензией с дислипидемией. *Российский кардиологический журнал* 2015; 4(120): 18-22).
9. 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., Скорятин И. А. Динамика микрореологических свойств эритроцитов у больных артериальной гипертензией с дислипидемией, получавших аторвастатин. *Клиническая медицина* 2012; 90(6): 42-5).
10. Kutafina NV, Medvedev IN. Platelet aggregation clinically healthy persons of the second coming of age living in the Kursk region. *Advances in gerontology* 2015; 28(2): 321-5. Russian (Кутафина Н. В., Медведев И. Н. Тромбоцитарная агрегация у клинически здоровых лиц второго зрелого возраста, проживающих в Курском регионе. *Успехи геронтологии* 2015; 28(2): 321-5).
11. Gromnatskii 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 гипертензией с метаболическим синдромом. *Клиническая медицина* 2003; 81(4): 31-4).
12. 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.
13. Kones R. Molecular sources of residual cardiovascular risk, clinical signals, and innovative solutions: relationship with subclinical disease, undertreatment, and poor adherence: implications of new evidence upon optimizing cardiovascular patient outcomes. *Vasc Health Risk Manag* 2013; 9: 617-70. doi: 10.2147/VHRM.S37119.
14. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. ACC/AHA Prevention Guideline: 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults. A Report of the American College of Cardiology. American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; 129: S1-S45. Published online before print November 12, 2013; doi: 10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a.
15. Medvedev IN, Skoryatina IA. Rosuvastatin in reducing the risk of platelet danger in hypertensive patients with dyslipidemia. *Medicinskij al'manah* 2013; 4(28): 105-8. Russian (Медведев И. Н., Скорятин И. А. Розувастатин в снижении риска тромбоцитарной опасности у больных артериальной гипертензией с дислипидемией. *Медицинский альманах* 2013; 4(28): 105-8).

# Влияние лозартана на структурно-функциональное ремоделирование сердечно-сосудистой системы у больных с коморбидностью хронической обструктивной болезни легких и артериальной гипертензией

Никитин В. А., Васильева Л. В., Гостева Е. В., Пышнограева Л. В.

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

**Цель.** Изучить влияние терапии лозартаном при сочетании хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и артериальной гипертензии (АГ) на вариабельность артериального давления (АД), диастолическую функцию и ремоделирование миокарда левого желудочка (ЛЖ).

**Материал и методы.** Обследованы 50 больных с сочетанием АГ и ХОБЛ, средний возраст  $59,8 \pm 7,9$  лет. В зависимости от величин среднесуточной вариабельности АД (ВАД) больные были разделены на группы с нормальной ( $n=15$ ) и повышенной ( $n=35$ ) ВАД.

**Результаты.** Для больных с нормальной ВАД характерно формирование концентрического типа гипертрофии ЛЖ и умеренные нарушения диастолической функции ЛЖ преимущественно с нарушением релаксации, а у пациентов с АГ + ХОБЛ при повышенной ВАД имеют место более выраженные структурно-геометрические нарушения ЛЖ с тенденцией к формированию эксцентрической гипертрофии ЛЖ, а также более выраженные нарушения диастолической функции с долей больных, имеющих псевдонормальный тип диастолической функции ЛЖ.

**Заключение.** При включении лозартана в протокол лечения больных отмечается снижение выраженности структурных нарушений ЛЖ, выражающиеся в уменьшении конечного диастолического размера ЛЖ, индекса массы миокарда ЛЖ, увеличении фракции выброса, увеличении количества больных, имеющих нормальную геометрию ЛЖ, уменьшении проявления диастолической дисфункции ЛЖ. При назначении лозартана увеличивается приверженность терапии и улучшается качество жизни больных.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь легких, вариабельность артериального давления, гипертрофия левого желудочка, диастолическая функция левого желудочка, лозартан.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2016; 15(5): 11–16  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-5-11-16>

Поступила 12/11-2015

Принята к публикации 26/04-2016

## Influence of losartan on structural and functional remodelling of cardiovascular system in comorbidity of chronic obstructive lung disease and arterial hypertension

Nikitin V. A., Vasilieva L. V., Gosteva E. V., Pishnograeva L. V.

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

**Aim.** To assess the influence of losartan treatment for comorbid chronic obstructive lung disease (COPD) and arterial hypertension (AH) on arterial pressure variability (BP), diastolic function and remodelling of the left ventricle myocardium (LV).

**Material and methods.** Totally, 50 patients with AH and COPD included, mean age  $59,8 \pm 7,9$  y. Depending on the level of mean-daily BP variability (BPV) patients were selected to subgroups with normal ( $n=15$ ) and increased ( $n=35$ ) BPV.

**Results.** Patients with normal BPV had concentric hypertrophy type of LV and moderate diastolic dysfunction of LV mostly with relaxation disorder, but in COPD+AH with higher BPV patients there were more prominent structural and geometric LV disorders with tendency to eccentric LV hypertrophy, as more significant diastolic function disorders with the part of patients having pseudonormal diastolic dysfunction type.

**Conclusion.** With inclusion of losartan to the protocol of patients' treatment, there is decrease of structural impairment of the LV that is the lowering of end diastolic LV size, LV myocardial mass, increase of ejection fraction, increase of the number of patients having normal LV geometry, decrease of signs of diastolic dysfunction. In losartan prescription, there is better adherence of patients to treatment.

**Key words:** arterial hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, blood pressure variability, left ventricle hypertrophy, left ventricle diastolic function, losartan.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2016; 15(5): 11–16  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-5-11-16>

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ВАД — вариабельность артериального давления, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ЛЖ — левый желудочек, НВАД — нормальная вариабельность артериального давления, ПВАД — повышенная вариабельность артериального давления, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ЭхоКГ — эхокардиография.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (910) 347-36-87

e-mail: ludmilvasil@mail.ru

[Никитин В. А. — ассистент, Васильева Л. В. — зав. кафедрой терапии ИДПО, Гостева Е. В. — доцент, врач функциональной диагностики городской клинической больницы № 20, Пышнограева Л. В. — заместитель главного врача по медицинской части, врач-кардиолог городской клинической больницы № 20].

По данным различных авторов, частота артериальной гипертензии (АГ) у больных хроническими обструктивными болезнями легких (ХОБЛ) колеблется в довольно широком диапазоне — от 6,8% до 76,3%, в среднем составляя 34,3%. Существуют различные точки зрения на патогенетические взаимоотношения ХОБЛ и АГ: оба заболевания развиваются независимо друг от друга под влиянием факторов риска; ХОБЛ является причиной развития АГ [1, 2]. У 25% больных ХОБЛ через 4-7 лет после начала легочной патологии развивается системная АГ с постепенным переходом от лабильной к стабильной форме, отмечается взаимосвязь подъемов артериального давления (АД) с обострениями хронического легочного процесса [3].

Отмечена связь подъемов АД у больных ХОБЛ с развитием приступов бронхообструкции, что объясняется увеличением гипоксии и вазоконстрикторных импульсов из коры головного мозга [3].

Повышение функции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы возможно как при непосредственном воздействии гипоксии на почки, так и опосредованно — через активацию симпатoadrenalной системы. При бронхиальной обструкции в сочетании с АГ наблюдается высокая активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в т.ч., ее тканевых компонентов, уже в начальной стадии [4].

В последние годы клиницисты уделяют большое внимание процессам структурно-геометрической и функциональной перестройки сердца и сосудов при различной патологии, определяемой термином “ремоделирование” [5]. Эти изменения, включавшие в себя процессы гипертрофии миокарда, дилатации сердца, приводящие к изменению его геометрии, нарушению систолической и диастолической функций, по данным многих авторов [5] являются предвестниками и одновременно предикторами декомпенсации сердечной деятельности.

В настоящее время ремоделирование сердца у больных АГ изучено достаточно детально, тогда как при сочетании с ХОБЛ, особенности и характер патологических изменений, взаимосвязь с особенностями вариабельности АД (ВАД), изучены в меньшей степени. Доказано, что гипертрофия миокарда левого желудочка (ЛЖ) значительно увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений при АГ [6], однако недостаточно изучены механизмы, определяющие развитие того или иного типа гипертрофии ЛЖ у больных ХОБЛ + АГ и их изменения в процессе лечения блокаторами рецепторов ангиотензина II.

Одним из факторов, определяющим неблагоприятный прогноз у больных АГ, служит повышенная среднесуточная ВАД [7]. Повышенная ВАД тесно коррелирует с выраженностью ремоделирова-

ния ЛЖ, тяжестью ретинопатии, и уровнем креатинина сыворотки крови [8]. Вместе с тем, не до конца определена взаимосвязь суточного профиля АД, типа геометрии и особенностей диастолической функции ЛЖ у больных ХОБЛ + АГ.

Цель исследования — изучить влияние терапии, основанной на применении лозартана при ХОБЛ + АГ на ВАД, диастолическую функцию и ремоделирование миокарда ЛЖ.

## Материал и методы

Комплексное обследование проведено до лечения и на фоне терапии лозартаном в среднесуточной дозе 100 мг длительностью 16 нед. у 50 больных мужского пола; средний возраст  $59,8 \pm 7,9$  года. До исследования 68% больных получали блокаторы медленных кальциевых каналов дигидропиридинового ряда, 32% больных получали ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента. У всех пациентов диагностировано сочетание ХОБЛ вне обострения с АГ II стадии, риск 3-4. Длительность заболевания ХОБЛ —  $14,2 \pm 1,7$  лет, АГ —  $10,3 \pm 1,6$  лет.

Диагноз ХОБЛ выставлен в соответствии с “Глобальной стратегией диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких” (2014) [9], АГ в соответствии с “Рекомендациями по диагностике и лечению артериальной гипертензии” (Российского кардиологического общества, 2010).

Всем пациентам дважды было выполнено 24-часовое суточное мониторирование АД (СМАД) по стандартной методике с использованием комплекса BPLab фирмы Петр Телегин (Россия), Кардиотехника-АД (Инкарт, СПб) и эхокардиография (ЭхоКГ) на аппарате Vivid-3 (GE). Первое СМАД было выполнено вначале исследования до применения препарата лозартан. Отмена антигипертензивной терапии не предусматривалась. Второе СМАД было выполнено через 16 нед. на фоне приема препарата.

При значениях вариабельности систолического и/или диастолического АД, превышающих 15 и/или 12 мм рт.ст., соответственно, ВАД расценивали как повышенную (ПВАД), при меньших значениях АД расценивали как нормальную (НВАД).

Методом ЭхоКГ измеряли линейные размеры полостей сердца и показателей внутрисердечной гемодинамики по стандартному протоколу [10]. По формуле Devereux R. рассчитывали массу миокарда ЛЖ и индексировали к площади поверхности тела (ИММЛЖ, г/м<sup>2</sup>), относительную толщину стенок в диастолу. Верхней границей нормы для ИММЛЖ принимали 110 г/м<sup>2</sup> для женщин и 125 г/м<sup>2</sup> для мужчин [11], а для относительной толщины стенки ЛЖ — 0,45. Оценку изменений геометрии ЛЖ осуществляли в соответствии с принятой классификацией [10]. Рассчитывали такие параметры ремоделирования ЛЖ, как индекс сферичности в диастолу и систолу.

Состояние сократительной способности определяли по величине показателей фракции выброса и фракции укорочения ЛЖ. Диастолическую функцию ЛЖ оценивали по показателям трансмитрального кровотока и потока в легочных венах по стандартной методике с выделением трех типов нарушения диастолической функции ЛЖ: с нарушенным расслаблением, псевдонормальный и рестриктивный [10].

Таблица 1

Динамика показателей СМАД при лечении лозартаном ( $M \pm m$ )

| Показатель           | ПВАД исходно/16 нед.              | НВАД исходно/16 нед.              | Критерий Стьюдента            |
|----------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| САД сут., мм рт.ст.  | 152,9 $\pm$ 12,6/143,7 $\pm$ 8,9* | 153,4 $\pm$ 10,9/137,7 $\pm$ 8,8* | $p_1 < 0,1$<br>$p_2 < 0,05$   |
| ДАД сут., мм рт.ст.  | 96,5 $\pm$ 8,9/88,1 $\pm$ 8,2*    | 96,4 $\pm$ 8,5/84,5 $\pm$ 7,2*    | $p_1 < 0,05$<br>$p_2 < 0,001$ |
| ЧСС сут., уд./мин    | 74,3 $\pm$ 6,8/72,1 $\pm$ 6,3*    | 69,8 $\pm$ 7,9/67,3 $\pm$ 5,7*    | $p_1 < 0,05$<br>$p_2 < 0,05$  |
| ВАР САД сут.         | 15,6 $\pm$ 3,9/11,9 $\pm$ 3,9*    | 11,6 $\pm$ 4,1/10,2 $\pm$ 3,8*    | $p_1 < 0,1$<br>$p_2 < 0,05$   |
| ВАР ДАД сут.         | 10,6 $\pm$ 3,1/10,1 $\pm$ 2,2*    | 9,3 $\pm$ 2,1/9,1 $\pm$ 2,1*      | $p_1 < 0,05$<br>$p_2 < 0,1$   |
| СУП САД, мм рт.ст./ч | 18,9 $\pm$ 2,9/12,6 $\pm$ 2,4*    | 17,4 $\pm$ 3,2/15,5 $\pm$ 3,1*    | $p_1 < 0,05$<br>$p_2 < 0,05$  |
| СУП ДАД, мм рт.ст./ч | 15,9 $\pm$ 3,1/13,7 $\pm$ 1,8*    | 13,2 $\pm$ 2,1/11,9 $\pm$ 2,4*    | $p_1 < 0,001$<br>$p_2 < 0,05$ |
| night-peaker, %      | 17/3*                             | 15/0*                             | -                             |
| non-dipper, %        | 50/10*                            | 45/15*                            | -                             |
| dipper, %            | 20/85*                            | 35/85*                            | -                             |
| over-dipper, %       | 13/2*                             | 5/0*                              | -                             |

Примечание: САД — систолическое АД, ДАД — диастолическое АД, СУП — скорость утреннего подъема, ЧСС — частота сердечных сокращений,  $p < 0,05$ ,  $p^*$  — достоверность критерия Стьюдента между показателями в группах в разные сроки исследования,  $p_1$  — достоверность критерия Стьюдента между исходными показателями у больных 1 и 2 группы,  $p_2$  — достоверность критерия Стьюдента между показателями у больных 1 и 2 группы через 16 нед.

В исследование не включали больных с тяжелой формой и тяжелыми обострениями ХОБЛ, дыхательной недостаточностью III степени, пациентов со злокачественными новообразованиями; хронической сердечной недостаточностью III-IV функционального класса (по NYHA), тяжелыми неконтролируемыми сопутствующими заболеваниями и их осложнениями.

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью пакета прикладных программ Statistica 6,0 for WindowsXP. Для каждого показателя и групп наблюдения вычисляли средние величины, их стандартные ошибки, стандартные отклонения и 95% доверительный интервал (ДИ). Значимость различий между изучаемыми величинами определяли по критерию t Стьюдента. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ . Взаимосвязь параметров определяли при помощи коэффициента корреляции ( $r$ ).

## Результаты и обсуждение

При анализе СМАД ПВАД имели 35 (70%) пациентов (1 группа), НВАД — 15 (30%) пациентов (2 группа). В таблице 1 и на рисунке 1 представлены результаты СМАД у больных с разными вариантами ВАД при лечении лозартаном в течение 16 нед. После курса лечения в течение 16 нед. в 1 группе целевой уровень АД был достигнут у 85,7% больных, во 2 группе — у 93,3% больных.

У больных с ПВАД статистически достоверно снижалась ВАД как систолического, так и диастолического в отличие от пациентов с НВАД, увеличилось количество пациентов с нормальным суточным профилем АД.

Согласно данным литературы основным проявлением ремоделирования ЛЖ у больных АГ явля-

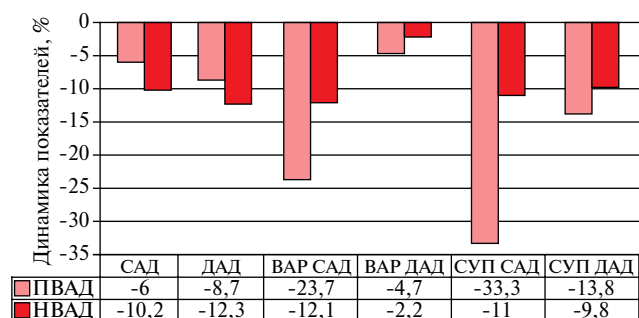


Рис. 1 Динамика изменений показателей СМАД при лечении лозартаном.

ется утолщение стенок ЛЖ при неизменных или сниженных объемных показателях и сохраненной систолической функции (концентрическая гипертрофия ЛЖ) [12]. В то же время основными проявлениями ХОБЛ является увеличение объемных показателей правых отделов сердца, увеличение толщины передней стенки правого желудочка, появление легочной гипертензии [13]. Однако структурные и функциональные изменения сердца у больных с ХОБЛ + АГ при лечении блокаторами рецепторов ангиотензина II остаются предметом изучения до настоящего времени.

При ЭхоКГ исследовании выявлено (таблица 2), что линейные и объемные размеры, толщина стенок ЛЖ, а также ИММЛЖ у больных АГ + ХОБЛ с ПВАД были выше, а фракция выброса ниже, чем у больных с НВАД. Значения фракции выброса ЛЖ не достигали достоверных различий. Индекс сфе-

Таблица 2

Параметры ремоделирования ЛЖ при применении лозартана  
в зависимости от среднесуточной ВАД (M±SD)

| Показатель                         | ПВАД исходно/16 нед.   | НВАД исходно/16 нед.  | Критерий Стьюдента                            |
|------------------------------------|------------------------|-----------------------|-----------------------------------------------|
| КДР, см                            | 5,16±0,41/4,66±0,39*   | 4,67±0,25/4,56±0,59*  | p <sub>1</sub> <0,05<br>p <sub>2</sub> <0,05  |
| КСР, см                            | 3,21±0,49/2,79±0,35*   | 2,73±0,35/2,56±0,53*  | p <sub>1</sub> <0,05<br>p <sub>2</sub> <0,01  |
| ТМЖП, см                           | 1,41±0,21/1,21±0,21*   | 1,27±0,11/1,21±0,12*  | p <sub>1</sub> <0,1<br>p <sub>2</sub> <0,05   |
| ТЗС, см                            | 1,12±0,11/1,11±0,18*   | 1,08±0,12/1,07±0,17*  | p <sub>1</sub> <0,05<br>p <sub>2</sub> <0,05  |
| ИММЛЖ                              | 122,9±17,9/101,7±15,8* | 109,8±19,8/99,2±13,8* | p <sub>1</sub> <0,05<br>p <sub>2</sub> <0,01  |
| ФВ, %                              | 51,4±8,1/56,1±5,4*     | 53,8±9,2/58,3±4,6*    | p <sub>1</sub> <0,05<br>p <sub>2</sub> <0,05  |
| ИСд                                | 0,63±0,04/0,61±0,02*   | 0,60±0,03/0,60±0,02*  | p <sub>1</sub> <0,1<br>p <sub>2</sub> <0,05   |
| ИСс                                | 0,45±0,03/0,44±0,02*   | 0,41±0,02/0,40±0,03*  | p <sub>1</sub> <0,05<br>p <sub>2</sub> <0,05  |
| ОТС                                | 0,51±0,08/0,49±0,07*   | 0,54±0,02/0,50±0,04*  | p <sub>1</sub> <0,1<br>p <sub>2</sub> <0,05   |
| Е/А                                | 0,88±0,05/0,92±0,04*   | 0,87±0,04/0,94±0,04*  | p <sub>1</sub> <0,05<br>p <sub>2</sub> <0,001 |
| Норма, %                           | 40/57                  | 53/67                 | -                                             |
| Концентрическое ремоделирование, % | 9/3                    | 20/13                 | -                                             |
| Концентрическая гипертрофия, %     | 20/14                  | 27/20                 | -                                             |
| Эксцентрическая гипертрофия, %     | 31/26                  | -                     | -                                             |

Примечание: КДР — конечный диастолический размер ЛЖ, КСР — конечный систолический размер ЛЖ, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки в диастолу, ТЗС — толщина задней стенки ЛЖ в диастолу, ФВ — фракция выброса ЛЖ, ИСд — индекс сферичности в диастолу, ИСс — индекс сферичности в систолу, ОТС — относительная толщина стенок, Е/А — соотношение фазы быстрого наполнения и систолы предсердий левого желудочка. \* — p<0,05 по сравнению с исходными значениями, p<sub>1</sub> — достоверность критерия Стьюдента между исходными показателями у больных 1 и 2 группы, p<sub>2</sub> — достоверность критерия Стьюдента между показателями у больных 1 и 2 группы через 16 нед.

ричности в диастолу у больных с ПВАД имел тенденцию к более низким значениям. Таким образом, больные АГ + ХОБЛ исходно имели неблагоприятные параметры ремоделирования ЛЖ, в частности большие размеры и объемы полости ЛЖ, больший ИММЛЖ, более высокие значения индекса сферичности в диастолу, более низкие значения относительной толщины стенок у больных с ПВАД. Относительная толщина стенок ЛЖ у больных с ПВАД имела более низкие значения, чем у больных с НВАД, что может свидетельствовать о большей тенденции к эксцентрическому ремоделированию ЛЖ у больных с ПВАД. Таким образом, у больных с ПВАД была отмечена тенденция к более высоким линейным и объемным параметрам ЛЖ, большая сферификация и меньшая относительная толщина стенок ЛЖ, сочетающаяся с большей ИММЛЖ, меньшей фракции выброса ЛЖ. Через 16 нед. терапии, включающей лозартан в группах с ПВАД и НВАД отмечено уменьшение конечного диастолического размера — 9,7% и 2,7%, соответственно, конечного систолического размера,

ИММЛЖ — 7,3% и 9,6%, соответственно, толщины межжелудочковой перегородки — 14,2% и 4,3%, соответственно. Таким образом, у больных с ПВАД эффект был статистически достоверно выше, что, возможно, связано с тем, что у больных с НВАД исходные значения этих показателей оставались в пределах нормальных значений или незначительно повышены.

Согласно литературным данным, основным проявлением структурно-геометрических изменений ЛЖ у больных АГ является гипертрофия миокарда ЛЖ, которая формируется как адаптивная реакция миокарда на нагрузку давлением, и обеспечивает поддержание соответствия сократительной функции ЛЖ возросшей постнагрузке. Развитию гипертрофии ЛЖ сопутствует изменение его геометрической формы, которое также является предиктором возникновения у пациента хронической сердечной недостаточности, и повышает риск смерти. Ремоделирование ЛЖ у больных АГ + ХОБЛ, безусловно, носит черты патологической перестройки ЛЖ, свойственные как той, так и другой нозологии.

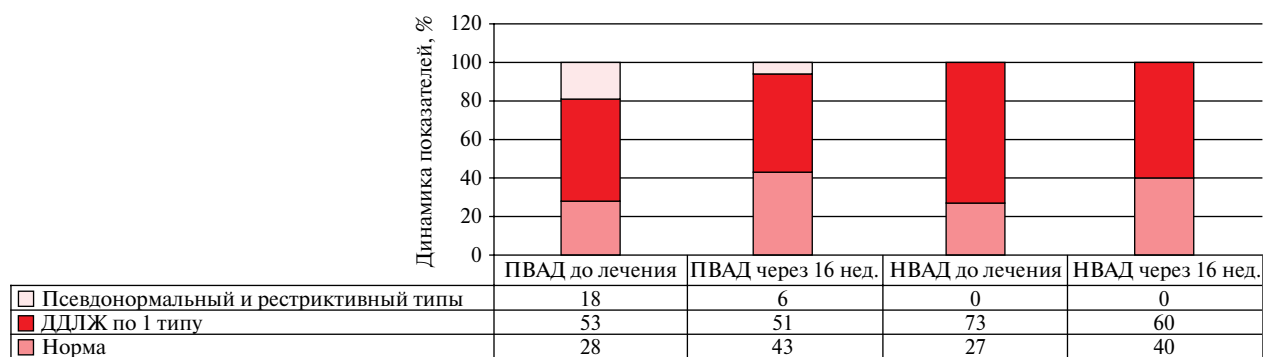


Рис. 2 Динамика показателей нарушения диастолической функции ЛЖ до и после лечения лозартаном.

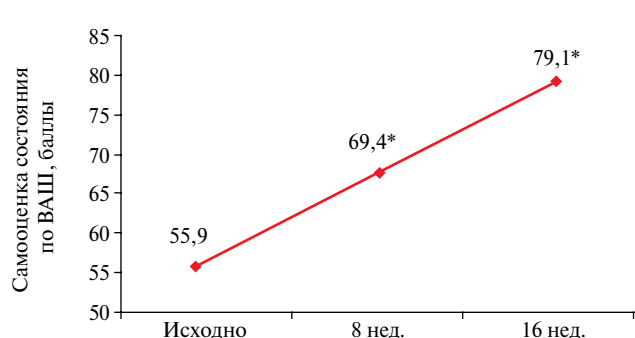


Рис. 3 Динамика качества жизни в ходе исследования (по ВАШ).

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

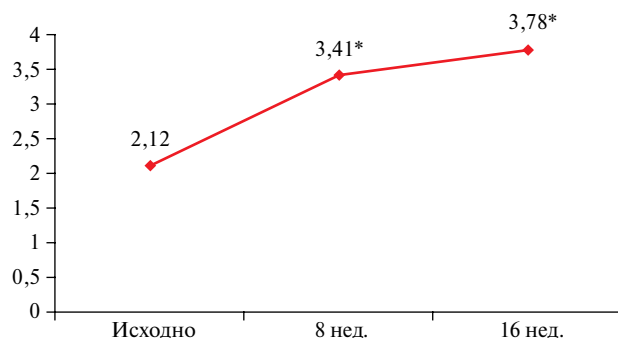


Рис. 4 Динамика роста приверженности терапии по опроснику Мориски-Грина.

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

ческой формам. Таким образом, больные АГ + ХОБЛ имели признаки как концентрической, так и эксцентрической гипертрофии ЛЖ. По результатам ряда исследований характер ремоделирования ЛЖ у лиц с НВАД и ПВАД различен. У пациентов с НВАД гипертрофия ЛЖ имела концентрический характер, сопровождаясь утолщением стенок при нормальном размере полости ЛЖ, а у больных с ПВАД отмечали эксцентрический характер гипертрофии с увеличением полости ЛЖ и уменьшением относительной толщины стенок. В представленной работе получены аналогичные данные. При этом через 16 нед. терапии, включающей лозартан в среднесуточной дозе 100 мг, отмечено увеличение количества больных с нормальной геометрией ЛЖ.

Анализ степени выраженности диастолических расстройств ЛЖ в зависимости от среднесуточной ВАД выявил следующие особенности: больные с ПВАД имели более выраженные нарушения диастолической функции, по сравнению с больными с НВАД (рисунок 2). Это проявлялось несколько большей долей псевдонормального типа и наличием рестриктивного типа дисфункции ЛЖ у больных АГ + ХОБЛ с ПВАД. Нарушения диастолической функции ЛЖ у больных с ПВАД объясняется более выраженными нарушениями расслабления ЛЖ, обусловленными как нарушением релаксации,

связанным с гипертрофией на фоне перегрузки ЛЖ давлением, так и повышением жесткости ЛЖ на фоне коморбидного состояния. Анализ результатов лечения продемонстрировал большее влияние лозартана на параметры диастолической функции у больных с ПВАД.

Установлено, что повышенные колебания АД являются одним из важных факторов, оказывающих неблагоприятное влияние на органы-мишени [7]. ПВАД увеличивает нагрузку на миокард и может способствовать более раннему развитию гипертрофии кардиомиоцитов, а также создает более неблагоприятные условия функционирования сосудистого русла [7]. Большая частота инфаркта миокарда и инсульта встречается у больных АГ с ПВАД в отличие от больных со стабильно более высоким АД, но меньшей его вариабельностью.

У больных отмечалось улучшение качества жизни, что нашло отражение в росте баллов по шкале ВАШ (Визуально-Аналоговая шкала) в процессе лечения. Прирост составил в среднем 11,7 балла через 8 нед. и 23,2 балла на 16 нед. терапии по сравнению с исходным состоянием (рисунок 3).

В исследовании больные продемонстрировали рост приверженности терапии, что нашло отражение в увеличении числа баллов, набранных по опроснику Мориски-Грина с исходных  $2,12 \pm 1,31$

(Ме 2,0) до  $3,41 \pm 0,82$  ( $p < 0,05$ ) через 8 нед. и до  $3,78 \pm 0,79$  баллов ( $p < 0,05$ ) (Ме 4,0) через 16 нед. терапии. Это свидетельствовало о хорошей переносимости препарата (рисунок 4).

## Заключение

У больных АГ + ХОБЛ с ПВАД наблюдаются более выраженные структурно-геометрические нарушения ЛЖ с тенденцией к формированию эксцентрической гипертрофии ЛЖ, а также более выраженные нарушения диастолической функции

ЛЖ по сравнению с пациентами со среднесуточной НВАД.

Применение лозартана позволяет уменьшить выраженность структурных нарушений ЛЖ, выражающиеся в уменьшении конечного диастолического размера, ИММЛЖ, увеличении фракции выброса, увеличении количества больных с нормальной геометрией ЛЖ, уменьшить проявления диастолической дисфункции ЛЖ. При применении лозартана увеличивается приверженность терапии и улучшается качество жизни больных.

## Литература

1. Caroli NA, Rebrov AP. Endothelial dysfunction and its clinical significance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clinical medicine* 2005; (9):10-6. Russian (Кароли Н.А., Ребров А.П. Эндотелиальная дисфункция и ее клиническое значение у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Клиническая медицина* 2005; (9): 10-6).
2. Thorn MD. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD *EurRespir J* 2008; 32 (4): 962-9.
3. Avdeev SN. Intensive therapy in pulmonology. Monograph/Ed. by S. N. Avdeev. Series of monographs Russian respiratory society/ Ed. by A. G. Chuchalin so 1, Chapter 6. Exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Ed-in the Atmosphere of 2014. S. 153-82. Russia. (Авдеев С.Н. Интенсивная терапия в пульмонологии. Монография. Под ред. С. Н. Авдеева. Серия монографий Российского респираторного общества. Под ред. А. Г. Чучалина. Т. 1, глава 6. Обострение хронической обструктивной болезни легких. Изд-во Атмосфера 2014. С.153-82).
4. Zadionchenko V S, Adasheva TV, Pogonchenkov IV. Arterial hypertension in patients with chronic obstructive lung diseases. Clinico-functional features, the choice of therapy. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2004; 5 (3): 33-42. Russian (Задюнченко В.С., Адашева Т.В., Погонченков И.В. и др. Артериальная гипертензия у больных хроническими обструктивными болезнями легких. Клинико-функциональные особенности, выбор терапии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2004; 5 (3): 33-42).
5. Belenkov YN. Remodeling of the left ventricle: an integrated approach. *Cent failure* 2002; 4(14): 161-3. Russian (Беленков Ю.Н. Ремоделирование левого желудочка: комплексный подход. *Сердечная недостаточность* 2002; 4 (14): 161-3).
6. Agabiti-Rosei E, Muiesan ML. Hypertensive left ventricular hypertrophy: pathophysiological and clinical issues. *Blood Pressure* 2001; 10: 288-98.
7. Recommendations for treatment of hypertension ESH/ESC 2013 *Russ J Cardiol* 2014; 1 (105): 7-94. Russia (Рекомендации по лечению артериальной гипертензии ESH/ESC 2013 *Российский кардиологический журнал* 2014; 1 (105): 7-94).
8. Shustov SB, Barsukov AB, Al-Yazidi MA, et al. Features of remodeling in patients with arterial hypertension depending on the degree of daily variability in blood pressure. *Arterial hypertension* 2002; 8 (2): 54-7. Russian (Шустов С.Б., Барсуков А.Б., Аль-Язиди М.А. и др. Особенности ремоделирования у пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от степени среднесуточной вариабельности артериального давления. *Артериальная гипертензия* 2002; 8 (2): 54-7).
9. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI / WHO workshop report. The 2014 report is available on [www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com)
10. Recommendations for quantification of the structure and function of the heart chambers. *Russ J Cardiol, Suppl.* 1 2012; 3 (95): 28 p. Russian (Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца. *Российский кардиологический журнал*, Приложение 1, 2012; 3 (95): 28 с).
11. Diagnosis and treatment of hypertension. Russian recommendations (fourth revision). *Systemic hypertension*. 2010; 3: 3-25. Russian (Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). *Системные гипертензии* 2010; 3: 3-25).
12. Devereux RB, Okin PM, Roman MJ. Left ventricular hypertrophy as a surrogate endpoint in hypertension. *Clin Exp Hypertens* 1999; 21: 583-93.
13. Brilla CG, Pick R, Jalil JE, et al. Remodelling of the rat right and left ventricle in experimental hypertension. *CircRes* 1990; 67: 1355-64.

# Изучение клинической эффективности двух препаратов амлодипина (оригинального и воспроизведенного) у больных артериальной гипертензией и ожирением: результаты рандомизированного, перекрестного исследования

Бубнова М. Г., Кузнецова И. В., Аронов Д. М., Выгодин В. А., Красницкий В. Б.  
ФГБУ “Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины” Минздрава России. Москва, Россия

**Цель.** Изучить влияние двух препаратов амлодипина — оригинального и генерического на уровни артериального давления (АД), в т.ч. в условиях изометрической нагрузки, метаболические параметры и некоторые факторы атеротромбогенеза у больных артериальной гипертензией (АГ) с ожирением.

**Материал и методы.** Были включены 30 пациентов с АГ 1 и 2 степеней и ожирением; после 2-недельного периода “отмывания” их рандомизировали в группу оригинального амлодипина и группу генерического амлодипина (ГА). Начальная доза 5 мг и через 2 нед. увеличение до 10 мг при недостижении целевого АД (<140/90 мм рт.ст.). После завершения курса лечения первым препаратом и последующего 2-недельного “отмывания” выполняли аналогичный курс терапии, но уже с другим препаратом (рандомизированное, перекрестное исследование). Общая продолжительность приема каждого препарата 6 нед. Проводили клиническое обследование и суточное мониторирование АД (СМАД), выполняли ручную изометрическую пробу, определяли концентрации липидов и липопротеидов, глюкозы и инсулина, оценивали агрегацию тромбоцитов (Тр) спонтанную и под воздействием аденозиндифосфата (АДФ) и адреналина в разных концентрациях, применялись опросники качества жизни, госпитальная шкала тревоги и депрессии.

**Результаты.** Через 6 нед. отмечали снижение уровней систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД, измеряемых в сидячем положении больного, при приеме Норваска® на  $21,7 \pm 8,2$  мм ( $p < 0,001$ ) и на  $12,3 \pm 4,6$  мм рт.ст. ( $p < 0,001$ ), а при приеме ГА на  $18,8 \pm 5,8$  мм рт.ст. ( $p < 0,001$ ) и  $11,3 \pm 5,6$  мм рт.ст. ( $p < 0,001$ ). На фоне обоих препаратов амлодипина имелось сравнимое снижение уровней АД по данным СМАД. Это сочеталось с уменьшением частоты сердечных сокращений (ЧСС) в положении больного сидя на  $4,2 \pm 6,4$  уд./мин ( $p = 0,002$ ) на Норваске® и на  $3,3 \pm 4,4$  уд./мин ( $p = 0,004$ ) на ГА. После 6 нед. приема Норваска® и ГА отмечено снижение средних уровней САД/ДАД на пике

изометрического напряжения: на  $20,2 \pm 11,6/10,2 \pm 5,2$  мм рт.ст. ( $p < 0,001$ ) и на  $14,7 \pm 9,7/9,2 \pm 11,6$  мм рт.ст. ( $p < 0,001$ ), соответственно. При этом средний пиковый уровень САД снижался в большей степени на препарате Норваск®. В ответ на изометрическую нагрузку после приема Норваска® произошло снижение прироста ДАД, а после терапии ГА, напротив, увеличение прироста и САД, и ДАД. Это сочеталось со снижением величины двойного произведения на 30,2% ( $p < 0,05$ ) на терапии Норваском® и отсутствием таковой динамики после приема ГА. На терапии обоими препаратами снизились общий холестерин и холестерин липопротеидов низкой плотности. Отмечалась позитивная направленность в снижении агрегации Тр под воздействием АДФ на терапии Норваском® и усиление агрегации Тр на терапии ГА. На терапии Норваском® реже развивались побочные эффекты.

**Заключение.** У больных АГ и ожирением дженерик амлодипина показал сопоставимость результатов только в динамике АД и ЧСС, измеряемых в положениях больного сидя и стоя, а также по параметрам СМАД. Одновременно оригинальный амлодипин имел высокую эффективность в сдерживании роста АД в ответ на изометрическую нагрузку в условиях повышения экономичности работы сердца, тогда как ГА не сдерживал рост гипертензивной реакции в условиях изометрического мышечного напряжения и усиливал агрегационный потенциал Тр.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, ожирение, изометрическая нагрузка, артериальное давление, амлодипин.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2016; 15(5): 17–27  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-5-17-27>

Поступила 19/08-2016

Принята к публикации 30/08-2016

## Study of clinical effect of original and generic amlodipines in arterial hypertension with obesity: results of randomized cross-over study

Bubnova M. G., Kuznetsova I. V., Aronov D. M., Vygodin V. A., Krasnitsky V. B.  
National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health, Moscow, Russia

**Aim.** To study the influence of amlodipine compounds: original and generic — on the levels of blood pressure (BP), under conditions of isometric load as well; on metabolic parameters and some factors of atherothrombogenesis, in patients with arterial hypertension (AH) and obesity.

**Material and methods.** Totally, 30 patients included, with AH 1-2 grade, and obesity. After 2 weeks washout they were randomized to the group of original amlodipine and generic amlodipine (GA). Beginning dose was 5 mg and in 2 weeks increased to 10 mg daily if target BP was not reached

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
e-mail: mbubnova@gnicpm.ru

[Бубнова М. Г.\* — д.м.н., профессор, руководитель отдела реабилитации и вторичной профилактики сочетанной патологии с лабораторией профилактики атеросклероза и тромбоза, Кузнецова И. В. — заведующая терапевтическим отделением, Аронов Д. М. — д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, руководитель лаборатории кардиологической реабилитации, Выгодин В. А. — в.н.с., Красницкий В. Б. — к.м.н., в.н.с. лаборатории кардиологической реабилитации отдела реабилитации и вторичной профилактики сочетанной патологии].

(<140/90 mmHg). After finishing treatment period by the first drug, there was 2-week washout and then the same therapy period but with another drug. Total duration of each compound was 6 weeks. Clinical examination was performed, as 24-hour monitoring of BP (ABPM), arm isometric test, lipids and lipoproteids concentration, glucose and insulin levels, platelet aggregation assessed spontaneous and under adenosine diphosphate (ADP) and adrenalin activation in various concentrations. Life questionnaires were used, hospital score for anxiety and depression.

**Results.** In 6 weeks there was decrease of systolic (SBP) and diastolic (DBP) BP levels sitting, with Norvasc® by  $21,7 \pm 8,2$  mmHg ( $p < 0,001$ ) and by  $12,3 \pm 4,6$  mmHg ( $p < 0,001$ ), in GA by  $18,8 \pm 5,8$  mmHg ( $p < 0,001$ ) and  $11,3 \pm 5,6$  mmHg ( $p < 0,001$ ). At the background of both amlodipines, there was comparable with BP decrease change of ABPM rates. This was related to decrease of heart rate (HR) while sitting by  $4,2 \pm 6,4$  bpm ( $p = 0,002$ ) in Norvasc® and by  $3,3 \pm 4,4$  bpm ( $p = 0,004$ ) in GA. After 6 weeks of Norvasc® and GA there was decline of the mean SBP/DBP levels at the peak of isometric load: by  $20,2 \pm 11,6/10,2 \pm 5,2$  mmHg ( $p < 0,001$ ) and by  $14,7 \pm 9,7/9,2 \pm 11,6$  mmHg ( $p < 0,001$ ), respectively. Also, the mean peak SBP decreased more significantly on Norvasc®. As

a respond to isometric load after Norvasc® intake, there was decline of DBP increase, and after GA, contrary, increase of SBP and DBP raise. This was related to the increase of the double rate by 30,2% ( $p < 0,05$ ) on Norvasc® and absence of such dynamics on GA. Therapy by the both led to decrease of total cholesterol and low density cholesterol. There was positive trend on platelet ADP-aggregation decline in Norvasc®, and increase in GA. There were less side effects in Norvasc®.

**Conclusion.** In AH patients with obesity the generic amlodipine showed comparable results in dynamics of BP and HR, measured in sitting and standing position, and by ABPM data. However, original amlodipine had higher efficacy with conditions for more economic heart working circumstances, by generic amlodipine did not reduce the hypertensive reaction in isometric muscular tension and increased aggregation potential of platelets.

**Key words:** arterial hypertension, obesity, isometric load, arterial pressure, amlodipine.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2016; 15(5): 17–27  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-5-17-27>

АГ — артериальная гипертония, АГП — антигипертензивные препараты, АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, АДФ — аденозиндифосфат, ГА — генерический амлодипин, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДП — двойное произведение, ИМТ — индекс массы тела, КЖ — качество жизни, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ОТ — окружность талии, САД — систолическое артериальное давление, САС — симпатoadренальная система, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, СНС — симпатическая нервная система, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, Тр — тромбоциты, ХС — холестерин, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Артериальная гипертония (АГ) — распространенное, социально значимое заболевание. АГ рассматривают в качестве важного модифицируемого фактора риска основных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), воздействие на который позволяет снижать сердечно-сосудистую и общую смертность [1, 2]. Согласно европейским рекомендациям в настоящее время для лечения АГ применяются 5 основных классов антигипертензивных препаратов (АГП) в качестве моно- или комбинированной терапии [3].

Антагонисты кальция (АК) — часто назначаемый класс препаратов при АГ. Амлодипин — представитель дигидропиридиновых АК III поколения. Механизм его действия связан с блокадой медленных кальциевых каналов (каналы L-типа), что ведет к ингибированию транспорта ионов кальция ( $\text{Ca}^{2+}$ ) внутрь клетки [4]. Антигипертензивный эффект препарата обусловлен прямым расслабляющим влиянием на гладкомышечные клетки сосудов и снижением общего периферического сопротивления сосудов. Длительность действия амлодипина составляет 24–36 ч. Благодаря постепенно нарастающему и пролонгированному эффекту, амлодипин обеспечивает плавное снижение артериального давления (АД), не вызывает рефлекторную стимуляцию симпатической нервной системы (СНС) и уменьшает выраженность гипертрофии миокарда при АГ [4].

В настоящее время амлодипин — один из самых популярных в мире и наиболее изученных с позиции доказательной медицины АГП. Популярность амлодипина у врачей и пациентов обусловлена его

высокой клинической эффективностью, удобством применения и хорошей переносимостью. Амлодипин обладает многофункциональным воздействием, включая его антигипертензивное, антиангинальное, сосудорасширяющее и антиатеросклеротическое действия.

Помимо проблемы выбора класса АГП перед врачом остро стоит проблема выбора между оригинальным и генерическим АГП. Генерические препараты широко применяются в медицинской практике. Количество генериков для некоторых препаратов исчисляется десятками. В настоящее время существует >30 генериков амлодипина.

АГ часто сочетается с ожирением. Эти два заболевания потенцируют друг друга в отношении неблагоприятного влияния на функцию и структуру сердца и сосудов, метаболические факторы и маркеры атеротромбогенеза. Важную роль в генезе АГ и ожирения принадлежит гиперсимпатикотонии [5]. Известно, что активация симпатико-адреналовой системы (САС) достигает максимальной степени в условиях физиологического стресса, включая острую физическую нагрузку. Поэтому актуальным является сравнительное исследование эффектов АГП на фоне провокационных тестов, способных моделировать гипертензивную реакцию, например, в условиях изометрической нагрузки. Установлено, что изометрические (статические) нагрузки провоцируют неадекватное повышение АД и наибольшее возрастание постнагрузки на сердце в условиях практически не меняющегося общего периферического сопротивления сосудов [6, 7]. При изометрическом мышечном напряжении

повышается концентрация катехоламинов в крови [8]. Следует учитывать факт, что нарастание массы тела, ухудшающее течение АГ, могут снижать активность и ограничивать назначение некоторых АГП.

Целью настоящего исследования было сравнительное изучение влияния двух препаратов амлодипина — оригинального (Норваск®, Pfizer (или ООО “Пфайзер”)) и генерического (Амлотоп®, STADA) (ГА) на уровни АД, в т.ч. в условиях изометрической нагрузки; метаболические параметры и некоторые факторы атеротромбогенеза у больных АГ с ожирением.

## Материал и методы

В исследование были включены 30 пациентов (11 мужчин и 19 женщин) с АГ (АД  $\geq 140/90$  и  $< 180/110$  мм рт.ст.) в возрасте 37–72 лет (средний возраст  $55,6 \pm 7,4$  лет). У всех пациентов диагностировано ожирение абдоминального типа с окружностью талии (ОТ)  $> 94$  см для мужчин и  $> 80$  см для женщин. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. В исследование не включены больные со злокачественной и вторичной АГ, нестабильной стенокардией, перенесшие инсульт или инфаркт миокарда в предыдущие 6 мес., сердечной недостаточностью, гемодинамически значимыми пороками сердца, тяжелыми сопутствующими заболеваниями.

Длительность АГ колебалась от 1 года до 30 лет и составила в среднем  $9,6 \pm 6,8$  лет. Наследственность по ССЗ имели 7 (23,3%) пациентов и 9 (30%) — курили. До включения в исследование разную антигипертензивную терапию (АГТ) в виде моно- или комбинированной АГТ получали 27 (90%) пациентов. У всех пациентов на момент отбора в исследование АД превышало “целевой” уровень, что указывало на недостаточный эффект АГТ. Оставшиеся 3 (10%) пациента регулярного лечения не получали.

Исследование проводилось двойным слепым, рандомизированным, перекрестным методом. В соответствии с протоколом исследования, каждый пациент должен был пройти два курса лечения амлодипином: препаратами Норваск® и ГА. Последовательность назначения курсов определяли путем рандомизации. Каждому курсу лечения предшествовал контрольный период “отмывания” продолжительностью 2 нед., в течение которого пациенты постоянно не принимали никаких АГП. Лечение каждым препаратом продолжалось 6 нед. Препараты назначались 1 раз в сут. (утром), начальная доза амлодипина — 5 мг/сут. Измерение АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) проводилось в конце каждого контрольного периода, а также через 2 и 6 нед. терапии. При недостаточном антигипертензивном эффекте 5 мг амлодипина (АД  $\geq 140/90$  мм рт.ст.) доза увеличивалась до 10 мг/сут. После завершения курса лечения с первым препаратом и последующего 2-недельного периода “отмывания” назначали аналогичный курс терапии уже с другим изучаемым препаратом. Учет и регистрация нежелательных явлений осуществлялись во время каждого визита. Схема исследования представлена на рисунке 1.

В I (n=15) группу вошли больные, исходно получавшие препарат Норваск® с последующим переходом на ГА, во II (n=15) группу — больные, начавшие лечение с приема препарата ГА и перешедшие на прием препарата Норваск®.

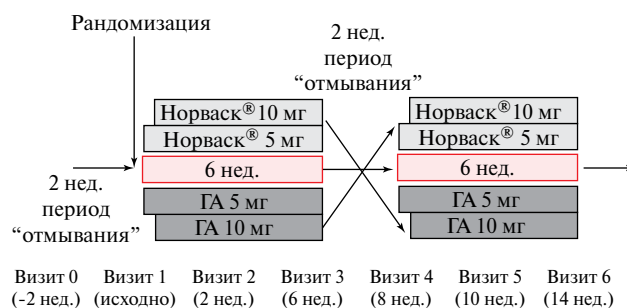


Рис. 1 Дизайн исследования.

**Методы обследования включали:** определение роста (в м), веса (в кг), ОТ (в см), индекса массы тела (ИМТ) (в кг/м<sup>2</sup>) и ЧСС (уд./мин). АД измеряли после 10 мин отдыха, по методу Короткова Н. С., в сидячем положении больного, трижды с интервалом 2 мин и однократно через 2 мин в положении стоя. Во время первого визита больного в клинику АД измеряли на обеих руках с последующим выбором руки с более высоким значением АД для дальнейшего контроля АД. Дополнительные измерения АД по этой схеме выполняли также в положении больного стоя. Для суточного (24-часовое) мониторинга АД (СМАД) использовали аппарат CardioTens (Meditech, Венгрия). АД и ЧСС измеряли в “дневной” период (7:00–23:00) с интервалами в 15 мин и в “ночной” период (23:00–7:00) с интервалами в 30 мин.

Все пациенты выполняли *ручную изометрическую пробу*, используя динамометр, для определения максимальной силы в “доминантной” руке. Далее пациент в течение 3 мин сжимал динамометр с силой, составляющей 30% от максимальной. АД и ЧСС регистрировались непосредственно перед пробой и в конце 3 мин непрерывного сжатия динамометра — значение на пике нагрузки; прирост этих параметров ( $\Delta$ ) составлял разницу между значениями на пике нагрузки и перед нагрузкой. Рассчитывался параметр “двойного произведения” (ДП) по формуле систолическое АД (САД) • ЧСС/100.

Качество жизни (КЖ) оценивалось по анкете Аронова Д. М. и Зайцева В. П. (2002). Оценку психологического статуса больных проводили по HADS (Госпитальной шкале депрессии и тревоги).

Забор крови для определения биохимических параметров осуществляли из локтевой вены в утренние часы после 12-часового голодания и воздержания от курения исходно (визит 1) и через 6 нед. терапии амлодипином (визит 3). Сыворотка крови получалась методом центрифугирования в течение 20 мин при 2500 об./мин и температуре 4° С. Концентрация липидов (в ммоль/л) в крови: общего холестерина (ХС) и триглицеридов (ТГ) определялась на автоанализаторе, концентрация ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП) — тем же методом после осаждения из сыворотки апо-В-содержащих липопротеидов низкой плотности (ЛНП) и липопротеидов очень низкой плотности фосфовольфрамом натрия с 0,5 М хлорида магния. Уровень ХС ЛНП вычисляли по формуле Friedwald WT, et al, 1972.

Содержание глюкозы в сыворотке крови (в мг/дл) определяли глюкозооксидазным методом на автоанализаторе, а концентрация иммунореактивного инсулина (в мКЕ/мл) — радиоиммунологическим методом.

Таблица 1

Исходная характеристика больных АГ и ожирением на визите включения в исследование

| Показатели, М±SD               | I группа Норваск®, n=15 | II группа ГА, n=15 | p  |
|--------------------------------|-------------------------|--------------------|----|
| Возраст, лет                   | 55,6±7,4                | 55,3±6,7           | нд |
| Пол (Ж/М), n (%)               | 9/6 (60/40)             | 10/5 (66,7/33,3)   | нд |
| Давность АГ, годы              | 12,6±5,9                | 8,0±6,4            | нд |
| АГ степень 1/2, n (%)          | 10/5 (66,7/33,3)        | 10/5 (66,7/33,3)   | нд |
| Наследственность по ССЗ, n (%) | 3 (10)                  | 4 (26,7)           | нд |
| Курение, n (%)                 | 4 (26,7)                | 5 (33,3)           | нд |
| Вес, кг                        | 91,7±9,5                | 82,5±9,6           | нд |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>         | 32,5±3,3                | 32,4±2,1           | нд |
| ОТ, см                         | 99,5±5,1                | 97,0±6,9           | нд |
| ЧСС, уд./мин                   | 73,9±7,9                | 73,6±9,4           | нд |
| САД, мм рт.ст.                 | 158,3±9,9               | 154,7±5,6          | нд |
| ДАД, мм рт.ст.                 | 96,1±6,3                | 93,2±4,7           | нд |

Примечание: нд — достоверных различий нет.

Для получения цитратной плазмы венозная кровь быстро смешивалась с цитратом натрия (0,11 М) в соотношении 9:1 и центрифугировалась в течение 15 мин при 1000 об./мин для получения плазмы “богатой” тромбоцитами (Тр) и затем в течение 15 мин при 3000 об./мин для получения плазмы “бедной” Тр, которая использовалась для разведения плазмы “богатой” Тр и калибровки прибора. Агрегация Тр регистрировалась графически на автоматическом двухканальном лазерном анализаторе агрегации Тр. Для исследования спонтанной агрегации Тр анализировалась агрегационная кривая, записанная в течение 5 мин без индукторов. В качестве индуктора агрегации Тр использовался раствор аденозиндифосфата (АДФ) в концентрациях 0,5 мкМ и 2,0 мкМ, а также адреналин в концентрациях 0,5, 2,5 и 5,0 мкМ. Оценивалась максимальная агрегация Тр (в %).

Переносимость лечения оценивали по выраженности симптомов: боли в грудной клетке, сердцебиение, перебои в работе сердца, тошнота, рвота, запоры, панкреатит, головокружение, парестезии, сонливость, бессонница, заложенность носа, насморк, сухой кашель, бронхоспазм, фарингит, зуд, крапивница, покраснение кожных покровов, неприятный привкус во рту, ощущение жжения во рту, глоссит, нарушение зрения, боли в суставах, по баллам: 0 баллов — отсутствие симптомов, 1 балл — легкая степень выраженности симптомов, 2 балла — умеренная степень выраженности симптомов и 3 балла — сильная степень выраженности симптомов.

При статистической обработке данных использовали компьютерную программу SAS (версия 6.12). Применялись стандартные методы описательной статистики (вычисление средних, стандартных отклонений, и ранговых статистик и др.) и известные критерии значимости ( $\chi^2$ , t-критерий Стьюдента, F-критерий Фишера). Непрерывные величины представлены в виде среднего показателя и стандартного отклонения (М±SD). Различия, при которых  $p < 0,05$ , рассматривали как статистически значимые.

## Результаты

### Исходная характеристика больных в исследовании

Пациенты, начавшие лечение с препарата Норваск®, не отличались от тех, которые исходно

рандомизировались в группу лечения препаратом ГА. Представленные в таблице 1 данные демонстрируют отсутствие достоверных различий между обеими группами, что свидетельствует об однородности отобранных пациентов и корректной рандомизации.

### Динамика параметров ожирения, ЧСС и “офисного” АД на терапии

Учитывая перекрестный характер исследования, анализ его результатов был выполнен у 30 пациентов, каждый из которых последовательно принимал два изучаемых препарата амлодипина.

За время 6-недельного наблюдения за пациентами не было отмечено динамики параметров, характеризующих ожирение. Перед началом приема препарата Норваск® у пациентов ИМТ составлял  $31,5 \pm 2,9$  кг/м<sup>2</sup> и к концу лечения  $31,5 \pm 3,1$  кг/м<sup>2</sup> ( $p > 0,05$ ), а в группе препарата ГА —  $31,3 \pm 2,9$  кг/м<sup>2</sup> и  $31,4 \pm 2,9$  кг/м<sup>2</sup> ( $p > 0,05$ ), соответственно. Величина ОТ, показатель абдоминального ожирения, также оставалась стабильной во время терапии обоими препаратами амлодипина, без достоверных различий между группами.

Следует отметить, что на 2 визите 12 (40%) пациентам доза препарата Норваск® была увеличена до 10 мг/сут., его средняя доза в исследовании составила  $7,1 \pm 2,1$  мг/сут. Препарат ГА в дозе 10 мг/сут. получали 13 (43,3%) пациентов и средняя доза этого препарата была  $7,2 \pm 2,2$  мг/сут.

ЧСС и уровни “офисного” АД измерялись в положениях больного сидя и стоя (таблица 2). Если ЧСС, оцениваемая в положении больного сидя, через 2 нед. терапии обоими препаратами не изменялась, то к 6 нед. лечения она достоверно уменьшалась от исходного значения на  $4,2 \pm 6,4$  уд./мин ( $-5,6\%$ ,  $p = 0,002$ ) на препарате Норваск® и на  $3,3 \pm 4,4$  уд./мин ( $-4,5\%$ ,  $p = 0,004$ ) на ГА. ЧСС в положении больного стоя также к 6 нед. терапии

Таблица 2

Влияние препаратов амлодипина на ЧСС и уровни “офисного” АД у больных АГ с ожирением в положении сидя и стоя

| Показатели, М±SD | Положение больного | Визит 1 (0 нед.) | Визит 2 (2 нед.) | Визит 3 (6 нед.) | Достоверность (p), визит 1 — визит 3 |
|------------------|--------------------|------------------|------------------|------------------|--------------------------------------|
| ЧСС, уд./мин     |                    |                  |                  |                  |                                      |
| Норваск®         | сидя               | 74,6±8,9         | 72,4±6,2         | 70,4±6,4         | 0,002                                |
|                  | стоя               | 79,5±9,5         | 78,8±7,5         | 76,9±8,5         | 0,03                                 |
| ГА               | сидя               | 73,1±8,8         | 70,8±7,0         | 70,0±7,1         | 0,004                                |
|                  | стоя               | 78,9±10,5        | 77,5±8,8         | 75,9±8,3         | 0,004                                |
| САД, мм рт.ст.   |                    |                  |                  |                  |                                      |
| Норваск®         | сидя               | 153,3±9,3        | 138,4±0,53**     | 131,6±8,7        | <0,001                               |
|                  | стоя               | 155,3±8,9        | 141,3±9,3**      | 135,4±8,8        | <0,001                               |
| ГА               | сидя               | 151,9±5,8        | 137,5±10,4**     | 133,1±7,7        | <0,001                               |
|                  | стоя               | 154,1±6,7        | 141,0±10,6**     | 136,6±8,2        | <0,001                               |
| ДАД, мм рт.ст.   |                    |                  |                  |                  |                                      |
| Норваск®         | сидя               | 94,6±5,7         | 86,2±6,9**       | 82,3±6,9         | <0,001                               |
|                  | стоя               | 96,1±6,1         | 87,4±5,9**       | 84,6±6,2         | <0,001                               |
| ГА               | сидя               | 94,1±5,1         | 86,9±6,7**       | 82,7±5,6         | <0,001                               |
|                  | стоя               | 95,4±6,5         | 89,8±13,9*       | 87,3±12,8        | 0,02                                 |

Примечание: \* —  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,001$  — сравнение показателей между 1 и 2 визитами.

достоверно снижалась от исходного значения на  $2,6 \pm 5,9$  уд./мин ( $-3,3\%$ ,  $p = 0,03$ ) на препарате Норваск® и на  $3,0 \pm 5,8$  уд./мин ( $-3,8\%$ ,  $p = 0,004$ ) на ГА. Достоверные различия в динамике ЧСС в положениях больного сидя и стоя между изучаемыми препаратами отсутствовали.

Снижение АД наблюдалось уже через 2 нед. терапии: в сидячем положении больного на препарате Норваск® САД на  $14,9 \pm 5,2$  мм рт.ст. ( $-9,7\%$ ,  $p < 0,001$ ) и диастолическое АД (ДАД) на  $8,4 \pm 5,9$  мм рт.ст. ( $-8,9\%$ ,  $p < 0,001$ ), а на препарате ГА САД на  $14,4 \pm 7,5$  мм рт.ст. ( $-9,5\%$ ,  $p < 0,001$ ) и ДАД на  $7,1 \pm 6,4$  мм рт.ст. ( $-7,5\%$ ,  $p < 0,001$ ) без достоверных различий между группами (таблица 2). Схожую положительную динамику на обоих препаратах через 2 нед. отмечали при измерении АД в положении больного стоя: на препарате Норваск® САД снижалось на  $13,9 \pm 5,4$  мм рт.ст. ( $-9,0\%$ ,  $p < 0,001$ ) и ДАД на  $8,7 \pm 5,6$  мм рт.ст. ( $-9,1\%$ ,  $p < 0,001$ ), на ГА САД на  $13,1 \pm 7,9$  ( $-8,5\%$ ,  $p < 0,001$ ) и ДАД на  $5,6 \pm 12,9$  мм рт.ст. ( $-5,9\%$ ,  $p = 0,014$ ) (таблица 2).

К 6 нед. лечения снижение АД от исходного значения в сидячем положении больного было более выраженным: на препарате Норваск® САД на  $21,7 \pm 8,2$  мм рт.ст. ( $-14,2\%$ ,  $p < 0,001$ ) и ДАД на  $12,3 \pm 4,6$  мм рт.ст. ( $-13,0\%$ ,  $p < 0,001$ ), а на ГА САД на  $18,8 \pm 5,8$  мм рт.ст. ( $-12,4\%$ ,  $p < 0,001$ ) и ДАД на  $11,3 \pm 5,6$  мм рт.ст. ( $-12\%$ ,  $p < 0,001$ ). При измерении АД в положении больного стоя было обнаружено на препарате Норваск® снижение САД на  $19,8 \pm 6,9$  мм рт.ст. ( $-12,7\%$ ,  $p < 0,001$ ) и ДАД на  $11,5 \pm 5,5$  мм рт.ст. ( $-11,5\%$ ,  $p < 0,001$ ), на ГА САД на  $17,5 \pm 6,1$  мм рт.ст. ( $-11,4\%$ ,  $p < 0,001$ ) и ДАД

на  $8,1 \pm 13,9$  мм рт.ст. ( $-8,5\%$ ,  $p = 0,02$ ). Достоверных различий в снижении АД, измеряемого в любом положении больного, между двумя препаратами амлодипина выявлено не было.

В целом целевой уровень АД ( $< 140/90$  мм рт.ст.) через 6 нед. терапии достигли 26 (86,7%) пациентов на препарате Норваск® и 25 (83,3%) пациентов на ГА. У остальных 4 пациентов через 6 нед. приема Норваск® уровни АД находились в пределах АГ 1 степени (141-145/90-96 мм рт.ст.), хотя на момент включения они имели 2 степень повышения АД. В группе ГА оставшиеся 5 пациентов перешли из АГ 2 степени в 1 степень с уровнем АД в пределах 142-152/92-94 мм рт.ст.

#### Динамика показателей СМАД

Назначение препаратов Норваск® и ГА больным АГ с ожирением привело к позитивным изменениям в суточном профиле АД (таблица 3). Достоверное снижение САД и ДАД (максимальных и средних) отмечены как в период бодрствования больного днем, так и ночью. При этом между препаратами амлодипина разницы в антигипертензивном эффекте не обнаружено.

#### Динамика ЧСС и АД при изометрической нагрузке

У больных АГ с ожирением в сравнении изучалась способность двух препаратов амлодипина контролировать ЧСС и АД в условиях ручной изометрической нагрузки (таблица 4). Через 6 нед. приема Норваск® средняя ЧСС, измеряемая перед и на пике изометрической нагрузки, достоверно уменьшалась на  $3,3 \pm 6,5$  уд./мин ( $-4,4\%$ ,  $p = 0,009$ ) и на  $4,2 \pm 6,6$  уд./мин ( $-4,6\%$ ,  $p = 0,002$ ), соответственно. При этом какой-либо разницы в реакции

Таблица 3

Динамика показателей СМАД на фоне терапии амлодипином у больных АГ с ожирением

| Показатель, М±SD              |       |     | Норваск®            |                     |                           | ГА                  |                     |                           |
|-------------------------------|-------|-----|---------------------|---------------------|---------------------------|---------------------|---------------------|---------------------------|
|                               |       |     | Визит 1<br>(0 нед.) | Визит 3<br>(6 нед.) | Δ, %                      | Визит 1<br>(0 нед.) | Визит 3<br>(6 нед.) | Δ, %                      |
| АД максимальное,<br>мм рт.ст. | сутки | САД | 171,5±18,3          | 160,9±18,3          | -10,6±14,6 <sup>***</sup> | 173,6±17,8          | 161,7±17,9          | -11,9±14,5 <sup>***</sup> |
|                               |       | ДАД | 110,5±11,1          | 103,3±11,0          | -7,2±10,1 <sup>***</sup>  | 110,6±12,3          | 102,2±7,5           | -7,3±11,5 <sup>***</sup>  |
|                               | день  | САД | 169,4±17,8          | 158,3±15,1          | -11,1±13,4 <sup>***</sup> | 170,3±14,4          | 158,3±17,4          | -11,9±17,2 <sup>***</sup> |
|                               |       | ДАД | 104,4±11,4          | 102,1±10,4          | -7,3±10,5 <sup>***</sup>  | 108,6±12,6          | 100,9±7,6           | -7,7±13,1 <sup>##</sup>   |
|                               | ночь  | САД | 161,2±18,5          | 154,2±18,1          | -7,0±14,3 <sup>*</sup>    | 164,5±16,6          | 154,4±15,6          | -10,1±16,0 <sup>***</sup> |
|                               |       | ДАД | 104,0±13,5          | 97,8±11,4           | -6,2±9,9 <sup>##</sup>    | 103,1±11,0          | 96,0±9,4            | -7,1±7,9 <sup>***</sup>   |
| АД среднее,<br>мм рт.ст.      | сутки | САД | 136,6±14,9          | 129,8±10,8          | -6,8±10,5 <sup>##</sup>   | 137,6±10,5          | 128,6±10,8          | -9,1±7,8 <sup>***</sup>   |
|                               |       | ДАД | 84,3±11,7           | 79,5±8,4            | -4,8±7,3 <sup>##</sup>    | 84,1±8,3            | 78,6±7,2            | -5,5±5,7 <sup>***</sup>   |
|                               | день  | САД | 139,2±14,5          | 133,2±11,1          | -7,1±10,3 <sup>***</sup>  | 139,9±10,8          | 130,6±11,4          | -9,4±8,2 <sup>***</sup>   |
|                               |       | ДАД | 87,6±11,3           | 82,5±8,9            | -5,1±7,3 <sup>##</sup>    | 86,9±8,5            | 81,2±7,4            | -5,7±6,5 <sup>***</sup>   |
|                               | ночь  | САД | 132,2±16,2          | 126,8±11,5          | -6,4±12,0 <sup>##</sup>   | 134,8±11,0          | 126,1±11,4          | -8,7±9,5 <sup>***</sup>   |
|                               |       | ДАД | 80,1±12,7           | 75,6±8,7            | -4,6±7,6 <sup>##</sup>    | 80,9±8,7            | 75,5±7,9            | -5,5±6,6 <sup>***</sup>   |

Примечание: \* — p&lt;0,05, \*\* — p&lt;0,01, \*\*\* — p&lt;0,001 — сравнение показателей между 1 и 3 визитами внутри каждой группы.

Таблица 4

Влияние препаратов амлодипина на динамику ЧСС и уровни “офисного” АД при изометрической нагрузке у больных АГ с ожирением

| Показатели,<br>М±SD | Точка измерения по отношению<br>к нагрузке | Норваск®            |                          | ГА                  |                          |
|---------------------|--------------------------------------------|---------------------|--------------------------|---------------------|--------------------------|
|                     |                                            | Визит 1<br>(0 нед.) | Визит 3<br>(6 нед.)      | Визит 1<br>(0 нед.) | Визит 3<br>(6 нед.)      |
| ЧСС, уд./мин        | перед нагрузкой                            | 75,3±8,2            | 71,9±7,6 <sup>**</sup>   | 72,9±8,5            | 70,1±7,3 <sup>**</sup>   |
|                     | на пике нагрузки                           | 90,7±8,5            | 86,5±8,4 <sup>**</sup>   | 88,9±11,8           | 85,4±8,8 <sup>***</sup>  |
| САД,<br>мм рт.ст.   | перед нагрузкой                            | 151,0±8,4           | 131,7±8,2 <sup>***</sup> | 149,3±5,2           | 135,2±7,2 <sup>***</sup> |
|                     | на пике нагрузки                           | 169,7±11,9          | 149,5±8,7 <sup>***</sup> | 169,2±9,5           | 154,5±8,8 <sup>***</sup> |
| ДАД,<br>мм рт.ст.   | перед нагрузкой                            | 94,6±5,2            | 81,7±6,4 <sup>***</sup>  | 93,8±4,9            | 81,9±5,4 <sup>***</sup>  |
|                     | на пике нагрузки                           | 101,6±6,4           | 91,3±6,5 <sup>***</sup>  | 100,0±5,7           | 90,8±11,9 <sup>***</sup> |
| ДП, усл. ед.        | перед нагрузкой                            | 113,7±10,3          | 94,7±6,7                 | 108,9±4,8           | 94,8±6,4                 |
|                     | на пике нагрузки                           | 153,9±15,1          | 107,5±8,5 <sup>*</sup>   | 148,6±13,1          | 130,2±11,5 <sup>*</sup>  |

Примечание: \* — p&lt;0,05, \*\* — p&lt;0,01, \*\*\* — p&lt;0,001 — сравнение показателей между 1 и 3 визитами.

ЧСС на изометрическую нагрузку до и после приема Норваска® не отмечено (рисунок 2). После приема ГА также наблюдалось уменьшение средней ЧСС перед нагрузкой на 2,8±4,5 уд./мин (-3,8%, p<0,01) и на пике нагрузки на 3,9±5,9 уд./мин (-4,4%, p=0,0004) без изменения самой величины прироста ЧСС в ответ на изометрическую нагрузку.

Прием Норваска® в течение 6 нед. привел к достоверному снижению, по отношению к значению на 1 визите, среднего преднагрузочного уровня САД на 19,3±7,4 мм рт.ст. (-12,8%, p<0,001) и пикового уровня САД на 20,2±11,6 мм рт.ст. (-11,9%, p<0,001) (таблица 4). Такой же позитивный вектор обнаружен в отношении динамики средних уровней ДАД: после терапии снижение преднагрузочного ДАД составило 12,9±3,9 мм рт.ст. (-13,6%, p<0,001) и пикового ДАД 10,2±5,2 мм рт.ст. (-10,0%, p<0,001). Анализ динамики прироста уровня САД в ответ на изометрическую нагрузку до и через 6 нед. при-

ема Норваска® показал отсутствие различий (рисунок 2). Одновременно было обнаружено достоверное снижение величины прироста ДАД в ответ на нагрузку: если на 1 визите прирост ДАД составил 9,7±4,1 мм рт.ст., то на 3 визите — 7,0±2,9 мм рт.ст. (p=0,012 между визитами).

На фоне приема ГА наблюдалось достоверное снижение по отношению к значению на 1 визите средних преднагрузочных уровней САД на 16,8±5,0 мм рт.ст. (-11,3%, p<0,001) и ДАД на 11,8±4,9 мм рт.ст. (-12,6%, p<0,001), а также пиковых нагрузочных уровней САД на 14,7±9,7 мм рт.ст. (-8,8%, p<0,001) и ДАД на 9,2±11,6 мм рт.ст. (-10,1%, p<0,001) (таблица 4). Одновременно при анализе динамики уровней АД в ответ на изометрическую нагрузку после 6 нед. приема ГА был получен достоверно больший прирост САД — на 20,0±6,4 мм рт.ст. vs 17,9±6,4 мм рт.ст. на 1 визите (p<0,05) и ДАД — 8,9±11,2 мм рт.ст. vs 6,2±3,8 мм рт.ст. (p<0,05) (рисунок 2).

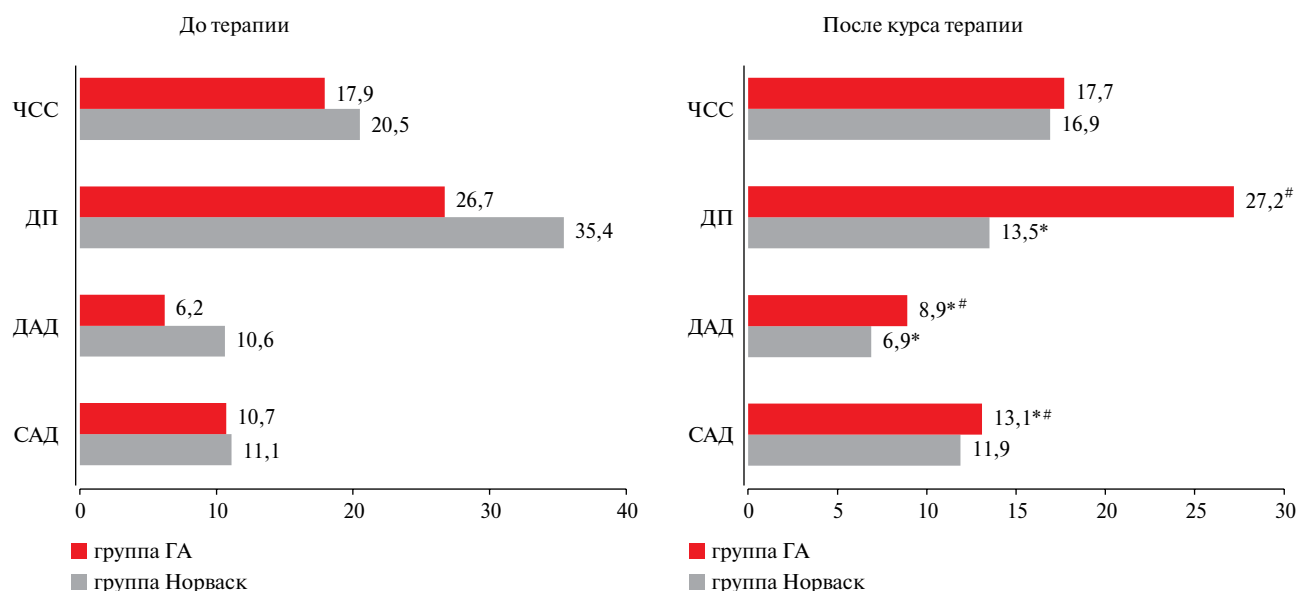


Рис. 2 Изменение ( $\Delta$ , %) прироста ЧСС, АД и ДП в ответ на изометрическую нагрузку до начала и после 6 нед. терапии препаратами амлодипина.

Примечание: \* —  $p < 0,05$  — сравнение показателей до и после терапии внутри каждой группы, # —  $p < 0,05$  — сравнение показателей между группами.

Благоприятное снижение средних нагрузочных величин САД и ЧСС после 6 нед. лечения привело к уменьшению средней пиковой величины ДП в большей степени на препарате Норваск® — на 30,2% ( $p < 0,05$ ), чем на ГА — на 12,4% ( $p < 0,05$ ); разница между группами  $p < 0,05$  (таблица 4). При этом благоприятное снижение прироста величины ДП в ответ на изометрическую нагрузку наблюдалось только на препарате Норваск® — до лечения 35,4% и после терапии достоверно меньше — 13,5% ( $p < 0,05$ ), но не на препарате ГА (рисунок 2).

После курса терапии препаратом Норваск® в ответ на изометрическую нагрузку наблюдалось достоверное уменьшение прироста ДАД и ДП, в то время как на ГА имел место достоверно больший прирост САД и ДАД при отсутствии изменения величины прироста ДП.

#### Динамика биохимических показателей

В исследовании изучалось влияние 6-недельной терапии препаратами амлодипина на показатели липидного спектра крови (таблица 5). У больных АГ с ожирением отмечалось небольшое, но достоверное снижение уровня общего ХС сыворотки крови на фоне приема Норваска® на 9,5% ( $p = 0,03$ ) и препарата ГА на 7,8% ( $p = 0,03$ ) за счет уменьшения концентрации ХС ЛНП на 13,6% ( $p = 0,03$ ) и на 9,1% ( $p = 0,04$ ), соответственно. Эффект влияния Норваска® и ГА на уровни ТГ и ХС ЛВП оставался нейтральным. В то же время показатель атерогенности сыворотки крови — величина отношения ХС ЛНП/ХС ЛВП достоверно уменьшилась на 14,7% ( $p = 0,04$ ) через 6 нед. приема Норваска® и не изменялась на препарате ГА.

Концентрация глюкозы и инсулина в сыворотке крови при приеме Норваска® и ГА не изменялись у больных АГ с ожирением (таблица 5).

Оценивали и сравнивали влияние препаратов амлодипина на агрегацию Тр спонтанную, индуцированную АДФ и адреналином в разных концентрациях. Спонтанная агрегация Тр у пациентов из группы Норваск® составляла на 1 визите  $1,2 \pm 0,2\%$  и на 3 визите  $1,2 \pm 0,2\%$  ( $p > 0,05$  между визитами), а у пациентов из группы ГА  $1,2 \pm 0,3\%$  и  $1,3 \pm 0,3\%$ , соответственно ( $p > 0,05$  между визитами). При приеме Норваска® отмечалась позитивная направленность в снижении агрегационной активности Тр под воздействием индуктора АДФ в концентрациях 0,5 мкМ — на 1 визите  $3,0 \pm 0,7\%$  и на 3 визите  $1,9 \pm 0,6\%$  ( $p = 0,05$ ) и 2,0 мкМ —  $32,5 \pm 22,1\%$  и  $23,9 \pm 13,8\%$  ( $p = 0,06$ ), соответственно. При приеме ГА, напротив, обнаружено нежелательное усиление агрегации Тр: при АДФ 0,5 мкМ на 1 визите  $1,8 \pm 0,7\%$  и на 3 визите  $2,2 \pm 0,7\%$  ( $p = 0,05$ ), а при АДФ 2,0 мкМ —  $26,0 \pm 17,5\%$  и  $36,4 \pm 18,1\%$ , соответственно ( $p = 0,047$ , т.е. произошло повышение на 40%). Это привело к тому, что величина агрегации Тр при использовании индуктора АДФ 2,0 мкМ на ГА достоверно превышала на 34,3% ( $p = 0,03$ ) таковую на препарате Норваск®.

Следует отметить, отсутствие отрицательного влияния курса терапии препаратом Норваск® на динамику агрегационной кривой Тр, стимулируемых раствором адреналина в разных концентрациях: 0,5 мкМ на 1 визите —  $1,4 \pm 0,4\%$  и на 3 визите —  $1,6 \pm 0,9\%$  ( $p > 0,05$ ), 2,5 мкМ —  $18,9 \pm 23,5\%$  и  $17,4 \pm 18,4\%$  ( $p > 0,05$ ), соответственно, и 5 мкМ

Таблица 5

Динамика показателей липидного спектра крови и углеводного обмена после терапии препаратами амлодипина у больных АГ с ожирением

| Параметры, М±SD   | Норваск®            |                     |      | ГА                  |                     |      |
|-------------------|---------------------|---------------------|------|---------------------|---------------------|------|
|                   | Визит 1<br>(0 нед.) | Визит 3<br>(6 нед.) | p    | Визит 1<br>(0 нед.) | Визит 3<br>(6 нед.) | p    |
| Общий ХС, ммоль/л | 6,3±0,7             | 5,7±0,9             | 0,03 | 6,4±1,2             | 5,9±1,2             | 0,03 |
| ТГ, ммоль/л       | 1,5±0,8             | 1,6±0,7             | нд   | 1,6±0,7             | 1,4±0,6             | нд   |
| ХС ЛНП, ммоль/л   | 4,4±0,9             | 3,8±0,9             | 0,03 | 4,4±1,1             | 4,0±0,3             | 0,04 |
| ХС ЛВП, ммоль/л   | 1,3±0,2             | 1,3±0,2             | нд   | 1,3±0,2             | 1,2±0,2             | нд   |
| Глюкоза, мг/дл    | 98,3±24,2           | 100,4±17,7          | нд   | 99,1±13,8           | 101,3±7,3           | нд   |
| Инсулин, мкЕ/мл   | 14,2±7,6            | 14,7±6,5            | нд   | 13,8±6,0            | 12,1±4,7            | нд   |

Примечание: нд — достоверных различий нет.

–35,6±27,4% и 26,5±21,9% ( $p>0,05$ ), соответственно. Напротив, на фоне приема ГА произошло усиление агрегации Тр под воздействием адреналина 5 мкМ с 25,8±24,0% на 1 визите до 39,7±22,3% на 3 визите ( $p=0,047$ ). В итоге агрегация Тр, индуцированная адреналином в концентрации 5 мкМ, после приема ГА была выше на 33,5%, чем на препарате Норваск® ( $p=0,045$ ).

#### Динамика показателей КЖ

У больных показатели КЖ оценивались методом анкетного опроса. Каждый полученный ответ соответствовал определенному количеству баллов, которые суммировались и сравнивались между 1 и 3 визитами. До лечения больные хуже оценивали свое КЖ в группе Норваск® в –4,8±3,4 балла и в группе ГА в –5,1±2,5 балла, но через 6 нед. приема обоих препаратов амлодипина произошли благоприятные изменения. Наблюдалось увеличение количества баллов на препарате Норваск® на 21,9% ( $p<0,05$ ) и на ГА на 32,9% ( $p<0,05$ ), что указывало на улучшение показателей КЖ у больных АГ, страдающих ожирением.

Для оценки тревожно-депрессивной симптоматики в динамике на фоне приема амлодипина у больных АГ с ожирением использовалась субъективная шкала HADS. Средний балл по уровню тревоги и депрессии исходно и после терапии обоими препаратами амлодипина не выходил за границы нормы.

#### Переносимость терапии

Были зафиксированы 26 побочных явлений: 10 на препарате Норваск® и 16 на препарате ГА ( $p<0,05$  между группами). При этом выраженность симптомов к концу терапии варьировала в пределах от 1 до 2 баллов. Средний балл переносимости препаратов (градация от 0 до 3) составлял на препарате Норваск® 0,38±0,5 и на ГА — 0,40±0,5. Все пациенты в исследовании принимали два препарата амлодипина в назначенной им дозе (5–10 мг) регулярно и изменений терапии не требовалось. Препарат был отменен только у одного пациента, практически в конце исследо-

вания, принимавшего ГА по причине развившегося нежелательного явления сильной степени выраженности.

#### Обсуждение

Известно, что не для каждого зарегистрированного воспроизведенного препарата имеются данные о сопоставимости его клинического эффекта с эффектом оригинального препарата. Идентичность основного действующего лекарственного вещества еще не гарантирует равного терапевтического эффекта и профиля безопасности генерического и оригинального препаратов, поскольку существенное значение имеют качество составляющих — активного вещества, инертных примесей, наполнителей и др., и особенности технологического процесса. Выполненное исследование посвящено данной теме.

Установленная в работе антигипертензивная активность эталонного препарата амлодипина — Норваска® в дозах 5–10 мг полностью соответствуют литературным данным. Через 6 нед. терапии снижение в положении больного сидя среднего уровня САД составило 21,7±8,2 мм рт.ст. и ДАД — 12,3±4,6 мм рт.ст., в положении больного стоя — 19,8±6,9 мм рт.ст. и 11,5±5,5 мм рт.ст., соответственно. На препарате ГА уменьшение уровней САД/ДАД, измеряемых в положении больного сидя, достигало 18,8±5,8/11,3±5,6 мм рт.ст., а при их оценке в положении стоя 17,5±6,1/8,1±13,9 мм рт.ст. Такие результаты свидетельствуют об одинаковом влиянии двух препаратов амлодипина — Норваска® и ГА в течение 6 нед. их терапии на суррогатный маркер — уровни АД, измеряемые в положении больного сидя и стоя. Это распространяется и на изучаемые показатели СМАД. Такие эффекты были получены на сопоставимых средних дозах назначенных препаратов амлодипина Норваска® (7,1±2,1 мг/сут.) и ГА (7,2±2,2 мг/сут.).

Между препаратами амлодипина отсутствовали достоверные различия в динамике ЧСС, оцениваем-

мой в положениях больного сидя и стоя — ЧСС достоверно снижалась. При этом достоверное уменьшение ЧСС на терапии обоими препаратами амлодипина можно ожидать при более длительном лечении (в исследовании 6 нед.).

Особенностью представленной работы явилось изучение влияния двух препаратов амлодипина на динамику гемодинамических показателей в условиях ручной изометрической нагрузки. Доказано, что выполнение изометрических нагрузок провоцирует рост АД, особенно ДАД, и учащение ЧСС [6, 7]. После 6 нед. приема Норваска® и ГА отмечалось достоверное снижение средних уровней САД/ДАД на пике изометрического напряжения: на  $20,2 \pm 11,6 / 10,2 \pm 5,2$  мм рт.ст. ( $p < 0,001$ ) и на  $14,7 \pm 9,7 / 9,2 \pm 11,6$  мм рт.ст. ( $p < 0,001$ ), соответственно. При этом средний пиковый уровень САД снижался в большей степени — на 5,5 мм рт.ст. ( $p < 0,05$ ) при приеме Норваска® по сравнению с ГА.

Анализ динамики прироста уровней АД в ответ на изометрическую нагрузку до и после 6 нед. приема Норваска® показал отсутствие разницы по уровню САД — прирост на 11,1% и 11,9% ( $p > 0,05$ ), соответственно, и достоверное снижение — на 2,7 мм рт.ст., по величине ДАД — прирост на 10,6% и 6,9% ( $p = 0,012$ ), соответственно. В противоположность этому, после терапии ГА прирост САД и ДАД в ответ на изометрическую нагрузку был достоверно большим — на 2,1 мм рт.ст. ( $p < 0,05$ ) и на 2,7 мм рт.ст. ( $p < 0,05$ ), соответственно.

Два препарата амлодипина — эталонный Норваск® и ГА по-разному контролируют степень выраженности гипертензивной реакции, развившейся в ответ на изометрическую нагрузку, с которой человек сталкивается в своей повседневной жизни: удержание и поднятие тяжестей руками, сжатие, раздвижение с усилием дверей, работа лопатой и др. инструментом, открытие каких-либо емкостей, попытка сдвинуть с места тяжелый предмет, поддержание тела в различных позах, особенно в напряженных, например, держание за поручень в транспорте и т.д. Доказано, что из-за резкого роста внутримышечного давления при изометрическом сокращении частично или полностью может блокироваться кровоснабжение напряженных мышц, что создает условия для раннего развития молочнокислого ацидоза [9, 10]. Это означает, что энергообеспечение изометрической нагрузки, например, 30% от максимальной, у больных АГ с ожирением идет преимущественно по анаэробному пути с образованием кислородного долга. Поэтому в период выполнения такой нагрузки в значительной степени увеличивается потребность миокарда в кислороде. Показатель ДП, объединяя САД и ЧСС, наиболее четко отражает величину гемодинамической нагрузки на сердечно-сосудистую систему

у больных АГ. Терапия препаратом Норваск® вела к благоприятному снижению на 30,2% ( $p < 0,05$ ) величины ДП в период выполнения изометрической нагрузки, что указывает на возможность эталонного амлодипина снижать потребность миокарда в кислороде. По мнению отдельных авторов динамика величины ДП отражает также нейрогуморальный статус, выраженность эндотелиальной дисфункции и тромбообразования у больных АГ и поэтому является важным показателем эффективности сердечно-сосудистой терапии [11]. Напротив, прием препарата ГА не был сопряжен с такой благоприятной динамикой ДП в ответ на физическую нагрузку; величина этого параметра не изменялась.

Таким образом, препарат Норваск® в большей степени уменьшал гемодинамическую нагрузку на сердце в условиях изометрического напряжения как за счет снижения средних уровней АД и их прироста, так и за счет повышения экономичности работы сердца в условиях стресс-тестирования. Препарат ГА не обеспечил должного контроля гипертензивной реакции в ответ на ручную изометрическую нагрузку, с которой пациент АГ с ожирением сталкивается ежедневно в быту и на производстве.

Активации САС при АГ и ожирении увеличивает реактивность разных клеток, в частности Тр, на адренергические воздействия. В представленной работе не было зафиксировано отрицательного влияния лечения Норваском® на динамику агрегации Тр, индуцированной адреналином — стимулятором  $\alpha_2$ -адренорецепторов Тр, что расценивается как положительный факт. На терапии Норваском® отмечен позитивный вектор в снижении агрегационной активности Тр под воздействием индуктора АДФ. В литературе имеются указания на способность эталонного амлодипина — Норваска® замедлять процесс агрегации Тр [4, 12, 13]. Прием ГА сопровождался усилением в 1,5 раза агрегации Тр под воздействием адреналина 5 мкМ. Также после терапии ГА отмечено усиление на 40% ( $p = 0,047$ ) агрегации Тр в ответ на АДФ в концентрации 2,0 мкМ, что рассматривается как негативное влияние.

В представленном исследовании у больных АГ, ассоциированной с ожирением, оба препарата амлодипина продемонстрировали метаболическую нейтральность по отношению к уровням глюкозы и инсулина в сыворотке крови, взятой натощак, что согласуется с другими работами. Подтверждено также позитивное влияние 6-недельной терапии обоими препаратами амлодипина на некоторые липидные факторы атерогенеза: отмечалось снижение уровня общего ХС и ХС ЛНП сыворотки крови. В то же время показатель атерогенности сыворотки крови — величина отношения ХС ЛНП/ХС ЛВП в выполнен-

ном исследовании достоверно уменьшилась на 14,7% ( $p=0,04$ ) только при приеме Норваска®.

Лечение обоими препаратами амлодипина сочеталось с улучшением показателей КЖ и стабильностью параметров психологического статуса. В целом терапия препаратами амлодипина в течение 6 нед. переносилась больными хорошо. Хотя на фоне приема ГА чаще развивались побочные явления по сравнению с Норваском® — 16 vs 10 ( $p<0,05$ ). Однако степень выраженности появившихся симптомов была в пределах от 0 до 1 балла, и не выявлены какие-либо различия в переносимости терапии.

В исследовании были зафиксированы 26 побочных явлений: 10 при приеме Норваска® и 16 — ГА ( $p<0,05$ ). При этом средний балл выраженности симптомов был низким на двух препаратах. Отмена препарата потребовалась только одному пациенту, принимавшему ГА, по причине развившегося нежелательного явления сильной степени выраженности.

## Заключение

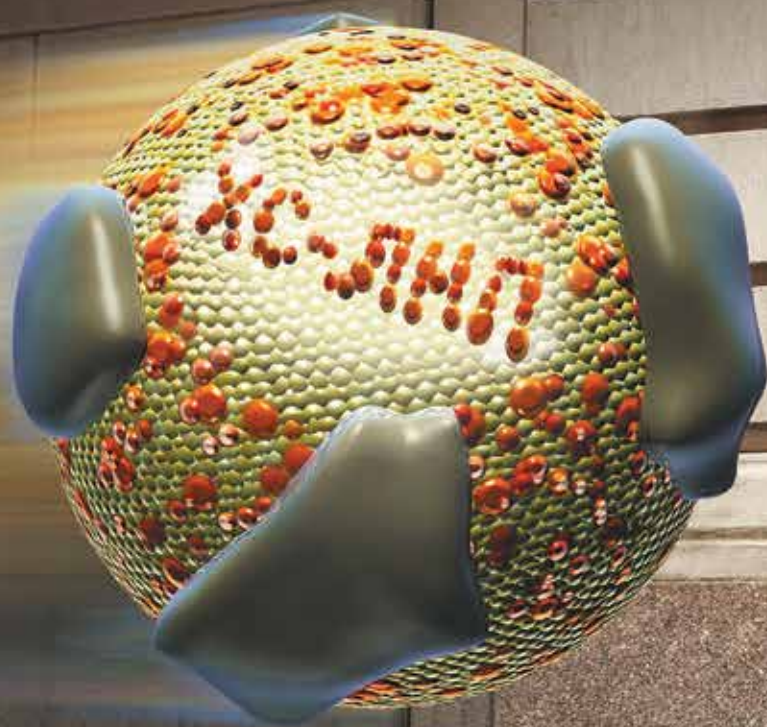
Таким образом, в рамках двойного слепого, рандомизированного, перекрестного, клинического исследования амлодипина при сравнении оригинального Норваска® и ГА была продемонстрирована сопоставимость результатов по основным фармакодинамическим показателям — динамике САД, ДАД и ЧСС, измеряемых в положениях больного сидя и стоя, а также по изучаемым параметрам СМАД.

## Литература

- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360, Issue 9349: 1903-13.
- Ford ES, Ajani UA, Croft JB, et al. Explaining the Decrease in U.S. Deaths from Coronary Disease, 1980-2000. *New Engl J Med* 2007; 356: 2388-98.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 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; 34: 2159-219.
- Aronov DM. The importance of amlodipine (Norvasc) in cardiology. *CardioSomatica* 2014; 2:15-21. Russian (Аронов Д. М. Значение амлодипина (норваска) в кардиологии. *Кардиосоматика (CardioСоматика)* 2014; 2:15-21).
- Julius S. Sympathetic hyperactivity and coronary risk in hypertension. *Hypertension* 1993; 21: 886-93.
- Wilke NA. Weight carrying handgrip exercise testing in men with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1989; 64: 736-40.
- Perez-Conzales JF, Schiller NB. Direct and noninvasive evaluation of the cardiovascular responses to isometric exercise. *Circ Res* 1981; 48 (Suppl II): II138-48.
- Kozlowski S, Brzezinska Z, Nasar K, et al. Plasma catecholamines during sustained isometric exercise. *Clin Sci* 1973; 45: 723-31.
- Belardinelli R, Barstow J. Skeletal muscle oxygenation during constant work rate exercise. *Med Sci Sports Exerc* 1995; 27: 512-9.
- Petrofski J. The influence of body fat on isometric exercise performance. *Ergonomics* 1981; 24: 215-22.
- Olbinskaya LI, Khapaev BA. The analysis of profile of "double work" to assess the efficacy and safety of antihypertensive medications. *Russian Journal of Cardiology* 2000;4(24):52-5. Russian (Ольбинская Л. И., Хапаев Б. А. Анализ профилей "двойного произведения" в оценке эффективности и безопасности антигипертензивных лекарств. *Российский кардиологический журнал* 2000;4(24):52-5).
- Hjemdahl P, Wallen NH. Calcium antagonist treatment, sympathetic activity and platelet function. *Eur Heart J* 1997; 18(Suppl A): A36-50.
- Zhang X, Kichuk MR, Mital S, et al. Amlodipine promotes kinin-mediated nitric oxide production in coronary microvessels of failing human hearts. *Am J Cardiol* 1999; 84: 27L-33.

В то же время обнаружены различия в способности изучаемых препаратов амлодипина уменьшать выраженность гипертензивной реакции в условиях стресс-тестирования. Только эталонный Норваск® показал способность сдерживать рост гипертензивной реакции в ответ на ручную изометрическую нагрузку на фоне повышения экономичности работы сердца. Становится очевидным, что при сравнении оригинальных и генерических АГП недостаточно оценивать их антигипертензивный эффект только по измерению клинического и амбулаторного уровней АД, необходимы исследования в условиях провокационных тестов. Используемая в настоящей работе ручная изометрическая проба, провоцирующая рост АД и моделирующая активацию САС, можно рекомендовать для оценки антигипертензивной активности препаратов.

Исследование четко указывает на невозможность автоматического переноса дополнительных плейотропных эффектов эталонного препарата на генерические препараты. В этой работе на примере больных АГ с ожирением у исследуемого воспроизведенного амлодипина не было обнаружено антиагрегационного эффекта, характерного для эталонного препарата амлодипина Норваска®. В этой связи с целью подтверждения наличия у препаратов-генериков плейотропных механизмов, свойственных оригинальному препарату, необходимо проводить сравнительные, рандомизированные, клинические исследования.



**17,5 млн** человек во всем мире умерло  
в 2012 году от сердечно-сосудистых заболеваний<sup>1</sup>

В России около **1 млн** человек умерло от заболеваний сердечно-сосудистой системы в 2014 г.<sup>2</sup>

Доказана **прямая взаимосвязь** между сердечно-сосудистым риском и уровнем общего холестерина, главным образом ХС-ЛНП<sup>3</sup>

**Снижение уровня ХС-ЛНП значительно улучшает** сердечно-сосудистые исходы<sup>4</sup>

**Современная терапия не позволяет достичь целевых значений** ХС-ЛНП  
у значительной части пациентов высокого риска<sup>5-6</sup>

## **PCSK9 играет ключевую роль в метаболизме ХС-ЛНП<sup>7-8</sup>** **Ингибирование PCSK9 – новые возможности** **в достижении контроля уровня ХС-ЛНП<sup>9</sup>**

ХС-ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности.

PCSK9 – пропротеин конвертаза субтилизин/кексин типа 9 (фермент).

Литература: 1. Информационный бюллетень ВОЗ № 317, январь 2015 г. 2. Росстат. [www.gks.ru/free\\_doc/new\\_site/population/demo/demo24-2.xls](http://www.gks.ru/free_doc/new_site/population/demo/demo24-2.xls), последний доступ – 28.03.2016. 3. Prospective Studies Collaboration. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. Lancet. 2007; 370: 1829–1839. 4. Raymond C., et al. New cholesterol guidelines: worth the wait? Clev. Clin. J. Med. 2014; 81: 11–19. 5. Jones P. H., Nair R., Thakker K. M. Prevalence of dyslipidemia and lipid goal attainment in statin-treated subjects from 3 data sources: a retrospective analysis. J. Am. Heart Assoc. 2012; 1: 1–10. 6. Póss J. et al. Curr Pharm Des. Cardiovascular disease and dyslipidemia: beyond LDL. Curr. Pharm. Des. 2011; 17: 861–870. 7. Abifadel M. et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. Nat. Genet. 2003; 34: 154–156. 8. Lagace T. A. et al. Secreted PCSK9 decreases the number of LDL receptors in hepatocytes and in livers of parabiotic mice. J. Clin. Invest. 2006; 116: 2995–3005. 9. Ference B. A. et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. 2012; 60 (25): 2631–2639.

**Информация предоставляется исключительно в научных целях.**

SARU.ALI.16.04.0459

## Влияние L-карнитина на образование радикалов кислорода фагоцитами крови пациентов с постинфарктным кардиосклерозом

Асташкин Е. И., Глезер М. Г., Орехова Н. С., Грачев С. В., Киселева А. Е.  
ФГБОУ ВО "Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова"  
Минздрава России. Москва, Россия

**Цель.** Изучить влияние L-карнитина на образование радикалов кислорода фагоцитами крови пациентов с постинфарктным кардиосклерозом.

**Материал и методы.** Образование радикалов кислорода регистрировали по люцигенин-зависимой хемилюминисценции на люминометре "Биотокс-7" (Россия) у 15 пациентов с постинфарктным кардиосклерозом. Оценивали "базальную" и стимулированную форболовым эфиром (PMA) хемилюминисценцию, а также ингибиторную активность L-карнитина.

**Результаты.** В образцах цельной крови больных, перенесших инфаркт миокарда, была зарегистрирована спонтанная хемилюминисценция, что свидетельствует о наличии в крови преактивированных (праймированных) фагоцитов. В ответ на добавление PMA (1 мкМ), после латентного периода времени ( $96 \pm 15$  сек), наблюдалось значимое увеличение образования радикалов кислорода. L-карнитин (3 мМ), добавленный после PMA снижал амплитуду максимального ответа на PMA  $18 \pm 3\%$ . L-карнитин (30 мМ) выраженным образом подавлял спонтанное образование радикалов кислорода. На фоне действия L-карнитина (30 мМ) при добавлении PMA

(1 мкМ) наблюдалось увеличение латентного периода времени в 1,9 раза, а также снижение скорости генерации радикалов кислорода и уменьшение амплитуды максимального ответа на этот агент в 2,3 раза.

**Заключение.** L-карнитин снижает спонтанное и индуцированное PMA образование радикалов кислорода преактивированными фагоцитами крови пациентов с постинфарктным кардиосклерозом. Эти данные свидетельствуют об антиокислительной активности высоких концентраций L-карнитина и его способности дозозависимым образом снижать системный окислительный стресс у этой группы пациентов.

**Ключевые слова:** постинфарктный кардиосклероз, фагоциты крови, активные формы кислорода, L-карнитин, форболовый эфир.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2016; 15(5): 28–32  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-5-28-32>

Поступила 26/08-2016

Принята к публикации 01/09-2016

## Influence of L-carnitine on reactive oxygen species production by blood phagocytes in postinfarction cardiosclerosis patients

Astashkin E. I., Gleser M. G., Orekhova N. S., Grachev S. V., Kiseleva A. E.  
I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health, Moscow, Russia

**Aim.** To study the influence of L-carnitine on reactive oxygen species production by phagocytes in blood of patients with postinfarction cardiosclerosis.

**Material and methods.** Peroxide species formation was registered via lucigenine-dependent chemiluminescence by luminometer "Biotox-7" (Russia) in 15 patients with postinfarction cardiosclerosis. We studied the baseline and stimulated by forbole ether (PMA) chemiluminescence, and inhibitory activity of L-carnitine.

**Results.** In whole blood samples of the patients after myocardial infarction there was spontaneous chemiluminescence registered, that witness on the pre-activated (primed) phagocytes presence in blood. The response to addition of PMA (1mcM), after latent time period ( $96 \pm 15$  s), was as the significant increase of active oxygen species formation. L-carnitine (3 мМ), added after PMA, decreased the amplitude of maximum response to PMA by  $18 \pm 3\%$ . L-carnitine (30 мМ) seriously suppressed the spontaneous formation of oxygen

species formation. At the background of L-carnitine action (30 мМ) with addition of PMA (1 mcM) there was increase of latent time by 1,9 times, and decrease of oxygen reactive species generation with the decrease of amplitude of maximum response on this agent, by 2,3 times.

**Conclusion.** L-carnitine does decrease spontaneous and induced by PMA reactive oxygen species production by pre-activated (primed) phagocytes of blood of post infarction cardiosclerosis patients. This data points on antioxidant activity of higher L-carnitine concentrations and on its ability to decrease systemic oxydative stress in dose-dependent manner for the studied kind of patients.

**Key words:** postinfarction cardiosclerosis, blood phagocytes, active oxygen species, L-carnitine, phorbol ether.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2016; 15(5): 28–32  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-5-28-32>

НАДФН — никотинамид аденин динуклеотид фосфат восстановленный, РКС — протеинкиназа С, PMA — форболовый эфир (форбол-12-миристрат-13-ацетат), L-Car — L-карнитин (γ-триметиламино β-гидроксипропионовая кислота),  $O_2^{\cdot -}$  — супероксид анион радикал.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (916) 062-05-30, +7 (985) 763-04-20

e-mail: ast-med@mail.ru, 287ast@mail.ru

[Асташкин Е. И.\* — д.б.н., профессор, зав. лабораторией экстремальных состояний отдела кардиологии НИЦ, профессор кафедры патологии, Глезер М. Г. — д.м.н., профессор кафедры профилактической и неотложной кардиологии ИПО, Орехова Н. С. — к.м.н., с.н.с. лаборатории экстремальных состояний отдела кардиологии НИ, Грачев С. В. — д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой патологии, Киселева А. Е. — аспирант кафедры профилактической и неотложной кардиологии ИПО].

## Введение

Окислительный стресс характеризуется увеличением уровня радикалов кислорода либо в результате их образования, либо вследствие снижения активности антиокислительной защитной системы. Этот процесс играет важную роль в патогенезе практически всех видов сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с ишемией [1]. В этих условиях основными источниками радикалов кислорода в сердце являются митохондрии кардиомиоцитов и фагоциты крови, инфильтрирующие пораженный участок, в котором произошло нарушение кровоснабжения [2]. Рост уровня радикалов кислорода выше некоторого критического значения сопровождается нарушением структуры всех видов макромолекул, включая белки, липиды (прежде всего липидные компоненты мембран), углеводы и дезоксирибонуклеиновую кислоту. Все это приводит к нарушению функциональной активности миокарда и, как следствие, к ишемии различных органов и тканей, возникновению системного воспаления, при котором, наряду с секрецией провоспалительных цитокинов, протеолитических ферментов, катионных белков и других биологически высоко активных соединений, генерируются в большом количестве радикалы кислорода, формируются патологические циклы [3]. Важную роль в этих процессах играют клетки крови, специализирующиеся на образовании и секреции радикалов кислорода — моноциты и нейтрофилы. Последний вид клеток количественно преобладает в крови. Нейтрофилы первыми реагируют на повреждения и некроз клеток сердца. Эти клетки фиксируются на поверхности эндотелия, а затем выходят из микрососуда и в результате хемотаксиса попадают в пораженную область сердца, где в процессе “дыхательного взрыва” образуют большое количество радикалов кислорода, которые в асептических условиях разрушают видоизмененные и/или погибшие клетки, что способствует их эффективному фагоцитозу [4]. Неадекватная активность фагоцитов сопровождается гибелью нормальных окружающих клеток, и увеличивает зону поражения сердца при ишемии/реперфузии. L-карнитин (L-Car) ( $\gamma$ -триметиламино- $\beta$ -гидроксипропановая кислота) играет важную роль в энергетическом обмене в кислород-зависимых клетках, включая кардиомиоциты [5]. L-Car участвует в переносе длинноцепочечных жирных кислот в матрикс митохондрий [6], окисление которых является основным источником энергии, используемой для синтеза аденозинтрифосфата в процессе окислительного фосфорилирования в физиологических условиях [7]. Однако было показано, что помимо этих процессов L-Car влияет на окислительный стресс и функциональную активность сердца после ишемии/реперфузии [8].

Целью работы было изучить влияние L-Car на спонтанное и индуцированное стандартным агентом образование радикалов кислорода фагоцитами крови пациентов с постинфарктным кардиосклерозом.

## Материал и методы

Исследование проведено у 15 пациентов (8 женщин и 7 мужчин, средний возраст  $68 \pm 7$  лет) с постинфарктным кардиосклерозом и признаками сердечной недостаточности II–III функционального класса, которые проходили лечение в условиях кардиологического отделения московской ГКБ № 59. Все пациенты, в соответствии с рекомендациями по ведению больных, получали ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента,  $\beta$ -адреноблокаторы, петлевые диуретики, 8 пациентам были назначены антагонисты альдостерона. В исследование включали пациентов в стабильном состоянии при отсутствии изменений в состоянии или терапии в течение 7 сут., предшествующих исследованию, подписавших информированное согласие на проведение терапии и взятие крови для анализов.

В работе использовали L-Car (Элькар для внутривенного и внутримышечного введения 100 мг/мл, компания ПИК-ФАРМА, Россия) и следующие реактивы: люцигенин, форболовый эфир (форбол-12-миристан-13-ацетат; РМА), диметилсульфоксид, среду RPMI-1640, эмбриональную сыворотку телят фирмы Sigma. Периферическую кровь пациентов забирали из локтевой вены в пластиковые пробирки, содержание гепарина (30 МЕ/мл).

**Измерение активных форм кислорода.** К пробам крови (объемом 50–100 мкл) добавляли люцигенин (конечная концентрация 30 мкМ). Спонтанное и индуцированное стандартным стимулятором образование радикалов кислорода регистрировали на хемилюминиметре “Биотокс”-7 (Россия). Измерения проводили при 25° С. Образование супероксид анионов ( $O_2^{\cdot -}$ ) регистрировали в непрерывном режиме, и выражали в количестве импульсов в сек, а также оценивали по интегральным значениям хемилюминесценции (светосумма за 10 мин). При построении графиков использовали усредненные значения, определенные в четырех-шести измерениях.

Статистический обсчет результатов проводили с помощью программы SigmaPlot.

## Результаты

На рисунке 1 показана типичная картина образования радикалов кислорода фагоцитами крови пациентов. Первоначально наблюдалось “спонтанное” увеличение генерации радикалов кислорода, уровень которых с течением времени (10–15 мин) достигал стационарных значений и выходил на плато (рисунок 1). Высказано предположение, что в основе такого “спонтанного” образования радикалов кислорода фагоцитами крови пациентов, по-видимому, лежит стимуляция исходно преактивированных клеток в результате их взаимодействия со стенкой кюветы, поскольку только клетки, подвергшиеся перестройке и переходу из состояния покоя в состояние активации метаболизма (праймирования) способны отвечать на последующую стимуляцию выраженным образова-

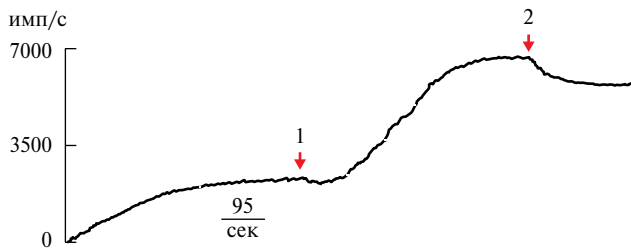


Рис. 1 Влияние последовательных добавок PMA и L-Car на образование  $O_2^{\cdot-}$  фагоцитами крови пациентов.

Примечание: по оси ординат — количество имп/с, 1 — PMA (1 мкМ), 2 — L-Car (3 мМ).

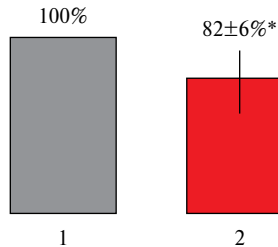


Рис. 3 Влияние PMA и L-Car, добавленного после PMA, на стационарный уровень радикалов кислорода.

Примечание: 1 — PMA (1 мкМ) в максимуме образования радикалов кислорода, 2 — L-Car (3 мМ) после PMA (1 мкМ) (n=5; \* —  $p<0,05$ ).

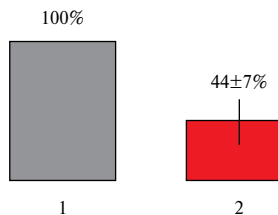


Рис. 5 L-Car снижает амплитуду образования радикалов кислорода, индуцированную PMA.

Примечание: 1 — один PMA (1 мкМ), 2 — PMA (1 мкМ), добавленный после L-Car (30 мМ) (n=5; \* —  $p<0,05$ ).

нием радикалов кислорода. Чтобы проверить данное предположение к пробам крови добавляли стандартный стимулятор — PMA, жирорастворимый агент, который проникает через плазматическую мембрану и активирует различные изоформы фермента протеинкиназы C (PKC) [9]. Этот фермент осуществляет фосфорилирование различных белковых компонентов никотинамид аденин динуклеотид фосфат восстановленного (НАДФН)-оксидазного ферментативного комплекса, что сопровождается его активацией [10].

Особенностью действия PMA является наличие латентного периода времени, который наблюдается от момента добавления до начала генерации радикалов кислорода (рисунок 1). Очевидно, этот период складывается из времени транспорта PMA через мембрану и стимуляции компонентов НАДФН-оксидазы под влиянием PKC. Величина такого латентного периода в представленных опытах составляла  $96\pm22$  сек (n=5) (рисунок 2).

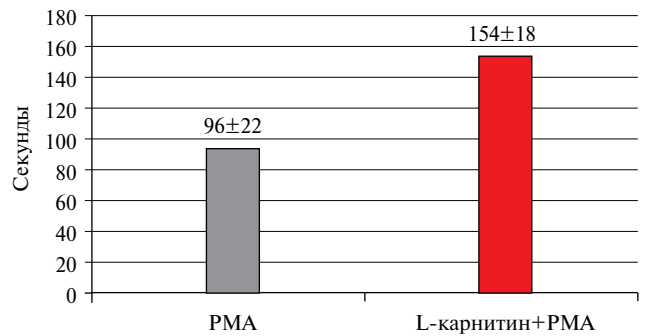


Рис. 2 Изменение латентного периода времени (Lag периода), который проходит с момента добавления одного PMA (1 мкМ) или сначала L-Car (30 мМ), а затем PMA (1 мкМ) до начала генерации радикалов кислорода.

Примечание: один PMA; L-Car + PMA — на фоне действия L-Car (30 мМ) добавили PMA (1 мкМ). По оси ординат — секунды.

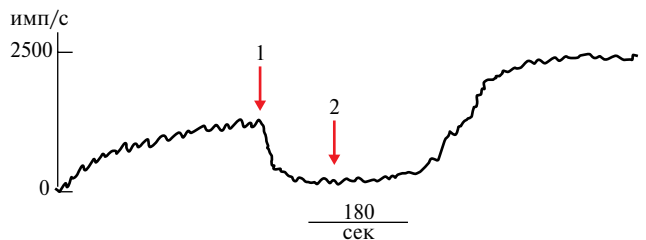


Рис. 4 Влияние L-Car и PMA на стационарный уровень радикалов кислорода в образцах крови пациентов.

Примечание: по оси ординат — количество имп/с, 1 — L-Car (30 мМ), 2 — PMA (1 мкМ).

В результате воздействия PMA (1 мкМ) происходит резкое усиление образования радикалов кислорода. Амплитуда такого ответа на PMA в максимуме составляла  $4534\pm507$  имп/сек (n=6) (рисунок 3). Эти данные еще раз подтверждают наличие в крови этих пациентов преактивированных фагоцитов, поскольку переход из состояния покоя в состояние стимуляции, минуя стадию преактивации, невозможен. L-Car (3 мМ), добавленный после PMA на максимуме его действия, достоверно снижал уровень радикалов кислорода (рисунок 1). На рисунке 2 показаны результаты статистической обработки этих результатов. Среднее значение уровня радикалов кислорода на максимуме ответа на PMA после воздействия L-Car уменьшалось с  $4534\pm507$  имп/сек (100%) до  $3718\pm225$  (до  $82\pm6\%$ ) (n=8) ( $p<0,05$ ). В опытах, когда L-Car (30 мМ) добавляли на плато “спонтанного” образования радикалов кислорода, было зарегистрировано достоверное снижение их уровня на  $82\pm7\%$  от исходного (рисунок 4). L-Car увеличивал продолжительность латентного периода времени при действии PMA в 1,9 раза (рисунок 4), снижал скорость образования радикалов кислорода и уменьшал амплитуду ответа на PMA с 4534 имп/с (100%) до 2000 имп/с (до  $44\pm7\%$ ) (рисунок 5).

# Элькар®

левокарнитин

Раствор для внутривенного и  
внутримышечного введения 100 мг/мл



## Энергетическая реанимация клеток

- ◆ При остром инфаркте миокарда:
  - снижает на 39% риск ранней смертности<sup>1</sup>
  - снижает на 82% уровень тропонина на 5-7 сутки<sup>2</sup>
- ◆ При остром коронарном синдроме:
  - увеличивает на 5% фракцию выброса ЛЖ на 12-15 сутки<sup>2, 3</sup>
  - снижает на 27,6% дисперсию интервала QTc на 12-14 сутки<sup>4</sup>
  - снижает на 32,8 мс длительность интервала QTc на 2 сутки<sup>4</sup>



Per. №: ЛСР-002224/08

1 – Тарантини Г., и соавт. CEDIM 2. Российский кардиологический журнал. 2011; 4 (90): 77-84.

2 – Семиголовский Н.Ю., и соавт. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2013; 3 (6): 43-46.

3 – Глезер М.Г., и соавт. Журнал Сердечная недостаточность. 2015; 4 (16): 234-40.

4 – Глезер М.Г., и соавт. Кардиология. 2016; 9 (56): 69-74.

## Обсуждение

В многочисленных работах было установлено, что L-Car оказывает защитное влияние на повреждения, вызываемые радикалами кислорода при ишемии-реперфузии и окислительном стрессе [11, 12]. Такие цитопротективные эффекты карнитина носят сложный характер и развиваются на разных уровнях клеточной организации. В экспериментальных исследованиях установлено, что L-Car и его производные являются прямыми антиоксидантами, и удаляют уже образовавшиеся радикалы кислорода [13–15]. Помимо этого, L-Car связывает двухвалентные катионы с переменной валентностью ( $\text{Fe}^{2+}$  и  $\text{Cu}^{2+}$ ) как в растворах, так и в составе активных групп ферментов, продуцирующих радикалы кислорода, включая мембранные комплексы НАДФН-оксидаз, а также I и III ферментативные комплексы внутренней мембраны митохондрий [12–14, 16–18], т.е. оказывает опосредованное антиоксидательное действие. В 2015г было показано, что L-Car является хелатным комплексоном, связывающим ионы  $\text{Ca}^{2+}$  [19], которые необходимы для развития “дыхательного взрыва” в фагоцитах крови, инфильтрирующих сердце и коронарные сосуды в условиях ишемии и реперфузии. Особенностью L-Car является то, что он нейтрализует активные формы кислорода не только внутри, но и снаружи клеток [17]. В связи с этим становится ясно, что механизмы защитных эффектов отличаются и зависят от концентрации L-Car и продолжительности его действия на клетки.

В настоящей работе изучено влияние высоких концентраций L-Car на образование радикалов кислорода фагоцитами в пробах цельной крови пациентов с постинфарктным кардиосклерозом, т.е. в условиях, частично сохраняющих взаимодействие и влия-

ние других клеток крови, а также регуляторных цитокинов на фагоциты [20]. Установлено, что даже в таких экстремальных ситуациях L-Car подавляет активацию изначально праймированных фагоцитов крови и дозозависимым образом снижает уровень радикалов кислорода, индуцированный одним из наиболее сильных стимуляторов — РМА. Известно, что мишенью действия РМА являются различные изоформы РКС, как  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимые, так и  $\text{Ca}^{2+}$ -независимые [9, 10]. Возможно, что одной из причин снижения уровня радикалов L-Car на фоне действия РМА, а не полного подавления их образования, лежит сохранение активности  $\text{Ca}^{2+}$ -независимых РКС, которые фосфорилируют цитоплазматические компоненты НАДФН-оксидазного комплекса, и тем самым активируют этот фермент. Следует отметить, что при использовании высоких концентраций L-Car, когда могут быть задействованы его разные цитопротективные механизмы, снижение уровня радикалов кислорода наблюдается уже в первые минуты воздействия, т.е. в условиях острого окислительного стресса.

## Заключение

L-Car (Элькар для внутривенного и внутримышечного введения 100 мг/мл, компания ПИК-ФАРМА, Россия) дозозависимым образом снижает образование радикалов кислорода преактивированными (праймированными) фагоцитами крови у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом. Полученные результаты свидетельствуют об антиоксидательной активности высоких концентраций L-Car и его способности снижать системный окислительный стресс у этой группы пациентов.

## Литература

- Zweier JL, Talukder MAH. The role of oxidants and free radicals in reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 2006; 70: 181–90.
- Clemens RE, Griendling KK. Reactive oxygen species signaling in vascular smooth muscle cells. *Cardiovasc Res* 2006; 71: 216–25.
- Santos CX, Anilkumar N, Zhang M, et al. Redox signaling in cardiac myocytes. *Free Radic Biol Med* 2011; 50(7): 777–93.
- Vinten-Johansen J. Involvement of neutrophils in the pathogenesis of lethal myocardial reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 2004; 61: 481–97.
- Astashkin EI, Glezer MG. Pharmacological regulation of energy substrates metabolism in cardiomyocytes in pathological conditions associated with ischemia. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2006; 5(2): 112–23. Russian (Асташкин Е. И., Глезер М. Г. Фармакологическая регуляция обмена энергетических субстратов в кардиомиоцитах при патологических состояниях, связанных с ишемией. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2006; 5(2): 112–23).
- Palmieri F. Diseases caused by defects of mitochondrial carriers: a review. *Biochem Biophys Acta* 2008; 1777: 564–78.
- Astashkin EI, Glezer MG. The role of L-carnitine in energy metabolism of cardiomyocytes and treatment of the cardiovascular system diseases. *Cardiology and Cardiovascular Surgery* 2012; 6(2): 58–65. Russian (Асташкин Е. И., Глезер М. Г. Роль L-карнитина в энергетическом обмене кардиомиоцитов и лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия 2012; 6(2): 58–65).
- Lee BJ, Lin JS, Lin YC, et al. Effects of L-carnitine supplementation on oxidative stress and antioxidant enzymes activities in patients with coronary artery disease: a randomized, placebo-controlled trial. *Nutr J* 2014; 13: 79. doi: 10.1186/1475-2891-13-79.
- Gray RD, Lucas CD, Mackellar A, et al. Activation of conventional protein kinase C (PKC) is critical in the generation of human neutrophil extracellular traps. *J Inflamm (Lond)* 2013; 10(1): 12. doi: 10.1186/1476-9255-10-12.
- Yamasaki T, Takahashi A, Pan J, et al. Phosphorylation of Activation Transcription Factor-2 at Serine 121 by Protein Kinase C Controls c-Jun-mediated Activation of Transcription. *J Biol Chem* 2009; 284(13): 8567–81.
- Surai PF. Antioxidant action of carnitine: molecular mechanisms and practical applications. *EC. Veterinary Science* 2015; 2(1): 66–84.
- Astashkin EI, Glezer MG. Effect of L-carnitine supplementation on oxidative stress in cardiovascular diseases. *Medical Council* 2016; 10: 94–100. Russian (Асташкин Е. И., Глезер М. Г. Влияние L-карнитина на окислительный стресс при сердечно-сосудистых заболеваниях. Медицинский Совет 2016; 10: 94–100).
- Reznick AZ, Kagan VE, Ramsey R, et al. Antiradical effects in L-propionyl carnitine protection of the heart against ischemia-reperfusion injury: The possible role of iron chelation. *Arch Biochem Biophys* 1992; 296(2): 394–401.
- Gülçin I. Antioxidant and antiradical activities of L-carnitine. *Life Sci* 2006; 78(8): 803–11.
- Solarska K, Lewińska A, Karowicz-Bilińska A, Bartosz Gr. The antioxidant properties of carnitine in vitro. *Cell Mol Biol Lett* 2010; 15(1): 90–7.
- Anderson EJ, Kypson AP, Rodriguez E, et al. Substrate-specific derangements in mitochondrial metabolism and redox balance in the atrium of the type 2 diabetic human heart. *JACC* 2009; 54(20): 1891–8.
- Kolodziejczyk J, Saluk-Juszczak J, Wachowicz B. L-carnitine protects plasma components against oxidative alterations. *Nutrition* 2011; 27(6): 693–9.
- Vanella A, Russo A, Acquaviva R, et al. L-Propionyl-carnitine as superoxide scavenger, antioxidant, and DNA cleavage protector. *Cell Biol Toxicol* 2000; 16(2): 99–104.
- Banihani AA, Bayachou M, Alzoubi K. L-carnitine is a calcium chelator: a reason for its useful and toxic effects in biological systems. *J Basic Physiol Pharmacol* 2015; 26(2): 141–5.
- Saluk-Juszczak J, Olas B, Wachowicz B, et al. L-carnitine modulates blood platelet oxidative stress. *Cell Biol Toxicol* 2010; 26(4): 355–65.

# Резидуальный SYNTAX в прогнозировании отдаленных результатов эндоваскулярной реваскуляризации у больных инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST при многососудистом поражении коронарного русла

Тарасов Р. С., Ганюков В. И., Ваккосов К. М., Барбараш О. Л., Барбараш Л. С.  
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». Кемерово, Россия

**Цель.** Изучить прогностическую значимость степени выраженности коронарного атеросклероза (резидуальный SYNTAX) после первичного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) у пациентов с инфарктом миокарда и подъемом сегмента ST (ИМ<sup>↑</sup>ST) при многососудистом поражении коронарного русла в отдаленном периоде наблюдения.

**Материал и методы.** В исследование включены 317 пациентов с ИМ<sup>↑</sup>ST, имеющих многососудистый коронарный атеросклероз, которым выполняли первичное ЧКВ. Исключались больные с гемодинамически значимым стенозом ствола левой коронарной артерии ( $\geq 50\%$ ), а также имеющие клинику отека легких или кардиогенного шока. Больные были разделены на две группы в зависимости от остаточной после первичного ЧКВ тяжести поражения коронарного русла по шкале SYNTAX:  $\leq 8$  баллов ( $n=243$ ) и  $\geq 9$  баллов ( $n=74$ ). Средний период наблюдения составил  $36,7 \pm 24,3$  мес. Учитывались неблагоприятные кардиоваскулярные события: смерть, инфаркт миокарда (ИМ), повторная реваскуляризация целевого сосуда и нецелевого сосуда, также регистрировали случаи тромбоза стента.

**Результаты.** Пациенты с выраженным после первичного ЧКВ резидуальным коронарным атеросклерозом, в сравнении с больными с умеренным резидуальным SYNTAX характеризовались более старшим возрастом —  $63,1 \pm 10,6$  лет vs  $58,8 \pm 9,9$  лет, соответственно ( $p=0,001$ ), преобладали пациенты женского пола —  $55,9\%$  vs  $31,3\%$ , соответственно ( $p=0,03$ ), более значительная доля больных с мультифокальным атеросклерозом —  $37,8\%$  vs  $24,3\%$ , соответственно ( $p=0,03$ ), доминирование трехсосудистого поражения коронарного русла —  $83,8\%$  vs  $49\%$  ( $0,0001$ ) и более редкая реализация стратегии многососудистого стентирования в рамках первичного ЧКВ —  $9,5\%$  vs  $32,9\%$ , соответственно ( $p=0,0001$ ). В отдаленном

периоде наблюдения ( $36,7 \pm 24,3$  мес.) среди пациентов группы SYNTAX  $\geq 9$  баллов в сравнении с группой SYNTAX  $\leq 8$  баллов отмечен менее благоприятный прогноз, что выразилось в большей частоте смерти от всех причин —  $16,2\%$  vs  $5,3\%$ , соответственно ( $p=0,005$ ), отношении шансов (ОШ)  $3,4$  ( $1,5-7,9$ ;  $95\%$  ДИ), ( $p=0,004$ ), повторного ИМ —  $16,2\%$  vs  $6,6\%$ , соответственно ( $p=0,02$ ), ОШ  $2,7$  ( $1,2-6,1$ ;  $95\%$  ДИ), ( $p=0,01$ ), повторной реваскуляризации нецелевых сосудов —  $18,9\%$  vs  $8,2\%$ , соответственно ( $p=0,02$ ), ОШ  $2,6$  ( $1,2-5,5$ ;  $95\%$  ДИ), ( $p=0,01$ ).

**Заключение.** Показатель резидуальной тяжести поражения коронарного русла по шкале SYNTAX  $\geq 9$  баллов продемонстрировал высокую прогностическую значимость, значительно увеличивая вероятность большинства неблагоприятных кардиоваскулярных событий. Таким образом, пациенты с ИМ<sup>↑</sup>ST, имеющие многососудистое поражение коронарного русла со значением резидуального SYNTAX  $\geq 9$  баллов после первичного ЧКВ, требуют выполнения полной реваскуляризации миокарда, что может быть реализовано путем более широкого использования стратегии многососудистого стентирования в рамках первичного ЧКВ, или поэтапного ЧКВ в оптимальный интервал времени (госпитальный период).

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, первичное ЧКВ, многососудистое поражение, резидуальный SYNTAX.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2016; 15(5): 33–38  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-5-33-38>

Поступила 31/08-2015

Принята к публикации 20/06-2016

## SYNTAX residual in long-term outcomes prognosis of endovascular revascularization in myocardial infarction with ST elevation and multivessel disease

Tarasov R. S., Ganyukov V. I., Vakkosov K. M., Barbarash O. L., Barbarash L. S.  
Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

**Aim.** To study prognostic significance of coronary atherosclerosis severity (residual SYNTAX) after primary percutaneous intervention (PCI) in myocardial infarction patients with STE (STEMI) and multivessel coronary lesion, in long term period.

**Material and methods.** Totally, 317 STEMI patients included, having multivessel coronary atherosclerosis, underwent primary PCI. Patients were excluded if having hemodynamically significant left coronary stem stenosis ( $\geq 50\%$ ), and with signs of cardiogenic shock or pulmonary

edema. Patients were selected to 2 groups depending on the residual lesion after primary PCI, by SYNTAX:  $\leq 8$  points ( $n=243$ ) and  $\geq 9$  points ( $n=74$ ). Mean follow-up was  $36,7 \pm 24,3$  months. The adverse cardiovascular events were taken: death, myocardial infarction (MI), second revascularization of the target and non-target vessel, as the cases of stent thrombosis.

**Results.** Patients with the significant after primary PCI residual coronary atherosclerosis, comparing to those with mild residual

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: + 7 (923) 526-04-46

e-mail: roman.tarasov@mail.ru

[Тарасов Р. С.\* — д. м. н., зав. лабораторией реконструктивной хирургии мультифокального атеросклероза, Ганюков В. И. — д. м. н., зав. лабораторией интервенционных методов диагностики и лечения, Ваккосов К. М. — врач-ординатор, Барбараш О. Л. — директор, Барбараш Л. С. — главный научный сотрудник].

SYNTAX were older — 63,1±10,6 y. vs 58,8±9,9 y., resp. ( $p=0,001$ ), females predominated — 55,9% vs 31,3%, resp. ( $p=0,03$ ), more significant was part of multivessel disease — 37,8% vs 24,3%, resp. ( $p=0,03$ ), three vessel lesion predominated — 83,8% vs 49% (0,0001) and less common performing of the strategy of primary PCI — 9,5% vs 32,9%, resp. ( $p=0,0001$ ). In long term follow-up (36,7±24,3 months.) among those with SYNTAX  $\geq 9$  comparing to those SYNTAX  $\leq 8$  pts. there was worse prognosis, that represented as higher mortality from all causes — 16,2% vs 5,3%, resp. ( $p=0,005$ ), odds ratio (OR) 3,4 (1,5-7,9; 95% CI), ( $p=0,004$ ); second MI — 16,2% vs 6,6%, resp. ( $p=0,02$ ), OR 2,7 (1,2-6,1; 95% CI), ( $p=0,01$ ), second non-target revascularization — 18,9% vs 8,2%, resp. ( $p=0,02$ ), OR 2,6 (1,2-5,5; 95% CI), ( $p=0,01$ ).

**Conclusion.** Value of residual coronary lesion by SYNTAX  $\geq 9$  showed higher prognostic significance, seriously raising the probability of most adverse cardiovascular events. Therefore, STEMI patients with multivessel disease and residual SYNTAX  $\geq 9$  pts. after primary PCI should undergo complete myocardial revascularization that can be done via broader application of the strategy of multivascular stenting under primary PCI, and staged PCI within optimal time frame (in-hospital period).

**Key words:** ST-elevation myocardial infarction, primary PCI, multivessel lesion, residual SYNTAX.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2016; 15(5): 33–38  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-5-33-38>

ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЗА — инфаркт-зависимая артерия, ИМ — инфаркт миокарда, ИМ<sup>†</sup>ST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, МП — многососудистое поражение, МС — многососудистое стентирование, ОШ — отношение шансов, ПР — поэтапная реваскуляризация, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, SCORE — Systematic Coronary Risk Evaluation, TIMI 3 — Thrombolysis In Myocardial Infarction, TVR — target vessel revascularization.

## Введение

До настоящего времени, единственной стратегией чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМ<sup>†</sup>ST) и многососудистым поражением (МП) без кардиогенного шока, поддерживаемой международными рекомендациями было стентирование только инфаркт-зависимой коронарной артерии (ИЗА) в рамках первичного ЧКВ и последующая поэтапная реваскуляризация (ПР) артерий, не связанных с зоной инфаркта [1]. Вместе с тем, эти рекомендации не содержали четких указаний на вид, объем и сроки вмешательства на сосудах, не связанных непосредственно с зоной инфаркта, а результаты исследований, сопоставляющих стратегию многососудистого стентирования (МС) в рамках первичного ЧКВ и стандартный подход — ПР, имели противоречивый характер [2].

В 2014г в рекомендациях по реваскуляризации миокарда Европейского общества кардиологов впервые появилась детализация подходов к выбору стратегии реваскуляризации у пациентов с ИМ<sup>†</sup>ST при МП коронарного русла [3]. Основная позиция рекомендаций заключается в том, что выполнение первичного ЧКВ все еще должно ограничиваться ИЗА, за исключением случаев с кардиогенным шоком или персистирующей ишемией, класс IIa, уровень доказательства В. Рекомендации были дополнены стандартом, позволяющим у определенной категории пациентов выполнение первичного ЧКВ не только на ИЗА, но и при поражениях других коронарных артерий (класс доказательства IIb, уровень В) [4].

При стратификации риска у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) используют различные шкалы для выбора оптимальной стратегии реваскуляризации. Как правило, они включают клинические показатели, информацию о сопутствующей патологии, биохимические маркеры, критерии функции левого желудочка, ишемии [5-9].

Однако очень немногие из этих шкал учитывают анатомо-ангиографические параметры, несмотря на существенную роль этих показателей в формировании исходов лечения заболевания в целом и реваскуляризации, в частности.

Результаты исследования “SYNTAX” (SYNergy between PCI with TAXUS and cardiac surgery), сравнивающего эффективность ЧКВ с использованием стентов с лекарственным покрытием первого поколения и коронарного шунтирования у больных стабильной ИБС с МП и/или стенозом ствола левой коронарной артерии, сделали возможной оценку степени выраженности коронарного атеросклероза [10]. Принципиальным достижением представленного рандомизированного исследования стало появление калькулятора ([www.syntaxscore.com](http://www.syntaxscore.com)), с помощью которого можно в баллах оценить тяжесть поражения коронарного русла и на этом основании выбрать оптимальную стратегию реваскуляризации [11].

Прогностическая ценность шкалы SYNTAX для больных ИМ<sup>†</sup>ST, подвергнутых экстренной реваскуляризации посредством первичного ЧКВ, в настоящее время активно изучается, т.к. применение критерия, основанного на выраженности коронарного атеросклероза, могло бы способствовать выбору оптимальной стратегии реваскуляризации для этой сложной группы больных [12]. Частота неблагоприятных кардиоваскулярных событий была существенно выше в группе больных с наибольшей тяжестью поражения коронарного русла по шкале SYNTAX. Данный показатель стал важным и независимым предиктором смерти и других неблагоприятных кардиоваскулярных событий на протяжении одного года наблюдения. Эти результаты нашли свое подтверждение и в ряде других исследований [13, 14].

Еще одним важным фактором, влияющим на прогноз после реваскуляризации, может быть степень выраженности остаточной тяжести пораже-

Таблица 1

## Клинико-демографическая характеристика

| Показатели                                   | Умеренный резидуальный SYNTAX<br>(≤8 баллов)<br>(n=243) |          | Тяжелый резидуальный SYNTAX<br>(≥9 баллов)<br>(n=74) |          | p     |
|----------------------------------------------|---------------------------------------------------------|----------|------------------------------------------------------|----------|-------|
|                                              | абс.                                                    | %        | абс.                                                 | %        |       |
| Возраст                                      | 58,8±9,9                                                |          | 63,1±10,6                                            |          | 0,001 |
| Женский пол                                  | 76                                                      | 31,3     | 34                                                   | 55,9     | 0,03  |
| Фракция выброса левого желудочка             |                                                         | 51,4±7,6 |                                                      | 49,2±9,2 | 0,08  |
| Артериальная гипертензия                     | 218                                                     | 89,7     | 68                                                   | 91,9     | 0,7   |
| Сахарный диабет                              | 45                                                      | 18,5     | 20                                                   | 27       | 0,2   |
| Мультифокальный атеросклероз                 | 59                                                      | 24,3     | 28                                                   | 37,8     | 0,03  |
| Постинфарктный кардиосклероз                 | 31                                                      | 12,8     | 17                                                   | 23       | 0,05  |
| Острая сердечная недостаточность (Killip II) | 29                                                      | 11,9     | 10                                                   | 13,5     | 0,9   |

ния коронарного русла по шкале SYNTAX SCORE (резидуальный SYNTAX). Рядом авторов было показано неблагоприятное прогностическое влияние резидуального SYNTAX ≥9 баллов на вероятность последующих неблагоприятных кардиоваскулярных исходов [15–17]. Тем не менее, прогностическая значимость резидуального SYNTAX в оценке отдаленного прогноза среди пациентов с ИМ<sup>↑</sup>ST, получивших первичное ЧКВ, ранее не оценивалась.

Таким образом, целью настоящего исследования стало изучение прогностической значимости степени выраженности коронарного атеросклероза (резидуальный SYNTAX) после первичного ЧКВ у пациентов с ИМ<sup>↑</sup>ST при МП коронарного русла в отдаленном периоде наблюдения.

## Материал и методы

Настоящий анализ выполнен по материалам регистрового исследования, проведенного в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом Научно-исследовательского института. Критериями включения были:

- ИМ<sup>↑</sup>ST продолжительностью <12 ч и первичное ЧКВ;
  - гемодинамически значимое поражение (≥70%) ≥2 коронарных артерий;
  - техническая возможность для выполнения ЧКВ.
- Критерии исключения:
- острая сердечная недостаточность Killip III–IV (отек легких и кардиогенный шок);
  - поражение ствола левой коронарной артерии ≥50%.

Всем больным перед ЧКВ назначалась нагрузочная доза ацетилсалициловой кислоты 250–500 мг и клопидогрела 600 мг, с последующим приемом этих препаратов в дозе 100 мг/сут. (длительно) и 75 мг/сут. (не менее 12 мес.), соответственно.

В регистр включали всех пациентов, соответствующих критериям включения в период с января 2009 г по декабрь 2013 г. При ретроспективном анализе больные были разделены на две группы в зависимости от остаточной после первичного ЧКВ тяжести поражения коронарного

русла по шкале SYNTAX: умеренный резидуальный SYNTAX ≤8 баллов (n=243) и тяжелый резидуальный SYNTAX ≥9 баллов (n=74). У всех пациентов была рассчитана степень выраженности коронарного атеросклероза по шкале SYNTAX с использованием калькулятора (<http://www.rnoik.ru/files/syntax/index.html>). Резидуальный SYNTAX оценивали в конце госпитального периода, как разницу между исходным значением SYNTAX и баллами, рассчитанными вследствие коррекции значимых стенозов коронарных артерий посредством их стентирования.

Средний период наблюдения составил 36,7±24,3 мес. Оценку отдаленных результатов проводили с помощью сбора клинических данных при осмотре пациента в клинике или путем телефонного опроса. Отдаленные результаты были отслежены у 309 пациентов (97,5%), тогда как с 8 больными связь была утрачена. Учитывали неблагоприятные кардиоваскулярные события: смерть, инфаркт миокарда (ИМ), повторная реваскуляризация целевого сосуда (TVR — target vessel revascularization) и нецелевого сосуда (non-TVR), также регистрировали случаи тромбоза стента, согласно общепринятой классификации Academic Research Consortium. Первичной конечной точкой исследования являлась смерть от любой причины.

Критерием успешного ЧКВ был финальный кровоток по коронарной артерии не ниже третьей градации (нормальная скорость кровотока) по шкале TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) при отсутствии осложнений.

Сравнение количественных признаков в группах проводили с помощью критерия Манна-Уитни. При оценке качественных признаков использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йетса. Относительный риск развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий был рассчитан с использованием показателя отношения шансов (ОШ). Результаты исследований обработаны при помощи пакета прикладных программ Statistica for Windows 6.0 (StatSoft Inc., США).

## Результаты

В таблице 1 представлена сравнительная клинико-демографическая характеристика пациентов двух групп: умеренного резидуального SYNTAX (≤8 баллов) и тяжелого (≥9 баллов). Пациенты с тяжелым после первичного ЧКВ резидуальным коронар-

Таблица 2

## Ангиографическая характеристика пациентов и особенностей реваскуляризации

| Показатели                     | Умеренный резидуальный SYNTAX<br>(≤8 баллов)<br>(n=243) |      | Тяжелый резидуальный SYNTAX<br>(≥9 баллов)<br>(n=74) |      | p         |
|--------------------------------|---------------------------------------------------------|------|------------------------------------------------------|------|-----------|
|                                | абс.                                                    | %    | абс.                                                 | %    |           |
| 3-сосудистое поражение         | 119                                                     | 49   | 62                                                   | 83,8 | 0,0001    |
| Исходное значение SYNTAX       | 18,9±7,7                                                |      | 26,8±7,7                                             |      | 0,0000001 |
| Успех ЧКВ                      | 235                                                     | 96,7 | 66                                                   | 89,2 | 0,02      |
| МС                             | 80                                                      | 32,9 | 7                                                    | 9,5  | 0,0001    |
| ПР                             | 163                                                     | 67,1 | 67                                                   | 90,5 | 0,0001    |
| Сут. между ЧКВ при плановой ПР | 80,1±49,5                                               |      | 80,1±46,4                                            |      | 0,9       |

Таблица 3

## Отдаленные исходы (36,7±24,3 мес.)

| Показатели                                                   | Умеренный резидуальный SYNTAX<br>(≤8 баллов)<br>(n=243) |      | Тяжелый резидуальный SYNTAX<br>(≥9 баллов)<br>(n=74) |      | p     |
|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|------|------------------------------------------------------|------|-------|
|                                                              | абс.                                                    | %    | абс.                                                 | %    |       |
| Смерть                                                       | 13                                                      | 5,3  | 12                                                   | 16,2 | 0,005 |
| ИМ                                                           | 16                                                      | 6,6  | 12                                                   | 16,2 | 0,02  |
| Фатальный ИМ                                                 | 3                                                       | 18,8 | 3                                                    | 25   | 0,9   |
| ПР целевого сосуда (TVR)                                     | 25                                                      | 10,3 | 10                                                   | 13,5 | 0,6   |
| Реваскуляризация нецелевых сосудов<br>(non-TVR)              | 20                                                      | 8,2  | 14                                                   | 18,9 | 0,02  |
| Реваскуляризация нецелевых сосудов<br>(non-TVR) в связи с ИМ | 7                                                       | 35   | 8                                                    | 57,1 | 0,3   |
| Определенный тромбоз стента                                  | 8                                                       | 3,3  | 5                                                    | 6,8  | 0,3   |

Таблица 4

## Прогностическое влияние тяжелого резидуального SYNTAX (≥9 баллов) на отдаленные исходы реваскуляризации (36,7±24,3 мес.)

|                                              |               |
|----------------------------------------------|---------------|
| Неблагоприятные кардиоваскулярные события    | ОШ (95% ДИ)   |
| Смерть                                       | 3,4 (1,5-7,9) |
| Повторный ИМ                                 | 2,7 (1,2-6,1) |
| Реваскуляризация нецелевых сосудов (non-TVR) | 2,6 (1,2-5,5) |

ным атеросклерозом, в сравнении с больными с умеренным резидуальным SYNTAX характеризовались более старшим возрастом, большим количеством пациентов женского пола, более значительной долей больных с мультифокальным атеросклерозом и постинфарктным кардиосклерозом. Пациенты с тяжелым резидуальным SYNTAX имели тенденцию к более выраженному снижению фракции выброса левого желудочка по сравнению с больными с умеренным остаточным коронарным атеросклерозом. Группы были сопоставимы по доле пациентов, страдающих сахарным диабетом и артериальной гипертензией, а также по пропорции пациентов с проявлениями острой сердечной недостаточности второй степени по шкале Killip.

Анализ ангиографических показателей и особенностей реваскуляризации представлен в таблице 2. Для пациентов с тяжелым после первичного ЧКВ резидуальным коронарным атеросклерозом, в сравнении с больными с умеренным резидуальным было характерным следующее: исходный более выраженный коронарный атеросклероз по шкале SYNTAX, доминирование 3-сосудистого поражения коронарного русла над 2-сосудистым, более редкая реализация стратегии МС в рамках первичного ЧКВ и менее высокий процент успешного ЧКВ на ИЗА. Группы были сопоставимы по среднему количеству сут. между первичным ЧКВ и вторым этапом реваскуляризации при ПР.

Отдаленные исходы реваскуляризации прослежены на протяжении периода 1-6 лет после первичного ЧКВ (в среднем 36,7±24,3 мес.) представлены в таблице 3. Среди пациентов группы SYNTAX ≥9 баллов в сравнении с группой SYNTAX ≤8 баллов отмечен менее благоприятный прогноз, что выразилось в большей частоте смерти от всех причин, повторного ИМ и вмешательства на нецелевых сосудах. Следует отметить, что в группе больных с тяжелым резидуальным SYNTAX каждый четвертый повторный ИМ оказывался фатальным, тогда как среди пациентов с умеренным резидуальным

коронарным атеросклерозом смертью кончался только каждый пятый ИМ. Обращает на себя внимание тот факт, что в группе тяжелого резидуального SYNTAX более чем в половине случаев поводом к ЧКВ на нецелевых сосудах был повторный ИМ, при этом в группе умеренного остаточного SYNTAX такая ситуация встречалась лишь в одной трети случаев. Группы пациентов не отличались по частоте повторного вмешательства на целевом сосуде и тромбозу стентов, однако последнее осложнение в группе тяжелого резидуального SYNTAX имело место чаще.

Прогностическая значимость степени выраженности резидуального SYNTAX по влиянию на отдаленные исходы реваскуляризации оценивалась посредством расчета ОШ развития неблагоприятных кардиоваскулярных исходов при 95% доверительном интервале (ДИ). Результаты представлены в таблице 4. Отмечена высокая прогностическая значимость тяжелого резидуального SYNTAX по влиянию на такие неблагоприятные исходы, как смерть, повторный ИМ и реваскуляризация нецелевых сосудов.

## Обсуждение

Важнейшим вопросом, касающимся выбора оптимальной стратегии реваскуляризации у пациентов с ИМ $\uparrow$ ST при МП коронарного русла, ответ на который пока не получен, остается обоснованный и дифференцированный выбор объема ЧКВ — только на ИЗА или МС, и сроков полной реваскуляризации миокарда при ПР [2, 4, 14]. Несмотря на то, что с 2014г Европейские рекомендации по реваскуляризации миокарда допускают выполнение МС в рамках первичного ЧКВ у пациентов с ИМ $\uparrow$ ST без кардиогенного шока, остается не ясным, какие именно категории больных нуждаются в такой стратегии [3, 4]. Очевидно, что для реализации дифференцированного выбора оптимальной стратегии реваскуляризации требуются объективные критерии, обладающие высокой прогностической значимостью. Одним из таких критериев может быть анатомо-ангиографическая характеристика степени выраженности коронарного атеросклероза, рассчитанная при помощи шкалы SYNTAX; ее прогностическая роль в когорте пациентов с ИМ $\uparrow$ ST ранее была продемонстрирована рядом исследований [12-14].

В настоящее время отсутствуют результаты исследований, оценивающих прогностическую значимость резидуальной тяжести поражения коронарного русла после первичного ЧКВ, при этом данный показатель может быть даже более информативным, т.к. именно остаточный SYNTAX свидетельствует о полноте реваскуляризации миокарда и риске развития неблагоприятных событий в ближайшем и отдаленном периодах наблюдения.

В настоящем исследовании было показано, что резидуальный SYNTAX  $\geq 9$  баллов является важным интегральным показателем, реализующим свою прогностическую значимость в отдаленном после первичного ЧКВ периоде наблюдения, что выражалось в существенном возрастании риска смерти, повторного ИМ и частоте ЧКВ на сосудах, не связанных с зоной первичного ИМ. Обращает на себя внимание тот факт, что тяжелый резидуальный SYNTAX, как правило, имеет место у больных с преобладанием пациентов женского пола, исходно имеющих трехсосудистое поражение коронарного русла, мультифокальный атеросклероз, постинфарктный кардиосклероз и сниженную фракцию выброса левого желудочка. Известно, что данные клинико-демографические показатели сами по себе обладают неблагоприятным влиянием на отдаленный прогноз после перенесенного ИМ [14], тем не менее, не исключено, что осложненное течение заболевания у такого рода пациентов в значительной степени связано с полнотой реваскуляризации миокарда в госпитальном периоде, и, соответственно, с остаточным коронарным атеросклерозом на момент выписки из стационара.

Принимая во внимание целесообразность вмешательства не только на ИЗА, но и на коронарных сосудах, не связанных с зоной ИМ в лимитированный интервал времени, а также возможность применения стратегии МС [3, 4], можно предположить, что целевым значением резидуального SYNTAX в группе пациентов с ИМ $\uparrow$ ST к окончанию периода госпитализации является показатель  $\leq 8$  баллам. Это целевое значение может быть достигнуто посредством максимально полной реваскуляризации миокарда в рамках стратегии МС при первичном ЧКВ, ПР и гибридного подхода (первичное ЧКВ и коронарное шунтирование) в течение периода индексной госпитализации. Данный алгоритм приобретает особую аргументацию с учетом достаточно высокой доли неуспешного ЧКВ в группе пациентов с тяжелым исходным и резидуальным SYNTAX (10,8%), а также принимая во внимание то, что в данной группе пациентов в 57% случаев вмешательство на сосудах, не связанных с зоной первичного ИМ, осуществляется по поводу повторного ИМ, каждый четвертый из которых заканчивается смертью.

Таким образом, в проведенном исследовании в группе пациентов с ИМ $\uparrow$ ST была показана высокая прогностическая значимость такого объективного показателя, как резидуальный SYNTAX. Выписка из клиники пациента, имеющего тяжелый остаточный коронарный атеросклероз  $\geq 9$  баллов, сопряжена со значительным увеличением риска неблагоприятного исхода в отдаленном периоде наблюдения, что реализуется в росте числа фатальных исходов, ИМ и повторных вмешательств на коронарных артериях.

## Литература

1. Wijns W, Kolh P, Danchin N, et al. 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 2010; 31(20): 2501-55.
2. Widimsky P, Holmes Jr, David R. How to treat patients with ST-elevation acute myocardial infarction and multi-vessel disease? Eur Heart J 2010; Advance Access published November 30, 2010. European Heart Journal doi:10.1093/eurheartj/ehq410.
3. Windecker S, Kolh Ph, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur. Heart J 2014; 278: 25-7.
4. Wald DS, Joan K, et al. PRAMI Investigators Randomized Trial of Preventive Angioplasty in Myocardial Infarction. N Engl J Med 2013; 369: 1115-23.
5. Addala S, Grines CL, Dixon SR, et al. Predicting mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention (PAMI risk score). Am J Cardiol 2004; 93: 629-32.
6. Halkin A, Singh M, Nikolsky E, et al. Prediction of mortality after primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: the CADILLAC risk score. JACC 2005; 45: 1397-405.
7. Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, et al. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: a convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: an intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy. Circulation 2000; 102: 2031-7.
8. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH. GRACE Investigators, et al. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. JAMA 2004; 291: 2727-33.
9. De Luca G, Suryapranata H, van't Hof AW, et al. Prognostic assessment of patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty: implications for early discharge. Circulation 2004; 109: 2737-43.
10. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, et al. Percutaneous Coronary Intervention versus Coronary-Artery Bypass Grafting for Severe Coronary Artery Disease. New Engl J Med 2009; 360(10): 961-72.
11. Serruys PW, Onuma Y, Garg S, et al. Assessment of the SYNTAX score in the SYNTAX study. EuroIntervention 2009; 5: 50-6.
12. Garg S, Sarno G, Serruys PW, et al. Prediction of 1-Year Clinical Outcomes Using the SYNTAX Score in Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. JACC 2011; 4(1): 66-75.
13. Yang CH, Hsieh MJ, Chen CC, et al. SYNTAX score: an independent predictor of long-term cardiac mortality in patients with acute ST-elevation myocardial infarction. Coron Artery Di 2012; 23(7): 445-9.
14. Tarasov RS, Ganyukov VI, Shushpannikov PA, et al. SYNTAX score estimates of coronary stenosis severity and outcomes of various revascularization strategies in patients with ST segment elevation myocardial infarction and multi-vessel coronary pathology. Russ J Cardiol 2013; 2(100): 31-7. Russian (Тарасов Р.С., Ганюков В.И., Шушпанников П.А. и др. Исходы различных стратегий реваскуляризации у больных инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST при многососудистом поражении в зависимости от тяжести стенозирования коронарного русла по шкале "SYNTAX". Российский кардиологический журнал 2013; 2(100): 31-7).
15. Farooq V, Serruys PW, Bourantas CV, et al. Quantification of incomplete revascularization and its association with five-year mortality in the synergy between percutaneous coronary intervention with taxus and cardiac surgery (SYNTAX) trial validation of the residual SYNTAX score. Circulation 2013; 128(2): 141-51.
16. Melina G, Angeloni E, Refice S, et al. Prognostic Value of the Residual SYNTAX Score to Quantify Untreated Coronary Artery Disease After Coronary Artery Bypass Grafting. Circulation 2013; 128: A17110.
17. Généreux SP, Palmerini T, Caixeta A, et al. Quantification and Impact of Untreated Coronary Artery Disease After Percutaneous Coronary Intervention The Residual SYNTAX (Synergy Between PCI With Taxus and Cardiac Surgery). JACC 2012; 59: 2165-74.

## ВНИМАНИЕ!

Открыта подписка на 2017 год на журналы.

Подписка на 2017г через сайт издательства\*

### Российский кардиологический журнал 2017

|                                                                                                         |                                  |             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|-------------|
| Электронная версия<br>(зарегистрированному пользователю открывается доступ к номерам 2017г, формат PDF) | 12 номеров<br>(годовая подписка) | 1200-00 руб |
| <b>Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2017</b>                                                    |                                  |             |
| Электронная версия<br>(зарегистрированному пользователю открывается доступ к номерам 2017г, формат PDF) | 6 номеров<br>(годовая подписка)  | 600-00 руб  |

\* Стоимость подписки по прайсу издательства. Подписка осуществляется через сайт [www.rosradio.ru](http://www.rosradio.ru). Оплата подписки осуществляется наличными в отделении Сбербанка (платежное поручение распечатывается через сайт) или электронным платежом через ROBOKASSA (Visa, Mastercard, мобильным телефоном — МТС, Мегафон, Билайн, всеми электронными валютами, наличными через сеть терминалов, через интернет-банки и другими способами).

### ЭЛЕКТРОННАЯ ПОДПИСКА ЭТО:

- Доступ к последнему номеру журнала до его выхода из печати
- Постатейный доступ к содержанию
- Скачивание в формате PDF, распечатка и копирование
- Возможность формировать ссылки для цитирования
- Мобильная версия сайта для планшетов и сотовых телефонов.

# Изменения предсердного комплекса на электрокардиограмме у больных с метаболическим синдромом, осложненным аритмиями сердца

Джишамбаев Э.Д., Хакимова С.И., Аманалиева Н.О., Крошкин Ю.А.

Национальный центр кардиологии и терапии имени академика М.М. Миррахимова при МЗ КР. Бишкек, Кыргызская Республика

**Цель.** Изучить показатели зубца Р у больных с метаболическим синдромом (МС) и оценить их взаимосвязь с возникновением нарушений ритма сердца.

**Материал и методы.** Обследованы 203 мужчины с МС и 16 сопоставимых по возрасту мужчин с гипертонической болезнью без других критериев МС. Всем обследованным проводили суточное мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ), измеряли длительность зубца Р, индекс Макруза и длительность отрицательной части зубца Р в отведении V<sub>1</sub>. В зависимости от наличия аритмии больные разделены на группы: без аритмий сердца, с желудочковой экстрасистолей, с наджелудочковой экстрасистолей и фибрилляцией предсердий.

**Результаты.** В группах с наджелудочковой экстрасистолей и пароксизмальной фибрилляцией предсердий все показатели предсердной ЭКГ были достоверно увеличены и превышали анало-

гичные показатели как у лиц контрольной группы, так и у пациентов без аритмий сердца и с желудочковыми нарушениями сердечного ритма.

**Заключение.** Увеличение общей продолжительности зубца Р и отрицательной ее части в отведении V<sub>1</sub>, а также индекса Макруза ассоциируется с повышенной распространенностью наджелудочковых нарушений сердечного ритма при МС.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, зубец Р, индекс Макруза, фибрилляция предсердий, нарушения ритма сердца.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2016; 15(5): 39–42  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-5-39-42>

Поступила 16/11-2015

Принята к публикации 26/11-2015

## The changes of atrial complex on electrocardiogram in metabolic syndrome patients with cardiac arrhythmias

Dzhishambaev E. D., Khakimova S. I., Amanalieva N. O., Kroshkin Yu. A.

M. Mirrakhimov National Center of Cardiology and Therapy. Bishkek, Kyrgyzstan

**Aim.** To study the parameters of P wave in metabolic syndrome (MS) patients and to evaluate their relation with cardiac rhythm disorders development.

**Material and methods.** Totally, 203 men studied with MS and 16 comparable by age men with arterial hypertension alone. All participants underwent 24-hour electrocardiogram monitoring (ECG), where the P wave length was measured, as Macruse index and length of negative P phase in lead V<sub>1</sub>. According to the presence of arrhythmia, patients were selected to groups: no arrhythmia, ventricular extrasystoly, supraventricular extrasystoly and atrial fibrillation.

**Results.** In supraventricular extrasystoly group and in paroxysmal atrial fibrillation group all parameters of atrial ECG were significantly increased

and were higher than the same parameters in control group, as in patients with ventricular extrasystoly or no arrhythmia.

**Conclusion.** The increase of total P-wave duration and of negative phase in lead V<sub>1</sub>, as well as Macruse index is associated with increased prevalence of supraventricular rhythm disorders in MS.

**Key words:** metabolic syndrome, P-wave, Macruse index, atrial fibrillation, cardiac rhythm disorders.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2016; 15(5): 39–42  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-5-39-42>

АС — аритмии сердца, ЖЭС — желудочковая экстрасистолия, КГ — контрольная группа, ЛП — левое предсердие, МС — метаболический синдром, НЖЭС — наджелудочковая экстрасистолия, ОХС — общий холестерин, ПФП — пароксизмы фибрилляции предсердий, ТГ — триглицериды, ФП — фибрилляции предсердий, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография.

## Введение

Зубец Р поверхностной электрокардиограммы (ЭКГ) отражает процессы активации обоих предсердий. Замедление меж- и внутрипредсердной проводимости отражается изменениями зубца Р и указывают на наличие аритмогенного субстрата [1].

Показано, что широкий зубец Р и увеличение длительности его отрицательной части в отведении V<sub>1</sub> сопровождаются соответствующей динамикой электрофизиологических свойств миокарда предсердий, предрасполагающей к возникновению пароксизмов фибрилляций предсердий (ПФП) [2].

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: (0996) 770272272

e-mail: saodat.f.2011@mail.ru

[Джишамбаев Э. Д. — д.м.н., заместитель директора по научной работе, зав. отделением нарушений ритма сердца, Хакимова С. И. — к.м.н., н.с. отделения нарушений ритма сердца, Аманалиева Н. О. — н.с. отделения нарушений ритма сердца, Крошкин Ю. А. — к.м.н., с.н.с. отделения нарушений ритма сердца].

Изменения зубца Р являются ранним признаком вовлечения сердца в патологический процесс при метаболическом синдроме (МС). Установлено, что у больных с МС отмечаются повышенные значения продолжительности зубца Р и его отрицательной части в отведении  $V_1$  [3]. Учитывая, что наличие МС ассоциируется с повышенной частотой фибрилляций предсердий [4], представилось интересным изучение показателей предсердной ЭКГ у больных с МС во взаимосвязи с нарушениями ритма сердца, что и явилось целью настоящего исследования.

## Материал и методы

В исследование включены 203 мужчины с МС без ЭКГ и/или эхокардиографических (ЭхоКГ) признаков гипертрофии левого желудочка в возрасте 35-55 (средний возраст — 48,6±5,8 лет). Диагноз устанавливали на основании данных объективного осмотра, клинико-инструментальных критериев по АТР III (Adult Treatment Panel III):

- окружность талии >102 см;
- триглицериды (ТГ)  $\geq 1,7$  ммоль/л или факт специфического лечения гиперлипидемии;
- холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) <1,03 ммоль/л или факт специфического лечения дислипидемии;
- артериальное давление  $\geq 130/85$  мм рт.ст. или факт приема антигипертензивной терапии;
- глюкоза крови натощак  $\geq 5,6$  ммоль/л или факт приема гипогликемических препаратов.

Контрольную группу (КГ) составили 16 сопоставимых по возрасту (средний возраст 52,5±1,3 лет) мужчин с гипертонической болезнью без других критериев МС.

Важным условием включения больных в исследование было отсутствие сопутствующей сердечно-сосудистой патологии: коронарная болезнь сердца, пролапс митрального клапана, миокардиты, пороки сердца, кардиомиопатии, врожденные аномалии проводящей системы сердца и др., а также заболевания щитовидной железы.

Всем больным МС и лицам КГ проводили клинико-инструментальное обследование, включая регистрацию стандартной ЭКГ, велоэргометрическую пробу, 24-часовое ЭКГ-мониторирование, двумерную ЭхоКГ.

Содержание сахара, общего холестерина (ОХС), ТГ и ХС ЛВП определяли на биохимическом анализаторе Sinhron CX4-DELTA фирмы “Beckman”, США. Концентрацию холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) вычисляли по формуле Friedwald W.T:  $ХС\ ЛНП = ОХС - (ТГ/2,2) - ХС\ ЛВП$ .

ЭКГ регистрировали в 12 стандартных отведениях на многоканальном самописце “Mingograph-7” фирмы “Siemens-Elema” при скорости движения бумаги 50 мм/сек. Предсердный комплекс ЭКГ анализировали по следующим параметрам: общая длительность зубца Р во II стандартном отведении (норма до 0,12 сек), индекс Макруза (ИМ) (норма — 1,1-1,6) и длительность отрицательной части зубца Р в отведении  $V_1$  (норма — до 0,04 сек).

Продолжительная запись ЭКГ в соответствии с рекомендациями Рабочей группы Европейского Кардиологического Общества и Северо-Американского Общества Стимуляции и Электрофизиологии производилась в течение 24 ч при помощи портативного трехканального запи-

сывающего устройства. Последующая обработка осуществлялась автоматически с использованием компьютерной системы с пакетом программ “Memoport 2000”. Подсчет количества выявляемых экстрасистол и пароксизмальных форм аритмий сердца (АС) проводился полуавтоматическим способом.

Наджелудочковую экстрасистолию (НЖЭС) определяли по следующим признакам: наличие перед желудочковым комплексом деформированного зубца Р, деформация зубца Т в предшествующем перед экстрасистолой сокращении, отсутствие полной компенсаторной паузы после экстрасистолического сокращения, нормальная продолжительность и неизменность комплекса QRS.

Желудочковая экстрасистолия (ЖЭС) характеризовалась следующим: отсутствие перед желудочковым комплексом зубца Р, наличие полной компенсаторной паузы после экстрасистолического сокращения, выраженная деформация и расширение (>0,12 сек) комплекса QRS, постоянство интервала сцепления экстрасистолы.

При статистической обработке полученных результатов использовали программы STATISTICA и SPSS 16.0 с пакетом стандартных статистических программ. Для сравнения  $\geq 3$  групп переменных с параметрическим распределением проводили дисперсионный анализ ANOVA с последующим post-hoc анализом с помощью LSD-теста. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты

У 128 (63,05%) обследованных какие-либо АС отсутствовали. В 32 (15,76%) случаях обнаружена ЖЭС. У 43 (21,2%) больных с МС выявлена наджелудочковая аритмия, из них у 28 (13,8%) она представлена НЖЭС, а у 15 (7,4%) — пароксизмами фибрилляции предсердий (ПФП). В КГ из 16 человек, у 4 (25%) обследованных наблюдалась НЖЭС, остальные больные были без АС.

При анализе показателей зубца Р выявлены следующие данные.

Длительность зубца Р в КГ по данным стандартной ЭКГ составила  $0,095 \pm 0,02$  сек, у 4 (18,7%) больных наблюдались патологические (>0,12 сек) его значения. Индекс Макруза в этой группе обследованных находился в пределах  $1,32 \pm 0,72$ , но был повышенным (>1,6) у 5 (23,2%) больных. При определении значений отрицательной части зубца Р в отведении  $V_1$  отмечено, что в среднем по группе он был равен  $0,031 \pm 0,01$  сек; значения >0,04 сек определялись в 31,2% случаев.

Все показатели зубца Р, выходящие за пределы нормальных значений, выявлены у лиц КГ с наджелудочковой аритмией.

У больных с МС в целом по группе длительность зубца Р составила  $0,11 \pm 0,02$  сек, индекс Макруза —  $1,66 \pm 0,70$ , продолжительность отрицательной части зубца Р в отведении  $V_1$  —  $0,04 \pm 0,02$  сек. При этом получены достоверные различия между лицами КГ и больными с МС по длительности зубца Р ( $p=0,02$ ), а также его отрицательной части в отведении  $V_1$  ( $p=0,01$ ).

Таблица 1

Показатели предсердной ЭКГ у больных с МС и лиц КГ

| Группы    | Длительность зубца Р (сек) | ИМ            | Отрицательная часть зубца Р (сек) | Переднезадний размер ЛП (см) |
|-----------|----------------------------|---------------|-----------------------------------|------------------------------|
| КГ        | 0,095±0,02                 | 1,32±0,72     | 0,031±0,01                        | 3,26±0,16                    |
| МС без АС | 0,102±0,02                 | 1,44±0,50     | 0,038±0,02                        | 3,43±0,31*                   |
| МС с ЖЭС  | 0,107±0,02*                | 1,84±0,97**   | 0,044±0,01*                       | 3,58±0,34**                  |
| МС с НЖЭС | 0,111±0,02***              | 2,06±0,85**** | 0,045±0,01***                     | 3,55±0,40**                  |
| МС с ПФП  | 0,127±0,02****             | 2,26±0,41**** | 0,049±0,01***                     | 3,76±0,37****                |

Примечание: \* —  $p < 0,05$  — в сравнении с КГ, \*\* —  $p < 0,01$  — в сравнении с КГ, \*\*\* —  $p < 0,0001$  — в сравнении с КГ, # —  $p < 0,05$  — в сравнении с МС без АС, ## —  $p < 0,001$  — в сравнении с МС без АС.

Таблица 2

Частота регистрации патологических значений предсердной ЭКГ у больных с МС и лиц КГ

| Показатель        | КГ    | МС без АС | МС с ЖЭС | МС с НЖЭС | МС с ПФП |
|-------------------|-------|-----------|----------|-----------|----------|
| (-) $P > 40$ мсек | 31,2% | 29,1%     | 43,7%**  | 60,7%**   | 86,6%**  |
| $P > 120$ мсек    | 18,7% | 39,4%*    | 50,0%*   | 64,3%**   | 93,3%*** |
| ИМ $> 1,6$        | 23,2% | 21,3%     | 37,5%    | 64,3%*    | 100%***  |

Примечание: \* —  $p < 0,05$  — в сравнении с КГ, \*\* —  $p < 0,01$  — в сравнении с КГ, \*\*\* —  $p < 0,0001$  — в сравнении с КГ.

В группе больных с МС без АС длительность зубца Р составила  $0,102 \pm 0,02$  сек, продолжительность его отрицательной части в  $V_1$  —  $0,038 \pm 0,02$  сек, индекс Макруза —  $1,44 \pm 0,50$ , что не отличалось существенно от результатов, полученных в КГ (таблица 1). Переднезадний размер левого предсердия (ЛП) —  $3,43 \pm 0,31$  см.

Патологические значения длительности зубца Р в этой группе больных наблюдались чаще по сравнению с КГ (39,4%,  $n=50$ ). Повышенные значения ИМ 27 (21,3%) больных и длительности отрицательного зубца Р у 37 (29,1%) пациентов не отличались от аналогичных показателей КГ.

На следующем этапе исследования больных с МС разделили на подгруппы:

- МС с ЖЭС ( $> 200$  в сут.);
- МС с НЖЭС ( $> 200$  в сут.);
- МС с ПФП.

У больных с МС, осложненным ЖЭС, среднее значение длительности зубца Р составило  $0,107 \pm 0,02$  мсек, а его патологические значения встречались в 50% случаев, что превышало показатели КГ ( $p=0,03$ ). Среднее значение ИМ у больных МС с ЖЭС равно  $1,84 \pm 0,97$  с регистрацией его патологических значений у 37,5% обследованных. Длительность отрицательной части зубца Р в отведении  $V_1$  составила  $0,044 \pm 0,01$  мсек, а его патологические значения выявлены в 43,7% (таблица 1 и таблица 2).

При анализе этих же показателей в группе больных МС с НЖЭС получены следующие данные. Длительность зубца Р и его отрицательной части была достоверно выше результатов в КГ —  $0,111 \pm 0,02$  сек ( $p=0,007$ ) и  $0,045 \pm 0,01$  сек ( $p=0,005$ ), соответственно. ИМ равен  $2,06 \pm 0,85$  и достоверно выше аналогичного показателя как в КГ ( $p < 0,0001$ ), но и в группе с МС без АС ( $p < 0,0005$ ). Следует отметить, что у больных с МС и НЖЭС патологические

значения ИМ и длительности зубца Р в 18 (64,3%) случаях, а продолжительности отрицательной части зубца Р — у 17 (60,7%) обследуемых, что значимо превышало показатели КГ, лиц с МС без АС и с ЖЭС (таблица 2).

Наибольшие изменения ЭКГ-показателей зубца Р выявлены в группе больных с МС, осложненным ПФП. Длительность зубца Р составила у этих больных  $0,127 \pm 0,02$  сек, а его патологические значения выявлены в 93,3% случаев. ИМ у больных с фибрилляцией предсердий (ФП) оказался наибольшим среди всех обследованных —  $2,26 \pm 0,41$ , а его патологические значения имели место у всех больных с ПФП (100%). Значения отрицательной части зубца Р в  $V_1$  составили  $0,049 \pm 0,01$  сек, при этом в 13 (86,6%) случаях определялись его патологические значения.

Резюмируя выше изложенное, можно полагать, что отклонения ЭКГ-показателей, характеризующих функциональное состояние ЛП, наблюдаются у больных с МС и наджелудочковыми аритмиями, но более выражены при наличии ПФП.

## Обсуждение

Известно, что размер ЛП является основным параметром, определяющим возможность возникновения и сохранения ФП [5]. Хроническая перегрузка ЛП сопровождается постепенной его дилатацией и возникновением ФП, что наиболее ярко продемонстрировано у больных с пороками сердца [6]. Это положение также справедливо и у пациентов с ФП неклапанного генеза [7]. ЭКГ-признаки гипертрофии или дилатации ЛП свидетельствуют о степени вовлечения его в патологический процесс, и служат электрофизиологической основой ФП [2, 8].

Изменения предсердного комплекса поверхностной ЭКГ часто находят у больных с МС [9–11].

В исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) [4] выявлено увеличение показателей зубца Р — интервал Р-Q, длительность зубца Р и его отрицательной части в отведении  $V_1$ , у больных с МС, причем из его компонентов наибольшее влияние на показатели предсердной ЭКГ оказывали артериальная гипертензия ( $p < 0,001$ ) и избыточная масса тела ( $p < 0,001$ ).

Установлено, что МС может осложняться возникновением разнообразных АС, в частности — ФП [12, 13]. Результаты многоцентрового исследования [14] показали возрастание риска развития ФП при ожирении в 1,64 раза, повышенного АД — в 1,69 раза, наличие инсулинорезистентности — в 1,44 раза и повышении ЛНП — в 1,52 раза.

Выполнен анализ предсердного комплекса ЭКГ у больных с МС для выяснения, в какой степени нарушения ритма сердца связаны с изменениями зубца Р.

У больных без АС и с желудочковыми аритмиями показатели предсердной ЭКГ: длительность зубца Р, ИМ, продолжительность отрицательной части зубца Р в отведении  $V_1$ , не отличались существенно

от результатов КГ. У обследованных с НЖЭС и ФП все 3 параметра были достоверно увеличены и превышали аналогичные показатели как лиц КГ, так и пациентов без АС и с желудочковыми АС.

Частота регистрации патологических значений длительности зубца Р ( $> 0,12$  сек) составила 93,3% при ФП и 64,3% — при НЖЭС, что было значительно больше, чем в группах без АС (39,4%) и КГ (18,7%). Аналогичная ситуация складывалась и с определением патологических значений ИМ — 100% при ФП и 64,3% — с НЖЭС vs 37,8% — в группе без АС и 23,2% — КГ, и длительности отрицательной части зубца Р в  $V_1$  — 86,6% при ФП и 60,7% — НЖЭС vs 29,1% без АС и 31,2% — КГ.

## Заключение

Таким образом, результаты исследования показали, что у больных с МС изменения предсердного комплекса ЭКГ — увеличение общей продолжительности зубца Р и отрицательной ее части в отведении  $V_1$ , а также ИМ, ассоциируются с повышенной распространенностью наджелудочковых АС, в т.ч. и ФП.

## Литература

1. Platonov PG. P-wave morphology: underlying mechanisms and clinical implications. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2012; 17(3): 161-9.
2. Lin Z, Hayano M, Hirata T, et al. Abnormalities of electrocardiographic P wave morphology and the relationship to electrophysiological parameter of the atrium in patients with idiopathic paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiol* 1998; 32: 189-96.
3. Magnani JW, Lopez FL, Soliman EZ, et al. P wave indices, obesity, and the metabolic syndrome: the atherosclerosis risk in communities study. *Obesity (Silver Spring)* 2012; 20(3): 666-72.
4. Chamberlain AM, Agarwal SK, Ambrose M, et al. Metabolic syndrome and incidence of atrial fibrillation among blacks and whites in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am Heart J* 2010; 159(5): 850-6.
5. Abhayaratna WP, Seward JB, Appleton CP, et al. Left atrial size: physiologic determinants and clinical applications. *JACC* 2006; 47(12): 2357-63.
6. Henry WL, Morganroth J, Pearlman AS, et al. Relation between echocardiographically determined left atrial size and atrial fibrillation. *Circulation* 1976; 53: 273-8.
7. Aronow WS, Schwartz KS, Koenigsberg M. Prevalence of enlarged left atrial dimension by echocardiography and its correlation with atrial fibrillation and abnormal P force in lead V1 of the electrocardiogram in 588 elderly persons. *Am J Cardiol* 1987; 59: 1003-4.
8. Perez MV, Dewey FW, Marcus R, et al. Electrocardiographic predictors of atrial fibrillation. *Am Heart J* 2009; 158: 622-8.
9. Kosar F, Aksoy Y, Ari F, et al. P-wave duration and dispersion in obese subjects. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2008; 13(1): 3-7.
10. Yasar AS, Bilen E, Bilge M, et al. P-wave duration and dispersion in patients with metabolic syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009; 32(9): 1168-72.
11. Liu T, Fu Z, Korantzopoulos P, et al. Effect of obesity on p-wave parameters in a Chinese population. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2010; 15(3): 259-63.
12. Umetani K, Kodama Y, Nakamura N, et al. High prevalence of paroxysmal atrial fibrillation and/or flutter in metabolic syndrome. *Circ J* 2007; 71(2): 252-5.
13. Tanner RM, Baber U, Carson AP, et al. Association of the metabolic syndrome with atrial fibrillation among United States adults (from the REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke [REGARDS] Study). *Am J Cardiol* 2011; 108(2): 227-32.
14. Watanabe H, Tanabe N, Watanabe T, et al. Metabolic syndrome and risk of development of atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study. *Circulation* 2008; 117(10): 1255-60.

# Профилактика предсердных тахикардий в послеоперационном периоде катетерной изоляции устьев легочных вен у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий

Тарасов А. В., Давтян К. В., Марцевич С. Ю., Шатахцян В. С.

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

**Цель.** Изучить комплексный подход в наблюдении и медикаментозной монотерапии с оценкой ее эффективности и безопасности следующими антиаритмическими препаратами (ААП): IC класса пропафенона, III класса соталола и IV класса верапамила, по сравнению с группой контроля без ААП для предупреждения рецидивов фибрилляции предсердий (ФП) и предсердных тахикардий (ПТ) в послеоперационном периоде катетерной изоляции устьев легочных вен (ЛВ).

**Материал и методы.** Исследование ПРУФ является проспективным, сравнительным, открытым, рандомизированным с использованием группы контроля. Включены в исследование мужчины и женщины в возрасте  $\geq 25$  лет, страдающие симптоматической пароксизмальной формой ФП без органической патологии сердца. 243 пациента были рандомизированы путем конвертов на 4 группы исследуемых препаратов и группу контроля после инвазивного лечения с достижением электрической изоляции устья ЛВ, подтвержденной в ходе операции. Значимых различий в базовых характеристиках: пол, возраст, длительность ФП, основная или сопутствующая патология, параметры эхокардиографии и сопутствующая терапия, между группами не было. Пациенты наблюдались 365 дней.

**Результаты.** В исследовании ПРУФ получены следующие результаты: в группе 1 (верапамил) эффективность после первой опера-

ции составила 65,5% ( $n=40$ ), в группе 2 (пропафенон) — 70,96% ( $n=44$ ), в группе 3 (соталол) — 65% ( $n=39$ ) и в группе контроля (без ААП) — 65% ( $n=39$ ), соответственно. Основные результаты исследования будут представлены в следующих публикациях.

**Заключение.** Впервые дана оценка эффективности и безопасности различных классов ААП для профилактики рецидивов ФП и ПТ в раннем и позднем послеоперационном периодах катетерной изоляции устья ЛВ с помощью имплантируемого подкожного кардиомонитора для выявления асимптомных и симптомных ПТ и традиционной системы суточного мониторирования электрокардиограммы по Холтеру.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, радиочастотная абляция устья легочных вен, криобаллонная абляция устьев легочных вен, ранние рецидивы предсердных аритмий, антиаритмическая терапия.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2016; 15(5): 43–49  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-5-43-49>

Поступила 26/08-2016

Принята к публикации 14/09-2016

## Prevention of atrial tachyarrhythmia in post-operation period of pulmonary veins ostia catheter isolation in paroxysmal atrial fibrillation

Tarasov A. V., Davtyan K. V., Martsevich S. Yu., Shatahtsyan V. S.

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

**Aim.** To study a complex approach in observation and medication monotherapy with assessment of its effectiveness and safety, with the following antiarrhythmic drugs (AAD): IC class propafenone, III class sotalol, IV class verapamil, — comparing to the controls without AAD, for prevention of atrial fibrillation (AF) recurrent, as atrial tachyarrhythmia (AT) in postoperation period of catheter isolation of the pulmonary veins ostia (PV).

**Material and methods.** The study PRUF is prospective, comparison, open-label, randomized, with control group. Males and females included, at the age  $\geq 25$  y., having symptomatic paroxysmal AF without organic pathology of the heart. 243 patients were randomized to 4 groups according the drugs studied and invasive management group with achieved successful isolation of the PV ostia, confirmed during operation. There were no significant differences in baseline characteristics: sex, age, duration of AF, main disease and comorbidities, echocardiography parameters and concomitant therapy. Follow-up lasted for 365 days.

**Results.** PRUF study provided the following results: in group 1 (verapamil) effectiveness after first operation was 65,5% ( $n=40$ ), in group 2 (propafenone) — 70,96% ( $n=44$ ), in group 3 (sotalol) — 65% ( $n=39$ ) and the controls (no AAD) — 65% ( $n=39$ ), respectively. Main results of the study will be presented in further publications.

**Conclusion.** First time, the assessment of efficacy and safety provided, of different AAD classes for prevention of AF and AT episodes in earlier and later post-operation periods of catheter PV ostia, with implanted subcutaneous cardio monitor for symptomatic and asymptomatic AT, and traditional 24-hour monitoring system by Holter.

**Key words:** atrial fibrillation, radiofrequency ablation of pulmonary veins ostia, cryoballoon ablation of pulmonary veins ostia, early recurrent of atrial arrhythmias, antiarrhythmic therapy.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2016; 15(5): 43–49  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-5-43-49>

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (903) 799-18-33

e-mail: a730tv@yandex.ru

[Тарасов А. В.\* — к.м.н., с.н.с. лаборатории рентгенохирургических методов лечения аритмий сердца, Давтян К. В. — д.м.н., зав. лабораторией, Марцевич С. Ю. — д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии, Шатахцян В. С. — м.н.с. лаборатории].

ААП — антиаритмические препараты, ААТ — антиаритмическая терапия, АВ — атриовентрикулярная, ВНОА — Всероссийское научное общество специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции, ИПК — имплантируемый подкожный кардиомонитор, КБА — криобаллонная абляция, ЛВ — легочные вены, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МЖП — межжелудочковая перегородка, МНО — международное нормализованное отношение, ПРУФ — Профилактика Рецидивов предсердных тахикардий в послеоперационном периоде катетерной изоляции Устьев легочных вен у пациентов с пароксизмальной формой Фибрилляции предсердий, ПТ — предсердные тахикардии, РЧА — радиочастотная абляция, СА — синоatriальная, ТП — трепетание предсердий, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ХМ-ЭКГ — Холтеровское мониторирование ЭКГ, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография, ECAS — European Cardiac Arrhythmia Society (Европейское общество нарушений сердечного ритма), EHRA — European Heart Rhythm Association (Европейская ассоциация сердечного ритма), HRS — Heart Rhythm Society (Общество нарушений сердечного ритма).

## Введение

Лечение фибрилляции предсердий (ФП) в клинической практике традиционно считается непростой задачей. Это действительно так — в связи с большим количеством причин и механизмов патогенеза аритмии, различием в методах лечения и выборе одного или сочетания нескольких антиаритмических препаратов (ААП) с частой “ускользающей” эффективностью антиаритмической терапии (ААТ) и возможностью получения различных экстракардиальных и проаритмических осложнений [1, 2].

В настоящее время существуют медикаментозные и инвазивные методы лечения ФП. Одним из стандартизированных подходов инвазивного лечения пароксизмальной формы ФП у больных без органической патологии сердца является катетерная изоляция устьев легочных вен (ЛВ), которая направлена на устранение основного очага этой аритмии [3, 4]. Изоляция ЛВ выполняется двумя катетерными методиками: радиочастотной абляцией (РЧА) и криобаллонной абляцией (КБА) [5].

Одним из актуальных и неизученных вопросов, связанных с катетерной изоляцией устья ЛВ, является ведение больных в послеоперационном периоде, особенно раннем, который составляет 3 мес. после процедуры, т.к. этот период осложняется частыми рецидивами предсердных тахикардий (ПТ) и наблюдаются независимо от используемой катетерной техники РЧА или КБА. После циркулярной РЧА устьев ЛВ ПТ наблюдаются у 29-45% больных в первые 3 мес. наблюдения [6]. После КБА устьев ЛВ рецидивы ПТ развиваются у 2,9-31% пациентов [7]. Причины рецидивов ПТ — воспалительная реакция, обусловленная термическим повреждением предсердной ткани; нарушение функции автономной нервной системы сердца; “прорыв” проведения в зоне изоляции устья ЛВ и/или наличие триггеров, расположенных вне устья ЛВ [8].

Использование ААП в раннем периоде после РЧА направлено на предупреждение симптомных рецидивов ПТ и создание благоприятного фона для электрического ремоделирования левого предсердия (ЛП) за счет подавления эктопических очагов воспалительного генеза и триггеров из “внелегочных” субстратов, поддерживающих электрическую нестабильность предсердной ткани. Известны ограниченные данные о том, как ААТ в ранний послеоперационный период влияет на эффективность и долгосрочный прогноз катетерной изоляции устья ЛВ [9].

В консенсусе о катетерной и хирургической абляции ФП 2007г в качестве медикаментозной терапии для предупреждения ранних рецидивов ПТ после абляции ФП рассматривался только амиодарон [10]. В консенсусе от 2012г предлагается к изучению расширенный список ААП: флекаинид, пропафенон, соталол, дофетилид или дронедазон [5]. Конкретных рекомендаций по ААП, подкрепленных рандомизированными исследованиями в настоящее время нет. Отсутствует единое мнение по вопросу необходимости назначения ААП (стратегия “ритм-контроль”) в ранний послеоперационный период или использования только стратегии “частота-контроль”; не решен вопрос о выборе ААП с учетом типа ПТ и длительности терапии после инвазивного вмешательства. Поэтому тактика ведения пациентов и ААТ для предупреждения рецидивов ПТ в послеоперационном периоде катетерной изоляции устья ЛВ в настоящее время является одним из приоритетных направлений в практической кардиологии.

Цель исследования — изучить комплексный подход в наблюдении и медикаментозной терапии с оценкой эффективности и безопасности в монотерапии ААП: IC класса пропафенона, III класса соталола и IV класса верапамила в сравнении с группой контроля без ААП для предупреждения рецидивов ФП и/или развития новых ПТ в раннем и позднем послеоперационных периодах катетерной изоляции устьев ЛВ.

Для достижения поставленных целей в работе предполагается решить следующие задачи:

— Сравнить диагностические методы верификации ранних симптомных и асимптомных послеоперационных аритмий и рецидивов ФП в послеоперационном периоде для определения и выбора дальнейшей тактики ведения пациентов путем имплантации устройств долгосрочного мониторинга электрокардиограммы (ЭКГ).

— Сравнить эффективность ААП: IC класса пропафенона, III класса соталола и IV класса верапамила для предупреждения рецидивов ФП и других ПТ в раннем послеоперационном периоде после катетерной изоляции устьев ЛВ у пациентов с пароксизмальной формой ФП и определить необходимость назначения ААП в данном периоде путем сопоставления ААП и группы контроля без ААТ.

— Изучить безопасность и проаритмогенные эффекты ААП: IC класса пропафенона, III класса соталола и IV класса верапамила в раннем послеоперационном периоде катетерной изоляции устьев ЛВ у пациентов с пароксизмальной формой ФП.

— Определить сроки и критерии отмены ААП для предупреждения рецидивов ФП в раннем послеоперационном периоде после радиочастотной изоляции устьев ЛВ и после криобаллонной изоляции устья ЛВ у пациентов с пароксизмальной формой ФП.

— Определить 3-, 6-, 12-месячную эффективность катетерной изоляции устьев ЛВ у пациентов с пароксизмальной формой ФП на основании традиционных методов мониторингирования ЭКГ и длительного подкожного мониторингирования ЭКГ с учетом использования в раннем послеоперационном периоде ААП: IC класса — пропafenона, III класса — соталол и IV класса — верапамил.

## Материал и методы

Исследование ПРУФ (Профилактика Рецидивов предсердных тахикардий в послеоперационном периоде катетерной изоляции Устьев легочных вен у пациентов с пароксизмальной формой Фибрилляции предсердий) является проспективным, сравнительным, открытым, рандомизированным с использованием группы контроля. Для участия в исследовании пациенты должны были подписать форму “Добровольного информированного согласия” на участие в нем и соответствовать всем перечисленным ниже критериям включения и не иметь критериев исключения.

Основной критерий включения пациентов в исследование: мужчины и женщины в возрасте  $\geq 25$  лет, страдающие симптоматической пароксизмальной формой ФП без органической патологии сердца, резистентной как минимум к одному ААП.

Критериями включения в исследование являлись:

- Мужчины и женщины в возрасте  $\geq 25$  лет, страдающие симптоматической пароксизмальной формой ФП без органической патологии сердца, резистентной, как минимум, к двум ААП, подтвержденной на ЭКГ или при Холтеровском мониторингировании ЭКГ (ХМ-ЭКГ) и длительностью  $> 30$  сек, согласно классификации Российского кардиологического общества (РКО), Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции (ВНОА) и Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов (АССХ) 2012г [1].

- Наличие показаний к проведению катетерной абляции устьев ЛВ для лечения ФП, согласно клиническим рекомендациям ВНОА, 2013г [4].

- Достижение конечной точки катетерной изоляции устьев ЛВ, создание полного двунаправленного блока проведения в зоне воздействия, документированного при дифференциальной стимуляции из различных отделов предсердий, согласно консенсусному документу по катетерной и хирургической абляции ФП HRS/ EHRA/ECAS (Heart Rhythm Society/European Heart Rhythm Association/European Cardiac Arrhythmia Society), 2012г [5].

- Прием и переносимость антикоагулянтной терапии, применяемой, как минимум, за 3 нед. до рандомизации (при условии приема варфарина целевой уровень международного нормализованного отношения (МНО) 2,0-3,0).

- Информированное согласие и другие разрешения, требуемые локальным распоряжением.

Критериями исключения из исследования являлись:

- перенесенный инфаркт миокарда или наличие нестабильных форм ишемической болезни сердца (острый коронарный синдром и его варианты);
- синусовая брадикардия с частотой сердечных сокращений (ЧСС)  $< 45$  в 1 мин, синдром слабости синусового узла, нарушения атриовентрикулярной (АВ)-проводимости с наличием АВ-блокады 2-3 степеней, полная блокада ножек пучка Гиса;
- диаметр ЛП  $> 50$  мм по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) по короткой оси парастерального доступа;
- гемодинамические пороки сердца, в т.ч. хирургически скорректированные;
- сердечная недостаточность с нарушением систолической функции левого желудочка (ЛЖ) — фракция выброса (ФВ)  $< 50\%$  по Симпсону;
- декомпенсированные заболевания щитовидной железы;

- прием ААП III класса — амиодарон за  $< 2$  мес. до включения, в связи с медленным периодом “вымывания” последнего;

- прием ААП IC класса — пропafenон, III класса — соталол и IV класса — верапамил за  $< 7$  сут. до оперативного лечения;

- тяжелые соматические заболевания и состояния, которые могут повлиять на результаты исследования;

- выполненные РЧА и КБА устьев ЛВ для лечения ФП ранее, вне данного протокола;

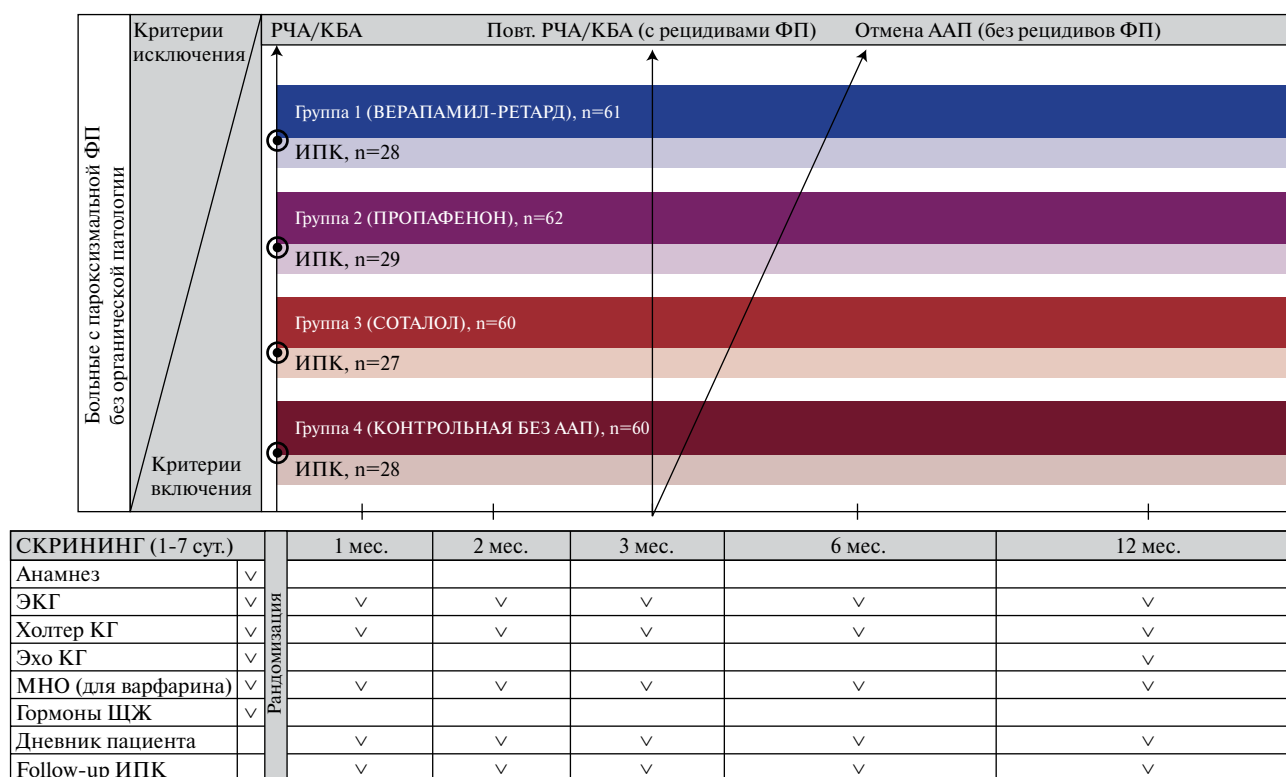
- непереносимость ААП: верапамил, пропafenон, соталол;

- другие состояния и факторы, включая лабораторные данные, затрудняющие участие в исследовании.

Дневник пациента с ежедневным контролем симптоматических нарушений ритма, с фиксацией количества приступов аритмии, длительности приступа, метода купирования, оценки эффективности терапии и инвазивного лечения, переносимости ААП и побочных действий ААП, количества госпитализаций, связанных с нарушением ритма и проводимости сердца. Методы купирования аритмии разделялись на: а) приступ аритмии прекратился самостоятельно; б) для купирования пароксизма аритмии потребовалось принять и/или ввести ААП — фармакологическая кардиоверсия; в) для восстановления ритма потребовалась нефармакологическая кардиоверсия — куда входила электрическая кардиоверсия и чреспищеводная электрическая стимуляция.

ЭКГ в 12 отведениях во время нарушения ритма для определения типа ПТ и ЭКГ после восстановления ритма. Тахикардии дифференцировались на ФП, узкокомплексные тахикардии с регулярным предсердным циклом: ПТ, левопредсердное трепетание предсердий (ТП) и типичное ТП, и тахикардии с широкими комплексами QRS. Нарушение проводимости и проаритмические эффекты оценивались по интервалам R-R, P-Q, QRS, Q-T: появление синусовой брадикардии, синоатриальные (СА)-блокады (нарушение СА-проводимости); изменению ширины комплекса QRS (нарушение внутрижелудочковой проводимости); удлинению интервала P-Q (нарушение проводимости по АВ-соединению).

24-часовое ХМ-ЭКГ с оценкой следующих параметров: неустойчивые пароксизмы ПТ (длительность  $> 3$



⊙ ИПК — имплантируемый подкожный кардиомонитор.

Рис. 1 Дизайн исследования ПРУФ.

Примечание: ЩЖ — щитовидная железа.

комплексов QRS до 30 сек), устойчивые пароксизмы ПТ >30 сек, длительность устойчивых форм аритмий, тахикардии с широкими комплексами QRS (неустойчивые и устойчивые), нарушение проводимости с паузами ритма >2,5 сек (СА- и АВ-блокады).

Для выявления асимптомных ПТ и непрерывного мониторингирования нарушений ритма и проводимости сердца в ходе операции катетерной изоляции устья ЛВ 1/3 больным была имплантирована система подкожного кардиомонитора Reveal® (Medtronic) (ИПК) с фиксацией пароксизмов ФП, регулярных ПТ, тахикардий с широкими комплексами QRS, периодов брадикардии с ЧСС <40 уд./мин, асистолии (R-R >3 сек) и % времени всех ПТ за период наблюдения.

Трансторакальная ЭхоКГ проводилась на скрининге и на визите мес. 12. Первичная ЭхоКГ была необходима для исключения органической патологии сердца, измерения полости сердца (диаметр ЛП по короткой оси парастерального доступа), размеров толщины стенок сердца — толщина межжелудочковой перегородки (МЖП), и оценить систолическую функцию ЛЖ — ФВ по Симпсону, с учетом критериев отбора пациентов в исследование. На 12 мес. наблюдения была выполнена контрольная ЭхоКГ для изучения динамики показателей объемов, толщины стенок сердца и систолической функции ЛЖ после инвазивного лечения.

Дизайн исследования. Дизайн исследования схематически представлен на рисунке 1.

К моменту включения в исследование пациента на ЭКГ или ХМ-ЭКГ должен быть зарегистрирован

устойчивый эпизод ФП длительностью >30 сек. Больные должны иметь показания к проведению катетерной РЧА или КБА устья ЛВ согласно клиническим рекомендациям ВНОА 2013г. При этом в течение 7 сут. до включения в исследование пациентом не должна быть использована ААТ в виде верапамила, пропафенона и/или соталолола. На этапе скрининга собирали анамнез основного и/или сопутствующих заболеваний, аритмологический анамнез — длительность ФП, сочетание ФП и ТП, форма ФП, частота приступов аритмии, их переносимость по шкале симптомов ФП, предложенной ЕНРА, методы купирования приступов, опыт применения ААП и их эффективность и безопасность, оценивалась сопутствующая терапия и определены баллы риска тромбоэмболических осложнений по шкале CHADS<sub>2</sub>VASc (Congestive Heart failure, Hypertension, Age (2 ball), Diabetes mellitus, Stroke (2 ball), Vascular disease, Age, Sex category) согласно рекомендациям диагностики и лечения ФП РКО, ВНОА и АССХ, 2012г. На скрининге были проанализированы ЭКГ и ЭхоКГ с определением первичных показателей до инвазивного лечения: диаметр ЛП по короткой оси парастерального доступа, толщина МЖП и ФВ ЛЖ.

Если пациент соответствовал критериям включения и отсутствовали критерии исключения, рандомизация происходила в день проведения катетерной РЧА или КБА устья ЛВ, после эффективно проведенной процедуры.

В соответствии с рандомизацией путем конвертов и дизайна исследования пациенты были разделены на 4

равнозначные группы: 1 группе был назначен ААП по классификации Vaughan Williams класс 4 — верапамил (240 мг/сут.), 2 группе — ААП класс 1С — пропафенон 450 мг/сут., 3 группе — ААП класс 3 — соталол 160 мг/сут. и 4 группа контроля — без ААП. Длительность назначения ААТ составляла минимум 3 мес. (90 сут.), при наблюдении абсолютной эффективности терапии, исследуемый препарат отменяли, если рецидивы аритмии сохранялись, ААТ продолжалась. С учетом проаритмических эффектов, гемодинамических особенностей и массы тела пациента допускалась коррекция дозы исследуемого препарата.

В запланированные дни визитов (1 мес., 2 мес., 3 мес., 6 мес., 12 мес.) больным было проведено: сбор анамнеза (дневник пациента), анализ ЭКГ на приступе и вне приступа аритмии, ХМ-ЭКГ для оценки эффективности и безопасности инвазивного лечения и ААТ и снятие показаний с ИПК. Наблюдение за больными осуществлялось минимально 365 сут. ( $\pm 10$  сут.).

Все пациенты получали базисную медикаментозную терапию по поводу основного и/или сопутствующих заболеваний, антикоагулянтную терапию до и после изоляции устьев ЛВ под контролем целевого значения МНО для больных, принимающих варфарин.

На 3 мес. определялась эффективность инвазивного лечения и целесообразность повторной абляции устьев ЛВ, продолжение или отмена ААТ при условии отсутствия рецидивов ФП.

На визите 12 мес. всем пациентам проводилась повторная ЭхоКГ с определением следующих показателей: диаметр ЛП по короткой оси парастерального доступа, толщина МЖП и % ФВ ЛЖ.

При статистической обработке результатов исследования использовали программу STATISTICA 10.0. Количественные признаки будут описаны в виде  $m \pm SD$ . Статистическую значимость отличий, полученных в ходе исследования, оценивали с помощью непараметрических критериев Манна-Уитни, Пирсона  $\chi^2$  и точного критерия Фишера. Статистически значимыми будут считаться отличия, для которых значение  $p < 0,05$ .

Первичные и вторичные конечные точки. Для оценки эффективности и безопасности исследуемых ААП после катетерной изоляции устья ЛВ, конечными первичными точками считали:

- развитие рецидивов ПТ (ФП, ТП и ПТ) длительностью  $> 30$  сек, зафиксированные на имплантируемом подкожном кардиомониторе, ХМ-ЭКГ или на ЭКГ, предоставленными больными в течение 1 года мониторингования, приведшие к повторной операции;
- повторная РЧА устья ЛВ;
- побочные и проаритмогенные эффекты ААТ: увеличение приступов аритмии на фоне его приема, пароксизмы тахикардии с широкими комплексами QRS  $> 30$  сек, нарушения проводимости сердца — СА- или АВ-блокады, увеличение скорректированного интервала QT  $> 450$  мс.

Вторичными конечными точками считали:

- отсутствие улучшения состояния пациента по дневнику наблюдения;
- количество госпитализаций, связанных с нарушением ритма и проводимости сердца;
- количество медикаментозных и электрических кардиоверсий.

За период с ноября 2012 по октябрь 2015гг из 793 пациентов, направленных на инвазивное лечение пароксизмальной формы ФП — катетерную абляцию устьев ЛВ в ФГБУ “ГНИЦПМ”, критериям включения и исключения соответствовали 343 пациента. Остальные пациенты имели критерии исключения — прием исследуемых препаратов  $< 7$  сут. до планируемой операции, проведенные РЧА ранее, вне данного протокола, непереносимость исследуемых препаратов и др., или в ходе операции не была получена полная электрическая изоляция устья ЛВ. В ходе скрининга из 343 пациентов в связи с трудностью соблюдения визитов наблюдения (часть больных проживает в других регионах России) и/или отказа на имплантацию устройства мониторинга ЭКГ подписали согласие на установку ИПК и на участие в исследовании 251 пациент. Рандомизация путем конвертов на 4 группы исследуемых препаратов и группу контроля осуществлялась после инвазивного лечения в первый день. Обязательным условием включения в исследование было достижение электрической изоляции устья ЛВ с подтвержденной в ходе операции блокадой входа и выхода электрической активности ЛВ. В ходе исследования из 251 больного успешно закончили наблюдение 243 пациента, 8 больных выбыли из исследования досрочно: 3 — отзывали свое информированное согласие по семейным обстоятельствам (переезд в другой город и др.) и 5 — не соблюдали визиты и методы исследования, поэтому были исключены из протокола. 243 пациентам, прошедшим наблюдение согласно протоколу исследования — 164 (67,49%) была проведена антральная РЧА устья ЛВ и 79 (32,51%) — КБА устья ЛВ, т.е. 2:1, соответственно. Из них 142 (58,44%) мужчины и 101 (41,56%) женщина в возрасте 25-79 лет (средний возраст —  $56,09 \pm 10,14$  года) с аритмическим анамнезом  $4,48 \pm 2,6$  года. В 1 группу (верапамила) были рандомизированы 61 больной: 36 (59,02%) мужчины и 25 (40,98%) женщины, средний возраст —  $55,77 \pm 11,24$  лет; 42 (68,85%) после РЧА и 19 (31,15%) после КБА, которые получали верапамил 240 мг/сут. Во 2 группу (пропафенон) были включены 62 больных: 35 (56,45%) мужчин и 27 (43,55%) женщин, средний возраст —  $56,25 \pm 10,32$  лет; 42 (67,74%) после РЧА и 20 (32,26%) после КБА, которым был назначен пропафенон 450-600 мг/сут. В 3 группу включены 60 пациентов: 35 (58,33%) мужчин и 25 (41,67%) женщин, средний возраст —  $55,60 \pm 9,25$ ; 41 (68,33%) после РЧА и 19 (31,67%) после КБА; был назначен соталол 80-160 мг/сут. и в группу 4 — контрольную, без назначения ААП — 60 пациентов: 36 (60,00%) мужчин и 24 (40,00%) женщины, средний возраст  $56,73 \pm 9,85$ ; 39 (65,00%) после РЧА и 21 (35,00%) после КБА. Значимых различий в базовых характеристиках: пол, возраст, длительность ФП, сочетание ФП и ТП, основная или сопутствующая патология, риск тромбоэмболических осложнений по шкале CHADS2VASc, параметры ЭхоКГ и сопутствующая терапия, между группами не было. Пациенты наблюдались минимально в течение 365 сут. (1 год).

Общая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

Все группы больных были сопоставимы по полу, возрасту, показателям ЭхоКГ, аритмологическому анамнезу, наличию сопутствующей патологии и терапии.

Таблица 1

## Общая характеристика пациентов, включенных в исследование

| Характеристика                                      | 1 группа<br>(n=61) | 2 группа<br>(n=62) | 3 группа<br>(n=60) | 4 группа<br>(n=60) | p <sub>1-4</sub>       | p <sub>2-4</sub>       | p <sub>3-4</sub>       |
|-----------------------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| Возраст, годы                                       | 55,77±11,23        | 56,25±10,31        | 55,60±9,25         | 56,73±9,85         | p <sub>1-4</sub> =0,96 | p <sub>2-4</sub> =0,99 | p <sub>3-4</sub> =0,94 |
| Мужчины                                             | 36 (59,02%)        | 35 (56,45%)        | 35 (58,33%)        | 36 (60,0%)         | p <sub>1-4</sub> =0,98 | p <sub>2-4</sub> =0,98 | p <sub>3-4</sub> =0,98 |
| Женщины                                             | 25 (40,98%)        | 27 (43,55%)        | 25 (41,67%)        | 24 (40,0%)         | p <sub>1-4</sub> =0,98 | p <sub>2-4</sub> =0,98 | p <sub>3-4</sub> =0,98 |
| Аритмологический анамнез<br>(длительность ФП), годы | 4,59±2,34          | 4,38±2,47          | 4,36±2,59          | 4,48±2,99          | p <sub>1-4</sub> =0,99 | p <sub>2-4</sub> =0,98 | p <sub>3-4</sub> =0,97 |
| Сочетание ФП и ТП                                   | 15 (24,59%)        | 17 (27,42%)        | 14 (23,33%)        | 15 (25,0%)         | p <sub>1-4</sub> =0,96 | p <sub>2-4</sub> =0,96 | p <sub>3-4</sub> =0,96 |
| Коморбидность:                                      |                    |                    |                    |                    |                        |                        |                        |
| Гипертоническая болезнь                             | 51 (83,6%)         | 51 (82,26%)        | 49 (81,67%)        | 46 (76,67%)        | p <sub>1-4</sub> =0,82 | p <sub>2-4</sub> =0,82 | p <sub>3-4</sub> =0,82 |
| ИБС (без ИМ)                                        | 4 (6,56%)          | 4 (6,45%)          | 4 (6,67%)          | 3 (5,00%)          | p <sub>1-4</sub> =0,97 | p <sub>2-4</sub> =0,97 | p <sub>3-4</sub> =0,97 |
| ОНМК/ТИА                                            | 6 (9,84%)          | 7 (11,29%)         | 6 (10,00%)         | 5 (8,33%)          | p <sub>1-4</sub> =0,95 | p <sub>2-4</sub> =0,95 | p <sub>3-4</sub> =0,95 |
| Сахарный диабет                                     | 7 (11,48%)         | 9 (14,52%)         | 8 (13,33%)         | 6 (10,0%)          | p <sub>1-4</sub> =0,71 | p <sub>2-4</sub> =0,68 | p <sub>3-4</sub> =0,71 |
| ХСН (класс NYHA):                                   |                    |                    |                    |                    |                        |                        |                        |
| I                                                   | 10 (16,39%)        | 11 (17,74%)        | 9 (15,00%)         | 7 (11,67%)         | p <sub>1-4</sub> =0,80 | p <sub>2-4</sub> =0,80 | p <sub>3-4</sub> =0,80 |
| II                                                  | 1 (1,64%)          | 2 (3,23%)          | 2 (3,33%)          | 4 (6,67%)          | p <sub>1-4</sub> =0,12 | p <sub>2-4</sub> =0,12 | p <sub>3-4</sub> =0,12 |
| ЭхоКГ параметры:                                    |                    |                    |                    |                    |                        |                        |                        |
| Размер ЛП, мм                                       | 41,5±2,8           | 41,7±2,9           | 41,3±2,7           | 41,8±2,8           | p <sub>1-4</sub> =0,96 | p <sub>2-4</sub> =0,99 | p <sub>3-4</sub> =0,80 |
| ФВ ЛЖ, %                                            | 60,13±4,64         | 59,8±6,56          | 59,78±6,18         | 58,55±5,96         | p <sub>1-4</sub> =0,53 | p <sub>2-4</sub> =0,70 | p <sub>3-4</sub> =0,72 |
| CHADS <sub>2</sub> /VASc, балл                      |                    |                    |                    |                    |                        |                        |                        |
| I балл                                              | 27 (44,26%)        | 22 (35,48%)        | 21 (36,67%)        | 27 (45,0%)         | p <sub>1-4</sub> =0,99 | p <sub>2-4</sub> =0,99 | p <sub>3-4</sub> =0,99 |
| II балла                                            | 21 (34,43%)        | 22 (35,48%)        | 23 (38,33%)        | 13 (21,67%)        | p <sub>1-4</sub> =0,29 | p <sub>2-4</sub> =0,29 | p <sub>3-4</sub> =0,29 |
| III и более баллов                                  | 5 (8,2%)           | 7 (11,29%)         | 5 (8,33%)          | 8 (13,33%)         | p <sub>1-4</sub> =0,64 | p <sub>2-4</sub> =0,64 | p <sub>3-4</sub> =0,64 |
| Сопутствующая терапия:                              |                    |                    |                    |                    |                        |                        |                        |
| ИАПФ                                                | 16 (26,23%)        | 14 (22,58%)        | 15 (25,00%)        | 15 (25,0%)         | p <sub>1-4</sub> =0,97 | p <sub>2-4</sub> =0,97 | p <sub>3-4</sub> =0,97 |
| Сартаны                                             | 34 (55,74%)        | 37 (59,68%)        | 33 (55,00%)        | 35 (58,33%)        | p <sub>1-4</sub> =0,94 | p <sub>2-4</sub> =0,94 | p <sub>3-4</sub> =0,94 |
| Антагонисты кальция (амлодипины)                    | 16 (26,23%)        | 13 (20,97%)        | 15 (25,00%)        | 14 (23,33%)        | p <sub>1-4</sub> =0,91 | p <sub>2-4</sub> =0,91 | p <sub>3-4</sub> =0,91 |
| β-адреноблокаторы                                   | 3 (4,92%)          | 5 (8,06%)          | 2 (3,33%)          | 9 (15,00%)         | p <sub>1-4</sub> =0,08 | p <sub>2-4</sub> =0,08 | p <sub>3-4</sub> =0,08 |
| Статины                                             | 17 (27,87%)        | 17 (27,42%)        | 14 (23,33%)        | 18 (30,00%)        | p <sub>1-4</sub> =0,86 | p <sub>2-4</sub> =0,86 | p <sub>3-4</sub> =0,86 |
| ОАК:                                                |                    |                    |                    |                    |                        |                        |                        |
| Варфарин                                            | 11 (18,03%)        | 13 (20,97%)        | 11 (18,33%)        | 9 (15,00%)         | p <sub>1-4</sub> =0,88 | p <sub>2-4</sub> =0,88 | p <sub>3-4</sub> =0,88 |
| Дабигатран                                          | 3 (4,92%)          | 3 (4,84%)          | 3 (5,00%)          | 3 (5,00%)          | p <sub>1-4</sub> =0,96 | p <sub>2-4</sub> =0,96 | p <sub>3-4</sub> =0,96 |
| Ривароксабан                                        | 45 (73,77%)        | 46 (74,19%)        | 46 (76,67%)        | 47 (78,33%)        | p <sub>1-4</sub> =0,77 | p <sub>2-4</sub> =0,77 | p <sub>3-4</sub> =0,77 |
| Апиксабан                                           | 2 (3,28%)          | 0 (0,00%)          | 0 (0,00%)          | 1 (1,67%)          | p <sub>1-4</sub> =0,26 | p <sub>2-4</sub> =0,26 | p <sub>3-4</sub> =0,26 |

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ОНМК/ТИА — острое нарушение мозгового кровообращения/транзиторная ишемическая атака, ИАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ОАК — оральные антикоагулянты.

## Результаты и обсуждение

Последние проспективные, рандомизированные исследования подтвердили превосходство инвазивного лечения пароксизмальной формы ФП над ААП в поддержании синусового ритма в ближайшей и среднесрочной перспективе с лучшими результатами для пациентов без структурных заболеваний сердца или дилатации ЛП [10, 6]. Однако большинство пациентов, перенесших РЧА, оставались на ААП в течение длительного периода для удержания синусового ритма, причем ранее данные ААП были неэффективными [11].

ААП обычно используются после аблации в течение ~3–6 мес. Существует предположение, что механизм ФП в этот период может отличаться от типичной аритмии пациента [12]. ААТ может либо уменьшать число или продолжительность рецидива аритмии или увеличивать частоту бессимптомных рецидивов ФП, снижая ЧСС во время пароксизма [13].

Другим возможным объяснением эффективности ААП в послеоперационном периоде является то, что аритмии, повторяющиеся после аблации, чаще были регулярными ПТ по сравнению с аритмиями до РЧА и, следовательно, могли иметь различную реакцию на ААТ [13]. Широкое применение ААП в течение первых 2 мес. после катетерной аблации снижает частоту ранних ПТ. Все полученные данные в сумме подтверждают эффективность краткосрочного назначения ААП сразу после аблации для снижения риска возникновения ранних рецидивов тахикардии, но не влияют на частоту рецидива ФП и других предсердных аритмий при долгосрочном наблюдении [13].

В исследовании ПРУФ получены следующие результаты: в 1 группе (верапамил) — эффективность составила 65,5% (n=40), в группе 2 (пропафенон) — 70,96% (n=44), в группе 3 (сotalол) — 65% (n=39) и в группе контроля (без ААП) — 65% (n=39), соответственно. Данный анализ эффек-

Таблица 2

Результаты эффективности катетерной изоляции устья ЛВ после одной процедуры по результатам ИПК, ХМ-ЭКГ и дневника пациента по разным группам наблюдения

| Группа по ААП | Оценка эффективности катетерной изоляции устья ЛВ после одной процедуры по результатам ИПК, ХМ-ЭКГ и дневника пациента |                           |               |                         |               |
|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------|-------------------------|---------------|
|               | Абсолютная эффективность                                                                                               | Клиническая эффективность | Неэффективные | Поздняя неэффективность | Всего по стр. |
| 1-верапамил   | 23                                                                                                                     | 17                        | 20            | 1                       | 61            |
| строк. %      | 37,70%                                                                                                                 | 27,87%                    | 32,79%        | 1,64%                   |               |
| 2-пропафенон  | 27                                                                                                                     | 17                        | 17            | 1                       | 62            |
| строк. %      | 43,55%                                                                                                                 | 27,42%                    | 27,42%        | 1,61%                   |               |
| 3-соталол     | 28                                                                                                                     | 11                        | 21            | 0                       | 60            |
| строк. %      | 46,67%                                                                                                                 | 18,33%                    | 35,00%        | 0,00%                   |               |
| 4-без ААП     | 30                                                                                                                     | 9                         | 21            | 0                       | 60            |
| строк. %      | 50,00%                                                                                                                 | 15,00%                    | 35,00%        | 0,00%                   |               |
| Всего         | 108                                                                                                                    | 54                        | 79            | 2                       | 243           |

тивности проведен у больных после одной процедуры катетерной изоляции устья ЛВ, и под абсолютной эффективностью определялось полное отсутствие рецидивов ПТ, за исключением “слепого” периода, клиническая эффективность — отсутствие рецидивов ПТ на фоне применения ААТ в течение всего периода наблюдения. Неэффективность определяли при наличии рецидивов ПТ после раннего послеоперационного периода с отсутствием улучшения симптоматики аритмии, которые привели к повторной операции. Поздняя неэффективность — появление или учащение аритмии после 6 мес. наблюдения. Результаты эффективности представлены в таблице 2.

Все полученные основные результаты будут представлены в последующих публикациях.

## Литература

1. Diagnostics and management of atrial fibrillation. RSC and RNSA guidelines, 2012. Russ J Cardiol 2013; 4(102), Suppl. 3: 6-7, 61-76. Russian (Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО и ВНОА, 2012. Российский кардиологический журнал 2013; 4(102), приложение 3: 6-7, 61-76).
2. Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, et al. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation — a translational appraisal. Physiol Rev 2010.
3. Pappone E, Rosanio S, Oreto G, et al. Circumferential Radiofrequency Ablation of Pulmonary Vein Ostia A New Anatomic Approach for Curing Atrial Fibrillation Carlo. Circulation 2000; 102: 2619-28.
4. RNSA Clinical guidelines for the electrophysiologic studies, catheter ablation and the use of antiarrhythmic devices, 2011, 3rd edition. MAKSS Press, Moscow, 2013: 355-7. Russian (Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению антиаритмических устройств ВНОА, 2011, 3-е издание. Москва: МАКС Пресс, 2013: 355-7).
5. Calkins H, Kuck KH, Cappato R, et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. Europace 2012; 14(4): 528-606.
6. Stabile G, Bertaglia E, Senatore G, et al. Catheter ablation treatment in patients with drug-refractory atrial fibrillation: a prospective, multi-centre, randomized, controlled study (Catheter Ablation For The Cure Of Atrial Fibrillation Study). Eur Heart J 2006; 27(2): 216-21.
7. Julio J, Chierchia G-B, Chierchia C, et al. Regular atrial tachycardias following vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation: a comparison between the cryoballoon and radiofrequency techniques. J Interv Card Electrophysiol 2015; 42: 161-9.
8. Roux JF, Zado E, Callans DJ, et al. Antiarrhythmics After Ablation of Atrial Fibrillation (5A Study). Circulation 2009; 120(12): 1036-40.
9. Goldenberg GR, Burd D, Lodzinski P, et al. Antiarrhythmic therapy as an adjuvant to promote post pulmonary vein isolation success — a meta-analysis. J Interv Card Electrophysiol 2016; 21: 98-109.
10. Calkins H, Brugada J, Packer DL, et al. HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. Heart Rhythm 2007; 4(6): 816-61.
11. Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO, et al. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial. JAMA 2005; 293(21): 2634-40.
12. Leong-Sit P, Roux JF, Zado E, et al. Antiarrhythmics after ablation of atrial fibrillation (5A Study): six-month follow-up study. Circ Arrhythm Electrophysiol 2011; 4(1): 11-4.
13. Rordorf R, Savastano S, Gandolfi E, et al. Pharmacological therapy following catheter ablation of atrial fibrillation. J Cardiovasc Med (Hagerstown) 2012; 13(1): 9-15.

## Эффективность базисной терапии у детей с легочной артериальной гипертензией на фоне врожденных пороков сердца: роль маркеров эндотелиальной дисфункции и системного воспаления

Емельянчик Е. Ю.<sup>1</sup>, Вольф Н. Г.<sup>2</sup>, Кириллова Е. П.<sup>1</sup>, Анциферова Л. Н.<sup>2</sup>,  
Доможакова О. А.<sup>3</sup>, Салмина А. Б.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ. Красноярск; <sup>2</sup>КГБУЗ «Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства». Красноярск; <sup>3</sup>ГБУЗ РХ «Республиканская клиническая больница им. Г. Я. Ремишевской». Абакан, Республика Хакасия, Россия

**Цель.** Определить эффективность специфической терапии по результатам 4-летнего наблюдения больных легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с врожденными пороками сердца (ЛАГ-ВПС).

**Материал и методы.** Дана оценка динамики состояния эндотелия в течение года (исходно, через 6 и 12 мес.) по уровню маркеров дисфункции эндотелия, восстановления клеток и провоспалительного фактора — интерлейкина-1. Динамика клинического статуса больных и параметров состояния правых отделов сердца по результатам эхокардиографии с доплеровским картированием мониторировалась в течение 4 лет.

**Результаты.** У пациентов с тяжелой ЛАГ на фоне комплексной терапии с применением бозентана достигнуто клиническое улучшение с увеличением толерантности к физической нагрузке, уменьшением частоты легочных кризов и функционального класса заболевания, появилась тенденция к увеличению продолжительности жизни. У пациентов, получавших терапию бозентаном, выявлено 10-кратное снижение концентрации сосудистого эндотелиального фактора роста, снижение вдвое уровня sPECAM-1 и на 70% провоспалительного цитокина интерлейкина-1. У больных с умеренной

и тяжелой ЛАГ вне терапии бозентаном отмечается статистически значимый прирост уровней sPECAM-1, увеличение концентрации сосудистого эндотелиального фактора роста в 5 и 2 раза, соответственно, прогрессирование заболевания.

**Заключение.** У детей с ЛАГ-ВПС комплексная терапия с применением бозентана обеспечивает отчетливое клиническое улучшение, связанное с антипролиферативным и антиагрегантным эффектами, которые опосредованы влиянием неселективного ингибитора рецепторов эндотелина-1. Отсутствие ЛАГ-специфической терапии определяет прогрессирование болезни независимо от функционального класса.

**Ключевые слова:** легочная артериальная гипертензия, врожденные пороки сердца, эндотелиальная дисфункция, сосудистый эндотелиальный фактор роста, блеббинг лимфоцитов, специфическая терапия.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2016; 15(5): 50–58  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-5-50-58>

Поступила 11/10-2016

Принята к публикации 14/10-2016

### Basic therapy efficacy in children with pulmonary hypertension related to congenital heart defects: place of endothelial dysfunction and systemic inflammation markers

Emelyanchik E. Yu.<sup>1</sup>, Wolf N. G.<sup>2</sup>, Kirillova E. P.<sup>1</sup>, Antsiferova L. N.<sup>2</sup>, Domozhakova O. A.<sup>3</sup>, Salmina A. B.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>V.F.Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk; <sup>2</sup>Krasnoyarsk Regional Clinical Center of Maternity and Childhood. Krasnoyarsk; <sup>3</sup>G. Ya. Remishevskaya Republic Clinical Hospital. Abakan, Khakassiya Republic, Russia

**Aim.** To evaluate efficacy of the specific therapy by results of 4-year observation of patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart defects (PH-CHD)

**Material and methods.** The evaluation is provided, of endothelium condition dynamics during one year (baseline, in 6 and 12 months) by the level of endothelium dysfunction markers, cells reparation and proinflammatory factor — interleukin-1. Dynamics of clinical status of patients and of the condition of the right heart chambers by echocardiography with Doppler study, was monitored during 4 years.

**Results.** In severe PH patients under bosentan complex therapy the clinical improvement was marked as exercise tolerance improvement, decreased rate of pulmonary crises and decreased functional class of the disease, tendency to increase life duration. In bosentan group, there was 10-time reduction of vascular endothelial growth factor level, double decrease of sPECAM-1 and by 70% — of proinflammatory cytokine interleukin-1. In moderate and severe PH without bosentan therapy there was statistically significant increase of sPECAM-1, increase of vascular endothelial growth factor by 5 and 2 times, respectively, and progression of the disease.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (391) 243-39-52

e-mail: lenacor@mail.ru

[Емельянчик Е. Ю. — д.м.н., профессор кафедры педиатрии Института последипломного образования, Вольф Н. Г. — детский кардиолог консультативно-диагностической поликлиники, Кириллова Е. П. — к.м.н., доцент кафедры педиатрии Института последипломного образования, Анциферова Л. Н. — зав. отделением кардионефрологии, главный внештатный специалист — детский кардиолог Минздрава Красноярского края, Доможакова О. А. — детский кардиолог, врач-педиатр, главный внештатный специалист — детский кардиолог Минздрава РХ, Салмина А. Б. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой биологической химии с курсом медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, руководитель научно-исследовательского института молекулярной медицины и патобиохимии, проректор по инновационному развитию и международной деятельности].

**Conclusion.** For infants with PH-CHD, complex bosentan therapy makes it for clear clinical improvement related to antiproliferative and antiaggregant effects, which are mediated by non-selective inhibition of endothelin-1 receptors. Absence of PH-specific therapy determines the progression of disease, irrelevant to functional class.

**Key words:** pulmonary arterial hypertension, congenital heart defects, endothelial dysfunction, vascular endothelial growth factor, lymphocyte blebbing, specific therapy.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2016; 15(5): 50–58  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-5-50-58>

БКК — блокаторы кальциевых каналов, ИАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ИЛ-1 — интерлейкин-1, ЛАГ-ВПС — легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с врожденными пороками сердца, ПЖ — правый желудочек, СДЛА — среднее давление в легочной артерии, СЭФР — сосудистый эндотелиальный фактор роста, Т6МХ — тест 6-минутной ходьбы, ФИП ПЖ — фракционное изменение площади правого желудочка, ФК — функциональный класс, Е/А — отношение скорости раннего транскрипидального потока и предсердного наполнения правого желудочка, sPECAM-1/sCD31 — soluble platelet endothelial cell adhesion molecule 1 (растворимые молекулы адгезии тромбоцитов к эндотелию 1).

Врожденные пороки сердца (ВПС) и крупных сосудов, вызывающие перегрузку сосудов малого круга кровообращения, являются наиболее частой причиной развития легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) в детском возрасте [1]. Самое быстрое развитие ЛАГ, ассоциированной с ВПС (ЛАГ-ВПС), определяют аномалии сердца и сосудов, формирующие артериальную гипоксемию и гипоксию [2, 3]. Несмотря на успехи кардиохирургии, знания патоанатомии и патофизиологии поражения сосудистой стенки и увеличение доступности фармакотерапии, ЛАГ-ВПС остается заболеванием, которое быстро прогрессирует, значительно ухудшает качество жизни пациентов, и ограничивает продолжительность их жизни. При этом максимально негативное влияние гипоксемии на сосуды малого круга и, соответственно, менее благоприятное течение ЛАГ отмечается у пациентов детского возраста [1, 4].

Появление в практической кардиологии специфической терапии ЛАГ существенно изменило течение и исходы заболевания у детей и взрослых. Убедительные результаты были получены при длительном (>12 нед.) использовании антагонистов рецепторов эндотелина-1 у пациентов <18 лет. Это вызывает интерес не только к изучению динамики клинических проявлений болезни, но и к оценке изменений функционального состояния эндотелия сосудов, учитывая “точку приложения” фармакологического действия препаратов [5].

Важной проблемой остается мониторинг состояния малого круга кровообращения у детей. Современные подходы к диагностике ЛАГ-ВПС широко используют инвазивные методы подтверждения диагноза и динамической оценки резистентности сосудов малого круга на фоне терапии. Однако существует риск возможных осложнений ангиокардиографии, особенно у детей младшего возраста и пациентов с тяжелым клиническим статусом [6]. Обсуждаются некоторые ограничения чувствительности ультразвукового исследования для определения состояния правых отделов сердца и легочного кровообращения у больных ЛАГ-ВПС [7]. Это определяет необходимость поиска новых показателей для оценки состояния сосудов малого круга кровообращения.

Исследования функционального состояния эндотелия у этой категории пациентов показали достаточную информативность маркеров эндотелиальной дисфункции для оценки обратимости и необратимости ЛАГ-ВПС [3, 8, 9].

Целью представленного исследования стало изучение клинической динамики у пациентов с ЛАГ на фоне специфической терапии, а также определение роли показателей функционального состояния эндотелия в оценке течения ЛАГ-ВПС, исследовании молекулярных механизмов прогрессирования заболевания и эффективности специфической терапии.

## Материал и методы

Под наблюдением находились 49 пациентов с ЛАГ-ВПС (<18 лет), период наблюдения составил в среднем 53 мес. (42–60 мес.). Дети наблюдались в двух клинических центрах — Красноярском краевом клиническом центре охраны материнства и детства (n=43) и Республиканской клинической детской больнице Хакасии им. Г.Я. Ремизовской (n=6).

Диагноз ЛАГ устанавливался в соответствии с критериями ВОЗ, все пациенты были стратифицированы по функциональным классам (ФК) [4]. Были выделены три группы наблюдаемых: 1 группу (n=22) составили дети со II ФК заболевания — медиана возраста 12 лет [9,75;13,25], 2 группу (n=13) — дети с III-IV ФК ЛАГ-ВПС; они получали комплексную терапию с использованием неселективного ингибитора рецепторов эндотелина-1 — бозентана (Траклир, Актелион Фармасьютикалз, Швейцария) — медиана возраста — 11,5 лет [9,5;12,75], 3 группа (n=14) — больные с III-IV ФК, которые получали комплексную терапию без применения бозентана — медиана возраста — 10,0 лет [6,25;13]. Контрольную группу составили 20 детей близкого возраста — средний возраст 10,5 лет [7,75;12,5]. Оценивали 4-летнюю динамику основных клинических параметров: толерантность к физической нагрузке по результатам теста 6-минутной ходьбы (Т6МХ), парциальное напряжение кислорода в венозной крови, выживаемость, время до развития легочных кризов, ФК заболевания ультразвуковые параметры гемодинамики малого круга и правых отделов сердца.

Исследование одобрено Этическим комитетом КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (протокол от 20.11.2013).

Для исследования маркеров эндотелиальной дисфункции проводили забор венозной крови. Лимфоциты

Таблица 1

## Демографические характеристики и клинический статус наблюдаемых

|                                      | 1 группа (n=22)                   | 2 группа (n=13)                                                                                                 | 3 группа (n=14)                                              |
|--------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Мальчики/девочки, n (%)              | 12 (54,5)/10 (45,5)               | 8 (61,5)/5 (38,5)                                                                                               | 6 (42,5)/8 (57,5)                                            |
| Возраст, годы (Ме [25;75])           |                                   |                                                                                                                 |                                                              |
| Постановки диагноза ЛАГ-ВПС          | 7 [5,2;9]                         | 2,2 [0,4;3]                                                                                                     | 2,4 [0,2;4]                                                  |
| Начала терапии бозентаном/наблюдения | 12 [9,75;13,25]                   | 10,0 [6,25;13]                                                                                                  |                                                              |
| ВПС (n)                              |                                   |                                                                                                                 |                                                              |
|                                      | ДМЖП (10)<br>АВК (2)<br>ДМПП (10) | ОАС + ДМЖП (3)<br>ТМА + ДМЖП (1)<br>ОАС + АЛВЛА + БАЛКа + ДМЖП (1)<br>АВК (1)<br>ДМЖП + ОАП /ДМПП (5)<br>ЕЖ (1) | ДОМС ПЖ (2)<br>ЕЖ (2)<br>АВК (4)<br>ДМЖП+ОАП (5)<br>ДМПП (1) |
| Статус ВПС, n                        |                                   |                                                                                                                 |                                                              |
| Корригированный порок (паллиатив)    | 10                                | 3                                                                                                               | 2                                                            |
| Некорригированный                    | 12                                | 10                                                                                                              | 12                                                           |
| ФК, n                                |                                   |                                                                                                                 |                                                              |
| III/IV                               |                                   | 5/6                                                                                                             | 7/7                                                          |

Примечание: ДМЖП — дефект межжелудочковой перегородки, АВК — атриовентрикулярная коммуникация, ДМПП — дефект межпредсердной перегородки, ОАС — общий артериальный ствол, ТМА — транспозиция магистральных артерий, АЛВЛА — агенезия левой ветви легочной артерии, БАЛКа — большая аорто-легочная коллатеральная артерия, ДОМС ПЖ — двойное отхождение магистральных сосудов от правого желудочка, ЕЖ — единственный желудочек, ОАП — открытый артериальный проток.

Таблица 2

## Сопроводительная терапия пациентов с ЛАГ-ВПС

|                              | 1 группа (n=22) | 2 группа (n=13) | 3 группа (n=14) |
|------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| БКК                          | -               | 2               | 3               |
| Ингибиторы фосфодиэстеразы-5 | -               | 4               | 3               |
| Диуретики                    | -               | 13              | 14              |
| Дезагреганты                 | -               | 8               | 5               |
| ИАПФ                         | 8               | 13              | 14              |

Примечание: БКК — блокаторы кальциевых каналов.

периферической крови выделяли по стандартному методу на градиенте плотности фиколл-верографин ("Pharmacia Chemical", Упсалла, Швеция). Выделенные лимфоциты отмывали раствором Хенкса и исследовали методом фазово-контрастной микроскопии. Подсчитывали:

- нормальные клетки с визуально неизменной плазматической мембраной;
- клетки в состоянии начального блеббинга — мелкие везикулы на мембране до 1/3 радиуса клетки;
- клетки в состоянии терминального блеббинга (крупные пузыри мембраны) >1/3 радиуса клетки.

Определение сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР), уровня провоспалительного интерлейкина-1 и растворимой формы CD31 (sPECAM-1/sCD31) проводилось методом иммуноферментного анализа.

Для статистического анализа результатов использовали программу Statistica 6,0, применяли непараметрические методы. Абсолютные значения показателей представлены в виде медианы, 25 и 75 перцентилей или доле от группы; достоверность различий между группами определялась методом Манна-Уитни. Значимость различий принималась при  $p < 0,05$ . Для оценки выживаемости больных и времени развития легочных кризов использовались таблицы дожития и метод Каплана Мейера.

## Результаты и обсуждение

Гемодинамической основой формирования ЛАГ у всех наблюдаемых, независимо от ФК заболевания, была прекапиллярная легочная гипертензия, т.е. преимущественное вовлечение артериального русла малого круга кровообращения. Тем не менее, рассматриваемые группы отличались по анатомии и гемодинамике пороков: у пациентов 1 группы гемодинамические нарушения были представлены исключительно формирующимся синдромом Эйзенменгера на фоне резидуальных или поздно корригированных септальных дефектов. У половины пациентов с III-IV ФК (в обеих группах) анатомия пороков сердца детерминировала артериальную гипоксемию с рождения или комбинацию гипоксемии и прекапиллярной гипертензии с первых часов жизни (таблица 1). Фактор гипоксии вызвал ранний старт и быстрое прогрессирование ЛАГ-ВПС у больных 2 и 3 групп.

Пациенты с выраженной клиникой ЛАГ-ВПС получали стандартную терапию ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ),

Новая лекарственная форма  
Новая дозировка

Растворимые таблетки

# Траклир® ДТ 32 мг

Бозентан

Единственный пероральный препарат  
в специальной лекарственной форме  
для лечения ЛАГ у детей



Траклир® для меня



РУ ЛП-003496 от 14.03.2016

Обязательно ознакомьтесь с Инструкцией по медицинскому применению  
препарата Траклир® ДТ.

-  Точное дозирование в зависимости от веса ребенка
-  Блистер с двойной защитой от детей
-  Легко делимая таблетка
-  Хорошо растворяется в воде
-  Показан для детей с 2 лет
-  Приятный для ребенка фруктовый вкус и аромат

 **ACTELION**

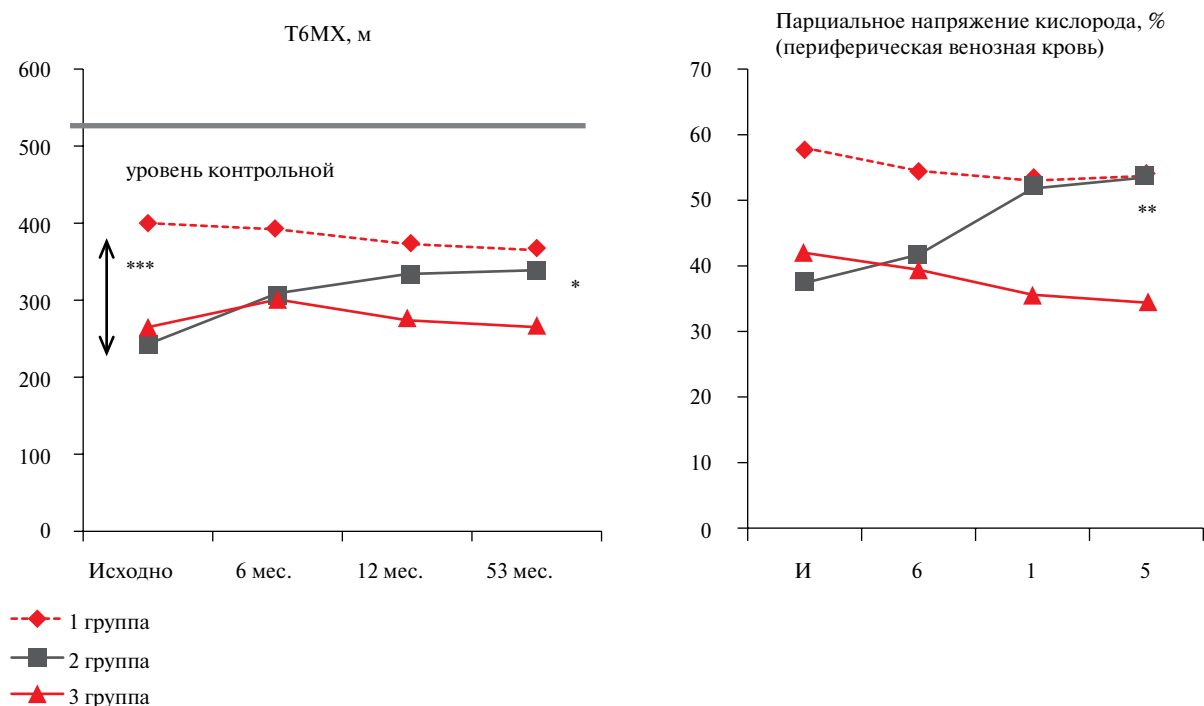


Рис. 1 Клиническая динамика у пациентов с ЛАГ-ВПС на фоне терапии бозентаном.

Примечание: \* —  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,01$ , \*\*\* —  $p < 0,001$ .

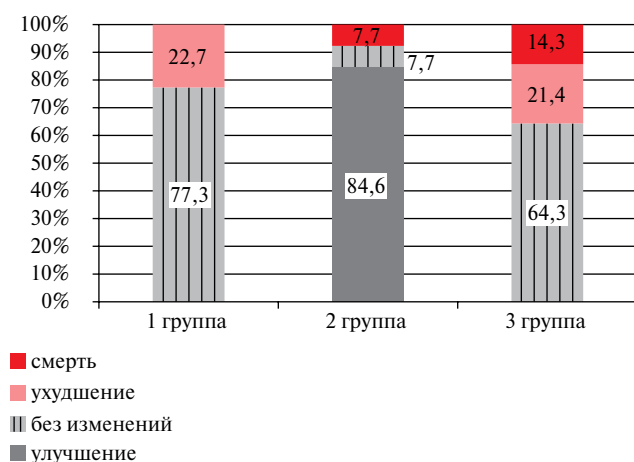


Рис. 2 Динамика клинического статуса больных ЛАГ-ВПС по ФК.

диуретиками, дезагрегантами [4, 7] (таблица 2). Пациенты 1 группы получали ИАПФ только в 36,3% случаев, больные 2 группы получали базисную терапию бозентаном, пациенты 3 группы не получали бозентан; причиной этого было отсутствие российского гражданства и невозможность оформления льготного лекарственного обеспечения, возраст <2 лет, религиозные предубеждения семей.

Лечение бозентаном было инициировано в дозах в соответствии с клиническими рекомендациями [10]. Целевая доза 31,25 мг 2 раза в сут. назначалась детям с массой тела 10-20 кг, 62,5 мг 2 раза в сут. для детей с массой 20-40 кг и 125 мг 2 раза в сут. при массе тела >40 кг. Ингибиторы фосфоди-

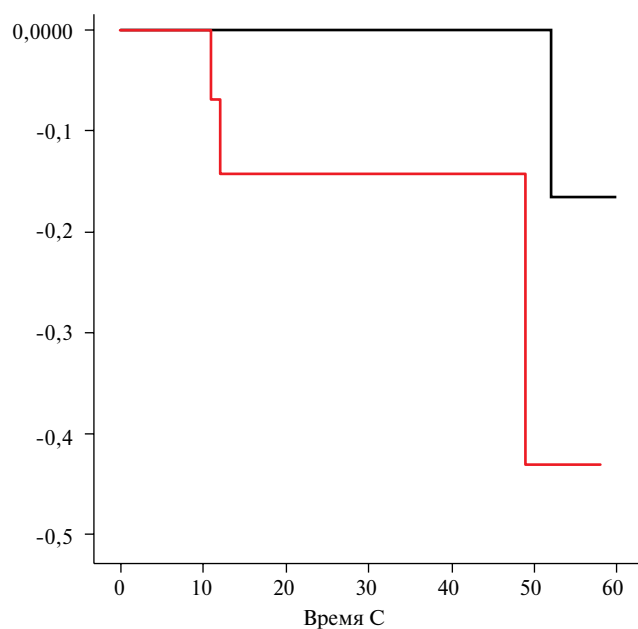
эстеразы-5 получали ограниченное число детей, учитывая неоднозначные данные о безопасности препаратов в детском возрасте и в соответствии с клиническими рекомендациями [11].

Исходно клиническое состояние пациентов обеих групп с III-IV ФК ЛАГ-ВПС характеризовалось выраженным снижением толерантности к физической нагрузке (рисунок 1). У больных 1 группы результаты Т6МХ были значительно меньше, чем в контрольной группе, но существенно превышали уровень показателей у пациентов с III-IV ФК ( $p < 0,001$ ).

Спустя 4 года комплексной терапии отмечено увеличение толерантности к физической нагрузке у пациентов 2 группы, причем пройденная за 6 минут дистанция оказалась значительно больше показателя сравниваемой группы, не получавшей бозентан ( $p < 0,05$ ). Одновременно у детей 2 группы было выявлено уменьшение степени выраженности артериальной гипоксемии ( $p < 0,01$ ) в сравнении с результатами больных, не получавших бозентан; данные 1 и 3 групп показали тенденцию к прогрессированию артериальной гипоксемии и снижению переносимости физической нагрузки.

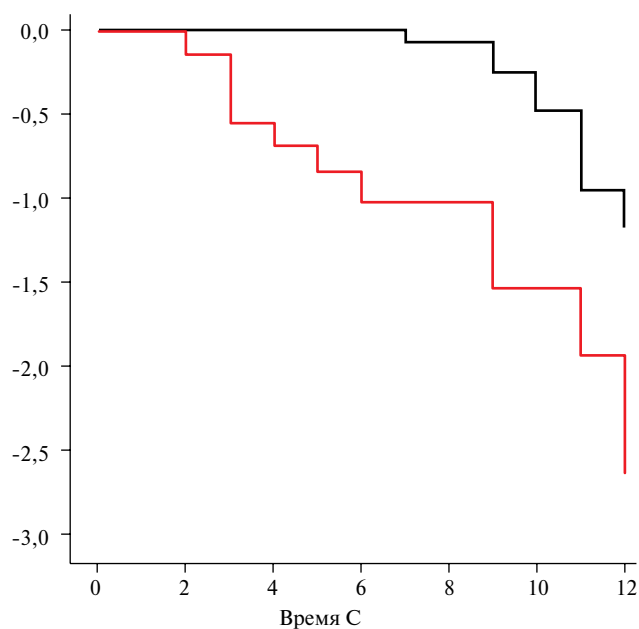
Анализ ФК ЛАГ у наблюдаемых больных выявил следующие изменения (рисунок 2).

В течение 4 лет у 5 (22,7%) пациентов 1 группы отмечено ухудшение ФК ЛАГ-ВПС, остальные дети этой группы сохранили свой клинический статус без изменений. Данный факт показал, что монотерапия ИАПФ у ограниченного числа больных со II ФК ЛАГ позволяет тормозить прогрессирование



— 2 группа (специфическая терапия с применением бозентана)  
— 3 группа (лечение без бозентана)

Рис. 3 Выживаемость пациентов с ЛАГ-ВПС на фоне специфической терапии.



— 2 группа (специфическая терапия с применением бозентана)  
— 3 группа (лечение без бозентана)

Рис. 4 Время до развития легочных кризов у больных ЛАГ-ВПС в течение первого года специфической терапии.

Таблица 3

Гемодинамические параметры у детей на фоне специфической терапии (4 года наблюдения) (Ме, [25;75])

|                  | 1 группа      |                  | 2 группа      |                  | 3 группа       |               |
|------------------|---------------|------------------|---------------|------------------|----------------|---------------|
|                  | Исходно       | Динамика         | Исходно       | Динамика         | Исходно        | Динамика      |
| СДЛА (мм рт.ст.) | 33 [30;35]    | 35 [30;38]       | 87 [72;95]    | 80 [58;90]***    | 76 [59;88]     | 83 [70;98]*   |
| Е/А ПЖ           | 1,3 [1,1;1,6] | 1,58 [1,3;1,77]* | 1,9 [1,7;2,2] | 1,5 [1,4;1,76]** | 1,8 [1,48;2,0] | 1,8 [1,3;1,9] |
| ФИП ПЖ (%)       | 60,7 [56;62]  | 56 [51;59]**     | 49 [44;55]    | 55 [53;60]**     | 53 [52;60]     | 50 [42;56]**  |

Примечание: \* —  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,01$ , \*\*\* —  $p < 0,001$ .

заболевания, но является недостаточной для достижения клинического улучшения у большинства пациентов. На фоне терапии бозентаном большинство больных улучшили клинический статус и ФК ЛАГ с IV до IIIб, с IIIб до IIIа/IIб и с IIIа до IIб, соответственно. Однако 1 больной с IV ФК умер на 50 мес. терапии и у 1 ребенка (также с IV ФК) не было выявлено значительных улучшений.

Сравнительный анализ дожития у больных на фоне терапии бозентаном (рисунок 3) не выявил статистически значимых отличий от показателя 3 группы: критерий Гехана-Уилкоксона составил 2,389 ( $p = 0,122$ ).

Однако, учитывая то, что объектом исследования было орфанное заболевание, единицей наблюдения — пациенты с клинически значимыми проявлениями ЛАГ; наблюдаемая группа включила 90% от числа лиц с данной патологией в регионе, что фактически является генеральной совокупностью, методы выборочной статистики к данным параметрам не применялись, и полученные отличия были приняты как значимые.

Легочные кризы являются основой ухудшения клинического статуса больных и зачастую причиной неблагоприятного исхода заболевания. Оценка периода времени до развития легочных кризов установила статистически значимые отличия в группе пациентов, получавших специфическую терапию бозентаном: критерий Гехана-Уилкоксона составил 8,906,  $p = 0,003$ . На фоне терапии бозентаном первый криз документирован через 6 мес. от начала терапии, и количество эпизодов легочных кризов оказалось вдвое меньшим, чем у детей сравнимой группы (рисунок 4).

Убедительным подтверждением улучшения клинического статуса пациентов стали позитивные гемодинамические изменения. Выявили статистически значимое снижение уровня среднего давления в легочной артерии (СДЛА), жесткости правого желудочка (ПЖ) и улучшение его сократительной способности у пациентов 2 группы (таблица 3): в течение 4 лет среднегрупповое значение СДЛА уменьшилось от уровня 87 мм рт.ст. до 80 мм рт.ст. ( $p < 0,001$ ), уменьшение отношения скоростных

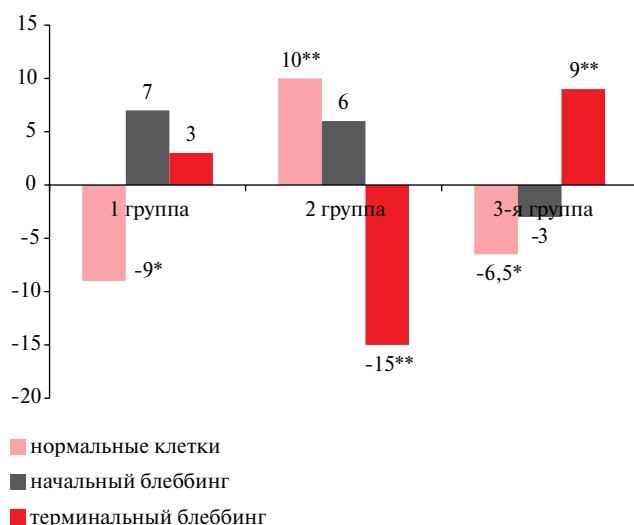


Рис. 5 Степень изменений показателей активности блеббинга мембран лимфоцитов периферической крови в течение первого года терапии (абс.).

Примечание: \* —  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,01$ .

характеристик раннего транстрикуспидального потока и предсердного наполнения правого желудочка (Е/А), характеризующее диастолическую дисфункцию камеры, также уменьшилось ( $p = 0,012$ ), отмечен выраженный рост показателя фракционного изменения площади ПЖ (ФИП ПЖ) ( $p = 0,02$ ). Эти данные согласуются с результатами долгосрочного эффекта терапии бозентаном [12].

У больных 1 группы через 4 года появились признаки нарушения сократительной функции ПЖ и тенденция к увеличению жесткости стенок правой камеры — замедление диастолического расслабления. У детей с тяжелым течением ЛАГ, не получавших терапию бозентаном (3 группа), также отмечено увеличение СДЛА ( $p = 0,05$ ), прогрессирование диастолической дисфункции и значительное снижение сократительной способности миокарда ПЖ.

Хроническая гипоксия и ее следствие — ацидоз, являются индукторами окислительного стресса, т.е. повреждения компонентов клетки реактивными формами кислорода. Важными участниками данного процесса также являются клеточная пролиферация, разрушение цитоплазматической мембраны и апоптоз — распад клетки с образованием апоптотических микрочастиц, обладающих провоспалительным, аутоиммунным и прокоагулянтным потенциалом [13]. У больных ЛАГ-ВПС установлено увеличение количества циркулирующих эндотелиоцитов, характерное для активации апоптоза, наиболее выраженное у пациентов с тяжелыми формами заболевания [14].

Исследование функционального состояния сосудов при ЛАГ установило, что нарушения функционального состояния эндотелия происходят при активном участии СЭФР. В экспериментальной работе был получен тяжелый ангиопролифератив-

ный процесс путем комбинированного влияния хронической гипоксии и блокады рецепторов СЭФР [14, 15]. Значение клеточной пролиферации в развитии и прогрессировании ЛАГ показали морфологические исследования сосудистой стенки. Согласно полученным данным, перicyты, фибробласты и мезенхимальные клетки сосудистой стенки способны не только пролиферировать, но и дифференцироваться в гладкомышечные клетки, эндотелиоциты — в мезенхимальные, постепенно формируя окклюзию сосуда. Данные изменения с образованием выпячиваний внутрь сосуда и “слепыми” ответвлениями были названы плексиформными структурами. Утолщение сосудистой стенки и развитие плексиформных структур составляют морфологическую основу ЛАГ. Комплекс выявленных изменений позволил авторам обсуждать некую резистентность эндотелиоцитов к апоптозу [15], и предположить, что лекарственные вещества с антипролиферативным действием смогут в будущем не только притормозить прогрессирование ЛАГ, но и подвергнуть обратному развитию случившиеся изменения [16].

Была изучена активность начальной фазы апоптоза — блеббинга (“пузырения”) мембран лимфоцитов периферической крови, а также уровней СЭФР, характеризующего репарацию и пролиферацию клеток эндотелия, провоспалительного интерлейкина-1 (ИЛ-1) и растворимых молекул адгезии у детей с различными ФК ЛАГ. Маркеры эндотелиальной дисфункции определялись исходно, через 6 мес. и через 12 мес. ЛАГ-специфической терапии. Блеббинг лимфоцитов периферической крови был избран в качестве одного из наиболее чувствительных маркеров нарушения функций эндотелия, поскольку эти клетки крови тесно контактируют с эндотелием, имеют короткий период жизни и доступны для изучения, а сам процесс является обратимым [14]. Кроме того, блеббинг лейкоцитов крови — показатель изменения мембран-цитоскелетных взаимодействий, индуцированной взаимодействием с клетками эндотелия [13] как при апоптозе, так и при активации лейкоцитов.

Исходное изучение блеббинга лимфоцитов у пациентов с тяжелой ЛАГ-ВПС обнаружило преобладание клеток с выраженной активностью (терминальным) блеббингом — 47,0% во 2 группе и 48,5% в 3 группе при значительном количестве клеток (по 34,0%) в фазе начального блеббинга. У детей 1 группы в начале исследования отмечалось примерно равное количество лимфоцитов с начальным блеббингом и нормальных клеток — 43,0% и 39,0%, соответственно.

В динамике анализ состояния мембран лимфоцитов периферической крови установил, что у больных, получавших бозентан (2 группа), в течение первого года лечения активность блеббинга значи-

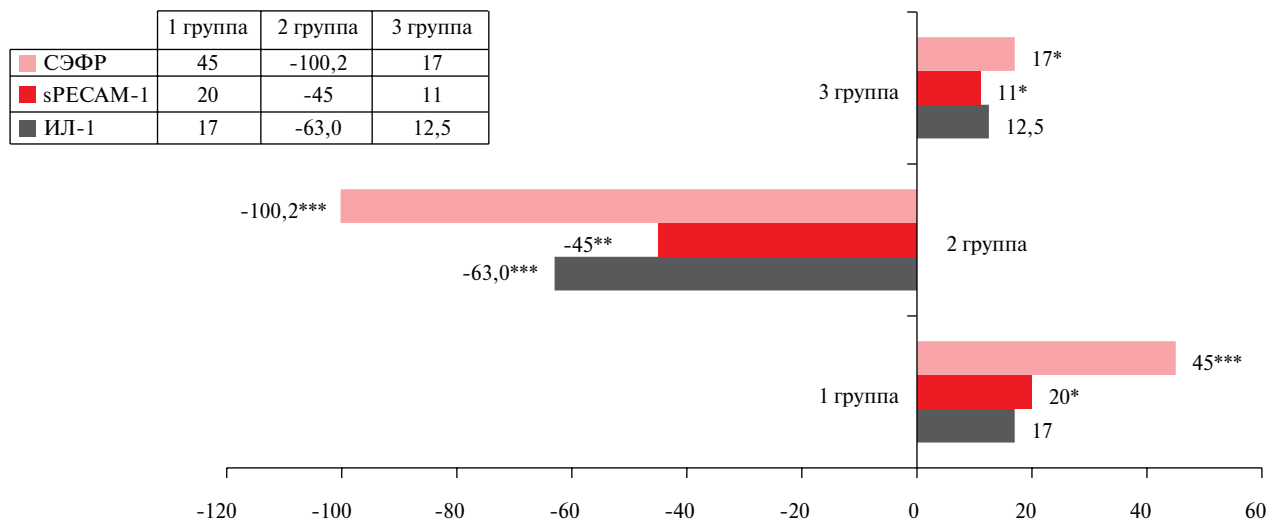


Рис. 6 Динамика маркеров эндотелиальной дисфункции и воспаления на фоне ЛАГ-специфической терапии (% от исходного уровня).  
Примечание: \* —  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,01$ , \*\*\* —  $p < 0,001$ .

тельно снизилась: значительно уменьшилось число клеток с терминальным блеббингом и выросло количество нормальных лимфоцитов и клеток с начальным блеббингом (рисунок 5).

Вероятно, снижение активности блеббинга у пациентов на фоне терапии бозентаном демонстрирует частичную регрессию дисфункции эндотелия под влиянием ингибитора рецепторов эндотелина-1. У больных 1 и, особенно, 3 групп установлена негативная динамика состояния мембран лимфоцитов в виде увеличения активности блеббинга — числа клеток как с признаками начального, так и с терминальным блеббингом при уменьшении количества неизмененных клеток.

Активация блеббинга лейкоцитов периферической крови у детей, не получавших специфическую терапию, сопровождалась нарастанием тяжести заболевания, выраженности гипоксии и увеличением уровня растворимых молекул адгезии тромбоцитов к эндотелию (sPECAM-1/CD31) — soluble platelet endothelial cell adhesion molecule 1 (рисунок 6). При этом известно, что нарушение атромбогенной функции эндотелия способствует развитию сладж-феномена, формированию микротромбов, и в целом прогрессированию заболевания.

У больных с умеренно выраженной ЛАГ (1 группа) и пациентов с тяжелой ЛАГ, не лечившихся бозентаном, отмечена тенденция к увеличению уровня провоспалительного цитокина ИЛ-1, статистически значимый прирост уровней sPECAM-1, а также увеличение концентрации СЭФР в 5 и в 2 раза, соответственно.

У пациентов, получавших терапию бозентаном, обнаружили 10-кратное снижение концентрации СЭФР, снижение в 1,8 раза уровня sPECAM-1 и на 70% от первоначальных данных — провоспалительного цитокина ИЛ-1.

Это позволяет предположить, что клиническое улучшение в данной группе детерминировано антипролиферативным и антиагрегантным эффектами, которые опосредованы комплексной терапией с применением неселективного ингибитора рецепторов эндотелина-1 бозентана. Важным результатом исследования было выявление негативной клинко-биохимической динамики у пациентов с умеренной ЛАГ-ВПС, что подчеркивает необходимость своевременного начала терапии, т.к. независимо от тяжести заболевания, отсутствие специфического лечения приводит к прогрессированию повреждения сосудов малого круга кровообращения.

## Заключение

Долгосрочное наблюдение детей с умеренной и выраженной ЛАГ показало, что пациенты с III-IV ФК, получающие ЛАГ-специфическую терапию бозентаном, в 84,5% случаев улучшают клинический статус и ФК заболевания. Это сопровождается уменьшением выраженности артериальной гипоксемии ( $p < 0,01$ ), увеличением толерантности к физической нагрузке ( $p < 0,05$ ), увеличением продолжительности жизни у наиболее тяжелой категории пациентов. Основой позитивных изменений на фоне специфической терапии являются изменения гемодинамики малого круга и правых отделов сердца в виде снижения СДЛА, оптимизации диастолического расслабления и эффективности сокращения миокарда. Отсутствие специфической терапии бозентаном у пациентов с III-IV ФК ЛАГ способствует прогрессированию заболевания с усугублением артериальной гипоксемии, ухудшением переносимости физических нагрузок и ФК, прогрессированием гемодинамических нарушений, увеличением числа эпизодов легочных кризов

и снижением выживаемости. У детей со ПФК динамика клинических и гемодинамических симптомов ЛАГ имела ту же негативную направленность, что и у пациентов с тяжелой ЛАГ без специфической терапии, что подчеркивает необходимость более раннего начала специфического лечения для предотвращения прогрессирования заболевания.

Исследование функций эндотелия у пациентов с ЛАГ-ВПС установило исходную активацию блеббинга лимфоцитов периферической крови под влиянием гипоксии и гемодинамической перегрузки

малого круга, нарушение атромогенной функции эндотелия и увеличение активности процесса его репарации. Применение бозентана у детей с ЛАГ-ВПС препятствует развитию блеббинга лейкоцитов периферической крови, что сопровождается снижением выраженности эндотелиальной дисфункции и системного воспаления. С учетом механизма действия бозентана, ведущая роль эндотелин-1-зависимого механизма в развитии указанных нарушений при ЛАГ-ВПС представляется весьма вероятной и определяет выбор терапевтической стратегии.

## Литература

1. Lopes AA, Flores PC, Diaz GF, Mesquita SMF. Congenital heart disease and pulmonary arterial hypertension in South America (2013 Grover Conference series). *Pulm. Circulation* 2014; 4:3: 370-7. doi: 10.1086/676747.
2. Sakao S, Tatsumi K, Voelkel NF. Reversible or Irreversible Remodeling in Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Respir Cell and Molecular Biology* 2010; 43:6: 629-34.
3. Hussein Y, Shehata M. Vascular endothelial growth factor in children with cyanotic and acyanotic congenital heart disease. *Arch Med Sci* 2010; 30:6:2: 221-5. doi: 10.5114/aoms.2010.13899.
4. Lammers AE, Adatia I, Cerro MJ, et al. Functional classification of pulmonary hypertension in children: Report from the PVRI pediatric taskforce, Panama 2011. *Pulm. Circulation* 2011; 1:2: 280-5.
5. Ivy DD, Rosenzweig EB, Lemarié J-C. Long-term Outcomes in Children with Pulmonary Arterial Hypertension Treated with Bosentan in Real World Clinical Settings. *Am J Cardiol* 2010; 106:9: 1332-8. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.06.064.
6. Mehta R, Lee KJ, Chaturvedi R, et al. Complications of pediatric cardiac catheterization: a review in the current era. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008; 72: 278-85.
7. Agapitov LI. Diagnostics and treatment of childish pulmonary arterial hypertension. *Lech Vrach* 2014; 6:24-8. Russian (Арапитов Л. И. Диагностика и лечение легочной артериальной гипертензии в детском возрасте. *Леч врач* 2014; 6:24-8).
8. Levy M, Bonnet D, Mauge L, et al. Circulating endothelial cells in refractory pulmonary hypertension in children: markers of treatment efficacy and clinical worsening. *Plos One* 2013; 8:6: e65114. doi:10.1371/journal.pone.006511484.
9. Smadja DM, Gaussem P, Mauge L, et al. Comparison of endothelial biomarkers according to reversibility of pulmonary hypertension secondary to congenital heart disease. *Pediatr Cardiol* 2010; 31:5: 657-62. doi:10.1007/s00246-010-9674-0.
10. Vorhies EE, Ivy DD. Drug Treatment of Pulmonary Hypertension in Children. *Paediatr Drugs* 2014; 16:1: 43-65. doi:10.1007/s40272-013-0052-2.
11. Abman SH, Kinsella JP, Rosenzweig EB, et al. Implications of the U.S. Food and Drug Administration Warning against the Use of Sildenafil for the Treatment of Pediatric Pulmonary Hypertension. *Am J of Resp and Critical Care Med* 2013; 187:6: 572-5. doi: 10.1164/rccm.201210-1928PP
12. Vis JC, Duffels MG, Mulder P, et al. Prolonged beneficial effect of bosentan treatment and 4-year survival rates in adult patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Int J Cardiol* 2013; 164:1: 64-9. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.06.064.
13. Injutova AI, Larionov AA, Petrova MM, Salmina AB. The theory of inter cell communication in development of endothelial dysfunction. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny* 2012; 153:2:165-70. Russian (Инжутова А. И., Ларионов А. А., Петрова М. М., Салмина А. Б. Теория межклеточной коммуникации в развитии дисфункции эндотелия. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2012; 153:2:165-70).
14. Sata M, Suhara T, Walsh K. Vascular Endothelial Cells and Smooth Muscle Cells Differ in Expression of Fas and FasL in Sensitivity to FasL Induced Cell Death. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 309-16.
15. Sakao S, Taraseviciene-Stewart L, Lee JD, et al. Initial apoptosis is followed by increased proliferation of apoptosis-resistant endothelial cells. *FASEB J* 2005; 19: 1178-80.
16. Ghofrani HA, Barst RJ, Benza RL, et al. Future perspectives for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *JACC* 2009; 54: 108-17.

## Эндотелиальная дисфункция и сахарный диабет 2 типа: новые маркеры ранней диагностики

Хрипун И. А., Моргунов М. Н., Воробьев С. В., Терентьев В. П., Коган М. И.

ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России. Ростов-на-Дону, Россия

**Цель.** Определить клиническую ценность новых ультразвуковых и биохимических маркеров эндотелиальной дисфункции (ЭД) у мужчин с сахарным диабетом 2 типа (СД-2).

**Материал и методы.** Обследованы 200 мужчин с СД-2, из которых отобраны 112 пациентов (средний возраст 51,7±6,7 лет) с нормальной вазореактивностью, определяемой по методу Celermajer D. (1994). Функцию эндотелия оценивали ультразвуковым исследованием артериальной вазореактивности плечевой артерии (ПА) в ходе теста с реактивной гиперемией и определением протеомных маркеров ЭД — оксида азота, эндотелиальной синтазы оксида азота 3 типа (eNOS3), молекул адгезии ICAM-1 и VCAM-1, p-селектина, e-селектина, резистина, остеопротегерина, иммуноферментным методом. Пациенты разделены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия полиморфизма c.582+353\_379del гена eNOS3.

**Результаты.** Несмотря на отсутствие признаков ЭД по данным стандартного теста с реактивной гиперемией, у больных с наличием делеции 27 пары нуклеотидов в 4 интроне некодирующей области гена eNOS3 было обнаружено повышение концентраций молекул адгезии VCAM-1 на 27% и ICAM-1 на 22,9%, а также снижение

уровня eNOS3 на 55,7%, что сопровождалось замедлением на треть времени наступления максимальной вазодилатации ПА в ходе теста в сравнении с мужчинами, не имеющими данного полиморфизма. Выявлены достоверные положительные корреляционные связи времени наступления максимальной вазодилатации с протеомными маркерами ЭД ICAM-1 и VCAM-1.

**Заключение.** Впервые найден комплекс показателей — время наступления максимальной вазодилатации ПА в сочетании с увеличением концентраций протеомных маркеров ICAM-1, VCAM-1 и снижением уровня eNOS3, который отражает наличие ЭД раньше, чем изменение диаметра ПА в ходе теста с реактивной гиперемией.

**Ключевые слова:** эндотелиальная дисфункция, сахарный диабет 2 типа, артериальная вазореактивность, эндотелий-зависимая вазодилатация, полиморфизм гена эндотелиальной синтазы оксида азота.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2016; 15(5): 59–63  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-5-59-63>

Поступила 16/06-2016

Принята к публикации 27/06-2016

### Endothelial dysfunction and 2 type diabetes: novel markers for earlier diagnostics

Khripun I. A., Morgunov M. N., Vorobyov S. V., Terentiev V. P., Kogan M. I.

Rostov State Medical University of the Ministry of Health, Rostov-na-Donu, Russia

**Aim.** To assess clinical significance of the novel ultrasound and biochemical markers of endothelial dysfunction (ED) in men with 2 type diabetes (DM2).

**Material and methods.** Totally, 200 males studied, with DM2, of those 112 selected (mean age 51,7±6,7 y.) with normal vascular reactivity by Celermajer D. (1994). function of endothelium was assessed by ultrasound study of arterial vessel reactivity of brachial artery (BA) during the test with reactive hyperaemia and proteomic markers of ED — nitric oxide, endothelial nitric oxide synthase type 3 (NOS3), adhesion molecules ICAM-1, VCAM-1, p-selectin, e-selectin, resistin, osteoprotegerin, immune-enzyme assay. Patients were selected to 2 groups by presence or absence of polymorphism c.582+353\_379del gene eNOS3.

**Results.** Regardless the absence of ED signs by standard test with reactive hyperaemia, patients with deletion of 27 pair of nucleotides in 4 intron of non-coding area of eNOS3 gene had increased concentrations of adhesion molecules VCAM-1 by 27% and ICAM-1 by 22,9%, as the

decrease of eNOS3 by 55,7%, that followed by slowed maximum vasodilation of BA during the test, comparing to the males not having this polymorphism. The significant positive correlations found of the time of maximum vasodilation development with proteomic markers of ED ICAM-1 and VCAM-1.

**Conclusion.** For the first time, a complex of parameters established — time to maximum BA dilation with increased concentration of proteomic markers ICAM-1, VCAM-1 and decrease of eNOS3 that points on the role of ED earlier than BA diameter changes during the reactive hyperaemia test.

**Key words:** endothelial dysfunction, 2 type diabetes, arterial vascular reactivity, endothelium-dependent vasodilation, polymorphism of endothelial nitric oxide synthase.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2016; 15(5): 59–63  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-5-59-63>

АД — артериальное давление, ПА — плечевая артерия, СД — сахарный диабет, СД-2 — сахарный диабет 2 типа, ЭД — эндотелиальная дисфункция, ЗЗВД — эндотелий-зависимая вазодилатация, eNOS3 — эндотелиальная синтаза оксида азота 3 типа, NO — оксид азота.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: khripun.irina@gmail.com

[Хрипун И. А. — к. м. н., доцент кафедры эндокринологии с курсом детской эндокринологии ФПК и ППС, Моргунов М. Н. — к. м. н., ассистент кафедры ультразвуковой диагностики, Воробьев С. В. — д. м. н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии с курсом детской эндокринологии ФПК и ППС, Терентьев В. П. — д. м. н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней № 1, Коган М. И. — д. м. н., профессор, зав. кафедрой урологии и репродуктивного здоровья с курсом детской урологии и андрологии ФПК и ППС].

По данным Международной Диабетологической Федерации, от сахарного диабета (СД) в мире ежегодно умирает ~5 млн человек, что наряду с его широкой распространенностью, позволяет отнести СД к одному из самых опасных заболеваний современности [1]. Причиной смерти является не гипергликемия, а сосудистые осложнения СД, формирование которых запускается задолго до установления диагноза СД. Еще более драматически выглядят сведения о том, что, предположительно, каждый второй взрослый не знает о существовании у него СД [1]. По некоторым данным, 7-12 лет занимает временной интервал от первого появления гипергликемии и клинической симптоматики до диагностики СД 2 типа (СД-2) [2]. В этот период времени начинает формироваться эндотелиальная дисфункция (ЭД), которая, по сути, является стартовым механизмом в развитии любой сосудистой патологии, в т.ч. и сосудистых осложнений СД [3, 4]. И также как гипергликемия в становлении СД, ЭД появляется задолго до клинических симптомов сердечно-сосудистой патологии [4, 5]. Именно поэтому актуальным является поиск легко воспроизводимых в клинической практике диагностических методов, направленных на наиболее раннее выявление ЭД у больных СД [6].

Предполагают, что стартовым механизмом ЭД является нарушение секреторной активности клеток эндотелия [3, 4]. Ежегодно пополняется когорта биологически активных веществ, вырабатываемых эндотелиоцитами и участвующих в развитии ЭД, наиболее значимыми из которых являются молекулы оксида азота (NO), е- и р-селектины, эндотелин, резистин, кадгерин, ICAM-1, VCAM-1, VEGF-1, которые взаимодействуют с гладкомышечными клетками сосудов и клетками крови, способствуя вазоконстрикции или вазодилатации, что контролирует регуляцию кровотока во всех органах и тканях [7, 8]. Несмотря на доказанную диагностическую ценность ряда маркеров, играющих роль в инициации и прогрессии патологических состояний, в основе которых лежит ЭД на ранней доклинической стадии [5, 8], широкого применения они в рутинной практике не получили [6].

Следует подчеркнуть роль инструментальных методов в оценке функции эндотелия, наиболее приемлемым из которых для клинического использования является доплерографическое исследование плечевых артерий (ПА) с выполнением функциональных проб, в т.ч. пробы с реактивной гиперемией [9, 10]. В основе пробы лежит расширение диаметра ПА, в ответ на ее кратковременную компрессию при помощи манжеты, обусловленное секретацией эндотелием NO, что позволяет судить об эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) ПА. В настоящее время, изменение диаметра ПА

в ходе пробы с реактивной гиперемией является общепринятым диагностическим критерием ЭД. Неинвазивность и общедоступность сделали данное исследование незаменимым в оценке сосудодвигательной функции эндотелия в клинической практике.

Известно, что NO-синтетическая функция эндотелия находится под влиянием фермента эндотелиальной NO-синтазы 3 типа (eNOS3) [11], регуляция активности которого генетически обусловлена. К настоящему времени установлено 4 полиморфных маркера гена eNOS3, наименее изученным из которых является делеция 27 пары нуклеотидов в 4 интроне некодирующей области гена *eNOS3*. В современной литературе описано влияние полиморфизма с.582+353\_379del в гене *eNOS3* на формирование атеросклероза и артериальной гипертензии [12], однако его роль в становлении сосудистых осложнений СД не изучена. Ранее было показано, что наличие данного полиморфизма приводит к уменьшению максимального диаметра ПА в ходе теста с реактивной гиперемией и снижению выраженности ЭЗВД сосудов [13]. В настоящем исследовании были обследованы пациенты, не имеющие по общепринятым критериям нормы ультразвуковых признаков ЭД.

Цель исследования — определить клиническую ценность новых ультразвуковых и биохимических маркеров ЭД у мужчин с СД-2.

## Материал и методы

Первоначально для отбора пациентов с нормальной функцией эндотелия по данным ультразвукового исследования артериальной вазореактивности по методу Celermajer D. (1994) были обследованы 200 мужчин в возрасте 40-65 лет с СД-2. Все пациенты до начала процедур исследования подписали форму информированного согласия, одобренную Локальным Этическим комитетом Ростовского государственного медицинского университета. После проведения теста с реактивной гиперемией [10] в исследование включены 112 пациентов (средний возраст 51,7±6,7 год) с ЭЗВД ПА >10%, которые были разделены на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия у них полиморфизма с.582+353\_379del в гене *eNOS3*. I группу составили 86 мужчин с СД-2 и отсутствием полиморфизма в гене *eNOS3* (генотип N/N). II группа была представлена 26 пациентами с СД-2 и наличием делеции 27 пары нуклеотидов в 4 интроне некодирующей области гена *eNOS* (с.582+353\_379 del) (генотип N/del). Группы были сопоставимы по возрасту, показателям систолического и диастолического артериального давления (АД), индексу массы тела и длительности течения СД-2.

Забор крови для выполнения лабораторных анализов производили строго натощак. Для генетического исследования венозную кровь отправляли в лабораторию ДНК-диагностики ФГБНУ «МГНЦ» (г. Москва). Для проведения иммуноферментных исследований кровь центрифугировали и сыворотку замораживали при температуре -20° С. Для оценки секреторной функции эндотелия изучены уровни NO, eNOS3, ICAM-1, VCAM-1, р-селек-

Таблица 1

## Сравнительный анализ показателей секреторной функции эндотелия

| Показатель                              | Группа I             | Группа II             | p     |
|-----------------------------------------|----------------------|-----------------------|-------|
| NO, мкМоль/л                            | 165,3 [133,1; 284,5] | 166,1 [119,0; 173,9]  | 0,1   |
| Эндотелиальная синтаза NO 3 типа, пг/мл | 211,3 [101,6; 444,3] | 135,7 [59,7; 191,7]   | 0,007 |
| VCAM-1, нг/мл                           | 590,0 [450,5; 862,0] | 752,5 [512,5; 1170,5] | 0,03  |
| ICAM-1, нг/мл                           | 367,1 [282,0; 415,8] | 451,4 [360,1; 488,8]  | 0,02  |
| Е-селектин, нг/мл                       | 52,3 [20,7; 83,9]    | 60,5 [32,9; 100,3]    | 0,064 |
| Р-селектин, нг/мл                       | 657,0 [530,7; 781,2] | 715,4 [559,9; 864,4]  | 0,36  |
| Остеопротегерин, пмоль/л                | 2,94 [1,3; 4,7]      | 3,87 [2,0; 6,4]       | 0,07  |
| Резистин, нг/мл                         | 2,6 [1,7; 5,2]       | 3,7 [3,1; 5,2]        | 0,13  |

на, е-селектина, резистина, остеопротегерина при помощи лабораторных наборов для иммуноферментного анализа eBioscience (Австрия). Определение содержания NO в сыворотке крови осуществляли расчетным методом путем вычисления разности нитритов и нитратов — продуктов метаболизма NO, в соответствии с рекомендациями производителя.

Всем пациентам проводили молекулярно-генетическое исследование на наличие делеции 27 пары нуклеотидов в 4 интроне некодирующей области гена *eNOS* (с.582+353\_379 del). Для определения полиморфизма гена *eNOS3* геномную ДНК выделяли из 2 мл венозной крови с помощью набора QIAamp DNA Midi Kit (“Qiagen”). Полимеразную цепную реакцию производили в амплификаторе “Biometra” (BIOMETRA) с использованием набора “NOS3” для определения полиморфизма с.582+353\_379 del в гене *eNOS3*.

Ультразвуковое исследование артериальной вазореактивности осуществляли с помощью теста реактивной гиперемии и пробы с сублингвальным приемом нитроглицерина. Для получения изображения ПА и измерения ее диаметра использовали ультразвуковую систему Philips HD 11, оснащенную линейным датчиком с фазированной решеткой (частота 7,0 МГц). На верхнюю треть плеча одевали манжету с давлением, превышающим на 40 мм рт.ст. систолическое АД в ПА. Компрессию сохраняли в течение 5 мин, затем резко снижали давление в манжете, вызывали быструю декомпрессию, что приводило к увеличению кровотока и изменению диаметра ПА. В режиме двухмерного звукового сканирования фиксировали изменения в диаметре ПА в ответ на увеличивающийся поток крови при проведении пробы с реактивной гиперемией ЭЗВД и в ответ на сублингвальный прием 500 мкг нитроглицерина (эндотелий-независимая вазодилатация). ЭЗВД, как характеристику эндотелий-зависимого ответа рассчитывали, как отношение изменения диаметра ПА в течение реактивной гиперемии к диаметру артерии в покое, выраженному в процентах к исходному диаметру. Нормальным значением в ответ на пробу с реактивной гиперемией является 10%; снижение данного показателя свидетельствует о наличии ЭД [8, 10]. Однако помимо стандартной оценки диаметра ПА в ходе теста с реактивной гиперемией производили измерение времени наступления максимальной вазодилатации ПА [14]. В ходе исследования диаметр ПА измеряли 10 раз: исходно, через 15 сек, 30 сек, 1 мин, 1 мин 30 сек, 2 мин, 3 мин, 4 мин, 5 мин и 10 мин после декомпрессии.

Все переменные были проверены на нормальность распределения по критерию Колмогорова-Смирнова. Непараметрические данные анализировали при помощи U-критерия Манна-Уитни для двух независимых групп. Непараметрические данные представлены в виде медиан, нижнего и верхнего квартилей Me [LQ; UQ], а параметрические данные — в виде среднего и стандартного отклонения  $M \pm m$ . Корреляционные связи признаков оценены ранговой корреляцией Спирмена. Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ Статистика 11. Результаты считали статистически достоверными при значении для  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Обе группы пациентов сопоставимы не только по уровням систолического и диастолического АД, антропометрическим данным, но также и по метаболическим показателям: средние показатели гликемии натощак, гликированного гемоглобина, данные липидограммы, статистически значимо между группами не отличаются.

Уровни NO в группах сравнимы, а концентрация *eNOS3* достоверно выше на 55,7% в I группе по сравнению со II-ой. Анализ биохимических показателей функции эндотелия представлен в таблице 1. При сравнительной оценке таких маркеров ЭД, как р-селектин, е-селектин, резистин, остеопротегерин статистически значимых различий между группами не выявлено. Однако получено достоверное увеличение у пациентов II группы концентраций молекул адгезии VCAM-1 (752,5 [512,5; 1170,5] vs 590,0 [450,5; 862,0] нг/мл) и ICAM-1 (451,4 [360,1; 488,8] vs 367,1 [282,0; 415,8] нг/мл) по сравнению с I группой.

Таким образом, несмотря на отсутствие ЭД у всех пациентов по данным теста с реактивной гиперемией, установлено нарушение секреторной функции эндотелия по биохимическим маркерам ICAM-1 и VCAM-1, что сопровождалось уменьшением активности фермента *eNOS3* у больных II группы по сравнению с I группой.

При оценке результатов теста с реактивной гиперемией выявлены закономерности, представленные в таблице 2. Несмотря на то, что базальный

Таблица 2

Сравнительный анализ показателей сосудодвигательной функции эндотелия

| Показатель                                           | Группа I          | Группа II           | p      |
|------------------------------------------------------|-------------------|---------------------|--------|
| Базальный диаметр ПА, мм                             | 4,7 [4,2; 5,0]    | 4,5 [4,3; 4,8]      | 0,3    |
| Максимальный диаметр ПА в ходе пробы, мм             | 5,3 [4,9; 5,6]    | 5,0 [4,8; 5,3]      | 0,02   |
| ЭЗВД ПА в ходе пробы, %                              | 13,9 [11,9; 17,0] | 13,0 [11,4; 15,9]   | 0,2    |
| Время наступления максимальной вазодилатации ПА, сек | 90,0 [60,0; 90,0] | 120,0 [90,0; 180,0] | 0,0001 |

диаметр ПА в группах I и II статистически значимо не отличался, в ходе пробы максимальный диаметр ПА при ЭЗВД был достоверно ( $p=0,02$ ) больше на 6% в I группе по сравнению с группой II. Вместе с тем, выраженность ЭЗВД ПА в ходе пробы с реактивной гиперемией, и была выше в I группе, статистически значимо между группами не отличалась. Таким образом, на основании анализа данных стандартного теста с реактивной гиперемией можно было судить не только об отсутствии ЭД, но и о сопоставимой сосудодвигательной функции эндотелия у пациентов двух групп. Для расширения представлений о механизмах ЭД были проанализированы временные параметры развития ЭЗВД. При оценке времени наступления максимальной вазодилатации после декомпрессии, установлено, что у пациентов с делецией 27 пары нуклеотидов в 4 интроне не кодирующей области гена *eNOS3*, данный показатель был больше (120,0 [90,0; 180,0] сек), чем у пациентов без полиморфизма с.582+353\_379del в гене *eNOS3* (90,0 [60,0; 90,0] сек) с высокой степенью достоверности ( $p=0,0001$ ). Следовательно, можно констатировать, что замедление ЭЗВД наряду с повышением уровней молекул адгезии у пациентов II группы по сравнению с I группой, отражает начальные признаки формирования ЭД, не фиксируемые общепринятым методом оценки артериальной вазореактивности.

Подтверждают это данные корреляционного анализа, который выявил статистически значимые ( $p<0,05$ ) взаимосвязи времени наступления максимальной вазодилатации ПА в ходе теста с реактивной гиперемией и маркеров дисфункции эндотелия ICAM-1 ( $r=0,78$ ), VCAM-1 ( $r=0,67$ ) и p-селектина ( $r=0,51$ ) во II группе. Достоверными были корреляции показателя артериальной вазореактивности с молекулами ICAM-1 ( $r=-0,58$  в I группе и  $r=-0,49$  во II группе) и резистином ( $r=-0,43$  в I группе и  $r=-0,75$  во II группе).

ЭЗВД имеет не только амплитудные, но и временные характеристики, которые должны учитываться при комплексной оценке сосудодвигательной функции эндотелия.

Впервые был продемонстрирован новый показатель ЭД — время наступления максимальной вазодилатации ПА, который фиксирует самые начальные признаки нарушения функции эндотелия, даже при нормальном приросте диаметра ПА в ответ на тест с реактивной гиперемией. Простота выполнения и отсутствие дополнительных затрат в диагностике данного критерия дает большие перспективы в его изучении у пациентов с формирующейся ЭД при различной патологии.

В последние годы внимание исследователей привлекает проблема взаимосвязи возрастных изменений, в т.ч. и гормональных, с функцией эндотелия. Особая роль уделяется влиянию ослабления активности половых гормонов на эндотелий и формированию сосудистой патологии у мужчин и женщин. Выявление признаков ЭД у мужчин с андрогенным дефицитом [15], обуславливает необходимость проведения дальнейших исследований, направленных на изучение показателя — времени наступления максимальной вазодилатации ПА в ходе теста с реактивной гиперемией — у этой когорты больных.

## Заключение

Замедление скорости развития вазодилатации ПА у пациентов с СД-2 с наличием полиморфизма с.582+353\_379del в гене *eNOS3* происходит достоверно раньше, чем уменьшение прироста диаметра ПА в ходе теста с реактивной гиперемией, что позволяет его отнести к начальным признакам формирования ЭД.

Впервые найден комплекс показателей — время наступления максимальной вазодилатации ПА в сочетании с увеличением концентраций протеомных маркеров ICAM-1, VCAM-1 и снижением уровня *eNOS3* — который отражает наличие ЭД достоверно раньше, чем изменение диаметра ПА в ходе теста с реактивной гиперемией.

**Благодарности:** Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда, в рамках гранта № 14-25-00052.

## Литература

1. IDF Diabetes Atlas. 7-th edition. 2015. Available from: [www.idf.org/diabetesatlas/7e/](http://www.idf.org/diabetesatlas/7e/)
2. Engelgau MM, Narayan KM, Herman WH. Screening for type 2 diabetes. *Diabetes care* 2000; 23(10): 1563-80.
3. Polovina MM, Potpara TS. Endothelial dysfunction in metabolic and vascular disorders. *Postgrad Med* 2014; 126(2): 38-53.
4. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2003; 23: 168-75.
5. Ruggiero D, Paolillo S, Ratta GD, et al. Endothelial function as a marker of pre-clinical atherosclerosis: assessment techniques and clinical implications. *Monaldi Arch Chest Dis* 2013; 80(3): 106-10.
6. Khripun IA, Gusova ZR, Ibishov HS, et al. Endothelial dysfunction in men — a clinical view (literature review). *Bulletin of Siberian medicine* 2014; 4: 19-22. Russian (Хрипун И.А., Гусова З.Р., Ибишов Х.С. и др. Эндотелиальная дисфункция у мужчин — взгляд клинициста (обзор литературы). *Бюллетень сибирской медицины* 2014; 4: 19-22).
7. Flammer AJ, Luscher TF. Three decades of endothelium research: from the detection of nitric oxide to the everyday implementation of endothelial function measurements in cardiovascular diseases. *Swiss Med Wkly* 2010; 140: 13122.
8. Manual Cardiology in four volumes. Volume 2: Methods for diagnosing cardiovascular disease. Pod red. E.I. Chazova. M.: Praktika; 2014. Russian (Руководство по кардиологии в четырех томах. Том 2: Методы диагностики сердечно-сосудистых заболеваний. Под ред. Е.И. Чазова. М.: Практика; 2014).
9. Harris RA, Nishiyama SK, Wray DW, et al. Ultrasound assessment of flow-mediated dilation. *Hypertension* 2010; 55: 1075-85.
10. Arrebola-Moreno AL, Laclaustra M, Kaski JC. Noninvasive assessment of endothelial function in clinical practice. *Rev Esp Cardiol* 2012; 65(1): 80-90.
11. Förstermann U, Sessa WC. Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur Heart J* 2012; 33(7): 829-337, 837a-837d.
12. Vecoli C. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms in cardiovascular disease. *Vitam Horm* 2014; 96: 387-406.
13. Khripun IA, Vorobyev SV, Morgunov MN, et al. Genetic aspects in formation of disturbance of endothelial function in patients with type 2 diabetes. *Medical news of North Caucasus* 2015; 10(4): 339-43. Russian (Хрипун И.А., Воробьев С.В., Моргунов М.Н. и др. Генетические аспекты формирования нарушения функции эндотелия у больных сахарным диабетом 2 типа. *Медицинский вестник Северного Кавказа* 2015; 10(4): 339-43).
14. Khripun IA, Morgunov MN, Vorobyev SV, et al. A screening method of patients with type 2 diabetes at risk for the development of endothelial dysfunction. *Zayavka na patent registratsionnyy nomer 2015140824 ot 24.09.2015*. Russian (Хрипун И.А., Моргунов М.Н., Воробьев С.В. и др. Способ отбора пациентов с сахарным диабетом 2 типа в группу риска по развитию эндотелиальной дисфункции. *Заявка на патент регистрационный номер 2015140824 от 24.09.2015*).
15. Khripun IA, Vorobyev SV, Puzyreva VP, et al. Dysfunction of endothelium, as a result of androgen deficiency in men with type 2 diabetes. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya* 2015; 6: 220. Russian (Хрипун И.А., Воробьев С.В., Пузырева В.П. и др. Дисфункция эндотелия, как следствие андрогенного дефицита у мужчин с сахарным диабетом 2 типа. *Современные проблемы науки и образования* 2015; 6: 220).

## ВНИМАНИЕ!

Открыта подписка на 2017 год на журналы.

Подписка на 2017г через сайт издательства\*

### Российский кардиологический журнал 2017

|                                                                                                         |                                  |             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|-------------|
| Электронная версия<br>(зарегистрированному пользователю открывается доступ к номерам 2017г, формат PDF) | 12 номеров<br>(годовая подписка) | 1200-00 руб |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|-------------|

### Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2017

|                                                                                                         |                                 |            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|------------|
| Электронная версия<br>(зарегистрированному пользователю открывается доступ к номерам 2017г, формат PDF) | 6 номеров<br>(годовая подписка) | 600-00 руб |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|------------|

\* Стоимость подписки по прайсу издательства. Подписка осуществляется через сайт [www.rosccardio.ru](http://www.rosccardio.ru). Оплата подписки осуществляется наличными в отделении Сбербанка (платежное поручение распечатывается через сайт) или электронным платежом через ROBOKASSA (Visa, Mastercard, мобильным телефоном — МТС, Мегафон, Билайн, всеми электронными валютами, наличными через сеть терминалов, через интернет-банки и другими способами).

### ЭЛЕКТРОННАЯ ПОДПИСКА ЭТО:

- Доступ к последнему номеру журнала до его выхода из печати
- Постатейный доступ к содержанию
- Скачивание в формате PDF, распечатка и копирование
- Возможность формировать ссылки для цитирования
- Мобильная версия сайта для планшетов и сотовых телефонов.

## Клиническое состояние и факторы сердечно-сосудистого риска как отражение неоатеросклероза в стентированных коронарных артериях при позднем развитии рестенозов

Мазаев В. П., Комков А. А., Рязанова С. В.

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

**Цель.** Изучить значимость клинических показателей и факторов сердечно-сосудистого риска (ССР) для развития рестенозов в отдаленные сроки после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) как возможное отражение развития неоатеросклероза (НА).

**Материал и методы.** В исследование включены 155 пациентов после имплантации коронарных стентов без и с лекарственным покрытием, которым в дальнейшем, исходя из клинических показаний, были выполнены повторная (follow-up) коронароангиография (КАГ) и/или ЧКВ на сроках ~4 года. Все пациенты разделены на группы в зависимости от развития рестенозов и времени до повторного исследования (до и >9 мес.): группа 1 (n=67) — короткий срок наблюдения (<9 мес.) и отсутствие рестеноза; группа 2 (n=26) — короткий срок и рестеноз, группа 3 (n=43) — продолжительный срок (>9 мес.) и отсутствие рестеноза, группа 4 (n=19) — продолжительный срок и рестеноз (группа с предполагаемым НА).

**Результаты.** Сравнительный анализ клинических данных и факторов ССР показал, что гиподинамия/абдоминальное ожирение встречались достоверно чаще в группе 1 — 20,90%/11,94%, соответственно, и группе 3 — 13,95%/11,63%, чем в группе 4 — 5,26%/5,26% и полностью отсутствовали в группе 2 (p=0,011). Повторное ЧКВ на момент follow-up выполнялось достоверно чаще у пациентов с наличием рестеноза: группа 1/группа 3 — 68,66%/58,14%, группа 2/группа 4 — 84,62%/89,47% (p=0,028).

Диагноз острый коронарный синдром при “follow-up КАГ/ЧКВ” выставляли достоверно чаще в группе с поздним рестенозом, как проявление возможного НА — группа 4 — 31,58%, по сравнению со всеми другими группами пациентов: группа 1 — 14,93%, группа 2 — 11,54%, группа 3 — 4,65% (p=0,043). Другие факторы риска: гипертоническая болезнь, гиперхолестеринемия, сахарный диабет, инсулинозависимость, хроническая почечная недостаточность, курение, злоупотребление алкоголем, отягощенный семейный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям, индекс массы тела, не показали статистически значимых различий между группами.

**Заключение.** Неоатеросклероз, как возможный элемент рестеноза на отдаленных сроках после стентирования коронарных артерий, в отличие от ранних рестенозов, проявлялся более частыми острыми клиническими состояниями. Значимого различия по факторам ССР не отмечено.

**Ключевые слова:** неоатеросклероз, риски рестеноза, осложнения рестеноза, отдаленные осложнения стентирования.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2016; 15(5): 64–69  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-5-64-69>

Поступила 26/08-2016

Принята к публикации 30/08-2016

### Clinical condition and cardiovascular risk factors displaying neoatherosclerosis in stented coronary arteries with developing restenosis

Mazaev V. P., Komkov A. A., Ryazanova S. V.

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

**Aim.** To study the significance of clinical parameters and cardiovascular risk factors (CVR) for restenosis development at long terms after percutaneous coronary intervention (PCI) as a possible displaying of neoatherosclerosis development (NA).

**Material and methods.** Totally, 155 patients after coronary stents implantation, bare and drug eluting, who then, according to clinical profile, underwent second (follow-up) coronary arteriography (CAG) and/or PCI at the timeline of ~4 years. All patients were selected to groups according to restenosis development and time spent before the second procedure (before and after 9 months): group 1 (n=67) — short term follow-up (<9 months) and absence of restenosis; group 2 (n=26) — short period with restenosis; group 3 (n=43) — long term (>9 months) and absence of restenosis; group 4 (n=19) — long term and restenosis (probable NA).

**Results.** Comparison of clinical data and CVR showed that hypodynamia/abdominal obesity were more prevalent in the group 1 — 20,90%/11,94%, respectively, and group 3 — 13,95%/11,63%, than in group 4 — 5,26%/5,26% and were completely absent in group 2 (p=0,011). Second PCI at the follow-up was done significantly more commonly in restenosis: gr.1/gr.3 — 68,66%/58,14%, gr.2/gr.4 — 84,62%/89,47% (p=0,028). Diagnosis “acute coronary syndrome” in “follow-up CAG/PCI” was significantly more common in delayed restenosis as a display of possible NA — group 4 — 31,58%, comparing to other groups of patients: group 1 — 14,93%, group 2 — 11,54%, group 3 — 4,65% (p=0,043). Other risk factors: arterial hypertension, hypercholesterolemia, diabetes mellitus, insulin dependency, chronic renal failure, smoking, alcohol abuse, family cardiovascular anamnesis, body mass index, — did not show statistically significant differences between the groups.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: 7 (909) 967-52-99; +7 (499) 553-67-42

e-mail: artemkomkov@gmail.com

[Мазаев В. П. — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, Комков А. А. — м.н.с. лаборатории, Рязанова С. В. — к.м.н., с.н.с. лаборатории].

**Conclusion.** Neoatherosclerosis as the possible element of restenosis at long terms of coronary stenting, in difference from earlier restenosis, presented with more frequent acute clinical conditions. There were no significant difference by CVR factors.

**Key words:** neoatherosclerosis, restenosis risks, restenosis complications, long-term stenting complications.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2016; 15(5): 64–69  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-5-64-69>

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, КАГ — коронароангиография, НА — неоатеросклероз, НС — нестабильная стенокардия, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОКС — острый коронарный синдром, ОКТ — оптическая когерентная томография, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ХПН — хроническая почечная недостаточность, ЧКВ — чрескожные коронарные вмешательства, BMS — голометаллические стенты (bare-metal stents), DES — стенты с лекарственным покрытием (drug-eluting stents).

## Введение

За многолетний период выполнения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), метода лечения ишемической болезни сердца (ИБС), накоплен достаточный опыт в понимании позитивных и проблемных вопросов течения коронарной болезни после процедуры. Неинтимная гиперплазия и фибромышечная пролиферация, развивавшиеся в ответ на установленный металлический каркас в коронарных артериях, была редуцирована стентами с лекарственным антипролиферативным покрытием [1]. По мере увеличения сроков наблюдения отмечена новая волна серьезных клинических осложнений, связанных с изменением в ранее стентированных коронарных артериях. Новый процесс, обнаруженный в стентированной коронарной артерии был схож с нативным атеросклерозом и обозначен как неоатеросклероз (НА) [2].

Предмет исследования — определение значимости исходных клинических данных, факторов сердечно-сосудистого риска (ССР) и их влияния на отдаленное рестенозирование после стентирования как подтверждение концепции развития НА.

## Материал и методы

Проанализирована база данных 155 больных с повторными клиническими и коронароангиографическими (КАГ) наблюдениями после ЧКВ со стентированием коронарных артерий на сроках ~4 лет.

Показаниями для вмешательства, как на момент включения (index-ЧКВ), так и на момент повторного наблюдения (follow-up КАГ/ЧКВ), явились стабильная стенокардия или острый коронарный синдром (ОКС). Все пациенты давали информированное согласие на проведение исследований.

ЧКВ выполнялось по стандартной технике непрямого или прямого стентирования. Использовались голометаллические стенты (BMS — bare-metal stents) или стенты с лекарственным покрытием (DES — drug-eluting stents). Всем пациентам была назначена и рекомендована двойная дезагрегантная и гиполипидемическая терапия. Пациенты, которым была выполнена повторная КАГ и/или вмешательство на протяжении <30 сут., исключены из исследования, учитывая возможность запланированной двойной процедуры.

Ангиографические исследования оценивались по итоговым заключениям специалистов. Рестенозирование в стенте определялось как сужение просвета артерии  $\geq 20\%$  и терминологически в работе обозначено как рестеноз.

Были проанализированы следующие традиционные факторы риска и факторы ССР на момент “index-ЧКВ”: возраст, пол, тип имплантируемого стента, наличие рестеноза; стабильная стенокардия, постинфарктный кардиосклероз, ОКС: острый инфаркт миокарда (ОИМ), нестабильная стенокардия (НС); хроническая почечная недостаточность (ХПН); гипертоническая болезнь, гиперхолестеринемия, сахарный диабет и инсулинозависимость, статус курильщика, курение в анамнезе, гиподинамия, ожирение, злоупотребление алкоголем, отягощенный семейный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ), вес, индекс массы тела (ИМТ).

**Статистический анализ.** Ввод данных, их редактирование и статистический анализ исходно осуществлялся в пакете Microsoft Excel, а затем в системе статистического анализа данных и извлечения информации SAS. Все статистические тесты были двусторонними, значимым считался уровень  $p < 0,05$ . Результаты, соответствующие нормальному распределению, описаны числом пациентов, средним значением, стандартным отклонением среднего; количественные данные, не соответствующие нормальному распределению, описаны при помощи медианы и ее 25 и 75 перцентилей.

В зависимости от наличия или отсутствия рестеноза на момент “follow-up КАГ/ЧКВ” были выделены 4 группы пациентов: 1 — короткий срок ( $\leq 275$  дней) наблюдения и отсутствие рестеноза ( $n=67$ ), 2 — короткий срок и рестеноз ( $n=26$ ), 3 — продолжительный срок ( $>275$  дней) и отсутствие рестеноза ( $n=43$ ), 4 — продолжительный срок и рестеноз ( $n=19$ ) (рисунок 1) [3].



Рис. 1 Деление пациентов на группы в зависимости от сроков до “follow-up КАГ/ЧКВ” и диагностики рестеноза в момент повторного наблюдения.

Таблица 1

Данные больных на момент “index-ЧКВ” с делением в зависимости от наличия рестеноза и срока до повторного наблюдения (follow-up КАГ/ЧКВ) (n=155)

| Показатель                                                   | <9 мес. до follow-up<br>КАГ/ЧКВ       |                                      | >9 мес. до follow-up<br>КАГ/ЧКВ       |                                      | р общее<br>между<br>всеми<br>группами | р<br>между<br>1 и 2<br>группами | р<br>между<br>1 и 3<br>группами | р<br>между<br>2 и 4<br>группами |
|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
|                                                              | Группа 1: Без<br>рестенозов<br>(n=67) | Группа 2: С<br>рестенозами<br>(n=26) | Группа 3: Без<br>рестенозов<br>(n=43) | Группа 4: С<br>рестенозами<br>(n=19) |                                       |                                 |                                 |                                 |
| Возраст, лет                                                 | 59,48±8,85                            | 59,69±7,41                           | 62,09±8,66                            | 63,11±9,50                           | 0,129                                 | 0,913                           | 0,130                           | 0,183                           |
| Мужской пол                                                  | 53 (79,10%)                           | 21 (80,77%)                          | 29 (67,44%)                           | 14 (73,68%)                          | 0,493                                 | 1,000                           | 0,171                           | 0,720                           |
| Имплантация BMS<br>(без больных с разными<br>типами стентов) | 30 (44,78%)                           | 15 (57,69%)                          | 20 (46,51%)                           | 12 (63,16%)                          | 0,425                                 | 0,263                           | 0,858                           | 0,712                           |
| Имплантация DES<br>(без больных с разными<br>типами стентов) | 33 (49,25%)                           | 6 (23,08%)                           | 19 (44,19%)                           | 6 (31,58%)                           | 0,104                                 | 0,022                           | 0,603                           | 0,524                           |
| Имплантация BMS+DES<br>(больные с разными типами<br>стентов) | 4 (5,97%)                             | 5 (19,23%)                           | 4 (9,30%)                             | 1 (5,26%)                            | 0,226                                 | 0,110                           | 0,709                           | 0,222                           |
| Наличие рестеноза*                                           | 1 (1,49%)                             | 3 (11,54%)                           | 3 (6,98%)                             | 1 (5,26%)                            | 0,232                                 | 0,065                           | 0,297                           | 0,627                           |
| Гипертоническая болезнь                                      | 58 (86,57 %)                          | 24 (92,31%)                          | 37 (86,05%)                           | 18 (94,74%)                          | 0,664                                 | 0,722                           | 0,938                           | 1,000                           |
| Гиперхолестеринемия                                          | 33 (49,25%)                           | 11 (42,31%)                          | 11 (2,58%)                            | 9 (47,37%)                           | 0,092                                 | 0,547                           | 0,013                           | 0,736                           |
| Ожирение                                                     | 22 (32,84%)                           | 8 (30,77 %)                          | 15 (34,88%)                           | 5 (26,32%)                           | 0,923                                 | 0,848                           | 0,824                           | 1,000                           |
| Сахарный диабет                                              | 10 (14,93%)                           | 6 (23,08%)                           | 10 (23,26%)                           | 3 (15,79%)                           | 0,649                                 | 0,350                           | 0,269                           | 0,712                           |
| Инсулинозависимость                                          | 2 (2,99%)                             | 1 (3,85%)                            | 2 (4,65%)                             | 1 (5,26%)                            | 0,958                                 | 1,000                           | 0,643                           | 1,000                           |
| Стабильная стенокардия                                       | 48 (71,64%)                           | 23 (88,46%)                          | 37 (86,05%)                           | 15 (78,95%)                          | 0,183                                 | 0,107                           | 0,079                           | 0,433                           |
| Постинфарктный<br>кардиосклероз                              | 39 (58,21%)                           | 19 (73,08 %)                         | 26 (60,47%)                           | 10 (52,63%)                          | 0,501                                 | 0,184                           | 0,814                           | 0,157                           |
| ОИМ                                                          | 12 (17,91%)                           | 1 (3,85%)                            | 4 (9,30%)                             | 1 (5,26%)                            | 0,166                                 | 0,102                           | 0,737                           | 1,000                           |
| НС                                                           | 7 (10,45%)                            | 2 (7,69%)                            | 3 (6,98%)                             | 3 (15,79%)                           | 0,721                                 | 1,000                           | 0,273                           | 0,636                           |
| ОКС                                                          | 19 (28,36%)                           | 3 (11,54%)                           | 6 (13,95%)                            | 4 (21,05%)                           | 0,177                                 | 0,107                           | 0,079                           | 0,433                           |
| ХПН                                                          | 3 (4,48%)                             | 0 (0,00%)                            | 1 (2,33%)                             | 0 (0,00%)                            | 0,539                                 | 0,557                           | 1,000                           |                                 |
| Статус курильщика                                            | 10 (14,93%)                           | 7 (26,92%)                           | 9 (20,93%)                            | 2 (10,53 %)                          | 0,147                                 | 0,021                           | 0,272                           | 0,476                           |
| Курение в анамнезе                                           | 19 (28,36%)                           | 1 (3,85%)                            | 7 (16,28%)                            | 2 (10,53%)                           |                                       |                                 |                                 |                                 |
| Злоупотребление алкоголем                                    | 9 (13,43%)                            | 6 (23,08%)                           | 7 (16,28%)                            | 3 (15,79%)                           | 0,122                                 | 0,159                           | 0,961                           | 1,000                           |
| Отягощенный семейный<br>анамнез по ССЗ                       | 30 (44,78%)                           | 8 (30,77%)                           | 22 (51,16%)                           | 5 (26,32%)                           | 0,403                                 | 0,493                           | 0,988                           | 1,000                           |
| Гиподинамия                                                  | 14 (20,90%)                           | 0 (0,00%)                            | 6 (13,95%)                            | 1 (5,26%)                            | 0,011                                 | 0,462                           | 0,564                           | 1,000                           |
| Абдоминальное ожирение                                       | 8 (11,94%)                            | 0 (0,00%)                            | 5 (11,63%)                            | 1 (5,26%)                            | 0,011                                 | 1,000                           | 0,730                           | 1,000                           |
| Вес                                                          | 82 (72,5;92,5)                        | 87 (72,0;95,0)                       | 81 (75,0;100,0)                       | 82 (78,0;85,0)                       | 0,940                                 | 0,979                           | 0,575                           | 0,638                           |
| ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )                                     | 27,79<br>(25,53;30,89)                | 30,10<br>(25,51;32,11)               | 27,00<br>(25,95;33,16)                | 30,09<br>(27,44;30,48)               | 0,895                                 | 0,757                           | 0,766                           | 0,947                           |

Примечание: результаты, соответствующие нормальному распределению, описаны числом пациентов, средним значением, стандартным отклонением среднего (возраст), количественные данные, не соответствующие нормальному распределению, описаны при помощи медианы и ее 25 и 75 перцентилями (вес, ИМТ), \* — рестенозы в предшествующем ЧКВ.

## Результаты

Детализированная картина исходных данных по четырем группам, ранжированным по срокам наблюдения и развитию рестенозов, представлена в таблице 1.

Данные на момент повторного наблюдения (follow-up КАГ/ЧКВ) по четырем группам, ранжированным по развитию рестенозов и срокам наблюдения, представлены в таблице 2.

**Анализ четырех групп пациентов в зависимости от сроков наблюдения и наличия рестеноза в период “index-ЧКВ”**

При объединенном анализе отсутствовало значимое различие по исходным (index-ЧКВ) данным

при делении групп по срокам наблюдения и наличию рестеноза. Достоверная разница при обобщенном сравнении по 4 группам на момент “index-ЧКВ” отмечена по гиподинамии (p=0,011), абдоминальному ожирению (p=0,011).

При попарном сравнении групп с ранним сроком наблюдения с отсутствием и наличием рестеноза (группы 1 и 2) на момент “index-ЧКВ” были выявлены следующие достоверные отличия. Имплантация DES была чаще на 23% в группе 1 по сравнению с группой 2 (p=0,022). Статус курильщика в группе 2 был чаще, чем в группе 1; в то время как курение в анамнезе имело обратные значения: чаще в группе 1

Таблица 2

Данные больных на момент “follow-up КАГ/ЧКВ” с делением в зависимости от наличия рестеноза и срока до повторного наблюдения (follow-up КАГ/ЧКВ) (n=155)

| Показатель                   | <9 мес. до follow-up КАГ/ЧКВ          |                                      | >9 мес. до follow-up КАГ/ЧКВ          |                                      | р общее между всеми группами | р между 1 и 2 группами | р между 1 и 3 группами | р между 2 и 4 группами |
|------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
|                              | Группа 1:<br>Без рестенозов<br>(n=67) | Группа 2:<br>С рестенозами<br>(n=26) | Группа 3:<br>Без рестенозов<br>(n=43) | Группа 4:<br>С рестенозами<br>(n=19) |                              |                        |                        |                        |
| Возраст, лет                 | 59,73±8,83                            | 60,81±7,02                           | 64,07±8,71                            | 64,68±9,29                           | 0,028                        | 0,579                  | 0,013                  | 0,188                  |
| Общее время наблюдения, дней | 80,73<br>(53,00;162,08)               | 111,57<br>(72,15;142,89)             | 622,13<br>(403,83;946,22)             | 515,83<br>(357,12;841,87)            | <0,001                       | 0,303                  | <0,001                 | <0,001                 |
| Наличие рестеноза            | 0 (%)                                 | 26 (100,00%)                         | 0 (%)                                 | 19 (100,00%)                         | 0,001                        | <0,001                 |                        |                        |
| Выполнение ЧКВ               | 46 (68,66%)                           | 22 (84,62%)                          | 25 (58,14%)                           | 17 (89,47%)                          | 0,028                        | 0,192                  | 0,261                  | 1,000                  |
| Гипертоническая болезнь      | 58 (86,57%)                           | 24 (92,31%)                          | 39 (90,70%)                           | 18 (94,74%)                          | 0,690                        | 0,722                  | 0,563                  | 1,000                  |
| Гиперхолестеринемия          | 32 (47,76%)                           | 12 (46,15%)                          | 24 (55,81%)                           | 11 (57,89%)                          | 0,733                        | 0,889                  | 0,410                  | 0,436                  |
| Сахарный диабет              | 11 (16,42%)                           | 7 (26,92%)                           | 13 (30,23%)                           | 4 (21,05%)                           | 0,362                        | 0,250                  | 0,087                  | 0,736                  |
| Инсулинозависимость          | 2 (2,99%)                             | 1 (3,85%)                            | 2 (4,65%)                             | 1 (5,26%)                            | 0,958                        | 1,000                  | 0,643                  | 1,000                  |
| Стабильная стенокардия       | 57 (85,07%)                           | 23 (88,46%)                          | 41 (95,35%)                           | 13 (68,42%)                          | 0,041                        | 1,000                  | 0,122                  | 0,137                  |
| Постинфарктный кардиосклероз | 45 (67,16%)                           | 21 (80,77%)                          | 27 (62,79%)                           | 10 (52,63%)                          | 0,232                        | 0,217                  | 0,638                  | 0,057                  |
| ОКС                          | 10 (14,93%)                           | 3 (11,54%)                           | 2 (4,65%)                             | 6 (31,58%)                           | 0,038                        | 1,000                  | 0,122                  | 0,137                  |
| ОИМ                          | 6 (8,96%)                             | 1 (3,85%)                            | 1 (2,33%)                             | 1 (5,26%)                            | 0,563                        | 0,669                  | 0,243                  | 1,000                  |
| НС                           | 4 (5,97%)                             | 2 (7,69%)                            | 1 (2,33%)                             | 5 (26,32%)                           | 0,020                        | 0,671                  | 0,647                  | 0,114                  |
| ХПН                          | 3 (4,48%)                             | 1 (3,85%)                            | 4 (9,30%)                             | 2 (10,53%)                           | 0,609                        | 1,000                  | 0,429                  | 0,565                  |

Примечание: данные, соответствующие нормальному распределению, описаны числом пациентов, средним значением, стандартным отклонением среднего (возраст); количественные данные, не соответствующие нормальному распределению, описаны при помощи медианы и ее 25 и 75 перцентилей (общее время наблюдения).

по сравнению с группой 2 (обобщенный по критерию  $p=0,021$ ).

При попарном сравнении групп с ранним и поздним сроком наблюдения с отсутствием рестеноза (группы 1 и 3) на момент “index-ЧКВ” были выявлены достоверные отличия по гиперхолестеринемии, где показатель был выше в группе 1 по сравнению с группой 3 ( $p=0,013$ );

При попарном сравнении групп с ранним и поздним сроком наблюдения с наличием рестеноза (группы 2 и 4) на момент “index-ЧКВ” достоверные отличия по рассматриваемым признакам отсутствовали.

#### Анализ четырех групп в зависимости от сроков наблюдения и наличия рестеноза при повторном наблюдении “follow-up КАГ/ЧКВ”

Максимальный срок наблюдения среди всех пациентов составил 1570 сут. (~4,3 года), в группе 3 — 1570 сут., в группе 4 — 1139 сут. Достоверное различие при обобщенном сравнении по 4 группам на момент “follow-up КАГ/ЧКВ” отмечено по возрасту ( $p=0,028$ ); выполнению повторного ЧКВ ( $p=0,028$ ); диагнозу стабильная стенокардия ( $p=0,041$ ) [4]; НС ( $p=0,020$ ) и ОКС ( $p=0,038$ ) [5].

При попарном сравнении групп (1 и 2; 1 и 3; 2 и 4) на момент “follow-up КАГ/ЧКВ” по рассматриваемым признакам не выявлено достоверно значимых различий между группами.

## Обсуждение

### Развитие неoaтеросклероза в стентированной коронарной артерии

С применением DES проблема развития рестенозов на протяжении 1 года после процедуры в значительной степени была решена. Вместе с тем, по мере накопления годовичных результатов стало очевидным, что появление новых, временами, весьма грозных осложнений с летальными исходами было обусловлено мало ожидаемыми тромбозами в стентах. Гистологические исследования показали, что на отдаленных сроках происходят нарушения эндотелизации, как правило, объясняемые технологичными причинами, в т.ч. неудовлетворительное полимерное покрытие стента. Новые решения в методике стентирования, измененная технология в дизайне и структуре стентов с усовершенствованием полимерного покрытия и использование в качестве контроля внутрисосудистого ультразвукового исследования и оптическая когерентная томография (ОКТ) должны решить проблему среднеудаленных коронарных осложнений, связанных с неполной эндотелизацией, обеспечив низкий уровень рестенозирования. Вновь стали изучать динамику процесса рестенозирования при использовании BMS. Формирование рестеноза по временным периодам после имплантации коронарных BMS выглядит следующим образом — ран-

ний рестеноз (<6 мес.), фаза регрессии (6 мес. — 3 года), позднее рестенозирование ( $\geq 1-4$  лет).

Морфологическая картина и сроки развития рестенозов после имплантации DES имеют определенные различия [6]. По мере накопления наблюдений за клиническими проявлениями в отдаленных сроках после ЧКВ появились сообщения о новых неоинтимальных изменениях, часто схожих по свойствам с атеросклеротической бляшкой, формирующихся в просвете стентированной артерии, обозначенный как НА [7]. ОКТ продемонстрировала формирование при поздних рестенозах образование нестабильных коронарных бляшек с фиброзной капсулой, липидным ядром, макрофагальной инфильтрацией, неоваскуляризацией и тромбозом [8], что подтвердило формирование НА [9]. В исследованиях показано, что есть различия в патофизиологии атеросклеротического и неоатеросклеротического роста, что позволяет выделить данный процесс в новую нозологию, связанную с имплантацией искусственного каркаса в сосуд [10]. Отмечено, что особенностью НА является ранняя инфильтрация пенистых макрофагов в месте поражения [11]. Признаки НА, обнаруживающиеся преимущественно в DES, наблюдаются уже через 9 мес. после имплантации стента [12]. При ангиоскопии НА находят в 30% случаев через 10 мес. после имплантации DES [13].

Исходя из концепции НА высока вероятность, что рестенозы на отдаленных сроках после стентирования и при клиническом ухудшении с определенной степенью вероятности имеют неоатеросклеротическую природу. Принимая во внимание эту альтернативную гипотезу, анализ клинического материала проведен исходя из длительности наблюдений и развития рестенозирования коронарных артерий.

#### **Клиническое течение ИБС после стентирования коронарных артерий**

Изучая общую характеристику исходного материала — “index-ЧКВ”, обе группы больных с коротким и продолжительным сроками повторной госпитализации были весьма схожи по клинической характеристике, за исключением возраста, тенденции к гиподинамии и абдоминальному ожирению в группе раннего обострения ИБС, что не наблюдалось при повторном исследовании — “follow-up КАГ/ЧКВ”.

В период “follow-up КАГ/ЧКВ” у доминирующей части больных не было признаков рестенозирования в стентах. Возможной причиной клинического ухудшения и выполнения повторной КАГ, помимо рестенозирования, могло быть циклическое течение ИБС или исходная неполная реваскуляризация миокарда. Повторная госпитализация для диагностического обследования в большинстве случаев определялась возобновлением приступов стенокардии, реже НС и ОИМ.

При анализе клинических показателей в динамике — определение различий в четырех группах, подразделенных по срокам и наличию рестенозов, выявлено увеличение случаев ОКС и НС у больных в группе поздних рестенозов, напротив, снижение частоты ОКС отмечалось в группах без рестенозов. ХПН также чаще диагностировали у больных группы поздних рестенозов. Количество повторных госпитализаций с ОИМ снижалось в группах без рестенозов.

Неоатеросклеротические изменения на отдаленных сроках в стентах могут возникать без видимого ангиографического рестеноза и могут быть определены с помощью ОКТ [14]. Особое внимание обращено на больных с поздними рестенозами, для которых, как следует из литературных источников, возможно характерна агрессивная форма развития атеросклероза с разрывом неоинтимы (14-58% всех случаев) и наличием внутрипросветного тромба (5-58%), выявляемыми при внутрикоронарной визуализации [15].

В настоящем исследовании стабильная стенокардия на момент повторного наблюдения отмечена значительно реже в группе позднего рестеноза по сравнению со всеми другими группами. По остальным клиническим показателям и факторам ССР не было выявлено достоверных различий.

Частое развитие ОКС в группе позднего рестеноза может быть основанием для предположения о развитии неоатеросклеротического процесса у этих пациентов. Большинство показателей факторов ССР не имели достоверной разницы, при повторном наблюдении — “follow-up КАГ/ЧКВ”, за исключением возраста. Другие факторы риска: пол, гиперхолестеринемия, гипертоническая болезнь, сахарный диабет, ХПН, злоупотребление алкоголем, отягощенный анамнез по ССЗ, не показали достоверной разницы между группами. Традиционные факторы риска, влияющие на развитие НА, недостаточно изучены согласно литературе. Факторами риска НА, установленным при ОКТ, были возраст  $>65$  лет ( $p=0,121$ ), статус курильщика ( $p<0,001$ ), ХПН ( $p=0,035$ ), липопротеиды высокой плотности ( $p=0,01$ ) [16]. Некоторые позиции из которых согласуются с представленными данными.

#### **Заключение**

Факторы риска развития атеросклероза: возраст, пол, гипертоническая болезнь, гиперхолестеринемия, сахарный диабет, инсулинозависимость, курение, злоупотребление алкоголем, отягощенный семейный анамнез по ССЗ, гиподинамия, абдоминальное ожирение, ИМТ, не достигли достоверной значимости при поздних рестенозах. Гиподинамия и абдоминальное ожирение имели парадоксальное отрицательное значение в группах с рестенозом. Исходное клиниче-

ское состояние пациента на момент “index-ЧКВ” не имело значения для развития рестенозирования в стентированных коронарных артериях. ОКС диагностировали значимо часто у пациентов с поздним рестенозом, как возможное отражение НА.

В целом, ограниченная значимость рассмотренных признаков для оценки поздних рестенозов

как отражение НА в стентах объясняется тем, что во всех группах существует единый атеросклеротический процесс при коронарной болезни сердца, который присоединяется к дисплазиям стентированной артерии и формируются неоатеросклеротические изменения, склонные проявляться острыми клиническими состояниями.

## Литература

1. Duckers HJ, Nabel EG, Serruys PW, et al. Essentials of Restenosis: For the Interventional Cardiologist. Totowa, NJ: Humana Press; 2007.
2. Kang SJ, Mintz GS, Park DW, et al. Tissue Characterization of In-Stent Neointima Using Intravascular Ultrasound Radiofrequency Data Analysis. Am J Cardiol 2010; 106: 1561-5.
3. Komkov AA, Mazaev VP, Ryazanova SV. Neoatherosclerosis in stented coronary arteries. Cardiovascular Therapy and Prevention. Special issue 2016; 15 (March): 93. Russian (Комков А.А., Мазаев В.П., Рязанова С.В. Неоатеросклероз в стентированных коронарных артериях. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Специальный выпуск. 2016; 15 (март): 93).
4. Komkov AA, Mazaev VP, Ryazanova SV, et al. Clinical risk factors of neoatherosclerosis development in coronary arteries. Preventive medicine 2016; 2(2): 42-3. Russian (Комков А.А., Мазаев В.П., Рязанова С.В. и др. Клинические факторы риска в развитии неоатеросклероза в коронарных артериях. Профилактическая медицина 2016; 2(2): 42-3).
5. Komkov AA, Mazaev VP, Ryazanova SV, et al. Risk factors influence in neoatherosclerosis development in stented coronary arteries. Cardiovascular Therapy and Prevention. Special issue. 2016; 15 (June): 26. Russian (Комков А.А., Мазаев В.П., Рязанова С.В. и др. Влияние факторов риска на образование неоатеросклероза в стентированных коронарных артериях. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Специальный выпуск. 2016; 15 (июнь): 26).
6. Alfonso F. Treatment of drug-eluting stent restenosis the new pilgrimage: quo vadis? JACC 2010; 55: 2717-20.
7. Gao L, Park SJ, Jang Y, et al. Comparison of Neoatherosclerosis and Neovascularization Between Patients With and Without Diabetes. An Optical Coherence Tomography Study. JACC: Cardiovasc Interventions 2015; 8: 1044-52.
8. Jang, Ik-Kyung. Cardiovascular OCT Imaging. 2015: 167-78.
9. Komkov AA, Mazaev VP, Ryazanova SV. Neoatherosclerosis in the stent. Ration Pharmacother Cardiol 2015; 11(6): 626-33. Russian (Комков А.А., Мазаев В.П., Рязанова С.В. Неоатеросклероз в стенте. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2015; 11(6): 626-33).
10. Romero ME, Yahagi K, Kolodgie FD, et al. Neoatherosclerosis From a Pathologist's Point of View. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2015; 35: e43-9.
11. Yahagi K, Otsuka F, Virmani R, et al. Neoatherosclerosis: mirage of an ancient illness or genuine disease condition? Eur Heart J 2015; 36: 2136-8.
12. Yonetsu T, Kim JS, Kato K, et al. Comparison of incidence and time course of neoatherosclerosis between bare metal stents and drug-eluting stents using optical coherence tomography. Am J Cardiol 2012; 110: 933-9.
13. Higo T, Ueda Y, Oyabu J, et al. Atherosclerotic and thrombogenic neointima formed over sirolimus drug-eluting stent: an angioscopic study. JACC Imaging 2009; 2: 616-24.
14. Takano M, Yamamoto M, Inami S, et al. Appearance of lipid-laden intima and neovascularization after implantation of bare-metal stents extended late-phase observation by intracoronary optical coherence tomography. JACC 2009; 55(1): 26-32.
15. Kitabata H, Akasaka T. Neoatherosclerosis Within the Implanted Stent. Selected Topics in Optical Coherence Tomography. Dr. Gangjun Liu (Ed.). ISBN: 978-953-51-0034-8. 2012. InTech.
16. Yonetsu T, Kato K, Kim SJ, et al. Predictors for neoatherosclerosis: a retrospective observational study from the optical coherence tomography registry. Circ Cardiovasc Imaging 2012; 5(5): 660-6.

## Жесткость артерий мышечного и эластического типов у больных с атеросклерозом периферических артерий

Денисенко М. Н.<sup>1</sup>, Генкель В. В.<sup>1</sup>, Салашенко А. О.<sup>1</sup>, Калугина С. А.<sup>2</sup>, Алексеева О. А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Челябинск; <sup>2</sup>МБУЗ ОТКЗ «Городская клиническая больница №1». Челябинск, Россия

**Цель.** Изучить клинико-функциональные особенности в зависимости от преобладания сосудистой жесткости артерий эластического и/или мышечного типов.

**Материал и методы.** В одномоментном исследовании принял участие 61 пациент в возрасте 38–75 лет. В зависимости от преобладания сосудистой жесткости артерий мышечного или эластического типов больные были разделены на две группы. В I вошли 32 человека с преимущественным поражением артерий эластического типа, во II группу включены 29 человек с преобладанием поражения артерий мышечного типа. Артериальную жесткость оценивали путем определения скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) по артериям эластического и мышечного типов. Проводили ультразвуковое исследование артерий каротидного бассейна и артерий нижних конечностей. Оценивали показатели липидного обмена, высокочувствительный С-реактивный белок (вЧСРБ), гликированный гемоглобин, креатинин, активность антитромбина и фактора Виллебранда.

**Результаты.** Значения СРПВ на каротидно-радиальном отрезке сосудистого русла составили  $13,1 \pm 3,37$  м/с и  $12,2 \pm 3,61$  м/с в I и II группах, соответственно ( $p=0,355$ ). Каротидно-фemorальная СРПВ в I группе была равна  $16,3 \pm 9,41$  м/с, во II —  $10,54 \pm 1,90$  м/с ( $p=0,0001$ ). Больные с преобладанием процессов ремоделирования сосудов эластического типа имели достоверно большие значения вЧСРБ —  $3,90 \pm 3,17$  vs  $1,98 \pm 1,67$  ( $p=0,021$ ). Атеросклеротическое

поражение сонных артерий, оцениваемое по Plaque Score, было достоверно выше у больных с преобладающим поражением эластических артерий —  $2,57 \pm 2,06$  vs  $1,07 \pm 1,61$  ( $p=0,039$ ). Также пациенты с преобладанием поражения артерий эластического типа имели больший процент стенозирования артерий нижних конечностей на уровне бедренно-подколенного сегмента —  $43,3 \pm 30,6\%$  vs  $13,6 \pm 32,3\%$  в I и II группах, соответственно ( $p=0,019$ ).

**Заключение.** Пациенты со снижением демпфирующих свойств преимущественно артерий эластического типа имели более значительное атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей и сонных артерий, а также большие значения СРБ. Снижение эластических свойств аорты ассоциировалось с более старшим возрастом больных, снижением скорости клубочковой фильтрации и повышенными уровнями общего холестерина и триглицеридов.

**Ключевые слова:** артериальная жесткость, скорость распространения пульсовой волны, атеросклероз периферических артерий, С-реактивный белок.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2016; 15(5): 70–73  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-5-70-73>

Поступила 11/09-2015

Принята к публикации 18/04-2016

### Stiffness of muscular and elastic type arteries in patients with peripheral atherosclerosis

Denisenko M. N.<sup>1</sup>, Genkel V. V.<sup>1</sup>, Salashenko A. O.<sup>1</sup>, Kalugina S. A.<sup>2</sup>, Alexeeva O. A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>South-Ural State Medical University of the Ministry of Health. Chelyabinsk; <sup>2</sup>City Clinical Hospital №1. Chelyabinsk, Russia

**Aim.** To assess clinical and functional specifics of the persons depending on the predominance of vascular stiffness of elastic and/or muscle type arteries.

**Material and methods.** In single-action study, totally 61 patient included at age 38–75 y.o. According to vascular stiffness of elastic and muscular arteries, they were selected to 2 groups. 1 group included 32 persons with mostly elastic arteries involvement, 2 group — 29 persons with muscular. Arterial stiffness was assessed by measurement of pulse wave velocity (PWV) by arteries of both types. Also ultrasound study was done of the carotid pool and lower extremities. Parameters of lipid profile, high-sensitive C-reactive protein (hsCRP), glycosylated hemoglobin, creatinine, antithrombin activity and von Willebrand factor were measured.

**Results.** Values of PWV at carotid-radial distance were  $13,1 \pm 3,37$  m/s and  $12,2 \pm 3,61$  m/s in groups 1 and 2, respectively ( $p=0,355$ ). Carotid-femoral PWV in group 1 was  $16,3 \pm 9,41$  m/s, in group 2 —  $10,54 \pm 1,90$  m/s ( $p=0,0001$ ). Patients with predominance of elastic vessel

remodelling had significantly higher hsCRP —  $3,90 \pm 3,17$  vs  $1,98 \pm 1,67$  ( $p=0,021$ ). Atherosclerotic lesion of carotid arteries by Plaque Score was significantly higher among patients with predominance of elastic arteries lesion —  $2,57 \pm 2,06$  vs  $1,07 \pm 1,61$  ( $p=0,039$ ). Also, patients with more lesions of elastic arteries had higher percent of lower extremities arteries stenoses at the level of femoral-popliteal segment —  $43,3 \pm 30,6\%$  vs  $13,6 \pm 32,3\%$  in groups 1 and 2, respectively ( $p=0,019$ ).

**Conclusion.** Patients with decreased damping capacity of mostly elastic arteries had more significant atherosclerotic lesion of lower extremities arteries and of carotid arteries, and higher CRP. Decrease of aortic elasticity was associated with older age, lower glomerular filtration rate, higher total cholesterol and triglycerides.

**Key words:** arterial stiffness, pulse wave velocity, peripheral atherosclerosis, C-reactive protein.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2016; 15(5): 70–73  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-5-70-73>

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (951) 441-70-61

e-mail: henkel-07@mail.ru

[Денисенко М. Н. — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, Генкель В. В.\* — ассистент кафедры, Салашенко А. О. — к.м.н., ассистент кафедры, Калугина С. А. — зав. отделением кардиологии, Алексеева О. А. — к.м.н., ассистент кафедры].

АГ — артериальная гипертензия, вЧСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОХС — общий холестерин, ПИК — постинфарктный кардиосклероз, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, См/Сэ — отношение скорости распространения пульсовой волны по артериям мышечного типа к скорости распространения пульсовой волны по артериям эластического типа, СРПВ — скорость распространения пульсовой волны, ТГ — триглицериды, ТКИМ — толщина комплекса интима-медиа, ФБ — фактор Виллебранда, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

Ключевым этапом сердечно-сосудистого континуума является повреждение сосудистой стенки. Артериальная гипертензия (АГ), нарушения обмена липидов и углеводов, возраст и другие факторы риска вызывают структурно-функциональные изменения на всех уровнях артериального дерева, которые в конечном итоге ведут к увеличению толщины стенки сосуда, а также к увеличению жесткости и уменьшению эластично-демпфирующих свойств артерий. Артериальная жесткость детерминирована двумя факторами за исключением системного артериального давления — тонусом гладкомышечных клеток средней оболочки артерии и соотношением содержания в структуре сосудистой стенки коллагена и эластина [1].

Несмотря на системный характер указанных патологических процессов, поражение артериального русла происходит неравномерно как в пространстве, так и во времени [2, 3]. Принадлежность сосуда к тому или иному типу — мышечному, эластическому или мышечно-эластическому — является одним из определяющих моментов [4]. Установлены различия в факторах, детерминирующих снижение эластических свойств периферических сосудов и аорты [5]. Эта гетерогенность закономерно нашла отражение в клинических исследованиях и в основанных на них клинических рекомендациях, главным объектом которых в настоящее время является аортальная (каротидно-фemorальная) артериальная жесткость [6]. Именно этот показатель, оцениваемый по скорости распространения пульсовой волны (СРПВ), в отличие от региональной сосудистой жесткости на каротидно-радиальном и феморо-тибиальном участках, признан “золотым стандартом” и является независимым предиктором сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в общей популяции у пациентов с АГ и хронической болезнью почек [7-9].

Представляет интерес сопоставление лиц с неодинаковой вовлеченностью артерий мышечного (периферических артерий) и эластического (аорты) типа в процесс ремоделирования.

Цель исследования — изучить клинико-функциональные особенности у лиц с атеросклерозом периферических артерий в зависимости от величины коэффициента См/Сэ (отношение СРПВ по артериям мышечного типа к СРПВ по артериям эластического типа), отражающего преобладание сосудистой жесткости артерий эластического (См/Сэ <1) или мышечного (См/Сэ >1) типа.

## Материал и методы

В одномоментном исследовании принял участие 61 пациент в возрасте 38-75 лет.

Клиническая характеристика пациентов обеих групп представлена в таблице 1.

В зависимости от величины коэффициента См/Сэ больные были разделены на две группы. В I группу вошли 32 человека с См/Сэ <1 — 18 женщин и 14 мужчин, во II группу были включены 29 человек с См/Сэ >1, среди которых 11 женщин и 18 мужчин. Все пациенты были обследованы по единому протоколу. Артериальную жесткость оценивали с помощью определения СРПВ по артериям эластического (на каротидно-фemorальном участке) и мышечного (на каротидно-радиальном участке) типов путем синхронной регистрации сфигмограмм сонной, лучевой и бедренной артерий (“Нейрософт”, “Поли-спектр-СРПВ”).

Методологические аспекты измерения СРПВ соответствовали консенсусу экспертов Европейского общества кардиологов [10]. В план инструментального обследования входили: эхокардиографическое исследование, триплексное сканирование сосудов каротидного бассейна с оценкой толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) общих сонных артерий оценкой гемодинамики в них и внутренних сонных артериях, атеросклеротической бляшки и локального стенозирования сосуда в соответствии с рекомендациями Маннхеймского консенсуса [11]. С целью количественной оценки атеросклеротического поражения сонных артерий рассчитывали Plaque Score, который представляет собой сумму максимальной высоты атеросклеротических бляшек обеих сонных артерий в пределах 4 сегментов: 2 дистальных сегмента по 1,5 см общей сонной артерии, бифуркация и 1,5 см проксимального сегмента внутренней сонной артерии. Выполняли ультразвуковое исследование артерий нижних конечностей с осмотром подвздошных артерий, общих бедренных артерий наружных бедренных артерий и артерий берцового сегмента, измеряли лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) артериального давления с обеих сторон (Medison EKO7, Samsung).

Таблица 1

### Клиническая характеристика исследуемой популяции

| Показатели                            | Группа I<br>(М±SD) | Группа II<br>(М±SD) | p     |
|---------------------------------------|--------------------|---------------------|-------|
| Возраст, лет                          | 61,5±8,55          | 52,8±11,7           | 0,003 |
| ИБС                                   | 14                 | 15                  | 0,533 |
| ПИК                                   | 4                  | 6                   | 0,388 |
| Хроническая сердечная недостаточность | 8                  | 9                   | 0,600 |
| Фибрилляция предсердий                | 2                  | 2                   | 0,919 |
| Гипертоническая болезнь               | 28                 | 22                  | 0,238 |
| Сахарный диабет 2 типа                | 8                  | 12                  | 0,104 |
| Ожирение                              | 11                 | 11                  | 1,0   |
| Дезагреганты                          | 12                 | 13                  | 0,317 |
| Антикоагулянты                        | 2                  | 3                   | 0,586 |
| Ингибиторы РААС                       | 21                 | 17                  | 0,927 |
| Бета-блокаторы                        | 5                  | 7                   | 0,392 |
| Диуретики                             | 5                  | 2                   | 0,328 |
| Статины                               | 10                 | 6                   | 0,423 |
| Гипогликемические препараты           | 6                  | 8                   | 0,543 |

Примечание: РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

Таблица 2

Данные лабораторных методов исследования

| Показатели                  | Группа I<br>(M±SD) | Группа II<br>(M±SD) | p     |
|-----------------------------|--------------------|---------------------|-------|
| ОХС, ммоль/л                | 4,75±1,44          | 4,66±1,01           | 0,290 |
| ХС ЛВП, ммоль/л             | 1,53±0,93          | 1,47±0,43           | 0,233 |
| ХС ЛНП, ммоль/л             | 2,86±1,10          | 2,50±1,18           | 0,185 |
| ХС ЛОНП, ммоль/л            | 0,78±0,19          | 0,76±0,31           | 0,721 |
| ТГ, ммоль/л                 | 1,63±0,51          | 1,86±1,41           | 0,247 |
| Гликированный гемоглобин, % | 5,17±0,93          | 6,03±1,72           | 0,142 |
| ВчСРБ, мг/л                 | 3,90±3,17          | 1,98±1,67           | 0,021 |
| СКФ, мл/мин/1,73м           | 58,1±15,3          | 64,9±17,2           | 0,122 |
| Активность антитромбина, %  | 98,3±23,8          | 109±12,2            | 0,09  |
| Активность фВ, %            | 136±36,4           | 133±40,1            | 0,318 |

Примечание: ХС ЛОНП — холестерин липопротеинов очень низкой плотности.

Таблица 3

Данные триплексного сканирования сосудов и эхокардиографии

| Показатели                         | Группа I<br>(M±SD) | Группа II<br>(M±SD) | p     |
|------------------------------------|--------------------|---------------------|-------|
| ТКИМ ЛОСА, мм                      | 1,05±0,18          | 1,01±0,17           | 0,592 |
| ТКИМ ПОСА, мм                      | 1,05±0,18          | 1,01±0,21           | 0,650 |
| Суммарный стеноз сонных артерий, % | 46,2±48,6          | 54,4±65,6           | 0,540 |
| Plaque Score                       | 2,57±2,06          | 1,07±1,61           | 0,039 |
| ТКИМ ЛОБА, мм                      | 1,07±0,24          | 1,06±0,31           | 0,666 |
| ТКИМ ПОБА, мм                      | 1,06±0,34          | 1,02±0,33           | 0,482 |
| Стеноз АПС, %                      | 12,5±30,1          | 5,45±12,1           | 0,057 |
| Стеноз БПС, %                      | 43,3±30,6          | 13,6±32,3           | 0,019 |
| Стеноз СБА, %                      | 33,1±33,7          | 22,0±30,1           | 0,414 |
| ЛПИ слева                          | 1,02±0,29          | 1,15±0,44           | 0,201 |
| ЛПИ справа                         | 1,05±0,31          | 1,11±0,21           | 0,230 |
| ТМЖП, мм                           | 1,32±0,77          | 1,03±0,39           | 0,243 |
| ТЗСЛЖ, мм                          | 1,26±0,75          | 1,07±0,12           | 0,688 |
| ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>            | 105±36,9           | 124±25,1            | 0,149 |
| ФВ ЛЖ, %                           | 71,2±16,9          | 63,7±8,16           | 0,169 |

Примечание: АПС — аорто-подвздошный сегмент, БПС — бедренно-подколенный сегмент, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, ЛОСА — левая общая сонная артерия, ПОБА — правая общая бедренная артерия, ПОСА — правая общая сонная артерия, СБА — сегмент берцовых артерий, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

Оценивали следующие лабораторные показатели: уровни общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП), гликированного гемоглобина, креатинина с расчетом скорости клубочковой фильтрации по формуле (СКФ-ЕРІ). Также оценивали уровень высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ), активность антитромбина и фактора Виллебранда (фВ).

При статистической обработке использовали ПО IBM SPSS Statistic, v.22. Статистический анализ двух групп пациентов проводили следующим образом: для ко-

личественных признаков сравнение осуществляли с помощью критерия Вилкоксона-Манна-Уитни, для категориальных признаков — с помощью критерия  $\chi^2$ . Внутригрупповые корреляции оценивали с расчетом коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r), оценкой достоверности и силы связи.

## Результаты и обсуждение

Больные обеих групп были сопоставимы по полу, пациенты I группы были достоверно старше. Значения СРПВ на каротидно-радиальном отрезке сосудистого русла составили 13,1±3,37 м/с и 12,2±3,61 м/с в I и II группах, соответственно (p=0,355). Каротидно-фemorальная СРПВ в I группе была равна 16,3±9,41 м/с, во II — 10,54±1,90 м/с (p=0,0001). Таким образом, СРПВ по артериям мышечного и эластического типов превышала референсные значения в обеих группах [12]. Однако, при, в целом, сопоставимой степени поражения артерий мышечного типа, больные I группы имели достоверно более выраженное снижение эластических свойств аорты. Следует отметить, что значения коэффициента См/Сэ в норме составляют 1,1–1,3. Также подобный интервал значений может наблюдаться при патологии, например, в начальных стадиях гипертонической болезни [13]. С учетом высоких значений СРПВ во II группе можно сделать вывод, что коэффициент См/Сэ равный 1,15±0,20, в данном случае отражает начальные этапы ремоделирования артериального русла под действием факторов риска: АГ, ожирение, воспаление и др. В то же время снижение этого показателя до 0,87±0,13 связано с более проградцентным поражением сосудов и увеличением аортальной ригидности.

Результаты лабораторных методов исследования представлены в таблице 2.

Показатели липидного и углеводного обменов, как и частота приема статинов и гипогликемических препаратов, были сопоставимы в обеих группах. Больные с преобладанием процессов ремоделирования сосудов эластического типа имели достоверно большие значения маркера системного воспаления — вчСРБ, что согласуется с результатами целого ряда исследований о каузальной взаимосвязи воспаления и аортальной жесткости [14, 15]. Сообщения о связи воспаления с ригидностью периферических артерий ограничены и противоречивы. У пациентов I группы отмечалось снижение активности антитромбина, которая тем не менее оставалась в рамках референсных значений и не достигала статистической достоверности.

Данные ультразвукового сканирования сердца и периферических сосудов отражены в таблице 3.

Можно отметить достоверное большее бремя атеросклеротического поражения артерий каротидного бассейна, оцениваемого по Plaque Score среди больных с преобладающим поражением артерий эластического типа. Также пациенты с преоблада-

нием поражения артерий эластического типа имели достоверно больший процент стенозирования артерий нижних конечностей на уровне бедренно-подколенного сегмента —  $43,3 \pm 30,6\%$  vs  $13,6 \pm 32,3\%$  в I и II группах, соответственно ( $p=0,019$ ).

Одной из задач исследования было выяснение корреляций СРПВ по артериям мышечного и эластического типов. См прямо коррелировала с ТКМ общих сонных артерий ( $r=0,305$ ;  $p<0,05$ ), Plaque Score ( $r=0,572$ ;  $p<0,01$ ), ТКМ общих бедренных артерий ( $r=0,386$ ;  $p<0,05$ ). Выявлены прямые корреляционные связи Сэ и возраста ( $r=0,383$ ;  $p<0,01$ ), суммарного процента стенозирования сонных артерий ( $r=0,345$ ;  $p<0,05$ ), PS ( $r=0,497$ ;  $p<0,01$ ) и ТКМ сонных артерий ( $r=0,277$ ;  $p<0,05$ ) и обратные — со СКФ ( $r=-0,289$ ;  $p<0,05$ ). Низкие значения коэффициента См/Сэ, обусловленные преобладающим поражением эластических артерий, ассоциировались с более старшим возрастом больных ( $r=-0,384$ ;  $p<0,05$ ), высокими значениями ОХС ( $r=-0,550$ ;  $p<0,01$ ) и ТГ ( $r=-0,360$ ;  $p<0,01$ ). Значения См/Сэ, характерные для преимущественного снижения эластических свойств артерий мышечного типа, ассоциировались с наличием ишемической болезни сердца (ИБС) ( $r=0,806$ ;  $p<0,01$ ) и постинфарктным кардиосклерозом (ПИК) ( $r=0,923$ ;  $p<0,01$ ).

Таким образом, при анализе коррелятов См и Сэ можно предположить, что связи каузального характера присущи только Сэ. Возраст и нарушение функции почек являются наиболее изученными детерминантами аортальной жесткости, что также справедливо для ОХС и ТГ. В то же время не выявлено взаимосвязей См и каких-либо факторов, играющих причинную роль в процессах ремоделирования артериального русла. Полученные результаты косвенно подтверждают гипотезу о том, что процессы, приво-

дящие к увеличению жесткости сосудистой стенки в разных сосудистых бассейнах, имеют неодинаковый патогенез и клиническое значение [4, 5].

Обнаруженные взаимосвязи между каротидно-радиальной СРПВ и ИБС (стенокардия напряжения, ПИК) согласуются с результатами немногочисленных исследований, в которых увеличение См ассоциировалось со степенью поражения коронарных артерий по результатам коронароангиографии [16]. Так, каротидно-радиальная СРПВ  $>9,05$  м/с имела чувствительность 85% и специфичность 67% в отношении многососудистого поражения коронарного русла.

Таким образом, изучение взаимосвязей аортальной и региональной сосудистой жесткости может нести дополнительную диагностическую ценность в вопросе изучения ремоделирования различных отделов сердечно-сосудистой системы.

## Заключение

У больных с преобладанием поражения артерий эластического типа было диагностировано более значительное атеросклеротическое поражение периферических артерий, оцениваемое в бассейне каротидных артерий по Plaque Score и по проценту стенозирования в бедренно-подколенном сегменте артерий нижних конечностей.

Лица со снижением эластических свойств преимущественно артерий эластического типа, были достоверно старше, а также имели более высокие значения вЧСРБ.

Снижение эластических свойств аорты ассоциировалось с более высоким возрастом больных, снижением СКФ и повышенными уровнями ОХС и ТГ.

Увеличение жесткости преимущественно артерий мышечного типа ассоциировалось с наличием ИБС — стенокардией напряжения и ПИК.

## Литература

- O'Rourke MF, Staessen JA, Vlachopoulos C, et al. Clinical applications of arterial stiffness; definitions and reference values. *Am J Hypertens* 2002; 15(5): 426-44.
- Mitchell GF, Parise H, Benjamin EJ, et al. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: the Framingham Heart Study. *Hypertension* 2004; 43(6): 1239-45.
- Boutouyrie P, Laurent S, Benetos A, et al. Opposing effects of ageing on distal and proximal large arteries in hypertensives. *J Hypertens Suppl* 1992; 10(6): 87-91.
- van der Heijden-Spek J, Staessen JA, Fagard RH, et al. Effect of age on brachial artery wall properties differs from the aorta and is gender dependent: a population study. *Hypertension* 2000; 35(2): 637-42.
- Kimoto E, Shoji T, Shinohara K, et al. Preferential stiffening of central over peripheral arteries in type 2 diabetes. *Diabetes* 2003; 52(2): 448-52.
- The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Russ J Cardiol* 2014; 1 (105): 7-94. Russian (Рабочая группа по лечению артериальной гипертензии Европейского общества гипертензии и Европейского общества кардиологов. Рекомендации по лечению артериальной гипертензии, ESH/ESC 2013. Российский кардиологический журнал 2014; 1(105): 7-94).
- Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation* 2006; 113: 664-70.
- Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001; 37: 1236-41.
- Blacher J, Guerin AP, Pannier B, et al. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 1999; 99: 2434-9.
- Laurent S, Cockcroft J, van Bortel L. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27: 2588-605.
- Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis* 2012; 34(4): 290-6.
- O'Rourke MF, Staessen JA, Vlachopoulos C, et al. Clinical applications of arterial stiffness; definitions and reference values. *Am J Hypertens* 2002; 15(5): 426-44.
- Zhirnova OA, Beresten NF, Pestovskaja OR, et al. Noninvasive diagnosis of disorders of the elastic properties of the arteries. *Angiology. Electronic J* 2011; 1: 18-25. Russian (Жирнова О.А., Берестень Н.Ф., Пестовская О.Р. и др. Неинвазивная диагностика нарушения эластических свойств артериальных сосудов. *Ангиология. Электрон ж* 2011; 1: 18-25).
- Mahmud A, Feely J. Arterial stiffness is related to systemic inflammation in essential hypertension. *Hypertension* 2005; 46(5): 1118-22.
- Yasmin, McEniery CM, Wallace S, et al. C-reactive protein is associated with arterial stiffness in apparently healthy individuals. *Arterioscler. Thromb Vasc Biol* 2004; 24(5): 969-74.
- Young-Soo Lee, Kee-Sik Kim, Chang-Wook Nam, et al. Clinical Implication of Carotid-Radial Pulse Wave Velocity for Patients with Coronary Artery Disease. *Korean Circulation J* 2006; 36: 565-72.

## Эффекты ренальной анемии на процессы перестройки сердца при хроническом гломерулонефрите

Муркамилов И. Т.<sup>1</sup>, Айыпова Д. А.<sup>2</sup>, Ибрагимов А. А.<sup>1</sup>, Усупбаева Д. А.<sup>2</sup>, Калиев Р.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Кыргызская государственная медицинская академия им. И. К. Ахунбаева. Бишкек; <sup>2</sup>Национальный центр кардиологии и терапии имени академика Мирсаида Миррахимова. Бишкек, Кыргызстан

Взаимосвязь между заболеваниями почек и поражением сердечно-сосудистой системы известна еще со времен Ричарда Брайта, который впервые морфологически описал гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ) при заболеваниях почек. С того времени многочисленные исследования были посвящены изучению ГЛЖ как одного из ведущих факторов риска развития сердечной недостаточности при хроническом гломерулонефрите (ХГН) и роли анемии при заболеваниях почек. Однако до настоящего времени окончательно не выяснена роль анемии в формировании структурных изменений сердечно-сосудистой системы при ХГН.

**Цель.** Изучить влияние анемии на развитие различных вариантов ремоделирования ЛЖ сердца у пациентов с ХГН в преддиализной стадии.

**Материал и методы.** Обследованы 137 больных (70 мужчин и 67 женщин) в возрасте 16-64 лет (средний — 34,7±13,0) с установленным диагнозом ХГН на преддиализной стадии. Анемию диагностировали на основании критериев KDIGO, разработанных в 2012г. Клиническое обследование: сбор жалоб, анамнеза; физикальный осмотр с измерением антропометрических показателей и артериального давления; лабораторно-инструментальное исследование для верификации диагноза; определение в сыворотке крови концентрации общего белка, креатинина, фибриногена, липидного спектра, С-реактивного белка. Для определения структурных изменений сердца проводили электро- и эхокардиографические исследования. ГЛЖ и типы ремоделирования миокарда определяли

в соответствии с критериями в рекомендации ВНОК. Для оценки ГЛЖ рассчитывался индекс массы миокарда ЛЖ, верхнее значение нормы для женщин составило 109 г/м<sup>2</sup>, а для мужчин — 124 г/м<sup>2</sup>. Статистическая обработка результатов проводилась на персональном компьютере в среде электронных таблиц Excel и с помощью пакета прикладных программ "Statistica 6.0".

**Результаты.** При наличии анемии у больных с ХГН отмечалось статистически значимое увеличение толщины межжелудочковой перегородки — 0,9±0,1 см vs 0,8±0,2 см (p<0,05) и индексированной массы миокарда ЛЖ — 115±44 г/м<sup>2</sup> vs 96±41 г/м<sup>2</sup> (p<0,01) по сравнению с пациентами ХГН без анемии.

**Заключение.** Структурные изменения сердечно-сосудистой системы у лиц с ХГН развиваются уже в преддиализном периоде. При наличии анемии существует тенденция к увеличению частоты эксцентрического типа ГЛЖ и толщины межжелудочковой перегородки.

**Ключевые слова:** хронический гломерулонефрит, сердечно-сосудистая патология, гипертрофия левого желудочка, ремоделирование миокарда.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2016; 15(5): 74–78  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-5-74-78>

Поступила 12/11-2015

Принята к публикации 02/03-2016

### The influence of renal anemia on cardiac remodelling in chronic glomerulonephritis

Murkamilov I. T.<sup>1</sup>, Ayupova D. A.<sup>2</sup>, Ibragimov A. A.<sup>1</sup>, Usupbaeva D. A.<sup>2</sup>, Kaliev R.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>I. K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy. Bishkek; <sup>2</sup>M. Mirrakhimov National Center of Cardiology and Therapy. Bishkek, Kyrgyzstan

The relation between renal diseases and cardiovascular morbidity is known since Richard Bright times, who was the first researcher on morphology of the left ventricle hypertrophy (LVH) in renal diseases. Since these times, an abundant research was done on LVH as one of the leading risk factors for heart failure development in chronic glomerulonephritis (CGN) and of the role of anemia in renal diseases. However, until recently it is not completely known of the role of anemia in formation of structural cardiovascular changes in CGN.

**Aim.** To study the influence of anemia on the development of various types of LV remodelling in CGN patients of predialysis stage.

**Material and methods.** Totally, 137 patients studied (70 men and 67 women) at the age 16-64 y.o. (mean age — 34,7±13,0) with established CGN diagnosis at predialysis stage. Anemia was diagnosed based on KDIGO criteria of 2012. Clinical assessment included: complaints, anamnesis; physical examination with anthropometric parameters and

blood pressure measurement; laboratory-instrumental assessment for diagnosis verification; biochemical measurement of serum total protein, creatinine, fibrinogen, lipid profile, C-reactive protein. For structural changes of the heart evaluation, we applied electro- and echocardiographical study. LVH and remodelling types were defined according to RCS criteria. For LVH evaluation, we calculated myocardial mass index of the LV, and higher normal limit we used was for women 109 g/m<sup>2</sup>, and for men 124 g/m<sup>2</sup>. Statistics was performed on personal computer with Excel software and "Statistica 6.0".

**Results.** If anemia existed in CGN patient, there was significantly increased thickness of interventricular septum — 0,9±0,1 cm vs 0,8±0,2 cm (p<0,05) and of indexed LV mass — 115±44 g/m<sup>2</sup> vs 96±41 g/m<sup>2</sup> (p<0,01) comparing to CGN patients without anemia.

**Conclusion.** Structural changes of cardiovascular system in CGN persons does occur even in predialysis period. If anemia present,

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +70312625 690

e-mail: murkamilov.i@mail.ru

[Муркамилов И. Т.\* — ассистент кафедры терапии общей практики с курсом семейной медицины, Айыпова Д. А. — научный сотрудник отдела нефрологии и диализа, Ибрагимов А. А. — доцент кафедры терапии общей практики с курсом семейной медицины, Усупбаева Д. А. — д.м.н., старший научный сотрудник отдела ультразвуковой диагностики, Калиев Р. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии общей практики с курсом семейной медицины].

there is tendency for increase of excentric LVH and interventricular septum.

**Key words:** chronic glomerulonephritis, cardiovascular pathology, left ventricle hypertrophy, myocardial remodelling.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2016; 15(5): 74–78  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-5-74-78>

АД — артериальное давление, ВНОК — Всероссийское научное общество кардиологов, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ИММЛЖ — индексированная масса миокарда левого желудочка, ЛЖ — левый желудочек, ОХС — общий холестерин сыворотки, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СН — сердечная недостаточность, СНС — симпатическая нервная система, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХБП — хроническая болезнь почек, ХГН — хронический гломерулонефрит, ЭхоКГ — эхокардиография.

## Введение

В рандомизированных, клинических исследованиях показано, что почечная дисфункция — независимый маркер сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1–3]. Сердечно-сосудистые события, а не прогрессирующее ухудшение функции почек, являются ведущей причиной смерти больных хроническим гломерулонефритом (ХГН). Одним из ранних проявлений дисфункции почек при ХГН является анемия, которая развивается по мере прогрессирования заболевания. По данным исследования PAERI (Prevalence of Anemia in Early Renal Insufficiency) [4], частота анемии при хронических болезнях почек (ХБП) в целом составила 47%. При этом среди пациентов с ХБП I стадии у 26,7%, а у больных с ХБП V стадии в 75,5% случаев отмечалось развитие малокровия. Известно, что анемия может развиваться уже на ранних стадиях ХБП, т.е. когда еще азотовыделительная функция сохранна. При этом персистирующая анемия способствует более быстрому переходу пациентов со II стадии ХБП на III стадию. В свою очередь снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) удваивает риск смерти у больных, имеющих атеросклероз коронарных артерий сердца [1].

С другой стороны, общеизвестно, что гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), коронарная болезнь сердца и застойная сердечная недостаточность (СН), широко распространены среди больных ХГН. Во многих исследованиях изучались распространенность и прогностическое значение ГЛЖ при ХБП [5, 6]. Для обозначения существующей взаимосвязи между ХБП, анемией и СН предложен термин “кардио-ренальный-анемический синдром” [7]. ГЛЖ у пациентов с ХБП изучена в основном на этапе лечения гемодиализом. В то же время, сейчас анемию почечного генеза рассматривают, как один из ведущих предвестников развития СН у больных ХГН в додиализном периоде. Исследованиями последних лет показано, что ГЛЖ и изменение ее геометрии часто встречается у больных ХБП как при сохранной [8], так и на разных стадиях снижения функции почек [9]. При этом анемия может служить основной и не единственной причиной развития ГЛЖ у больных ХБП. Проводимые в течение последних лет изыскания в области экспериментальной и клинической нефрологии, изучили механизмы развития и проявления, а также обосно-

вали некоторые способы лечения изменений сердечно-сосудистой системы, наблюдающихся при анемии, обусловленной ХБП [10]. Тем не менее, в настоящее время работ, посвященных изучению геометрии ЛЖ у больных ХГН в преддиализной стадии остаются немногочисленными, а их результаты противоречивыми [11, 12]. В связи с чем, целью настоящей работы явилось изучение характера ремоделирования ЛЖ у пациентов с ХГН в зависимости от наличия анемии.

## Материал и методы

Исследование было выполнено в отделении нефрологии Национального центра кардиологии и терапии им. акад. Мирсаида Миррахимова. Обследованы 137 больных (70 мужчин и 67 женщин) в возрасте 16–64 лет (средний возраст  $34,7 \pm 13,0$  лет) с установленным диагнозом ХГН на преддиализной стадии. Анемию выявляли на основании критериев KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) — рекомендации по диагностике, клиническому ведению и лечению анемии у пациентов с ХБП), разработанных в 2012г [13].

Всем больным было выполнено клиническое обследование с верификацией диагноза. Лабораторные исследования дополнительно включали определение гемоглобина крови, количества эритроцитов с оценкой объемных показателей: средних содержания гемоглобина в эритроцитах (МСН), диаметра и объема эритроцитов (MCV) и концентрации гемоглобина в эритроцитах (МСНС), числа ретикулоцитов, гематокрита, концентрации железа, фибриногена, С-реактивного и общего белка, показателей липидограммы, креатинина сыворотки крови и СКФ.

Трансторакальное эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование выполняли на ультразвуковой системе “Sequoia 512” корпорации “Siemens-Acuson” (Германия, США) по общепринятому методу, с определением конечного систолического и конечного диастолического размеров ЛЖ, толщины его стенок, переднезаднего размера левого предсердия. ГЛЖ и типы ремоделирования миокарда определялись в соответствии с критериями в рекомендациях Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) [14]. Для оценки ГЛЖ рассчитывался индекс массы миокарда (ИММ) ЛЖ, верхнее значение нормы для женщин составило  $109 \text{ г/м}^2$ , для мужчин —  $124 \text{ г/м}^2$ .

Статистическая обработка результатов проводилась на персональном компьютере в среде электронных таблиц Excel и с помощью пакета прикладных программ “Statistica 6.0”. Значимость различий между группами оценивалась с помощью t-критерия Стьюдента для переменных с нормальным распределением и теста Манна-Уитни для переменных с непараметрическим распределе-

**Таблица 1**  
Клиническая характеристика больных

| Показатели                             | Без анемии<br>I группа<br>(n=71) | Анемии<br>II группа<br>(n=66) | p  |
|----------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|----|
| Возраст, годы                          | 35±14                            | 34±12                         | нд |
| Пол, муж/жен                           | 33/33                            | 37/34                         | нд |
| Масса тела, кг                         | 69±13                            | 72±16                         | нд |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>                 | 30,3±5                           | 32±7                          | нд |
| ЧСС, уд./мин                           | 75±8                             | 76±8                          | нд |
| САД, мм рт.ст.                         | 132±30                           | 133±26                        | нд |
| ДАД, мм рт.ст.                         | 85±16                            | 87±13                         | нд |
| СКФ, мл/мин                            | 93±30                            | 85±39                         | нд |
| Креатинин сыворотки<br>крови, мкмоль/л | 98±44                            | 108±52                        | нд |

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, ЧСС — частота сердечных сокращений, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, нд — недостоверно.

**Таблица 2**  
Показатели красной крови у обследованных групп

| Показатели                               | Без анемии<br>I группа<br>(n=71) | С анемией<br>II группа<br>(n=66) | p     |
|------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-------|
| Эритроциты ×10 <sup>12</sup> /л          | 4,6±0,3                          | 3,8±0,3                          | 0,05  |
| Гемоглобин, г/л                          | 147±13                           | 106±14                           | 0,05  |
| Ht, %                                    | 42±3,4                           | 37±4,1                           | 0,05  |
| MCV, мкм <sup>3</sup>                    | 88±2,2                           | 86±3,2                           | 0,05  |
| Диаметр эритроцитов,<br>мкм <sup>3</sup> | 5,9±0,9                          | 6,6±2,9                          | нд    |
| МСН, %                                   | 30±2,3                           | 28±1,7                           | <0,05 |
| Ретикулоциты, ‰                          | 4,4±1,2                          | 4,7±1,0                          | нд    |
| Тромбоциты ×10 <sup>9</sup> /л           | 254±24                           | 218±17,1                         | <0,05 |
| Железо сыворотки крови,<br>мкмоль/л      | 19±6,6                           | 17±7,4                           | нд    |

Примечание: Ht — гематокрит, MCV — средний объем эритроцитов, МСН — средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах, нд — недостоверно.

**Таблица 3**  
Биохимические параметры  
в обследованных группах

| Показатели               | Без анемии<br>I группа<br>(n=71) | С анемией<br>II группа<br>(n=66) | p     |
|--------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-------|
| ОХС, ммоль/л             | 6,4±3,1                          | 5,4±2,0                          | <0,05 |
| ХС ЛНП, ммоль/л          | 4,3±2,9                          | 3,6±1,9                          | нд    |
| ХС ЛВП, ммоль/л          | 1,3±0,5                          | 1,0±0,4                          | <0,05 |
| ТГ, ммоль/л              | 2,18±1,21                        | 2,10±1,27                        | нд    |
| Общий белок, г/л         | 56,3±13                          | 56±13                            | нд    |
| Фибриноген*, мг/л        | 5328<br>(3330-6993)              | 6216<br>(4440-6883)              | <0,05 |
| С-реактивный белок, мг/л | 39±11,2                          | 75±32,1                          | <0,05 |
| СПУ*, г                  | 2,577<br>(0,683-6,470)           | 1,920<br>(0,976-5,566)           | нд    |

Примечание: ОХС — общий холестерин сыворотки, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛВП — высокой плотности, ТГ — триглицериды, СПУ — суточная протеинурия, \* — данные представлены как медиана [25%-75%], нд — недостоверно.

нием. Данные представлены, как среднее ± стандартное отклонение для переменных с нормальным распределением, медиана [25%-75%] для переменных с непараметрическим распределением. Уровнем статистической достоверности считали значение  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Для оценки влияния анемии на характер ремоделирования ЛЖ при ХГН все пациенты были разделены на две группы: I группа (n=71) без анемии, II группа (n=66) с анемией. При этом сравниваемые группы были статистически сопоставимы по длительности заболевания, возрасту, уровню артериального давления (АД), частоте сердечных сокращений, индексу массы тела, показателям протеинурии и креатинина сыворотки, а также по СКФ (таблица 1).

В обеих группах средняя длительность заболевания почек составила 4-9 лет. По данным из амбулаторной карты отмечено, что длительность артериальной гипертензии была сопоставимой в обеих группах и, в среднем равнялась 5-6 лет. В I группе уровень АД >140/90 мм рт.ст. отмечался у 15% больных, а во второй — у 17%. Исходно, пациенты в обеих группах по характеру проводимой нефропротективной терапии достоверно не различались, и все больные, включенные в исследования, получали сартаны (кандесартан), статины (аторвастатин) и антиагреганты в индивидуально подобранных дозах. Пациенты из II группы антианемические препараты не получали из-за невозможности приобрести препараты эритропоэтина в амбулаторных условиях.

Согласно критериям деления пациентов по группам, имелись достоверные различия в показателях красной крови, за исключением диаметра эритроцитов и содержания ретикулоцитов в периферической крови, отраженные в таблице 2. Показатели концентрации железа сыворотки крови статистически в обеих группах были схожими.

При анализе биохимических показателей (таблица 3) обращает на себя внимание увеличение содержания общего холестерина (ОХС) у больных без анемии, что, по-видимому, объясняется присутствием более выраженной протеинурии в первой группе, хотя статистически пациенты по уровню суточной протеинурии не различались. Одновременно в группе пациентов с анемией отмечались более низкие показатели холестерина высокой плотности, по сравнению с больными без анемии. Возможно, сниженный уровень холестерина липопротеинов высокой плотности у лиц из II группы связан с одной стороны с анемией. Примечательно, что повышение в крови концентрации С-реактивного белка и фибриногена у лиц с анемией согласуется с результатами других исследований [8]. При этом содержание общего белка, как и показатель

протеинурии существенно не различались (таблица 3). Наличие анемии у лиц с ХБП обусловлено ростом продукции биомаркеров воспаления и дисфункции эндотелия, таких как гомоцистеин, ферритин, С-реактивный белок и фибриноген [15].

По данным ЭхоКГ было отмечено, что толщина межжелудочковой перегородки и индексированная масса миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) оказались больше у пациентов с анемией (таблица 4). ГЛЖ встречалась в 52% случаев у пациентов с анемией, которая часто ассоциировалась с эксцентрическим типом ( $p < 0,01$ ). Развитие последнего, возможно, приводит к формированию хронической СН, создающей определенное бремя на этапе лечения диализом [11]. В развитии ремоделирования миокарда наряду с анемией на фоне ХБП принимают участие различные факторы, роль которых в настоящее время активно изучается. По наблюдениям ряда авторов, анемия с содержанием гемоглобина  $< 110$  г/л сама по себе является независимым фактором развития ГЛЖ [16]. Важное место занимает перегрузка ЛЖ объемом по причине анемии.

Известно, что анемически-гипоксическая вазодилатация повышает активность симпатической нервной системы (СНС), вызывая тахикардию и увеличение венозного возврата с повышением сердечного выброса [17]. Однако среди представленных больных подобных изменений со стороны СНС не наблюдали. Показатели частоты сердечных сокращений у лиц с и без анемии статистически не различались (таблица 1). В то же время отрицательные последствия гиперактивности СНС продемонстрированы в исследовании с участием 228 диализных пациентов, где показано, что уровень норадреналина является независимым предиктором кардиальных событий [18]. В условиях анемии повышается концентрация провоспалительных маркеров, индуцирующих ГЛЖ и фиброз. В недавно выполненном исследовании [11], установлено, что у лиц женского пола на преддиализной стадии ХБП на величину ИММЛЖ наряду с креатинином оказывает влияние повышение концентрации фибриногена крови. В другом исследовании, увеличение ИММЛЖ на  $50$  г/м<sup>2</sup> независимо от пола было связано с увеличением риска сердечно-сосудистых событий

Таблица 4

Показатели ЭхоКГ в обследованных группах

| Показатели                         | Без анемии<br>I группа<br>(n=71) | С анемией<br>II группа<br>(n=66) | p     |
|------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-------|
| ЛП, см                             | 3,1±0,3                          | 3,1±0,4                          | нд    |
| КДР ЛЖ, см                         | 4,9±0,4                          | 5,0±0,4                          | нд    |
| КСРЛЖ, см                          | 3,1±0,3                          | 3,2±0,3                          | нд    |
| ФВ ЛЖ, %                           | 66±4,0                           | 67±0,7                           | нд    |
| ТМЖП, см                           | 0,8±0,2                          | 0,9±0,1                          | <0,01 |
| ТЗСЛЖ, см                          | 0,8±0,1                          | 0,8±0,1                          | нд    |
| ММЛЖ, г                            | 240±76                           | 262±69                           | нд    |
| ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>            | 96±41                            | 115±44                           | <0,01 |
| Нормальная геометрия ЛЖ            | 64 (90%)                         | 32 (48%)                         | <0,01 |
| ГЛЖ                                | 6 (8%)                           | 34 (52%)                         | <0,01 |
| Эксцентрическая ГЛЖ                | 7 (10%)                          | 34 (52%)                         | <0,01 |
| Концентрическое<br>ремоделирование | 2 (3%)                           | 2 (3%)                           | нд    |
| Концентрическая ГЛЖ                | 1 (2%)                           | 1 (2%)                           | нд    |

Примечание: ЛП — левое предсердие, КДР — конечный диастолический размер, КСР — конечный систолический размер, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, нд — недостоверно.

на ~50% [19]. Также обнаружено высокое содержание фибриногена и С-реактивного белка в крови у пациентов ХГН с анемией, что в свою очередь могло повлиять как на развитие самой анемии, так и на характер ремоделирования миокарда. Персистирующая анемия усиливает гипоксию, индуцирует окислительный стресс, что также отрицательно влияет на состояние сердечно-сосудистой системы. Необходимо отметить, что при анемии повышается скорость артериального кровотока, возникает утолщение стенок крупных артерий и снижение их податливости, увеличивается пик систолического АД, повышаются ударный и минутный объемы сердца, что приводит к развитию ГЛЖ.

Таким образом, анемия у пациентов с ХГН ускоряет развитие ГЛЖ преимущественно эксцентрического типа. Развитие анемии сопряжено с увеличением толщины межжелудочковой перегородки, повышением концентрации фибриногена и С-реактивного белка крови.

## Литература

- Mukhin NA, Moiseev VS, Kobalava JA, et al. Cardiorenal relationships: clinical significance and role in the pathogenesis of diseases of the cardiovascular system and kidney disease. Ther archive 2004; 6: 39-46. Russian (Мухин Н. А., Моисеев В. С., Кобалава Ж. А. и др. Кардиоренальные взаимоотношения: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек. Тер архив 2004; 6: 39-46).
- Macdougall IC, Canaud B, de Francisco AL, et al. Beyond the cardiorenal anaemia syndrome: recognizing the role of iron deficiency. Eur J Heart Fail 2012; 14(8): 882-6. doi: 10.1093/eurjhf/hfs056. Epub 2012. Apr 20.
- Rtischeva OV, Kaley OF. Structural and functional myocardial remodeling in patients with chronic kidney disease. Medical almanac 2011; 3(16): 158-61. Russian (Ртищева О. В., Калев О. Ф. Структурно-функциональное ремоделирование миокарда у больных с хроническими болезнями почек. Медицинский альманах 2011; 3(16): 158-61).
- McClellan W, Aronoff SL, Bolton WK, et al. The prevalence of anemia in patients with Chronic kidney disease. Curr Med Res Opin 2004; 20: 1501-10.
- Foley RN, Curtis BM, Randell EW, et al. Left ventricular hypertrophy in new hemodialysis patients without symptomatic cardiac disease. Clin J Am Soc Nephrol 2010; 5: 805-13.
- Di Lullo L, Gorini A, Russo D, et al. Left Ventricular Hypertrophy in Chronic Kidney Disease Patients: From Pathophysiology to Treatment. Cardiorenal Med 2015; 5: 254-66. (DOI:10.1159/000435838).

7. Li S, Foley RN, Collins AJ. Anemia and cardiovascular disease, hospitalization, end stage renal disease, and death in older patients with chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol* 2005; 37: 395-402.
8. Grachev AV, Alyavi AL, Niyazova GW, et al. Myocardial mass of the left ventricle, its functional status and diastolic function of the heart in patients with arterial hypertension with different types of echocardiographic geometry of left ventricle of the heart. *Kardiologiya* 2000; 3: 31-8. Russian (Грачев А. В., Аляви А. Л., Ниязова Г. У. и др. Масса миокарда левого желудочка, его функциональное состояние и диастолическая функция сердца у больных артериальной гипертензией при различных эхокардиографических типах геометрии левого желудочка сердца. *Кардиология* 2000; 3: 31-8).
9. Nardi E, Palermo A, Mulè G, et al. Left ventricular hypertrophy and geometry in hypertensive patients with chronic kidney disease. *J Hypertens* 2009; 27: 633-41.
10. Mirkamilov IT, Lunegova OS, Kaliev RR. Renal anemia and cardiac remodeling in patients with chronic glomerulonephritis. *Ter archive* 2013; 12: 71-4. Russian (Муркамилов И. Т., Луногова О. С., Калиев Р. Р. Ренальная анемия и ремоделирование сердца у больных хроническим гломерулонефритом. *Тер архив* 2013; 12: 71-4).
11. Gendlin G E, Shilo VYu, Tomilin N, et al. Hypertrophy of the myocardium of the left ventricle and its prognostic value in patients with chronic kidney disease. *Clinical Nephrology* 2009; 1: 22-8. Russian (Гендлин Г. Е., Шило В. Ю., Томилина Н. А. и др. Гипертрофия миокарда левого желудочка и ее прогностическое значение у больных с хронической болезнью почек. *Клиническая нефрология* 2009; 1: 22-8).
12. Romashova EP, Davydkin IL. The peculiarities of left ventricular remodeling in patients with chronic renal failure receiving hemodialysis treatment outpatient. *Ter arch* 2009; 1: 21-4. Russian (Помашова Е. П., Давыдкин И. Л. Особенности ремоделирования левого желудочка у больных хронической почечной недостаточностью, получающих лечение амбулаторным гемодиализом. *Тер архив* 2009; 1: 21-4).
13. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2012; 2: 114-64.
14. Diagnosis and treatment of hypertension. The all-Russian national society of cardiology. national clinical guidelines. Moscow 2010. Russian (Диагностика и лечение артериальной гипертензии. ВНОК. Национальные клинические рекомендации. Москва 2010).
15. Locatelli F, Mann J, Aldigier J, et al. C.E.R.A. safety profile a pooled analysis in patients with chronic kidney disease. *Clin Nephrol* 2010; 73: 94-103.
16. Parfrey PS, Lauve M, Latremouille-Viau D, et al. Erythropoietin therapy and left ventricular mass index in CKD and ESRD patients: A meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 755-62.
17. Greaney JL, Alexander LM, Kenney WL. Sympathetic control of reflex cutaneous vasoconstriction in human aging. *J Appl Physiol* (1985) 2015; 119(7): 771-82. Epub 2015. Aug 13.
18. Zoccali C, Mallamaci F. Plasma norepinephrine predicts survival and incident cardiovascular events in patients with end-stage renal disease. *Circulation* 2002; 105: 1354-9.
19. Levy D, Anderson KM, Savage DD, et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 322: 1561.

## ВНИМАНИЕ!

Открыта подписка на 2017 год на журналы.

Подписка на 2017г через сайт издательства\*

### Российский кардиологический журнал 2017

|                                                                                                         |                                  |             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|-------------|
| Электронная версия<br>(зарегистрированному пользователю открывается доступ к номерам 2017г, формат PDF) | 12 номеров<br>(годовая подписка) | 1200-00 руб |
| <b>Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2017</b>                                                    |                                  |             |
| Электронная версия<br>(зарегистрированному пользователю открывается доступ к номерам 2017г, формат PDF) | 6 номеров<br>(годовая подписка)  | 600-00 руб  |

\* Стоимость подписки по прайсу издательства. Подписка осуществляется через сайт [www.rosradio.ru](http://www.rosradio.ru). Оплата подписки осуществляется наличными в отделении Сбербанка (платежное поручение распечатывается через сайт) или электронным платежом через ROBOKASSA (Visa, Mastercard, мобильным телефоном — МТС, Мегафон, Билайн, всеми электронными валютами, наличными через сеть терминалов, через интернет-банки и другими способами).

#### ЭЛЕКТРОННАЯ ПОДПИСКА ЭТО:

- Доступ к последнему номеру журнала до его выхода из печати
- Постатейный доступ к содержанию
- Скачивание в формате PDF, распечатка и копирование
- Возможность формировать ссылки для цитирования
- Мобильная версия сайта для планшетов и сотовых телефонов.

## Факторы риска и долгожительство

Голованова Е. Д., Ильющенко П. А., Алексашкин С. В., Шпаков А. В.

ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск, Россия

**Цель.** Изучить особенности частоты распространения различных факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у долгожителей Смоленской области.

**Материал и методы.** Проведено анкетирование 112 пациентов мужского (n=58) и женского (n=54) пола в возрасте  $\geq 90$  лет, находившихся на стационарном лечении в Смоленском областном клиническом госпитале для Ветеранов Войн в период 2013-2015 гг. Анкета включала следующие блоки (модули): паспортную часть, антропометрические показатели, модуль вредных привычек, семейный анамнез, клиническое и лабораторное исследования. Всем пациентам ежедневно измеряли уровень артериального давления (АД). Критериями артериальной гипертензии (АГ) считали уровень АД  $>140/90$  мм рт.ст. или постоянный прием антигипертензивных препаратов. Всем пациентам выполнено исследование общего холестерина, триглицеридов, глюкозы, фибриногена, С-реактивного белка, общего билирубина, креатинина, мочевины в сыворотке крови (анализатор STAT FAX "USA"). У 30 долгожителей исследована жесткость сосудов мышечно-эластического типа с помощью определения скорости распространения пульсовой волны.

**Результаты.** Продemonстрированы низкая частота у долгожителей курения (2,7%) и потребления алкоголя (16,9%), развитие АГ

в позднем онтогенезе с преимущественным поражением периферических сосудов нижних конечностей. Для долгожителей Смоленского региона характерно наличие таких положительных психосоциальных факторов как высокий образовательный уровень и сохраненная способность к самообслуживанию. 34,6-41,9% опрошенных указали на наличие родственников-долгожителей 1 степени родства. Подавляющее большинство обследованных (64,2%) имели достаточную физическую активность, у них отсутствовали дислипидемия и метаболические нарушения.

**Заключение.** Сочетание минимального количества ФР ССЗ с хорошей наследственностью и психосоциальными установками на развитие и образование в совокупности способствует достижению активного долголетия.

**Ключевые слова.** Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, долгожительство, ремоделирование сосудов.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2016; 15(5): 79–83  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-5-79-83>

Поступила 08/06-2016

Принята к публикации 04/08-2016

### Risk factors and longevity

Golovanova E. D., Iliyushchenkov P. A., Aleksashkin S. V., Shpakov A. V.

SBEI HPE "Smolensk State Medical University" of the Ministry of Health. Smolensk, Russia

**Aim.** To study the specifics of prevalence dispersion of various risk factors (RF) of cardiovascular diseases (CVD) among centenarians of Smolenskaya Region.

**Material and methods.** Totally questioned 112 person of male (n=58) and female (n=54) gender at the age  $\geq 90$  y.o., hospitalized in Smolenskiy Regional clinical hospital for Military veterans, during 2013-2015 y. Questionnaire included the following modules: personal data, anthropometric values, module for bad habits, family history, clinical and laboratory study. All patients were undergoing daily blood pressure (BP) measurements. Criteria for arterial hypertension (AH) was BP  $>140/90$  mmHg and regular antihypertension medication therapy. All patients also underwent serum tests of total cholesterol, triglycerides, glucose, fibrinogen, C-reactive protein, total bilirubin, creatinine, urea (analyser STAT FAX "USA"). In 30 centenarians, also the vascular stiffness was studied of the muscular-elastic vessels by pulse wave velocity method.

**Results.** The low rate of smoking (2,7%) and alcohol consumption (16,9%) is found, as the development of AH in later ontogenesis with more prominent involvement of peripheral arteries of lower extremities. For the centenarians of Smolenskiy Region it is specific to demonstrate such positive psychosocial factors as higher educational level and self-care abilities remaining. 34,6-41,9% of persons included, reported relatives-centenarians of 1st grade of consanguinity. Most of participants (64,2%) had enough physical activity and did not show dyslipidaemia or metabolic disorders.

**Conclusion.** Connection of the minimum CVD RF with good heredity and psychosocial attitudes towards self-development and education potentiates the achievement of an active longevity.

**Key words:** cardiovascular risk factors, longevity, vascular remodelling.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2016; 15(5): 79–83  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-5-79-83>

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ОБ — окружность бедер, ОТ — окружность талии, ОХС — общий холестерин, СРБ — С-реактивный белок, СРПВ — скорость распространения пульсовой волны, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ФР — факторы риска, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиограмма, В-RWV — скорость распространения пульсовой волны на участке аорта — плечевая артерия, CAVI — индекс жесткости сосудов смешанного типа, D — диастолическое АД, F-RWV — скорость распространения пульсовой волны на участке аорта — артерии нижних конечностей, LB — левая рука, LF — левая нога, Mean — среднее АД, Puls — пульсовое АД, RB — правая рука, RF — правая нога, S — систолическое АД.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: 8 (4812)-62-37-16; моб. 8 (910) 760-98-95;

e-mail: golovanovaed@rambler.ru

[Голованова Е. Д. — д.м.н., зав. кафедрой общей врачебной практики с курсом поликлинической терапии, Ильющенко П. А. — ассистент кафедры общей врачебной практики с курсом поликлинической терапии, Алексашкин С. В. — клинический ординатор кафедры судебной медицины и права, Шпаков А. В. — клинический ординатор кафедры общей врачебной практики с курсом поликлинической терапии].

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) атеросклеротического генеза, являющиеся одной из основных причин смертности и инвалидизации населения, тесно связаны с наличием целого ряда факторов риска (ФР) [1]. К традиционным, модифицируемым ФР относятся: повышенное артериальное давление (АД), курение, чрезмерное употребление алкоголя, низкая физическая активность, несбалансированное питание, дислипидемия [2]. Большое значение в возникновении ССЗ имеют и другие ФР: хронический стресс, ожирение, увеличение жесткости сосудистой стенки. К немодифицируемым ФР относятся: пол, возраст, отягощенный семейный анамнез, которые независимо от других ФР повышают шансы возникновения ССЗ. Возраст является своеобразным маркером продолжительности воздействия на организм разнообразных ФР. Несмотря на высокую смертность от ССЗ, в индустриально развитых странах стремительно идет процесс “постарения населения” и увеличения когорты “долгожителей”, т.е. лиц >90 лет, в соответствии с возрастной периодизацией, рекомендованной ВОЗ. В некоторых странах долгожителями считают лиц в возрасте >85 лет [3]. Несомненно, большую роль в увеличении продолжительности жизни играют успехи в области здравоохранения и социально-экономические факторы. Тщательное изучение степени влияния различных ФР позволит лучше определить “портрет потенциального долгожителя” и выявить наиболее значимые факторы, способствующие достижению активного долголетия.

Цель исследования — изучить региональные особенности частоты различных ФР ССЗ у долгожителей Смоленской области.

## Материал и методы

Проведено анкетирование 112 пациентов мужского (n=58) и женского (n=54) пола в возрасте ≥90 лет, находившихся на стационарном лечении в Смоленском областном клиническом госпитале для Ветеранов Войн в период 2013–2015 гг. Использовалась анкета, разработанная в Научно-клиническом центре “Геронтология” (филиал Российского государственного медицинского университета). Анкета включала 602 вопроса, сгруппированные в определенные блоки (модули): паспортная часть, антропометрические показатели, анамнез жизни, модуль вредных привычек, семейный анамнез, клиническое и лабораторное исследования. Помимо анкетирования, всем пациентам в плановом порядке определяли уровень АД трехкратно, стандартным методом на осциллометрическом полуавтоматическом приборе ежедневно на протяжении всей госпитализации. Критериями артериальной гипертензии (АГ) считали уровень АД >140/90 мм рт.ст. или постоянный прием антигипертензивных препаратов. У 30 долгожителей исследована жесткость сосудов мышечно-эластического типа с помощью определения скорости распространения пульсовой волны (СРПВ). Изучение жесткости артерий на участке аорта — магистральные артерии верхних и нижних конечностей проводилось методом объемной сфигмографии на аппарате

VaSera-1000 (“FUKUDA DENSHI”, Япония). Всем пациентам проведено исследование общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), глюкозы, фибриногена, С-реактивного белка (СРБ), общего билирубина, креатинина, мочевины в сыворотке крови с помощью биохимических реактивов на анализаторе STAT FAX (“USA”). У всех пациентов регистрировали электрокардиограмму (ЭКГ) в покое в 12 стандартных отведениях. Наличие хронической сердечной недостаточности (ХСН) и ее функциональный класс (ФК) диагностировали по шкале оценки клинического состояния (В.Ю. Мареев, 2000). Ишемическую болезнь сердца (ИБС) диагностировали с помощью клинических (опрос по Роуз) и ЭКГ-критериев (холтеровское мониторирование ЭКГ).

С каждым участником исследования подписывалось информированное согласие, одобренное Этическим комитетом СГМУ. По структуре исследование было одномоментным, нерандомизированным. Результаты исследования обрабатывались с помощью программных пакетов Statistica 10 и MS Excel 10. Достоверность отличий средних оценивалась с помощью критерия Стьюдента. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Средний возраст исследуемых составил  $93,5 \pm 2,3$  лет, максимальный — 97 лет. 62,5% были жителями г. Смоленска, 37,5% — жителями сел и поселков городского типа. Подавляющее большинство (68,7%) — уроженцы Смоленской области или областей Центрального региона (22,3%); 2,6% родились на Урале или в Сибири, 6,4% — на территории Белоруссии. Практически все пациенты были участниками Великой отечественной войны — 100 (89,3%), 12 (10,7%) — имели статус тружеников тыла. Абсолютное большинство пациентов (n=105, 93,7%) были дееспособны, и только 7 (6,2%) человек находилось под опекой родственников или социальных служб, что совпадает с данными, полученными при обследовании аналогичного контингента в Санкт-Петербурге, Тюмени [3–5]. 50% обследованных проживали в квартирах с удобствами, 50% в индивидуальных домах. Среди опрошенных 47,3% имели высшее образование, 20,5% — среднее специальное, 18,7% — среднее и только 13,4% — начальное. Таким образом, 87,6% обследованных долгожителей имели высокий уровень образования. Эти данные несколько отличаются от результатов, полученных в некоторых других регионах, например в Якутии, Самаре, где образовательный ценз долгожителей был ниже [3, 6].

**Антропометрические показатели:** средний рост обследованных долгожителей составил  $162,9 \pm 5,3$  см, индекс массы тела (ИМТ) —  $25,3 \pm 3,3$  кг/м<sup>2</sup>, средние размеры окружности талии (ОТ) —  $90,4 \pm 3,3$  см, окружности бедер (ОБ) —  $93,9 \pm 3,1$  см. Таким образом, среднее соотношение ОБ/ОТ было >1, т.е. у обследованных долгожителей отсутствовали критерии метаболического синдрома и ожирения. Следует отметить, что при анализе динамики изменения размеров одежды в течение жизни, произошло

увеличение в среднем с 46 размера в 20-летнем возрасте до 50-го в настоящее время, что также подчеркивает незначительные колебания веса на протяжении 70 лет в зрелом, пожилом и старческом возрастах — с 20 до 90 лет.

**Анализ модуля вредных привычек. Статус курения.** Только 1 (0,9%) пациент из опрошенных курил в момент обследования. До 20-летнего возраста курящих было 17,8%, в возрастном периоде 21-30 лет число курящих достигало максимальных цифр — 26,8%, но в последующие возрастные периоды 31-40 лет, 41-50 лет, 51-60 лет число курильщиков прогрессивно уменьшалось: 19,6%, 12,5% и 10,7%, соответственно. В возрасте 61-80 лет продолжали курить только 5,4% опрошенных, а в возрасте 81-90 лет их количество уменьшалось до 2,7%. На вопрос: “Что Вы предпочитаете курить?”, 59,8% опрошенных ответили, — “папиросы”, 24,1% — “сигареты” 16,1% — “табак в трубке”. На вопрос о среднем количестве выкуриваемых сигарет, 71,4% опрошенных ответили, — “10-20 сигарет (папирос) в сут.”, 28,6% — до 10 сигарет в сут. “Заядлых” курильщиков, выкуривающих >20 сигарет в сут., среди долгожителей не было. “Пассивных” курильщиков в возрастные периоды 21-40 и 41-60 лет было от 13,4% до 7,1% опрошенных, в основном, за счет рабочего окружения. В возрасте 61-90 лет количество “пассивных” курильщиков уменьшалось до 2,7-0,9% и было связано с совместным проживанием с курящими членами семьи. Таким образом, даже в зрелом возрасте среди потенциальных долгожителей, зарегистрирована довольно низкая доля курящих <27%, в то время как средние популяционные данные указывают на то, что среди мужчин частота курения составляет 56-61%, а среди женщин 19-31%, каждый второй мужчина в возрасте 30-60 лет является курильщиком [7]. Как известно, воспалительная составляющая патогенеза ССЗ тесно связана с курением [8].

**Статус потребления алкоголя.** Обработка результатов анкетирования показала, что в настоящее время регулярно (2-3 раза в нед.) употребляли алкоголь 16,9% опрошенных, до 20-летнего возраста их количество достигало 24,1%. В возрастные промежутки: 21-40 лет и 41-60 лет количество их колебалось, в среднем, от 44,6% до 48,2%. После 60 лет число пациентов, регулярно употребляющих алкоголь, уменьшалось до 41,9%, а в возрасте от 80 до 90 лет — до 24,1%. Что касается количества употребляемого алкоголя, то оно колебалось от 50 до 100 мл за один прием.

Следует отметить, что до 20 лет 30,4% опрошенных не употребляли алкоголь вообще, в дальнейшем количество “трезвенников” колебалось от 24,1% до 26,8% в различные возрастные периоды, и к 90 годам 33,9%, т.е. треть опрошенных, также не употребляли алкоголь вообще. Таким образом, у долгожителей наблюдалось следующее соотноше-

ние: 33,9% — “трезвенники”; 16,9% — употребляющие регулярно, что совпадает с информацией других авторов, отметивших, что в старших возрастных группах частота употребления алкоголя выше пороговых значений составляет ~18% [7]; остальные 49,2% отметили, что употребляют алкоголь редко, нерегулярно, не чаще 1-2 раза в мес.

На вопрос о предпочтениях, подавляющее большинство (91,9% опрошенных) ответили, что употребляли преимущественно водку или коньяк, 5,4% — крепкие или сухие вина и только 2,7% употребляли пиво.

**Физическая активность.** Результаты анализа показали, что 16,9% опрошенных в зрелом возрасте занимались профессионально различными видами спорта и регулярно участвовали в соревнованиях. Большинство респондентов закончило спортивную карьеру в возрастном промежутке 47-50 лет, причем 3 пациента продолжали участие в велопробегах (в категории “60+”) до настоящего времени. На вопрос о занятиях физическими упражнениями на момент опроса, положительно ответили 33,9% опрошенных. Из них подавляющее большинство (70,4%) — ежедневно, 16,1% — 2-3 раза в неделю, 13,5% — иногда. Основными видами физических упражнений были: утренняя физкультура или ходьба 30-60 мин в день. На вопрос о закаливании, 13,4% опрошенных ответили, что в прошлом занимались этими оздоровительными процедурами, но в настоящее время только в единичных случаях (0,9%).

Таким образом, в целом, 64,2% опрошенных имели определенную физическую активность: 33,9% зарядка или ходьба, 16,9% — профессиональный спорт, 13,4% — закаливание. В предыдущих исследованиях [9], доказана протективная роль физических нагрузок на снижение скорости биологического старения. Следует отметить, что на вопрос: “Сколько мес. в году вы проводите в деревне или на приусадебных участках?” была получена средняя цифра ~6 мес.; полгода практически все долгожители проводили на природе, занимаясь либо посильной для их возраста работой на приусадебных участках, либо отдыхали. На вопрос: “Где проживал в детстве?” 70,6% опрошенных ответили, что “в деревне”, 15,1% — в поселках городского типа, 13,4% — в областных городах и только 1 (0,9%) человек родился в городе с миллионным населением; до начала трудовой деятельности, подавляющее большинство долгожителей испытывали регулярные физические нагрузки, без которых невозможно представить проживание в сельской местности.

**Семейный анамнез.** На вопрос о наличии в роду долгожителей по отцовской линии 34,6% опрошенных ответили “да”, 31,5% — “нет” и 33,9% — “не знаю”, т.к. их отцы погибли во время Великой Отечественной войны. На вопрос о наличии долгожителей по материнской линии 41,9% опрошенных

Таблица 1

Сравнение результатов исследования АД и СРПВ на верхних и нижних конечностях у пациентов с нормальным АД и АГ

| Пациенты<br>Показатели | Нормальное АД<br>(n=14) M±SD | АГ<br>(n=16) M±SD |
|------------------------|------------------------------|-------------------|
| RB-S, мм рт.ст.        | 131,4±2,8                    | 171,4±6,6*        |
| RB-D, мм рт.ст.        | 77,4±2,1                     | 89,8±2,6          |
| RB-Puls, мм рт.ст.     | 54,1±2,2                     | 81,5±4,8*         |
| RB-Mean, мм рт.ст.     | 101,7±2,7                    | 127,5±4,1*        |
| LB-S, мм рт.ст.        | 133,7±2,7                    | 169,3±5,9*        |
| LB-D, мм рт.ст.        | 77,5±2,5                     | 88,8±2,3          |
| LB-Puls, мм рт.ст.     | 55,7±2,6                     | 81,9±4,7*         |
| LB-Mean, мм рт.ст.     | 100,5±2,2                    | 123,5±4,2*        |
| RF-S, мм рт.ст.        | 141,4±4,9                    | 154,5±6,2         |
| RF-D, мм рт.ст.        | 64,4±1,7                     | 83,2±3,7          |
| RF-Puls, мм рт.ст.     | 76,7±4,6                     | 71,4±6,7          |
| RF-Mean, мм рт.ст.     | 96,5±2,2                     | 113,2±4,2         |
| LF-S, мм рт.ст.        | 143,6±4,9                    | 149,5±6,2         |
| LF-D, мм рт.ст.        | 72,2±5,7                     | 83,2±3,7          |
| LF-Puls, мм рт.ст.     | 62,2±4,6                     | 63,4±4,7          |
| LF-Mean, мм рт.ст.     | 100,5±5,2                    | 115,2±8,5         |
| RB-PWV(м/с)            | 9,4±0,3                      | 10,1±0,6          |
| LB-PWV (м/с)           | 9,4±0,4                      | 9,7±0,5           |
| RF-PWV (м/с)           | 18,5±2,2                     | 18,8±1,2          |
| LF-PWV (м/с)           | 16,2±0,9                     | 18,1 ±1,2         |
| R-CAVI                 | 10,5±0,4                     | 11,6±0,3*         |
| L-CAVI                 | 9,7±0,3                      | 11,9±0,6*         |

Примечание: \* —  $p < 0,05$ . RB — правая рука, LB — левая рука, RF — правая нога, LF — левая нога.

ответили “да”, причем максимальный возраст “дожития” матерей составил 106 лет, 22,3% — “нет” и у 35,8% матери либо погибли во время войны, либо умерли от голода во время оккупации Смоленской области в период с 16.07.1941г по 25.09.1943г. Средний возраст живых братьев на настоящий момент колебался от 79,8 до 83,8 лет, средний возраст живых сестер — от 78,4 до 80,2 лет.

**Заболеваемость ССЗ.** На момент поступления в стационар у 71,4% долгожителей диагностирована АГ 2-3 стадии, но 28,6% имели нормальные цифры АД (<140/90 мм рт.ст.), что совпадает с результатами других исследований [7]. При анализе времени возникновения АГ оказалось, что в подавляющем большинстве случаев она была установлена в возрастном промежутке 65-85 лет, реже — в возрасте 55-65 лет. Среди долгожителей отсутствовали пациенты, у которых АГ возникла в зрелом возрасте. Среди осложнений АГ только у 1 пациентки в анамнезе зафиксировано перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения. У 87,5% долгожителей диагностировалась ХСН 1-2 А ст., I-II ФК (по шкале Мареева). 14,2% имели фибрилляцию предсердий (ФП), постоянную или пароксизмальную форму, осложненную ХСН 2 Б, II-III ФК. Средний

возраст возникновения ФП превышал 70-летний порог. ИБС, атеросклеротический кардиосклероз диагностирован у всех долгожителей, постинфарктный кардиосклероз — у 16,1%.

**Средние значения биохимических показателей крови у долгожителей** составили: ОХС —  $4,8 \pm 0,7$  ммоль/л; ТГ —  $0,98 \pm 0,05$  ммоль/л; общий билирубин  $18,7 \pm 8,6$  мкмоль/л; мочевины —  $11,3 \pm 1,8$  ммоль/л; креатинин —  $101,9 \pm 15,7$  мкмоль/л; глюкоза  $4,8 \pm 0,5$  ммоль/л; фибриноген —  $3,3 \pm 0,4$  г/л, СРБ — 3 ЕД.

**Жесткость сосудов мышечно-эластического типа.** Ассоциированное с возрастом изменение сосудов на органном уровне проявляется повышением показателей жесткости, утолщением интимы, расширением корня аорты, кальцинозом клапанов [11, 12]. Старение сосудов тесно связано со снижением содержания эластина и повышением содержания грубоволокнистого коллагена, которое происходит как при нормальном, физиологическом старении, так и под влиянием различных ФР [13]. В таблице 1 представлены средние значения систолического (S), диастолического (D), пульсового (Puls) и среднего (Mean) АД на руках (B) и ногах (F) справа (R) и слева (L) у пациентов с АД <140/90 мм рт.ст. и у пациентов с АГ, а также данные исследования СРПВ на участках: аорта — плечевая артерия (B-PWV в м/с) R и L, отражающие эластичность сосудов преимущественно мышечного типа; аорта — артерии нижних конечностей (F-PWV в м/с) также R и L, отражающие эластичность сосудов смешанного (мышечно-эластического) типа; жесткость сосудов смешанного типа — индексы CAVI R и L;

Обращает на себя внимание тот факт, что при статистически значимом различии практически всех показателей АД у нормотоников и гипертоников на руках средние значения СРПВ (R- и LB-PWV) были одинаковы —  $9,4 \pm 0,3$  и  $10,1 \pm 0,6$ ;  $9,4 \pm 0,4$  и  $9,7 \pm 0,5$  ( $p > 0,05$ ), соответственно. Это можно объяснить независимым от уровня АД влиянием возраста на жесткость сосудов преимущественно мышечного типа. В противоположность этому, при сравнении аналогичных показателей на нижних конечностях не было получено статистически значимых различий в зависимости от наличия или отсутствия АГ по всем показателям АД, но жесткость сосудов — индексы CAVI, была выше у гипертоников ( $p < 0,05$ ).

## Обсуждение

Хорошо известно, что АГ является важнейшим ФР развития облитерирующего атеросклероза, особенно у мужчин пожилого и старческого возрастов. Следует учитывать, что сосуды с более высоким содержанием коллагеновых волокон “стареют” быстрее. Таким образом, как хронологический возраст, так и АГ влияют на показатели жесткости, которые,

в свою очередь, отражают скорость старения сосудистой стенки. В позднем онтогенезе у долгожителей влияние АГ значительно нивелируется возрастным фактором, но не по всем сосудистым бассейнам. Полученные данные были обнаружены ранее [14] при анализе возраст-зависимого ремоделирования сосудов различных типов. Следует отметить также позднее начало развития АГ у долгожителей Смоленского региона — в пожилом и старческом возрастах, что существенно влияет на темпы старения сосудистой стенки. При анализе распространенности ФР ССЗ обращает внимание низкий показатель частоты распространения курения, особенно в возрасте 40–60 лет (<13%), т.е. в тот возрастной промежуток, когда наблюдаются наиболее высокие показатели смертности и распространенности ССЗ, и начинается выраженное ремоделирование и “старение” сосудистой стенки, а также достаточно низкую приверженность потреблению алкоголя (<17%) и практически отсутствие употребления пива. Подавляющее большинство долгожителей имели достаточную физическую активность как до начала трудовой деятельности, так и после ее окончания.

Антропометрические показатели косвенно свидетельствуют об отсутствии акселерации” в молодом возрасте, т.к. все долгожители были среднего роста или ниже среднего роста, а также об отсутствии у них ожирения и метаболического синдрома.

## Литература

- Oganov RG, Maslennikova GJa. Demographic trends in the Russian Federation: the impact of cardiovascular diseases. *International Heart and Vascular Disease Journal* 2013; 1(1): 3–10. Russian (Оганов Р.Г., Масленикова Г.Я. Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний* 2013; 1(1): 3–10).
- Kisliak OA, Malysheva NV, Chirkova NN. Risk factors of cardiovascular diseases in developing diseases associated with atherosclerosis. *Clinical gerontology* 2008; 14(3): 3–11. Russian (Кисляк О.А., Малышева Н.В., Чиркова. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний в развитии болезней, связанных с атеросклерозом. *Клиническая геронтология* 2008; 14(3): 3–11).
- Kaurov BA, Adeishvili TSh, Matjulina EB, et al. Gender features of social portrait of centenarians. *The Message I. Clinical gerontology* 2013; 19(7–8): 48–52. Russian (Кауров Б.А., Адеишвили Т.Ш., Матюхина Е.Б. и др. Гендерные особенности социального портрета долгожителей. *Сообщение I. Клиническая геронтология* 2013; 19(7–8): 48–52).
- Bolotnova TV, Loginova NV. The experience of studying the phenomenon of longevity in Tyumen. The health status of centenarians: the influence of genetic, environmental and climatic, social factors on life expectancy. *Advances in gerontology* 2001; 8: 82–8. Russian (Болотнова Т.В., Логинова Н.В. Опыт изучения феномена долгожительства в г. Тюмени. Состояние здоровья долгожителей: влияние наследственных, эколого-климатических, социальных факторов на продолжительность жизни. *Успехи геронтологии* 2001; 8: 82–8).
- Filonova MV. The influence of social factors on the formation of the phenomenon of longevity. In the collection: *Actual problems of theoretical, experimental, clinical medicine and pharmacetics*. Tyumen 2008; 88. Russian (Филонова М.В. Влияние социальных факторов на формирование феномена долголетия. В сб.: *Актуальные проблемы теоретической, экспериментальной, клинической медицины и фармациии*. Тюмень 2008; 88).
- Shishkova-Lavrus MV, Zaharova NO, Jakovlev OG. Social aspects of longevity in the Samara region. In the collection: *Society, state and medicine*. M.: 2005; 124–5. Russian (Шишкова-Лаврусь М.В., Захарова Н.О., Яковлев О.Г. Социальные аспекты долгожительства в Самарской области. В сб.: *Общество, государство и медицина*. М.: 2005; 124–5).
- Mamedov MN, Evdokimova AA, Tokareva ZN, et al. Assessment of prevalence of risk factors in a random sample of urban men and women. *International Heart and Vascular Disease Journal* 2013; 1(1):52–61. Russian (Мамедов М.Н., Евдокимова А.А.,

У долгожителей наблюдались нормальные уровни ОХС, ТГ, глюкозы, фибриногена и СРБ, являющегося независимым ФР ССЗ [10]. Небольшое повышение креатинина, мочевины и билирубина может отражать общебиологические процессы снижения функции почек с возрастом и развитие диффузных склеротических процессов в паренхиме печени.

Результаты анкетирования долгожителей Смоленского региона указывают на значимость факторов социального плана, связанных с долгожительством, а именно: высокий образовательный уровень и высокая дееспособность, что в свою очередь свидетельствует о сохранении способности к самообслуживанию и отсутствии тяжелых когнитивных нарушений у пациентов, достигших возраста 90 лет.

## Заключение

Таким образом, можно выделить ряд черт “портрета потенциального долгожителя”: высокий образовательный уровень, достаточная физическая активность, отсутствие ожирения, отказ от курения, позднее развитие АГ или ее отсутствие, наличие родственников — долгожителей. Оптимальное сочетание минимального набора ФР ССЗ с хорошей наследственностью, определенными психосоциальными установками (стремление к развитию и образованию) способствует увеличению продолжительности жизни.

- Токарева З.Н. и др. Оценка распространенности факторов риска в случайной городской выборке мужчин и женщин. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний* 2013; 1(1): 52–61).
- Richard J.C. William. Chronic effect of nicotine on heart rate. *International Heart and Vascular Disease Journal* 2013; 1(1): 20–8. Russian (Richard J.C. William. Хроническое влияние никотина на частоту сердечных сокращений. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний* 2013; 1(1): 20–8).
- Golovanova ED, Bazhenov SM, Tokmakov RP, et al. Physical activity and the rate of aging. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 26–8 March 2013; M.: Special release (12); 45. Russian (Голованова Е.Д., Баженов С.М., Токмаков Р.П. и др. Физические нагрузки и темп старения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Материалы международного форума кардиологов. 26–8 марта 2013; М.: Спец. выпуск (12); 45).
- Nathan D. Wong. Evidence-based risk assessment of cardiovascular diseases. *International Heart and Vascular Disease Journal* 2013; 1(1): 11–9. Russian (Nathan D. Wong. Доказательная оценка риска сердечно-сосудистых заболеваний. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний* 2013; 1(1): 11–9).
- Van Bortel ML, Laurent S, Boutouyrie P, et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertension* 2012; 30 (3): 445–8.
- Axmed HM, Blaha MJ, Nasir K, et al. Low-risk lifestyle, coronary calcium, cardiovascular events, and mortality: results from MESA. *Am J Epidemiol* 2013; 178: 12–21.
- Gomyranova NV, Metelskaja VA, Tkacheva ON, et al. Biochemical markers of atherogenic shifts in lipoprotein profile: the relationship with biological and chronological vascular aging. *Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias* 2014; 4: 14–9. Russian (Гомыранова Н.В., Метельская В.А., Ткачева О.Н. и др. Биохимические маркеры атерогенных нарушений в системе липопротеинов: связь с биологическим и хронологическим старением сосудов. *Атеросклероз и дислипидемии* 2014; 4: 14–9).
- Golovanova ED, Miljagin VA, Miljagina IV, et al. The effect of hypertension on age-related vascular remodeling of elastic, muscular and mixed type. *Clinical gerontology* 2007; 13(6): 10–6. Russian (Голованова Е.Д., Милягин В.А., Милягина И.В. и др. Влияние артериальной гипертензии на возраст-зависимое ремоделирование сосудов эластического, мышечного и смешанного типа. *Клиническая геронтология* 2007; 13(6): 10–6).

## Качество жизни российской популяции по данным исследования ЭССЕ-РФ

Концевая А. В., Шальнова С. А., Баланова Ю. А., Деев А. Д., Шерашова М. В., Бойцов С. А. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ<sup>#</sup>

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

Качество жизни (КЖ) — важный показатель состояния здоровья, использующийся как в качестве интегральной характеристики здоровья популяции, так и в качестве показателя эффективности вмешательств в области здравоохранения.

**Цель.** Оценить КЖ российской популяции в возрасте 25-64 года в целом и в отдельных социально-экономических группах с использованием вопросника EQ-5D по результатам исследования ЭССЕ-РФ (2012-2013гг).

**Материал и методы.** КЖ изучали на представительных выборках населения 13 регионов РФ 25-64 лет (мужчин 8 327, женщин 13 497) с откликом 80%. КЖ оценивалось с помощью международного вопросника EUROQOL — EQ-5D: 1) нет нарушений; 2) есть умеренные нарушения; 3) есть выраженные нарушения; оценка проводилась также и с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ). Интегральную оценку КЖ по EUROQOL проводили по методу Shaw JW, et al. (ранжирование от 0,0 (смерть) до 1,0 (превосходное здоровье)).

**Результаты.** EQ-5D индекс российской популяции составил 0,87 без отличия по полу. По мере увеличения возраста КЖ снижается. Образовательный градиент КЖ был значимым только в значениях ВАШ ( $p < 0,05$ ). Уровень благосостояния характеризовался отрицательной ассоциацией с уровнем КЖ. Наиболее частыми ( $p < 0,0005$ )

оказались нарушения по компонентам боль/дискомфорт и тревога/депрессия. Доля лиц с нарушениями КЖ среди мужчин ниже, чем среди женщин по всем пяти компонентам КЖ и во всех образовательных группах. По всем компонентам КЖ выявлен образовательный градиент, более выраженный у женщин. Региональные колебания значений КЖ по EQ-5D индексу: от 0,82 во Владикавказе до 0,95 в Оренбурге ( $p < 0,0005$ ). Отмечена выраженная корреляция EQ-5D индекса с уровнем безработицы (0,4) и индексом потребительских цен (0,29) в регионах.

**Заключение.** Мониторинг КЖ — необходимое условие оценки эффективности мер по улучшению популяционного здоровья, а полученные значения КЖ будут полезны в качестве популяционных норм для оценки состояния здоровья населения в дополнение к оценке заболеваемости и смертности.

**Ключевые слова:** качество жизни, российская популяция, EQ-5D, визуальная аналоговая шкала, ЭССЕ-РФ.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2016; 15(5): 84–90  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-5-84-90>

Поступила 23/08-2016

Принята к публикации 06/09-2016

### Life quality of the Russian population by the data from ESSE-RF study

Kontsevaya A. V., Shalnova S. A., Balanova Yu. A., Deev A. D., Sherashova M. V., Boytsov S. A. on behalf of the work team of the study ESSE-RF<sup>#</sup>  
National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health, Moscow, Russia

Life quality (LQ) is an integrated parameter of the health, applied for integral characterization of population health, and as the parameter of healthcare interventions effectiveness.

**Aim.** To assess LQ in Russian population at the age 25-64 y.o. in general and in various socio-economical groups using EQ-5D, by the results of ESSE-RF (2012-2013) study.

**Material and methods.** LQ was assessed on representative selections of inhabitants of 13 Russian Federation regions, aged 25-64 (males 8327, females 13497) with response 80%. LQ was assessed via international questionnaire EUROQOL — EQ-5D: 1) no decline; 2) mild decline; 3) significant decline; scoring also performed with visual-analogue scale (VAS). Integral LQ by EUROQOL performed with Shaw JW et al. method (ranging from 0,0 (death) to 1,0 (perfect health)).

**Результаты.** EQ-5D index of Russian population was 0,87 with no gender difference. By the increase of the age LQ declines. Educational gradient of LQ was significant only in VAS ( $p < 0,05$ ). Wealth level

negatively associated with LQ. Most common ( $p < 0,0005$ ) were disorders by the components pain/discomfort and anxiety/depression. Part of those with lower LQ among males is lesser than in females, by all 5 factors of the LQ, and in all educational states. Regional specifics of LQ by EQ-5D index: from 0,82 in Vladikcaucas to 0,95 in Orenburg ( $p < 0,0005$ ). There was significant correlation of EQ-5D index with unemployment level (0,4) and consumer prices index (0,29) in regions.

**Conclusion.** Monitoring of LQ is necessary condition for assessment of efficacy of population health improvement interventions, and the LQ values obtained will be useful as populational norms for health condition assessment in addition to morbidity and mortality factors.

**Key words:** life quality, Russian population, EQ-5D, visual analogue scale, ESSE-RF.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2016; 15(5): 84–90  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-5-84-90>

<sup>#</sup>Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (915) 197-87-07

e-mail: koncanna@yandex.ru

[Концевая А. В. — д.м.н., руководитель лаборатории экономического анализа эпидемиологических исследований и профилактических технологий отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, Шальнова С. А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела, Баланова Ю. А. — к.м.н., в.н.с. лаборатории, Деев А. Д. — к.ф.-м.н., руководитель лаборатории медицинской биостатистики, Шерашова М. В. — психолог отдела, Бойцов С. А. — д.м.н., профессор, директор, руководитель отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики].

Качество жизни (КЖ), согласно определению Всемирной организации здравоохранения — это восприятие индивидами их положения в жизни в контексте культуры и системы ценностей, в которых они живут, в соответствии с целями, ожиданиями, нормами и заботами. КЖ определяется физическими, социальными и эмоциональными факторами жизни человека, имеющими для него важное значение и на него влияющими. КЖ — это степень комфортности человека как внутри себя, так и в рамках общества [1]. Состояние здоровья — важнейший из 12 компонентов, определяющих КЖ, поэтому выделено понятие КЖ, связанное со здоровьем, под которым подразумевают интегральную характеристику физического, психологического, эмоционального и социального состояния человека, основанную на его субъективном восприятии. В дальнейшем в настоящей публикации будет обозначено КЖ, связанное со здоровьем.

Оценка КЖ — важный показатель состояния здоровья, который все чаще используется для интегральной характеристики здоровья популяции и как показатель эффективности вмешательств в области здравоохранения. Многие страны проводят исследования по оценке популяционных уровней КЖ [2-4]. Популяционные значения КЖ могут быть использованы для оценки динамики общественного/популяционного здоровья и могут служить индикатором качества оказания медицинской помощи на отдельной территории [5]. КЖ признано значимым индикатором оценки потребности в медицинских услугах и эффективности вмешательств и поэтому, например, в США, является компонентом систем мониторинга здоровья популяции. Оценка КЖ необходима для определения экономической эффективности технологий и программ с расчетом затрат на 1 год сохраненной качественной жизни — QALY (quality adjusted life years).

Для измерения КЖ используют целый ряд специальных инструментов — вопросников. EuroQol-5D (EQ-5D) — наиболее популярный неспецифический инструмент оценки КЖ, который чаще всего используется для оценки популяционных уровней КЖ в разных странах [6], т.к. он прост в применении и в обработке, краток и ясен для понимания [7]. Его применение позволяет получить так называемые коэффициенты утилитарности (utility weight) необходимые для расчета QALY — универсального показателя эффективности вмешательств, позволяющего оценивать в одном показателе комбинированный эффект на продолжительность жизни и ее качество.

До настоящего времени в России не проводилось крупных популяционных исследований КЖ

охватывающих несколько регионов РФ с оценкой КЖ в разных социально-экономических группах. КЖ, в т.ч. с использованием вопросника EQ-5D, изучали либо на отдельных группах пациентов в качестве показателя эффективности вмешательств, либо в отдельных регионах, либо в специфических группах. Вместе с тем, популяционные нормы КЖ, полученные в крупном эпидемиологическом исследовании, позволят сравнивать этот показатель у пациентов с конкретным заболеванием/фактором риска со среднепопуляционным значением, оценивать дополнительные эффекты в исследованиях, где нет, или невозможна контрольная группа, определять индексное значение нормального здоровья/КЖ для отдельных социально-демографических групп и сравнивать различные социально-экономические группы популяции для анализа аспектов равенства [8].

Цель исследования — оценить КЖ российской популяции в возрасте 25-64 года в целом и в отдельных социально-экономических группах с использованием инструмента EQ-5D по результатам исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации).

## Материал и методы

КЖ российской популяции изучали в рамках многоцентрового исследования на представительных выборках населения 13 регионов РФ, включенных в исследование ЭССЕ-РФ в 2012-2013 гг. Методология исследования ЭССЕ-РФ, включая формирование выборок, была подробно описана ранее [9]. В анализ включены результаты обследования 21 824 участников, в т.ч. мужчин (n=8 327) и женщин (n=13 497) 25-64 лет. Отклик составил 80%. Исследование было одобрено независимым этическим комитетом трех федеральных центров [9]. У каждого участника было получено письменное информированное согласие на проведение обследования.

Все обследуемые были опрошены по стандартному вопросу, разработанному на основе адаптированных международных методов, состоящему из 12 модулей. КЖ оценивалось с использованием международного вопросника EUROQOL — EQ-5D и визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) EQ-VAS [6]. Первая часть вопросника предназначена для оценки состояния здоровья индивида по 5 компонентам, отражающим подвижность (передвижение в пространстве), самообслуживание, активность в повседневной жизни, наличие боли/дискомфорта и тревоги/депрессии. Шкала для оценки каждого компонента имеет три уровня в зависимости от степени выраженности проблемы: 1) нет нарушений; 2) есть умеренные нарушения; 3) есть выраженные нарушения. По второй части вопросника обследованные оценивали свое состояние здоровья в баллах от 0 до 100 по ВАШ, где 0 означает самое плохое, а 100 — самое хорошее состояние здоровья. Обследуемый должен был сделать отметку на том уровне шкалы, который отражает его КЖ

Таблица 1

Популяционные значения КЖ российской популяции по вопроснику EQ-5D в разных социально-экономических группах (EQ-5D индекс и ВАШ)

|                        | EQ-5D индекс |            |            | ВАШ      |           |           |
|------------------------|--------------|------------|------------|----------|-----------|-----------|
|                        | Мужчины      | Женщины    | В целом    | Мужчины  | Женщины   | В целом   |
| Все                    | 0,90±0,001   | 0,85±0,001 | 0,87±0,001 | 71,0±0,2 | 66,7±0,2  | 68,4±0,1  |
| Возраст                |              |            |            |          |           |           |
| 25-34                  | 0,94±0,002   | 0,89±0,003 | 0,91±0,002 | 77,5±0,3 | 73,7±0,3  | 75,5±0,2  |
| 35-44                  | 0,91±0,003   | 0,87±0,003 | 0,88±0,002 | 73,1±0,4 | 69,1±0,3  | 70,8±0,3  |
| 45-54                  | 0,89±0,003   | 0,84±0,002 | 0,86±0,002 | 68,5±0,4 | 63,6±0,3  | 65,4±0,2  |
| 55-64                  | 0,86±0,003   | 0,80±0,002 | 0,82±0,002 | 63,2±0,4 | 58,7±0,2  | 60,1±0,2  |
| Уровень образования    |              |            |            |          |           |           |
| Ниже среднего          | 0,88±0,007   | 0,82±0,008 | 0,85±0,005 | 67,3±0,9 | 64,0±1,0  | 65,9±0,7  |
| Среднее                | 0,90±0,002   | 0,84±0,002 | 0,87±0,001 | 70,7±0,3 | 65,9±0,2  | 67,9±0,2  |
| Высшее                 | 0,91±0,002   | 0,86±0,002 | 0,88±0,001 | 71,8±0,3 | 67,7±0,2  | 69,3±0,2  |
| Уровень благосостояния |              |            |            |          |           |           |
| Низкий                 | 0,92±0,002   | 0,87±0,002 | 0,89±0,001 | 72,4±0,2 | 68,4±0,2  | 70,1±0,1  |
| Средний                | 0,90±0,003   | 0,85±0,002 | 0,86±0,002 | 69,7±0,4 | 66,0±0,3  | 67,4±0,23 |
| Высокий                | 0,87±0,005   | 0,81±0,004 | 0,83±0,003 | 66,1±0,8 | 62,9±0,5  | 63,9±0,4  |
| Очень высокий          | 0,83±0,01    | 0,78±0,01  | 0,80±0,008 | 64,8±1,4 | 59,6±1,24 | 61,6±0,9  |
| Тип поселения          |              |            |            |          |           |           |
| Город                  | 0,90±0,001   | 0,85±0,001 | 0,87±0,001 | 70,5±0,2 | 66,6±0,2  | 68,1±0,1  |
| Село                   | 0,91±0,003   | 0,84±0,003 | 0,87±0,002 | 73,2±0,4 | 67,2±0,3  | 69,6±0,3  |

на момент заполнения. Интегральную оценку (индекс) КЖ по EUROQOL проводили согласно разработанной методике [7], где индекс ранжировался от 0,0 (смерть) до 1,0 (превосходное здоровье). Полный цикл валидации вопросника EQ-5D подразумевает получение так называемых “quality weights” специфичных для конкретной страны и для каждого варианта комбинации компонентов EQ-5D, что позволит получать специфичные для страны интегральные индексы. Этот этап в России пока проведен не был, поэтому использовали зарубежную шкалу Shaw JW, et al., которая находится в открытом доступе.

КЖ по EQ-5D интегральному индексу оценивали в отдельных демографических и социально-экономических группах:

- мужчины и женщины;
- возрастные группы (25-34, 35-44, 45-54 и 55-64 года);
- уровень образования: низкое, среднее и высокое;
- уровень благосостояния (низкий, средний, высокий и очень высокий);
- тип поселения (город, село);
- регионы исследования ЭСЦЕ.

Распространенность нарушений по каждому из пяти компонентов EQ-5D анализировали среди всей популяции, а также в отдельных возрастных группах — 25-34, 35-44, 45-54 и 55-64 года.

Статистическую обработку проводили с помощью программы SAS (Statistical Analysis System). В анализ включали следующие переменные: пол, возраст, уровни образования благосостояния, регион-участник исследования. Программа *Calculating the U. S. Population-based EQ-5D™ Index Score* была использована для подсчета индекса EQ-5D по методике, предложенной Shaw JW в программе SAS [10]. Все показатели были стандартизованы по возрастной структуре населения Европы.

## Результаты

EQ-5D индекс российской популяции в возрасте 25-64 года составил 0,87 при максимально возможном значении равном 1,0, без отличия по полу — у мужчин — 0,9, у женщин — 0,85 (таблица 1). С возрастом КЖ равномерно снижалось — 0,03-0,04 балла на каждые 10 лет. Проанализирован образовательный градиент КЖ — различие индекса EQ-5D у лиц со средним и высшим образованием составил только 0,01, но между образованием ниже среднего и высшим — уже 0,03, но значимым не был. Образовательный градиент отмечен в значениях ВАШ, который возрастал с 65,9 у лиц с образованием ниже среднего до 69,3 у лиц с высшим образованием ( $p<0,05$ ).

Уровень благосостояния характеризовался отрицательной ассоциацией с уровнем КЖ. Наилучшее КЖ было характерно для наиболее бедной части популяции. КЖ городской и сельской популяции по индексу EQ-5D практически не различалось. Показатели ВАШ определялись теми же особенностями, что и индекс EQ-5D. Важно отметить, что и по самооценке здоровья и по ВАШ самые низкие показатели были получены у лиц с очень высоким уровнем благосостояния. В представленном анализе, как в ранее полученных данных об ассоциации КЖ с факторами риска по данным исследования ЭСЦЕ [11], была получена разнонаправленная ассоциация уровня благосостояния и уровня образования с изучаемыми параметрами, что требует дальнейшего изучения.

В российской популяции наиболее частыми ( $p < 0,0005$ ) оказались нарушения по компонентам боль/дискомфорт: 38,4% — умеренные нарушения и 1,3% — выраженные, и тревога/депрессия: 38,0% и 2,0%, и только 60% популяции характеризовались нормальными значениями по данным компонентам КЖ (рисунок 1). Наиболее редкими были нарушения по компоненту самообслуживание: 4,6% — умеренные нарушения и 0,1% — тяжелые нарушения. Каждый четвертый имел нарушения по компоненту подвижность, в подавляющем большинстве случаев — умеренные.

С возрастом распространенность нарушений по всем пяти компонентам КЖ растет. Уже в возрасте 25-34 года каждый третий россиянин (32,5%) имеет нарушения КЖ по компоненту тревога/депрессия и каждый четвертый (23%) по компоненту боль/дискомфорт. По мере увеличения возраста частота нарушений по компоненту тревога/депрессия умеренно растет, достигая 47,4% в возрасте 55-64 года. А вот частота нарушений по компоненту боль/дискомфорт с возрастом увеличивается более значимо ( $p < 0,0005$ ) — с 23% в возрасте 25-34 года до 58,4% в возрасте 55-64 года (рисунок 2).

Очень значимо ( $p < 0,0005$ ) на протяжении четырех анализируемых возрастных промежутков увеличивается частота нарушений по компоненту подвижность с 9,9% в возрасте 25-34 года до 44,6% в возрасте 55-64 года. Частота нарушений по компоненту самообслуживание нарастает в наименьшей степени, однако в возрасте 55-64 уже каждый десятый имеет умеренные проблемы с самообслуживанием.

Доля лиц с нарушениями КЖ среди мужчин ниже, чем среди женщин по всем пяти компонентам КЖ и во всех образовательных группах (таблица 2). У женщин частота умеренных нарушений по компоненту тревога/депрессия составляла 44,4-50,9% в зависимости от уровня образования, а у мужчин аналогичный показатель был ниже — 26,7-27,4% ( $p < 0,0005$ ). По всем компонентам КЖ выявлен образовательный градиент, который был более выраженным у женщин, чем у мужчин — чем выше уровень образования, тем лучше КЖ. Например, различие частоты нормальных значений по компоненту тревога/депрессия у мужчин с низким и высоким уровнями образования составило 1%, а у женщин — 7% ( $p < 0,0005$ ).

Величина различия частоты нормальных значений между мужчинами и женщинами по всем компонентам КЖ больше в группах лиц с низким уровнем образования и меньше у лиц с высоким. Например, различие частоты нормальных значений по компоненту подвижность среди мужчин и женщин с высоким уровнем образования составило 9,4%, а среди мужчин и женщин с низким уровнем — 14,4%, аналогичные показатели по компо-



Рис. 1 Структура российской популяции (в возрасте 25-65 года) по наличию/отсутствию изменений КЖ по отдельным компонентам вопросника EQ-5D.

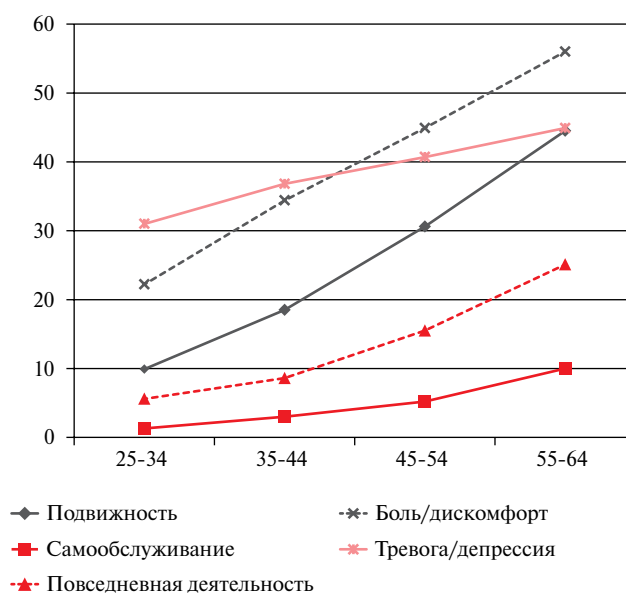


Рис. 2 Доля лиц с умеренным или выраженным изменением КЖ по отдельным компонентам в четырех возрастных группах российской популяции.

ненту боль/дискомфорт составили 12,5% и 17,5%, соответственно, а по компоненту тревога/депрессия — 19,1% и 25,2%, соответственно.

Отмечена существенная региональная вариативность КЖ по EQ-5D индексу (таблица 3): от 0,82 во Владикавказе до 0,95 в Оренбурге ( $p < 0,0005$ ). Относительно высоким КЖ оказалось в Оренбурге, Красноярске, Воронеже, относительно низким — во Владикавказе, Томске и Кемерово. КЖ мужчин во всех регионах было выше, чем женщин — в среднем на 0,05 балла. Наименьшие различия EQ-5D индекса по полу были в Оренбурге, Тюмени и Самаре (0,03), а наибольшие — во Владикавказе, Томске, Воронеже и Кемерово (0,07).

## Обсуждение

Настоящее исследование представляет собой развернутую оценку КЖ на репрезентативной выборке в возрасте 25-64 года в России. До настоя-

Таблица 2

Частота наличия/отсутствия изменений КЖ по компонентам вопросника EQ-5D по гендерным группам в зависимости от образовательного статуса

| Компонент КЖ по EQ-5D     | Уровень образования | Мужчины | Женщины | Мужчины             | Женщины | Мужчины              | Женщины |
|---------------------------|---------------------|---------|---------|---------------------|---------|----------------------|---------|
|                           |                     | Норма   |         | Умеренные изменения |         | Выраженные изменения |         |
| Подвижность               | низкое              | 73,4    | 59,0    | 26,5                | 41,1    | 0,3                  | 0,1     |
|                           | среднее             | 81,2    | 68,2    | 18,8                | 31,8    | 0,1                  | 0,1     |
|                           | высшее              | 84,5    | 75,1    | 15,6                | 25,0    | 0,0                  | 0,1     |
| Самообслуживание          | низкое              | 94,9    | 91,0    | 5,2                 | 8,7     | 0,0                  | 0,4     |
|                           | среднее             | 95,8    | 94,2    | 4,2                 | 5,8     | 0,1                  | 0,1     |
|                           | высшее              | 97,1    | 96,0    | 3,0                 | 4,0     | 0,0                  | 0,1     |
| Повседневная деятельность | низкое              | 86,4    | 76,1    | 13,6                | 23,1    | 0,1                  | 0,9     |
|                           | среднее             | 89,7    | 83,6    | 10,1                | 16,3    | 0,3                  | 0,2     |
|                           | высшее              | 91,9    | 86,8    | 8,0                 | 13,2    | 0,2                  | 0,1     |
| Боль/дискомфорт           | низкое              | 59,3    | 41,8    | 38,7                | 56,0    | 2,2                  | 2,3     |
|                           | среднее             | 69,3    | 52,4    | 29,7                | 46,0    | 1,1                  | 1,8     |
|                           | высшее              | 70,4    | 57,9    | 28,9                | 41,0    | 0,5                  | 1,2     |
| Тревога/депрессия         | низкое              | 71,3    | 46,1    | 27,4                | 50,9    | 1,4                  | 3,1     |
|                           | среднее             | 74,7    | 49,7    | 24,5                | 47,4    | 0,8                  | 3,0     |
|                           | высшее              | 72,3    | 53,2    | 26,7                | 44,4    | 1,0                  | 2,5     |

Таблица 3

Региональная вариабельность EQ-5D индекса

|                 | Мужчины   | Женщины   | Все        |
|-----------------|-----------|-----------|------------|
| Красноярск      | 0,93±0,02 | 0,88±0,01 | 0,90±0,004 |
| Владивосток     | 0,90±0,01 | 0,85±0,01 | 0,87±0,003 |
| Волгоград       | 0,91±0,02 | 0,87±0,01 | 0,88±0,004 |
| Вологда         | 0,89±0,02 | 0,83±0,02 | 0,86±0,003 |
| Воронеж         | 0,94±0,01 | 0,87±0,02 | 0,90±0,004 |
| Иваново         | 0,91±0,01 | 0,86±0,01 | 0,88±0,003 |
| Кемерово        | 0,88±0,02 | 0,81±0,02 | 0,84±0,004 |
| Самара          | 0,90±0,01 | 0,87±0,01 | 0,88±0,003 |
| Санкт-Петербург | 0,90±0,02 | 0,85±0,01 | 0,87±0,003 |
| Оренбург        | 0,97±0,01 | 0,94±0,01 | 0,95±0,002 |
| Томск           | 0,87±0,02 | 0,80±0,02 | 0,83±0,004 |
| Тюмень          | 0,91±0,01 | 0,88±0,01 | 0,89±0,01  |
| Владикавказ     | 0,87±0,02 | 0,80±0,01 | 0,82±0,003 |

шего исследования в России не было ни одного, включавшего столь большое число обследованных, где КЖ анализировалось с использованием инструмента EQ-5D в разных социально-экономических группах.

Суммарный индекс КЖ по EQ-5D в российской популяции составил 0,87, его достаточно сложно сравнивать с аналогичными индексами, полученными в других странах, прежде всего из-за того, что в разных странах использовали разные возрастные критерии включения в исследования. Например, в португальском исследовании среднее значение EQ-5D индекса составило 0,75, однако в этом исследовании не было ограничений по возрасту, и в него были включены пожилые лица, у которых КЖ существенно ниже [3]. Пока не рассчитаны utility weights для российской популяции,

поэтому для расчета интегрального индекса в настоящем исследовании использованы зарубежные показатели. При получении российских данных абсолютные значения интегрального индекса могут несколько измениться, но соотношение по социально-экономическим группам останется прежним. В будущем планируются дальнейшие работы по получению отечественных показателей, позволяющих получить интегральный индекс EQ-5D.

При относительно высоких показателях индекса EQ-5D в РФ наблюдаются относительно низкие показатели ВАШ, т.е. российская популяция склонна к более низкой самооценке здоровья по сравнению с европейцами, например, в Португалии [3]. По данным [12] значения ВАШ колеблются от 71,1 в Венгрии до 83,7 в Дании. В России этот показатель составил 68 баллов.

Выявлена линейная ассоциация индекса EQ-5D и среднего значения ВАШ с возрастом, т.е. чем старше популяция, тем хуже КЖ. Во всех странах КЖ с возрастом ухудшается [3, 4, 13, 14].

Российские женщины в целом характеризуются более низкими значениями КЖ в сравнении с мужчинами. Во многих странах женщины также имели более низкое КЖ по этим параметрам [3, 4, 14], однако в отдельных странах, например в Сингапуре, КЖ мужчин и женщин, измеренное с помощью EQ-5D, практически не различалось [15].

В настоящем исследовании выявлен невыраженный образовательный градиент EQ-5D индекса — чем выше уровень образования, тем лучше КЖ. Это также типичный социально-экономический градиент, который выявлен в исследованиях с использованием вопросника EQ-5D в большинстве стран [3, 4, 13, 14].

Значимым отличием от всех ранее проведенных исследований популяционных уровней КЖ с использованием EQ-5D оказался отрицательный градиент КЖ в зависимости от уровня благосостояния: чем выше уровень благосостояния — тем ниже КЖ. В большинстве исследований, выполненных в других странах, как в Европе и США [16, 17], так и в Бразилии и Азии [14, 15], увеличение уровня дохода ассоциировалось с улучшением КЖ. В единичных исследованиях, например, в Шри-Ланке, уровень дохода не ассоциировался с КЖ [13], но нигде ранее не было получено отрицательной ассоциации.

При анализе КЖ по отдельным компонентам EQ-5D показано, что в российской популяции в возрасте 25-64 года ~40% имеют умеренные нарушения по компонентам боль/дискомфорт и тревога/депрессия. Во многих странах именно эти два компонента характеризуются наибольшей частотой нарушений, но, как правило, преобладают нарушения по компоненту боль/дискомфорт, а нарушений по шкале тревога/депрессия меньше. Близкие данные были получены в бразильском исследовании популяционных норм КЖ в возрастной группе 18-64 года, где также наибольшая частота нарушений была выявлена по компонентам тревога/депрессия и боль/дискомфорт [14]. Причем частота нарушений по компоненту боль/дискомфорт оказалась даже выше среди бразильцев по сравнению с российской популяцией, а вот частота нарушений по компоненту тревога/депрессия — несколько меньше. В португальском исследовании популяции наиболее распространенными (44,7%) оказались нарушения по компоненту боль/дискомфорт, а частота нарушений по шкале тревоги/депрессии оказалась 34,5% [3]. У китайских авторов частота нарушений по данным компонентам оказалась существенно ниже (<12%), что подчеркивает необходимость популяционных норм для каждой страны [2]. Следует пояснить, что в данном исследовании получили достаточно низкую частоту нарушений подвижности, что может быть обусловлено протоколом включения в выборку, предполагавшим визит на обследование в лечебно-профилактическом учреждении. Таким образом, доля лиц с выраженными проблемами в передвижении (например, лежащие больные), была ограничена. Вместе с тем, важно понимать необходимость анализа особенностей показателей КЖ в РФ для последующего использования этих данных.

При углубленном анализе по полу и образовательному статусу оказалось, что у женщин выше распространенность нарушений по всем 5 компонентам КЖ по вопроснику EQ-5D, также у женщин сильнее выражен образовательный градиент по сравнению с мужчинами.

КЖ по индексу EQ-5D характеризовалось значительной географической вариабельностью,

однако какого-либо четкого градиента не выявлено. Как среди лидеров по этому показателю, так и среди характеризующихся с наименьшими показателями оказались регионы из разных климатогеографических зон/федеральных округов, с разными показателями здоровья населения, такими как смертность взрослого населения. Однако выявлена определенная ассоциация КЖ с параметрами социально-экономического развития региона.

Географическая вариабельность показателей КЖ, измеренных с помощью вопросника EQ-5D, отмечается и в других больших странах. Например, в двух исследованиях, выполненных в разных китайских регионах, были получены достаточно большие различия частоты нарушений по компонентам КЖ [2]. Однако даже в Португалии региональные различия в масштабах небольшой страны с относительно небольшим населением также достигли 0,1 баллов индекса EQ-5D [3]. Это подчеркивает важность оценки региональных уровней КЖ для оценки региональных особенностей популяционного здоровья и эффективности, различных мер, направленных на его улучшение.

КЖ, в т.ч. в своем компоненте, связанном со здоровьем, — это интегральная характеристика состояния здоровья, на которую влияет комплекс факторов, в т.ч. социально-экономических. Например, в исследовании результатов изучения КЖ в 15 странах с использованием величины валового внутреннего продукта в качестве индикатора уровня благосостояния страны получена отрицательная корреляция между частотой нарушений по каждому из компонентов КЖ по EQ-5D и величиной валового внутреннего продукта на душу населения [18].

## Заключение

В настоящем исследовании получены популяционные значения КЖ для населения РФ в возрасте 25-64 лет с использованием EQ-5D инструмента. Эти значения будут полезны в качестве популяционных норм для оценки состояния здоровья населения в дополнение к оценке заболеваемости и смертности. Улучшение КЖ должно быть одной из целей политики в области охраны здоровья, а мониторинг КЖ — необходимое условие оценки эффективности мер по улучшению популяционного здоровья. Необходимы дальнейшие исследования КЖ российской популяции, планируется провести анализ ассоциации КЖ с факторами риска и заболеваниями, а также получить российские показатели, необходимые для расчета специфического интегрального индекса по EQ-5D.

**\*Участники исследования ЭССЕ-РФ, соавторы статьи:** Москва: Капустина А. В., Евстифеева С. Е., Муромцева Г. А., Имаева А. Э., Гомыранова Н. В., Константинов В. В., Мамедов М. Н., Метельская В. А.,

Оганов Р. Г., Суворова Е. И., Худяков М. Б., Жернакова Ю. В., Ощепкова Е. В., **Санкт-Петербург:** Конради А. О., Ротарь О. П., Баранова Е. И., **Владивосток:** Кулакова Н. В., Невзорова В. А., Шестакова Н. В., Мокшина М. В., Родионова Л. В., **Владикавказ:** Толпаров Г. В., **Вологда:** Шабуннова А. А., Касимов Р. А., Калашников К. Н., Калачикова О. Н., Кондакова О. А., Попов А. В., Устинова Н. А., **Волгоград:** Чумачек Е. В., Ледяева А. А., **Воронеж:** Фурменко Г. И., **Иваново:** Белова О. А., Романчук С. В., Назарова О. А., Шутимова О. А.,

**Кемерово:** Барбараш О. Л., Артамонова Г. В., Индукаева Е. В., Мулерева Т. А., Максимов С. А., Скрипченко А. Е., Черкасс Н. В., Табакаев М. В., Данильченко Я. В., **Красноярск:** Гринштейн Ю. И., Петрова М. М., Данилова Л. К., Евсюков А. А., Топольская Н. В., Шабалин В. В., Аристов А. И., Руф Р. Р., Косинова А. А., Шматова Е. Н., Каскаева Д. С., **Самара:** Дупляков Д. В., **Томск:** Трубаева И. А., Кавешников В. С., Карпов Р. С., Серебрякова В. Н., **Тюмень:** Ефанов А. Ю., Медведева И. В., Сторожок М. А., Шалаев С. В.

## Литература

- Novik AA, Ionova TI. Guide to the study of the quality of life in medicine. 2nd edition. Ed. Acad. RAMS Shevchenko Y. L. Moscow: OLMA Media Grupp 2007; 320 p. Russian (Новик А. А., Ионова Т. И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. 2-е издание. Под ред. акад. РАМН Шевченко Ю. Л. Москва: ОЛМА Медиа Групп 2007; 320 с).
- Tan Z, Liang Y, Liu S, et al. Health-related quality of life as measured with EQ-5D among populations with and without specific chronic conditions: a population-based survey in Shaanxi Province, China. PLoS One. Public Library of Science 2013; 8(7): e65958.
- Ferreira LN, Ferreira PL, Pereira LN, et al. EQ-5D Portuguese population norms. Qual Life Res 2014; 23(2): 425-30.
- Fryback DG, Dunham NC, Paltal M, et al. US norms for six generic health-related quality-of-life indexes from the National Health Measurement study. Med Care 2007; 45(12): 1162-70.
- Kind P, Hardman G, Leese B. Measuring health status: information for primary care decision making. Health Policy 2005; 71(3): 303-13.
- van Reenen M, Janssen B. EQ-5D-5L User Guide — Basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument. Version 2.1. 2015. № October.
- Shaw JW, Johnson JA, Coons SJ. US valuation of the EQ-5D health states: development and testing of the D1 valuation model. Med Care 2005; 43(3): 203-20.
- Gundgaard J, Lauridsen J. Decomposition of sources of income-related health inequality applied on SF-36 summary scores: a Danish health survey. Health Qual. Life Outcomes [Internet] 2006; 4: 53.
- Research organizing committee of the ESSE-RF project. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSE-RF). The rationale for and design of the study. Preventive Medicine 2013; 6:25-34. Russian (Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. Профилактическая медицина 2013; 6: 25-34).
- Calculating the U.S. Population-based EQ-5D Index Score. Research Initiative in Clinical Economics. [Electronic resource]. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD. URL: <http://www.ahrq.gov/rice/EQ5Dscore.htm>.
- Kontsevaya AV, Shalnova SA, Balanova YuA, et al. on behalf of the ESSE-RF study. Social and economic gradients of behavioral risk factors in Russian population (by the ESSE-RF study). Cardiovascular Therapy and Prevention 2015; 14(4): 59-67. Russian (Концевая А. В., Шальнова С. А., Баланова Ю. А. и др. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. Социально-экономические градиенты поведенческих факторов риска в Российской популяции (по результатам исследования ЭССЕ-РФ). Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2015; 14(4): 59-67).
- Szende A, Williams A. Measuring Self-Reported Population Health: An International Perspective based on EQ-5D. Rq-5D 2004; 115 c.
- Kularatna S, Whitty J, Johnson N, et al. EQ-5D-3L derived population norms for health related quality of life in Sri Lanka. PLoS One. Public Library of Science 2014; 9(11): e108434.
- de Miranda Menezes R, Andrade MV, de Souza Noronha, et al. EQ-5D-3L as a health measure of Brazilian adult population. Qual. Life Res. Kluwer Academic Publishers 2015; 24(11): 2761-76.
- Abdin E, Subramaniam M, Vainganka JA, et al. Measuring health-related quality of life among adults in Singapore: Population norms for the EQ-5D. Qual Life Res 2013; 22(10): 2983-91.
- Cherepanov D, Paltal M, Fryback DG, et al. Gender differences in health-related quality-of-life are partly explained by sociodemographic and socioeconomic variation between adult men and women in the US: Evidence from four US nationally representative data sets. Qual Life Res 2010; 19(8): 1115-24.
- Knesebeck O Von Dem, Wahrendorf M, Hyde M, et al. Socio-economic position and quality of life among older people in 10 European countries: results of the SHARE study. Ageing Soc Cambridge University Press 2007; 27(02):269. Available from: [http://journals.cambridge.org/abstract\\_S0144686X06005484](http://journals.cambridge.org/abstract_S0144686X06005484).
- Cleemput I. Can we explain inter-country differences in levels of health? In A. Szende & A. Williams (Eds.), Measuring Self-Reported Population Health: An International Perspective based on EQ-5D. Budapest SpringMed Publ. Ltd. 2004.



# Прадакса® – лучшая защита от инсульта, которой Вы можете доверять\*1-6

Прадакса® – единственный НОАК,  
профиль безопасности которого  
подтвержден в независимом  
исследовании FDA (>134 000  
пациентов)<sup>2</sup>

Прадакса® 150 мг – единственный  
НОАК, превзошедший варфарин  
в снижении риска ишемического  
инсульта<sup>1</sup>

\*Снижение риска ишемического инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий.

НОАК – новый оральный антикоагулянт

FDA – Food and Drug Administration – Управление по контролю за продуктами и лекарствами  
Министерства здравоохранения США

## «У меня много планов. Инсульт в них не входит»

### Литература:

1. Connolly SJ et al. N Engl J Med 2009;361:1139-1151; Connolly SJ et al. N Engl J Med 2010;363:1875-1876. 2. Graham DJ et al. Circulation 2014; doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012061. 3. Seeger JD et al. Presented at AHA 2014; Villines TC et al. Presented at AHA 2014. 4. Larsen TB et al. Am J Med 2014;127:650-656. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.01.031. 5. Larsen TB et al. Am J Med 2014;127:329-336. doi: 10.1016/j.amjmed.2013.12.005. 6. Eizekowitz M. et al. Presentaion # 10684 at AHA Scientific sessions; 16-20 Nov 2013; Dallas; available at <http://www.abstractsonline.com/Plan/ViewAbstract.aspx?mID=3281&key=dddce9ce-d16b-467b-8a3f-f368a928f645&key=c21f570-0c15-4fb3-a538-e0b82ef8f310>

### Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Прадакса® (Pradaxa®)

Регистрационный номер: ЛСР-007065/09 (для дозировок 75 мг и 110 мг); ЛП-000872 (для дозировки 150 мг). МНН: дабигатрана этексилат. Лекарственная форма: капсулы. Состав: одна капсула содержит 86,48 мг, 126,83 мг или 172,95 мг дабигатрана этексилата мезилата, что соответствует 75 мг, 110 мг или 150 мг дабигатрана этексилата. Показания: профилактика венозных тромбозов и/или тромбоэмболий у пациентов после ортопедических операций; профилактика инсульта, системных тромбозов и снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий; лечение острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и профилактика смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями; профилактика рецидивирующего тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями. Противопоказания: известная гиперчувствительность к дабигатрану, дабигатрана этексилату или к любому из вспомогательных веществ; тяжелая степень почечной недостаточности (КК менее 30 мл/мин); активное клинически значимое кровотечение, геморрагический диатез, спонтанное или фармакологически индуцированное нарушение гемостаза; поражение органов в результате клинически значимого кровотечения, включая геморрагический инсульт в течение 6 месяцев до начала терапии; существенный риск развития большого кровотечения из имеющегося или недавнего изъязвления ЖКТ, наличие злокачественных образований с высоким риском кровотечения, недавнее повреждение головного или спинного мозга, недавняя операция на головном или спинном мозге или офтальмологическая операция, недавнее внутримозговое кровоизлияние, наличие или подозрение на варикозно-расширенные вены пищевода, врожденные артериовенозные дефекты, сосудистые аневризмы или большие внутрипозвоночные или внутримозговые сосудистые нарушения; одновременное назначение любых других антикоагулянтов, в том числе нефракционированного гепарина, низкомолекулярных гепаринов (НМГ) (эноксапарин, дальтепарин и др.), производных гепарина (фондапаринукс и др.), пероральных антикоагулянтов (варфарин, ривароксабан, аписакан и др.), за исключением случаев перехода с или на препарат ПРАДАКСА или в случае применения нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для поддержания центрального венозного или артериального катетера; одновременное назначение кетоназола для системного применения, циклоспорина, итраконазола, такролимуса и дронедазона; нарушения функции печени и заболевания печени, которые могут повлиять на выживаемость; наличие протезированного клапана сердца; возраст до 18 лет (клинические данные отсутствуют). Способ применения и дозы: капсулы следует принимать внутрь 1 или 2 раза в день (в зависимости от показаний) независимо от времени приема пищи, запивая стаканом воды для облегчения прохождения препарата в желудок. Не следует вскрывать капсулу. Особые указания при изъятии капсул из блистера: оторвите один индивидуальный блистер от блистер-упаковки по линии перфорации; выньте капсулу из блистера, отслаивая фольгу; не выдавливайте капсулы через фольгу. Побочное действие: побочные эффекты, выявленные при применении препарата с целью профилактики ВТЭ после ортопедических операций; для профилактики инсульта и системных тромбозов у пациентов с фибрилляцией предсердий; для лечения острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и профилактики смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями; для профилактики рецидивирующего тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями. Часто (от 1/100 до 1/10 случаев): анемия, носовое кровотечение, желудочно-кишечные кровотечения, ректальные кровотечения, боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота,

нарушение функции печени, кожный геморрагический синдром, урогенитальные кровотечения, гематурия. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. Особые указания: риск развития кровотечений. Применение препарата ПРАДАКСА, так же как и других антикоагулянтов, рекомендуется с осторожностью при состояниях, характеризующихся повышенным риском кровотечений. Во время терапии препаратом ПРАДАКСА возможно развитие кровотечений различной локализации. Снижение концентрации гемоглобина и/или гематокрита в крови, сопровождающееся снижением АД, является основанием для поиска источника кровотечения. Лечение препаратом ПРАДАКСА не требует контроля антикоагулянтной активности. Тест для определения МНО применяться не должен, поскольку есть данные о ложном завышении уровня МНО. Для выявления чрезмерной антикоагулянтной активности дабигатрана следует использовать тесты для определения тромбинового или экаринового времени свертывания. В случае, когда эти тесты недоступны, следует использовать тест для определения АЧТВ. В исследовании RE-LY у пациентов с фибрилляцией предсердий превышение уровня АЧТВ в 2-3 раза выше границы нормы перед приемом очередной дозы препарата было ассоциировано с повышенным риском кровотечения. Условия хранения: в сухом месте, при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности: 3 года. Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.

150 мг 2 раза в день

**Прадакса®**  
дабигатрана этексилат

Защита от инсульта, подтвержденная практикой\*6



ООО «Берингер Ингельхайм»  
Россия, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3,  
телефон +7 495 544-50-44, факс +7 495 544-56-20

## Современные системы экспресс-оценки состояния сердечно-сосудистой системы человека на основе анализа электрокардиограммы

Подольский М. Д.<sup>1</sup>, Строков А. А.<sup>2</sup>, Кузнецов В. И.<sup>1</sup>, Шаповалов В. В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ООО “Кардио-патруль”. Санкт-Петербург; <sup>2</sup>ФГАОУ ВО “Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет “ЛЭТИ” им. В. И. Ульянова “Ленина”. Санкт-Петербург, Россия

Представлен аналитический обзор современной научной литературы по теме — оценка состояния сердечно-сосудистой системы человека на основе анализа электрокардиограммы (ЭКГ). В амбулаторных условиях используют типичные мониторы для снятия ЭКГ по Холтеру, портативные электрокардиографы, называемые также регистраторами событий, петлевые регистраторы и модифицированные на их основе телеметрические решения с длительностью регистрации от одного до двенадцати каналов ЭКГ в течение от 1 сут. до нескольких лет для имплантируемых сердечных мониторов. Концептуально предлагается новый способ автономной автоматической обработки ЭКГ на борту устройства со световой индикацией в режиме реального времени о состоянии основных показате-

лей сердечно-сосудистой системы пользователя по принципу “светофора”. Экспресс-оценка может подразумевать длительность процедуры от 2 до 5 мин.

**Ключевые слова:** электрокардиограмма, экспресс-диагностика, телемедицина, холтеровское мониторирование, амбулаторное.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2016; 15(5): 92–96  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-5-92-96>

Поступила 09/09-2016

Принята к публикации 22/09-2016

### Modern ECG-based systems for cardiovascular functioning express-evaluation

Podolsky M. D.<sup>1</sup>, Strokov A. A.<sup>2</sup>, Kuznetsov V. I.<sup>1</sup>, Shapovalov V. V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>CardioPatrol LLC. Saint-Petersburg; <sup>2</sup>Saint-Petersburg Electrotechnical University “LETI”. Saint-Petersburg, Russia

An analytical review is presented on recent data related to the assessment of cardiovascular system condition evaluation in humans, based on the analysis of ECG. In outpatient circumstances, usually the typical monitors of Holter ECG are in use, so called events registrators, loop registrators and modified telemetric solutions with duration of 1-12 ECG leads recording from 24 hours to several years, for the implantable cardiac monitors. Conceptually, the new approach is presented for autonomous ECG processing onboard of the device with light indication real-time of

the main cardiovascular functioning parameters, similar to traffic light indication. Express evaluation presumes the duration of procedure from 2 to 5 minutes.

**Key words:** electrocardiogram, express-diagnostics, telemedicine, Holter monitoring, outpatient.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2016; 15(5): 92–96  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-5-92-96>

ССС — сердечно-сосудистая система, ЭКГ — электрокардиограмма.

### Введение

Во всем мире заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС) человека до сих пор являются главной причиной смертности и инвалидности населения [1]. В последние два десятилетия отчетливо наблюдается тенденция по увеличению частоты и тяжести этих заболеваний, которые все чаще встречаются в молодом возрасте. Влияние оказывает сложная демографическая ситуация, когда количество граждан пожилого возраста, требующих значительного внимания со стороны здравоохранения, постоянно увеличивается [2].

Географические особенности стран, занимающих обширные территории, с неравномерной плотностью населения, таких как Россия или Канада, иногда не позволяют обеспечить квалифицированную специализированную медицинскую помощь [3]. К отдаленным районам, где часто невозможно обеспечить достаточный уровень медицинского обслуживания, можно отнести большинство сельских населенных пунктов, несмотря на сохранившиеся амбулатории семейной медицины или фельдшерско-акушерские пункты [4]. Распространены случаи, когда медицинские

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (921) 881-53-37

e-mail: mail@s3f.ru, svv@inprosys.ru

[Подольский М. Д. — н.с., ведущий программист, Строков А. А. — аспирант кафедры биотехнических систем, Кузнецов В. И. — системный аналитик, генеральный директор, Шаповалов В. В. — д.т.н., профессор кафедры биотехнических систем].

учреждения имеют дефицит в штатном составе врачей — специалистов в области сердечно-сосудистых заболеваний [5].

Таким образом, проблема доступной и оперативной диагностики состояния ССС человека является актуальной и подлежит решению.

Целью настоящей работы является аналитический обзор современной научной литературы по тематике оценки состояния ССС на основе анализа электрокардиограммы (ЭКГ). Акцент на исследовании ЭКГ обусловлен ее признанной эффективностью в диагностике широкого спектра сердечно-сосудистых нарушений на основе анализа аритмий [6]. Для обсуждения предложен новый взгляд на способы и условия диагностики — собственное разрабатываемое решение авторов в предметной области.

#### **Современное состояние**

Оценка ССС, начинающаяся с анамнеза пациента и медицинского осмотра, должна осуществляться с наиболее простого, наименее инвазивного, безопасного, недорогого, но в то же время надежного и имеющего диагностическую ценность исследования. Такие исследования классифицируются, главным образом, по применению — клиническое или амбулаторное, по способу выполнения: инвазивные или неинвазивные процедуры и по длительности использования — от нескольких сек до мес. и даже лет. Отметим, что под экспресс-оценкой состояния ССС человека следует понимать такую, когда регистрация параметров выполняется от 2 до 5 мин [7].

#### **Клиническое применение**

В настоящее время определение функциональных нарушений ССС человека в клинических условиях происходит в основном с помощью стационарного оборудования для регистрации 12-канальной ЭКГ, которое полнофункционально работает совместно с электронно-вычислительными машинами.

В клинической практике используют обычные контактные многоразовые ЭКГ электроды-клипсы вместе с грудными электродами-присосками с винтом и зажимом. Такие электроды способны обеспечить регистрацию высокоточного сигнала с помощью специального геля или адгезивной пасты с высокой электропроводностью [8, 9].

Стандартная процедура записи ЭКГ осуществляется в состоянии покоя в течение, как правило, 5 мин. Но т.к. встречаются бессимптомные и пароксизмальные аритмии, такая процедура не всегда может быть достаточной для постановки диагноза, например, при фибрилляции предсердий [10].

#### **Амбулаторное применение**

##### *Типичное холтеровское мониторирование*

С разработки Норманом Холтером в 1940-х годах системы регистрации и передачи данных ЭКГ началось стремительное развитие технологий амбу-

латорного мониторирования ЭКГ [11-14]. Длительная регистрация ЭКГ пользователей в условиях обычной повседневной деятельности является наиболее практичным неинвазивным методом для документирования и количественного анализа частоты и степени сложности аритмии для ее соотношения с симптомами пациента или оценки влияния антиаритмической терапии на спонтанные проявления аритмии [15].

Задачей, стоящей перед приборами, относящимися к классу холтеровского мониторирования, является непрерывная регистрация ЭКГ обычно в течение 24-48 ч. Причем на всем протяжении времени сигнал записывается на носитель, интегрированный в прибор, по принципу “черного ящика”. Пациент ведет дневник для записи симптомов и сопутствующих им временных отрезков, иногда включая ряд predetermined действий: подъем по лестнице; положение пациента лежа на боку, спине или животе. По окончании процедуры записи сигналов оператор вручную копирует информацию с прибора на персональный компьютер (рабочую станцию), расшифровывает ее и передает лечащему врачу для итогового рассмотрения и интерпретации результатов. При некоторых готовых доступных решениях пользователь сам отправляет данные оператору через Интернет на удаленный сервер.

Типичные холтеровские мониторы регистрируют обычно не менее 3 каналов (отведений) ЭКГ, некоторые реконструируют полную 12-канальную ЭКГ на основе семи электродов. Частота дискретизации доходит до 1000 Гц, вес прибора в среднем составляет 100-150 г.

Для непосредственного получения сигнала с поверхности тела человека используются клейкие одноразовые электроды с зажимом для подключения проводов. Вариативность в размерах и материалах — некоторые электроды смазываются проводящей пастой при изготовлении, позволяет выполнить тонкую настройку процесса регистрации ЭКГ для конкретного пациента. Плотное крепление на теле человека обуславливает сигнал, сравнимый по точности с клинической 12-канальной регистрацией ЭКГ.

Относительно недавно появились решения холтеровского мониторирования с помощью так называемой “умной” одежды, включающей текстильные или сухие электроды [16]. Хлопковые или полиэфирные нити футболок (или нагрудных поясов) переплетают с тонкими токопроводящими полиамидными волокнами, покрытыми слоем серебра, или нитями из нержавеющей стали [17, 18]. При этом качество регистрируемого сигнала может значительно уступать клейким электродам из-за отсутствия фиксированного контакта с кожей пациента. Тем не менее, разработка “умной” одежды оказала влияние на распространение методов холте-

ровского мониторинга в спорте и спортивной медицине [19, 20].

Большой потенциал имеют бесконтактные электроды, регистрирующие емкость перехода “кожа-электрод” вместо непосредственной регистрации потенциала [21]. Их главное преимущество перед контактными электродами заключается в возможности работать через одежду, в то время как ключевым недостатком является наличие двигательных артефактов, сильно ухудшающих качество сигнала. Разрабатываемые с недавнего времени, бесконтактные электроды пока не реализованы в коммерчески доступном холтеровском мониторинге.

#### *Мониторирование событий*

Портативные электрокардиографы, называемые также регистраторами событий, и петлевые регистраторы были разработаны для записи ЭКГ в течение нескольких нед. (обычно до 30 сут.) в качестве замены мониторов для метода Холтера, когда суточной записи недостаточно для документирования причин появления симптомов.

В случае симптомов, связанных с редкими нарушениями ритма сердца пациент по своему усмотрению прикладывает беспроводной портативный электрокардиограф к грудной клетке для короткой, обычно 90-секундной регистрации одного отведения ЭКГ. Т. к. емкость накопителя ограничивает длительность регистрации до 10 мин, информация о событиях подлежит передаче по телефонной линии на базе акустического модема на удаленный центр мониторинга. Понятно, что в таких условиях реально существует возможность упустить бессимптомные события.

#### *Петлевое мониторирование*

Функционально аналогичные петлевые регистраторы ЭКГ в отличие от портативных электрокардиографов требуют постоянного крепления электродов к телу пациента. При этом данные периодически перезаписываются при заполнении памяти накопителя. Окончательная регистрация осуществляется по нажатию пациентом кнопки на приборе — ~60 сек до активации и ~90 сек после. В современных петлевых регистраторах заложены алгоритмы автоматического выявления начала определенных видов аритмии: брадикардии, тахикардии, фибрилляции предсердий, с их последующей записью. При обнаружении события прибор подает звуковой сигнал пользователю.

#### *Амбулаторная телеметрия*

Являющиеся модификацией типичных холтеровских мониторов, портативных электрокардиографов и петлевых регистраторов, современные успехи в сфере амбулаторной телеметрии выдвигают мониторинг ЭКГ на качественно новый уровень, позволяя фиксировать сигнал, включая бессимптомные эпизоды аритмии, на протяжении  $\geq 1$  нед.

Иногда по сотовым сетям связи передаются только автоматически выявляемые эпизоды, в других случаях — полная регистрация ЭКГ. Большинство приборов амбулаторной телемедицины регистрируют один или два канала ЭКГ с частотой дискретизации 200–256 Гц. Выделяются такие системы, как BioMedical TruVue или ScottCare TeleSentry, которые пока еще редко встречаются и обеспечивают возможность непрерывной передачи данных на удаленную мониторинговую станцию с визуализацией ЭКГ в режиме почти реального времени. Производством холтеровских мониторов, портативных электрокардиографов, петлевых регистраторов и модернизированной амбулаторной телеметрии занимаются такие компании, как Medicomp (США), CardioNet (США), MedNet (США), MegaEMG (Финляндия), LifeWatch (США), Preventice Services (США), VitaPhone (Германия) и др. [10].

Определенный интерес представляют пластырь-подобные мониторы с интегрированной микроэлектроникой [22]. Это водонепроницаемые приборы, размещаемые в области сердца с помощью клейких частей “пластыря” и регистрирующие один канал ЭКГ, с малым размером и весом (34–50 г). Каждая модель прибора имеет свои особенности. Например, прибор от ZIO XT Patch [23] сконструирован на необходимости почтового возврата устройства по прошествии, как минимум, недельной записи в лабораторию компании-продавца для извлечения данных. Отсюда недостаток: до получения готового отчета проходит несколько сут. Другое решение — Medtronic SEEQ mobile cardiac telemetry system [24] — включает в комплект поставки портативное устройство, принимающее данные от “пластыря” по технологии Bluetooth и отправляющее их в центральную мониторинговую станцию по сотовым сетям связи. Готовый отчет генерируется уже быстрее, но все равно зависит от скорости обработки данных в мониторинговом центре.

Отдельно выделяют системы на основе специализированного программного обеспечения для смартфонов и модуль с электродами, представляющие новый взгляд на мобильные сердечные мониторы и интерфейс “врач-пациент”, например, AliveCor и ECG Check. Модуль с двумя электродами размещается на задней стороне смартфона, электрические импульсы измеряются в течение 30 сек с поверхности пальцев пользователя, результаты поступают на смартфон, где программно выводится один канал ЭКГ. При этом такие системы рассматриваются пока как экспериментальные или исследовательские [25].

Для долгосрочной регистрации ЭКГ используются имплантируемые (и даже инъектируемые) сердечные мониторы [26]. Например, устройство от Reveal LINQ компании Medtronic (США), не превышающее размер стандартного USB-накопителя

(4,0 × 7,2 × 44,8 мм) весом 2,4 г, может записывать сердечный ритм 3 г.

Таким образом, по результатам рассмотрения современных устройств регистрации ЭКГ можно сделать вывод, что главными недостатками существующих, коммерчески эксплуатируемых устройств, являются отсутствие получения результатов анализа ЭКГ в режиме реального времени и обязательное участие медицинского специалиста (кардиолога) в интерпретации регистрируемых сигналов ЭКГ.

#### Концепция предлагаемого решения

Для решения проблемы обеспечения максимально упрощенного, диагностически эффективного, первичного осмотра пациентов при поступлении в лечебные профилактические учреждения перспективно и целесообразно оснащение инструментария врачей так называемым “градусником для сердца” по аналогии с термометрами или тонометрами.

Такой прибор, представляющий беспроводной портативный аппаратно-программный комплекс, должен обладать следующими функциями:

- автономный автоматический анализ ЭКГ в режиме реального времени для диагностики состояния ССС, благодаря размещаемым непосредственно на борту устройства алгоритмам, в отличие от анализа данных, переданных от электрокардиографа на персональный компьютер;
- классификация диагностически важных событий на три уровня по степени значимости или угрозы состоянию пациента и соответствующая индикация пользователю на основе “светофорного” принципа — красный, желтый и зеленый уровни;
- предоставление диагностического заключения пользователю — терапевту или иному неспециализированному в кардиологии клиницисту, на рабочий терминал: смартфон, планшетный или персональный компьютер.

По прогнозам, предлагаемый инструмент, доведенный до опытной эксплуатации, окажет существенную помощь в ситуациях медицинского осмотра спортсменов, пилотов, машинистов, водителей наземного общественного транспорта, операторов опасных производств, работников Министерств внутренних дел, служб чрезвычайных ситуаций и др.

#### Литература

1. Heron M. Deaths: Leading causes for 2013. National Vital Statistics Reports 2016; 65: 1-94.
2. Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE, et al. Demographic and Epidemiologic Drivers of Global Cardiovascular Mortality. N Engl J Med 2015; 372: 1333-41.
3. Wong ST, Regan S. Patient perspectives on primary health care in rural communities: effects of geography on access, continuity and efficiency. Rural and remote health 2009; 9: 1142.
4. Kobrinskiy BA. Telemedicine in practical healthcare. Moscow-Berlin: Directmedia, 2016; 238 p. Russian (Кобринский Б. А. Телемедицина в системе практического здравоохранения. М.-Берлин: Директ Медиа, 2016; 238 с).

#### Заключение

За последние десятилетия стандартная 12-канальная ЭКГ, холтеровские мониторы, портативные электрокардиографы и петлевые регистраторы оказались полезными диагностическими инструментами оценки ССС человека [25]. Отмечается, что такие инструменты могут играть важную роль в уменьшении нагрузки на медицинский персонал, времени консультации у врача, а также расходов на здравоохранение [14]. Предлагаемое в настоящем исследовании новое концептуальное решение для экспресс-оценки ССС человека имеет потенциал гармонично дополнять существующие системы мониторинга здоровья. Устройство, в котором будет реализован комплекс усредненных для массового обследования пациентов решающих правил — для детектирования событий на ЭКГ и вынесения автоматического интеллектуального заключения, будет выполнять роль системы поддержки принятия решения врачом в процессе направления на дополнительные процедуры, постановки окончательного диагноза и др.

Таким образом, с помощью настоящей работы был сформирован следующий вывод: предлагаемый авторами представленной статьи способ полностью автоматической обработки ЭКГ со световой индикацией в режиме реального времени о состоянии ССС пользователя согласно рассмотренной литературы пока не реализован в полной мере, в части отсутствия получения результатов анализа ЭКГ в режиме реального времени и необходимости обязательного участия оператора в интерпретации регистрируемых сигналов ЭКГ. В рамках задачи экспресс-оценки длительность регистрации ЭКГ от 2 до 5 мин может являться достаточной для получения диагностической информации о состоянии ССС.

Дальнейшее развитие предлагаемого способа оценки состояния ССС человека авторы видят в разработке экспериментального образца и его тестировании.

**Благодарности.** Настоящая работа выполняется при финансовой поддержке Минобрнауки России в рамках проекта RFMEFI57815X0122.

5. Wilson NW, Couper ID, De V, et al. A critical review of interventions to redress the inequitable distribution of healthcare professionals to rural and remote areas. Rural and remote health 2009; 9: 1060.
6. Gaikwad KM, Chavan MS. Removal of high frequency noise from ECG signal using digital IIR butterworth filter. 2014 IEEE Global Conference on Wireless Computing and Networking (GCWCN) 2014; 121-4.
7. Nussinovitch U, Elishkevitz KP, Katz K, et al. Reliability of Ultra-Short ECG Indices for Heart Rate Variability. Annals of Noninvasive Electrocardiology 2011; 16: 117-22.
8. Chi YM, Jung T-P, Cauwenberghs G. Dry-Contact and Noncontact Biopotential Electrodes: Methodological Review. IEEE Reviews in Biomedical Engineering 2010; 3: 106-19.

9. Cvach MM, Biggs M, Rothwell KJ, et al. Daily Electrode Change and Effect on Cardiac Monitor Alarms: An Evidence-Based Practice Approach. J of Nurs Care Quality 2013; 28: 265-71.
10. Mittal S, Movsowitz C, Steinberg JS. Ambulatory external electrocardiographic monitoring: Focus on atrial fibrillation. JACC 2011; 58: 1741-9.
11. Gumbinger C, Krumdorf U, Veltkamp R, et al. Continuous monitoring versus Holter ECG for detection of atrial fibrillation in patients with stroke. Eur J Neurol 2012; 19: 253-7.
12. Rizos T, Guentner J, Jenetzky E, et al. Continuous Stroke Unit Electrocardiographic Monitoring Versus 24-Hour Holter Electrocardiography for Detection of Paroxysmal Atrial Fibrillation After Stroke. Stroke 2012; 43: 2689-94.
13. Wimmer NJ, Scirica BM, Stone PH. The Clinical Significance of Continuous ECG (Ambulatory ECG or Holter) Monitoring of the ST-Segment to Evaluate Ischemia: A Review Prog Cardiovasc Dis 2013; 56: 195-202.
14. Baig MM, Gholamhosseini H. Smart Health Monitoring Systems: An Overview of Design and Modeling. J Med Syst 2013; 37: 9898.
15. Mann DL, Zipes DP, Libby P, et al. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. Elsevier Health Sciences; 2014.
16. Podolsky MD, Tarakanov SA, Kuznetsov VI, et al. Modern instruments for electrocardiogram monitoring with wearable electrodes. Aviakosmicheskaja i ekologicheskaja meditsina (Aerospace and environmental medicine) 2014; 48: 71-3.
17. Cherenack K, Zysset C, Kinkeldei T, et al. Woven Electronic Fibers with Sensing and Display Functions for Smart Textiles. Adv Mater 2010; 22: 5178-82.
18. Paradiso R MP. Textile electrodes and integrated smart textile for reliable biomonitoring. Conference proceedings: Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Conference 2011; 2011: 3274-7.
19. Gademan MGJ, Uberoi A, Le V-V, et al. The effect of sport on computerized electrocardiogram measurements in college athletes. Eur J Prev Cardiol 2012; 19: 126-38.
20. Yildiz M, Aygin D, Pazarli P, et al. Assessment of resting electrocardiogram, P wave dispersion and duration in different genders applying for registration to the School of Physical Education and Sports — results of a single centre Turkish Trial with 2093 healthy subjects. Cardiol Young 2011; 21: 545-50.
21. Chi YM, Ng P, Kang E, et al. Wireless non-contact cardiac and neural monitoring. Wireless Health 2010. ACM; 2010: 15-23.
22. Lobodzinski SS. ECG patch monitors for assessment of cardiac rhythm abnormalities. Progress in Cardiovascular Diseases 2013; 56: 224-9.
23. Barrett PM, Komatireddy R, Haaser S, et al. Comparison of 24-hour Holter monitoring with 14-day novel adhesive patch electrocardiographic monitoring. Am J Med 2014; 127: 95.e11-7.
24. Engel JM, Mehta V, Fogoros R, et al. Study of arrhythmia prevalence in NUVANT Mobile Cardiac Telemetry system patients. Conference proceedings: Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Conference 2012; 2012: 2440-3.
25. Fung E, Järvelin M-R, Doshi RN, et al. Electrocardiographic patch devices and contemporary wireless cardiac monitoring. Front Physiol 2015; 6: 149.
26. Furukawa T, Maggi R, Bertolone C, et al. Additional Diagnostic Value of Very Prolonged Observation by Implantable Loop Recorder in Patients with Unexplained Syncope. J Cardiovasc Electrophysiol 2012; 23: 67-71.

## ВНИМАНИЕ!

Открыта подписка на 2017 год на журналы.

**Подписка на 2017г через сайт издательства\***

### Российский кардиологический журнал 2017

|                                                                                                                |                                         |                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------|
| <b>Электронная версия</b><br>(зарегистрированному пользователю открывается доступ к номерам 2017г, формат PDF) | <b>12 номеров</b><br>(годовая подписка) | <b>1200-00 руб</b> |
| <b>Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2017</b>                                                           |                                         |                    |
| <b>Электронная версия</b><br>(зарегистрированному пользователю открывается доступ к номерам 2017г, формат PDF) | <b>6 номеров</b><br>(годовая подписка)  | <b>600-00 руб</b>  |

\* Стоимость подписки по прайсу издательства. Подписка осуществляется через сайт [www.rosradio.ru](http://www.rosradio.ru). Оплата подписки осуществляется наличными в отделении Сбербанка (платежное поручение распечатывается через сайт) или электронным платежом через ROBOKASSA (Visa, Mastercard, мобильным телефоном — МТС, Мегафон, Билайн, всеми электронными валютами, наличными через сеть терминалов, через интернет-банки и другими способами).

#### ЭЛЕКТРОННАЯ ПОДПИСКА ЭТО:

- Доступ к последнему номеру журнала до его выхода из печати
- Постатейный доступ к содержанию
- Скачивание в формате PDF, распечатка и копирование
- Возможность формировать ссылки для цитирования
- Мобильная версия сайта для планшетов и сотовых телефонов.

# Роль мелатонина в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний

Будневский А. В., Овсянников Е. С., Филина Н. В.

ГБОУ ВПО Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко Минздрава России. Воронеж, Россия

Представлены результаты экспериментальных и клинических исследований, посвященных изучению возможной роли мелатонина в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, таких как артериальная гипертензия, коронарная патология. Описывается участие мелатонина в атерогенезе, влияние его на агрегацию тромбоцитов. Повышение продукции мелатонина у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, возможно, является свидетельством активизации компенсаторных механизмов на стадии функциональных расстройств с последующим истощением резервных возможностей на стадии формирования соматического заболевания. По мере увеличения степени тяжести сердечно-сосудистой пато-

логии снижается не только продукция мелатонина в целом, но и резко нарушается ритмика его продукции.

**Ключевые слова:** мелатонин, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2016; 15(5): 97–101  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-5-97-101>

Поступила 07/04-2016

Принята к публикации 20/06-2016

## The role of melatonin in pathogenesis of cardiovascular diseases

Budnevsky A. V., Ovsyannikov E. S., Filina N. V.

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

The results presented, of laboratory and clinical studies of melatonin role in pathogenesis of cardiovascular diseases as arterial hypertension, coronary pathology. The influence of melatonin on atherogenesis is described, its impact on platelet aggregation. Increase of melatonin production in cardiovascular patients is probably the result of compensatory mechanisms activation at the stage of functional disorders with further exhaustion of compensatory mechanisms towards somatic disease development. As the severity of cardiovascular

pathology increases, general production of melatonin declines, as well as its rhythmic of production turns disordered.

**Key words:** melatonin, arterial hypertension, coronary heart disease, atherosclerosis.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2016; 15(5): 97–101  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-5-97-101>

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, ЭМПЗ — электромагнитное поле Земли.

## Введение

Мелатонин — гормон шишковидной железы, который регулирует ритм сна-бодрствования, кроме того, обладает рядом дополнительных эффектов [1]. Источником мелатонина у людей является эпифиз. Секретция мелатонина одновременно регулируется супрахиазматическим ядром гипоталамуса, генерирующим эндогенный циркадианный ритм с периодом 23–25 ч, и корректирующим эндогенные ритмы относительно ритмов внешней среды, имеющих период 24 ч [2]. Изменения продукции мелатонина, строго следующие за изменениями продолжительности дневного и вечернего времени сут., вызывают суточные

и сезонные перестройки в организме человека и животных. Экспериментальные исследования показали, что кроме света на продукцию мелатонина оказывают влияние активность электромагнитных полей и температура окружающей среды. Мелатонин вырабатывается не только в эпифизе, его синтез происходит почти во всех органах: в сетчатке глаза, желудочно-кишечном тракте, тимусе, иммунных клетках, сердце, половых железах.

Интерес к проблеме влияния колебаний естественного электромагнитного поля Земли (ЭМПЗ) на продукцию мелатонина обусловлена как теоретическими, так и практическими аспектами этой проблемы [3]. В литературе имеются единичные

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (910) 340-52-81

e-mail: ovses@yandex.ru

[Будневский А. В. — д. м. н., зав. кафедрой факультетской терапии, Овсянников Е. С. — к. м. н., доцент кафедры, Филина Н. В. — интерн кафедры].

исследования, в которых рассматривалось влияние колебаний естественных, а не искусственно смоделированных ЭМПЗ на продукцию мелатонина. В эксперименте на крысах, при содержании их в течение 2 лет в условиях искусственного фотопериода, продемонстрировано наличие сезонной ритмики продукции мелатонина, совпадающей с ритмом горизонтальной Н-компоненты ЭМПЗ [4]. В исследованиях, проведенных на людях в условиях Крайнего Севера, обнаружено изменение суточной ритмики продукции мелатонина в периоды геомагнитных возмущений и бурь [5].

#### Мелатонин и артериальная гипертензия

Артериальная гипертензия (АГ) является одной из важных медико-социальных проблем. Это обусловлено обширной распространенностью заболевания и тем, что АГ является важнейшим фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, таких как инфаркт миокарда и инсульт, главным образом определяющих высокую смертность в мире [6]. В норме артериальное давление (АД) ниже во время сна по сравнению с периодом бодрствования. Циркадианные колебания АД могут быть связаны с вероятным регулирующим влиянием мелатонина [7]. Фактор уменьшения выработки мелатонина является одной из немногих причин отсутствия адекватного снижения АД во время сна у пациентов с АГ, несмотря на прием антигипертензивных препаратов. Использование препаратов мелатонина рассматривается как одно из приоритетных направлений коррекции нарушений сна у пациентов с АГ, наряду с адекватной антигипертензивной терапией. Мелатонин может играть роль адаптогена у больных с повышенной метеорологической и геомагнитной зависимостью. Сочетание традиционных лечебных стратегий с приемом мелатонина способствует уменьшению взаимосвязи между погодными факторами, интенсивностью геомагнитной активности и величиной АД, что проявляется усилением антигипертензивного действия традиционной терапии и нормализацией суточного профиля АД [8].

Наличие циркадианной ритмики АД и центрального венозного давления у людей можно объяснить участием мелатонина в регуляции функций сердечно-сосудистой системы. В пользу этого свидетельствует также присутствие рецепторов к мелатонину в мышечном слое и эндотелии сосудов [9]. В экспериментах на животных выявлено, что пинеалэктомия (удаление эпифиза) приводит к стойкому повышению АД, уровень которого снижается до нормальных цифр при экзогенном введении мелатонина. У животных после пинеалэктомии также наблюдается повышенная чувствительность рецепторного аппарата сосудов к вазоконстрикторным агентам [10]. В большом числе исследований на животных в условиях повышенного тонуса артериальных сосудов *in vitro* и *in vivo* продемонстриро-

вано, что как физиологические, так и фармакологические дозировки мелатонина оказывают значимый сосудорасширяющий эффект. В многочисленных экспериментальных исследованиях на крысах с генетически обусловленной спонтанной АГ введение фармакологических и физиологических доз мелатонина снижало величину среднего АД (АД<sub>ср</sub>), систолического (САД) и диастолического АД (ДАД), частоту сердечных сокращений, в то время как у здоровых крыс введение мелатонина не оказывало значимого влияния на уровень АД [11, 12].

В исследовании с участием больных эссенциальной АГ интраназальное введение 2 мг мелатонина ежедневно в течение 7 сут. сопровождалось снижением ДАД, в среднем на 30 мм рт.ст. [13]. В то же время прием *per os* 1 мг мелатонина здоровыми добровольцами приводил к незначительному снижению САД и ДАД в пределах нормальных физиологических колебаний АД [14]. С учетом этого влияние мелатонина на сосудистый тонус неоднозначно и, вероятно, зависит от исходного состояния сосудов. В одном из исследований на модели эндотоксического бактериального шока у мышей в условиях искусственно созданной гипотонии введение мелатонина приводило к достоверному повышению резко сниженного АД, что объясняют возможным влиянием мелатонина на продукцию NO-синтазы Th-хелперами и макрофагами. Наблюдалось уменьшение частоты летальных исходов [15].

Механизмы, посредством которых мелатонин оказывает влияние на сосудистый тонус, включают в себя: связывание мелатонина с собственными рецепторами гладкомышечных клеток и эндотелия сосудов [16], воздействие на пептидергические (ВИП и субстанция Р) окончания периваскулярных нервов [17], воздействие на адренергические рецепторы и вторичные мессенджеры в цепи адренергической стимуляции мышечного сокращения [16], блокирование серотонинергической стимуляции гладкомышечного сокращения, ингибирование секреции серотонина структурами центральной нервной системы и тромбоцитами [18, 19], вазопрессина гипоталамусом и норадреналина надпочечниками [20]. Помимо вышеперечисленных эффектов, в эксперименте на крысах со спонтанной АГ выявили стимулирующее влияние мелатонина на продукцию NO-синтазы клетками эндотелия сосудов с последующим увеличением продукции оксида азота и вазодилатацией. У женщин в постменопаузальный период, получавших гормональную заместительную терапию, ежедневный прием мелатонина в дозе 1 мг сопровождался повышением продукции оксида азота, и приводил к снижению САД в среднем на 8 мм рт.ст., ДАД — на 4 мм рт.ст. [21]. Полученные результаты позволяют рекомендовать добавление мелатонина к гормональной заместительной терапии у этого контингента пациентов для

профилактики возникновения и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний.

Исследование, выполненное с участием 47 больных АГ, получавших пролонгированный нифедипин в суточной дозе 30 или 60 мг, показало, что на фоне терапии мелатонином у всех пациентов наблюдалось достоверное повышение среднесуточного САД на 6,5 мм рт.ст., ДАД — на 4,9 мм рт.ст. и увеличение среднесуточной частоты сердечных сокращений на 3,9 уд./мин [22]. Основываясь на экспериментальных исследованиях на крысах, в котором была продемонстрирована способность мелатонина блокировать поступление ионов  $\text{Ca}^{2+}$  в кардиомиоциты, представляется, что мелатонин мог конкурентно ингибировать  $\text{Ca}^{2+}$ -каналы клеточных мембран гладкомышечных клеток сосудов, ослабляя эффекты нифедипина [23].

Результаты некоторых экспериментальных исследований, в которых изучались эффекты мелатонина у крыс с генетически обусловленной спонтанной АГ, свидетельствуют о том, что антигипертензивные эффекты мелатонина обусловлены в т.ч. его антиокислительной активностью. У животных, принимавших мелатонин, по сравнению с крысами контрольной группы достоверно снижались содержание в почечной ткани супероксида и малонового диальдегида. При длительном, в течение 6 нед., введении мелатонина в дозе 10 мг на 100 мл питьевой воды крысам со спонтанной АГ продемонстрировано, что антигипертензивный эффект мелатонина обусловлен помимо вышеперечисленных эффектов также его способностью снижать на 40-60% инфильтрацию почечной ткани лимфоцитами, макрофагами и ангиотензин II-позитивными клетками [24].

Несмотря на многочисленность экспериментальных исследований механизмов антигипертензивного эффекта мелатонина при исходно повышенном АД, в литературе имеются единичные экспериментальные работы, посвященные изучению продукции самого мелатонина на моделях животных с генетически обусловленной спонтанной АГ. Эти исследования позволяют выяснить то, что является первопричиной: генетически обусловленное снижение продукции мелатонина, приводящее к формированию АГ, или относительная недостаточность его продукции, возникающая в процессе формирования самого заболевания [25]. О правомочности первого предположения свидетельствуют вышеприведенные экспериментальные данные о стойком повышении АД у животных после пиналэтомии, у которых введение мелатонина приводило к снижению АД. В пользу второго предположения свидетельствует исследование, в котором выявлено, что у молодых крыс (5 нед.) с генетически обусловленной спонтанной АГ в “догипертензивную” стадию уровень мелатонина в крови

в ночное время (12 ч ночи) был достоверно выше, чем у крыс с нормальным АД аналогичного возраста. У взрослых крыс (15 нед.) с сформированной АГ уровень в крови мелатонина в ночное время был достоверно ниже, чем у крыс с нормальным АД того же возраста. Дневные уровни мелатонина в крови крыс разного возраста со спонтанной АГ не отличались от таковых у крыс с нормальным АД. Авторы исследования считают, что механизм низкой продукции мелатонина в ночное время у крыс со спонтанной АГ обусловлен относительной недостаточностью ферментных систем, участвующих в трансформации триптофана в мелатонин. В связи с тем, что, по мнению авторов, мелатонин является одним из главных эндогенных центральных антигипертензивных факторов, повышенная потребность в нем в условиях сформированной АГ приводит к истощению ферментных систем его синтеза с последующим снижением его продукции в интервале времени, когда в физиологических условиях отмечается пик эпифизарной секреции мелатонина [26].

#### **Мелатонин и атеросклероз**

Представляет интерес гипотеза о том, что патология беременности с нарушением внутриутробного питания плода, может приводить к гипоплазии эпифиза с последующим снижением продукции мелатонина и, как следствием этого, ранним развитием атеросклероза с поражением коронарных артерий и артерий мозга [27]. Представляется, что данная гипотеза имеет право на существование только при сочетании данной патологии с другими факторами риска возникновения раннего атеросклероза. С учетом антиокислительных эффектов мелатонина, роль снижения его продукции в патогенетических механизмах атеросклеротического поражения артерий в настоящее время активно обсуждается [28]. Имеются результаты исследования продукции мелатонина у больных с гиперхолестеринемией [29]. Автор указывает на обратную корреляционную зависимость между уровнем в крови холестерина липопротеинов низкой плотности и уровнем продукции мелатонина эпифизом.

На современном этапе не вызывает сомнений, что нарушение продукции мелатонина может играть значимую роль в патогенетических механизмах возникновения коронарной патологии. Об этом свидетельствуют как эффекты самого мелатонина, так и клинические исследования, в которых продемонстрировано снижение его ночной продукции у больных ишемической болезнью сердца [30], а также достоверно более низкая ночная продукция мелатонина у больных со стенокардией покоя по сравнению с больными со стенокардией напряжения [31], отсутствие у больных коронарной патологией возрастной динамики секреции

мелатонина эпифизом, характерной для здоровых, выявленное в большинстве исследований отсутствие эффекта подавления продукции мелатонина при приеме  $\beta$ -адреноблокаторов у больных ишемической болезнью сердца [32].

В экспериментальных работах на животных продемонстрированы протективные эффекты мелатонина при моделировании ишемического поражения миокарда, мозга, почек, кишечника [28, 32, 33]. Авторы исследований связывают протективные свойства мелатонина с его антиокислительными эффектами, торможением миграции нейтрофилов в очаг поражения, ингибированием секреции активных факторов воспаления иммунокомпетентными клетками, торможением агрегации тромбоцитов, улучшением микроциркуляции в очаге ишемии. Кардиопротективные эффекты мелатонина при ишемическом поражении миокарда обусловлены не только его способностью оказывать влияние на размеры очага поражения, но и уменьшать частоту появления и тяжесть желудочковых аритмий и фибрилляций, а, следовательно, в целом снижать летальность [32]. В исследовании на крысах продемонстрировано, что физиологические дозы мелатонина обладают не меньшим кардиопротективным эффектом, чем фармакологические дозы мелатонина. Авторы считают, что применение мелатонина в низких дозах, близких к физиологическим, у лиц пожилого возраста, когда уровень и амплитуда продукции мелатонина снижены, позволило бы уменьшить частоту внезапной коронарной смерти [34].

#### Мелатонин и агрегация тромбоцитов

Изучению антиагрегационных свойств мелатонина посвящен целый ряд работ. В исследовании на тромбоцитах человека продемонстрировано ингибирующее влияние мелатонина на их агрегацию. Определено, что чувствительность тромбоцитарных рецепторов к мелатонину на тромбоцитах имеет циркадианную ритмику с минимумом в утренние часы и максимумом в вечерние и ночные. В ночное время пик чувствительности этих рецепторов предшествует секретор-

ному пику самого мелатонина. Показано, что количество мелатонина, необходимое для ингибирования агрегации тромбоцитов *in vitro* в утренние часы в 100 раз выше, чем количество мелатонина, требуемого для получения аналогичного эффекта в вечернее и ночное время [35]. Одним из механизмов, посредством которых мелатонин оказывает ингибирующее действие на агрегацию тромбоцитов, является подавление мелатонином выделения серотонина тромбоцитами, оказывающего местное вазоконстрикторное действие. Авторами исследования показано, что эффективность ингибирования мелатонином выделения серотонина тромбоцитами также минимальна в утренние часы. Совокупность выявленного снижения чувствительности тромбоцитарных рецепторов к мелатонину в утренние часы и минимального ингибирующего эффекта мелатонина в отношении выделения серотонина тромбоцитами в это же время сут. позволила авторам исследования предположить наличие взаимосвязи между выявленными феноменами и частым возникновением острых коронарогенных состояний у больных ишемической болезнью сердца в утренние часы [36].

#### Заключение

Таким образом, приведенные результаты исследований отчетливо демонстрируют изменения продукции мелатонина у больных с сердечно-сосудистой патологией. Однако нельзя однозначно ответить на вопрос, что первично: генетически обусловленные нарушения продукции мелатонина, приводящие к формированию патологии сердечно-сосудистой системы, или то, что в результате повышенной потребности в мелатонине в связи с наличием сердечно-сосудистой патологии истощаются резервные возможности ферментных систем, участвующих в его синтезе, с последующим снижением его ночной секреции эпифизом. Эти вопросы требуют дальнейшего изучения, а получение ответов на них возможно послужит одним из перспективных направлений в борьбе с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

#### Литература

1. Tosches MA. Melatonin Signaling Controls Circadian Swimming Behavior in Marine Zooplankton 2014; 159(1): 46-57.
2. Komarov FI, Rapoport SI, Malinovskaya NK, et al. Melatonin is normal and pathology. Moscow: 2006; 308. Russian (Комаров Ф. И., Рапопорт С. И., Малиновская Н. К. и др. Мелатонин в норме и патологии. М.: 2004; 308).
3. Breus TK, Rapoport SI. Magnetic storms: medicobiological and geophysical aspects. Sovetskiy sport 2011; 192. Russian (Бреус Т. К., Рапопорт С. И. Магнитные бури: медико-биологические и геофизические аспекты. Советский спорт 2011; 192).
4. Girotti L, Lago M, Ivanovsky O, et al. Low urinary 6-sulphatoxymelatonin levels in patients with coronary artery disease. J Pineal Res 2010; 29: 138-42.
5. Weydahl A, Sothmann RB, Cornelissen G, et al. Geomagnetic activity influences the melatonin secretion at latitude 70 degrees. N Biomed Pharmacother 2006; 55(1): 57-62.
6. Chazova IE, Ratova LG, Boytsov SA, et al. Diagnostics and treatment of arterial hypertension. Recommendations of the Russian medical society about an arterial hypertension and All-Russian science foundation of cardiologists. Sistemnyye gipertenzii 2010; 3: 5-26. Russian (Чазова И. Е., Ратова Л. Г., Бойцов С. А. и др. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов. Системные гипертензии 2010; 3: 5-26).
7. Dolan E, Stanton A, Thijs L, et al. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study. Hypertension 2006; 46(1): 156-61.
8. Komarov FI, Rapoport SI, Malinovskaya NK. Daily rhythms in clinic of internal diseases. Klinicheskaya meditsina 2005; 8: 8-12. Russian (Комаров Ф. И., Рапопорт С. И., Малиновская Н. К. Суточные ритмы в клинике внутренних болезней. Клиническая медицина 2005; 8: 8-12).
9. Kovalzon VM. Somnology bases: physiology and neurochemistry of the cycle "dream-wakefulness". M.: BINOM. Laboratoriya znaniy. 2011. Russian (Ковальзон В. М. Основы сомнологии: физиология и нейрохимия цикла "сон-бодрствование". М.: БИНОМ. Лаборатория знаний. 2011).

10. Wilson SJ, Nutt DJ, Alford C, et al. British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders. *J Psychopharmacol* 2010; 24(11): 1577-601.
11. Huang L, Zhang C, Hou Y, et al. Blood pressure reducing effects of piromelatine and melatonin in spontaneously hypertensive rats. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17(18): 2449-56.
12. Jonas M, Garfinkel D, Zisapel N, et al. Impaired nocturnal melatonin secretion in non-dipper hypertensive patients. *Blood Press* 2006; 12(1): 19-24.
13. Birau N, Peterssen U, Meyer C, et al. Hypotensive effect of melatonin in essential hypertension. *IRSC Med Sci* 2006; 9: 906.
14. Cagnacci A, Arangino S, Angiolucci M, et al. Potentially beneficial cardiovascular effects of melatonin administration in women. *J Pineal Res* 2007; 22: 16-9.
15. Cagnacci A, Arangino S, Angiolucci M, et al. Effect of exogenous melatonin on vascular reactivity and nitric oxide in postmenopausal women: role of hormone replacement therapy. *Clin Endocrinol* 2006; 54: 261-6.
16. Girouard H, Chulak C, Lejossec M, et al. Vasorelaxant effects of the chronic treatment with melatonin on mesenteric artery and aorta of spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens* 2006; 19(8): 1369-77.
17. Martynov AI, Vane AM, Ostroumova OD, et al. Application of a zopiklon for correction of the increased arterial pressure in a cycle a dream-wakefulness in elderly patients with essential arterial hypertension and an insomnia. *Kardiologiya* 2007; 8: 11-4. Russian (Мартынов А.И., Вейн А.М., Остроумова О.Д. и др. Применение зопиклона для коррекции повышенного артериального давления в цикле сон-бодрствование у пожилых больных с эссенциальной артериальной гипертензией и инсомнией. *Кардиология* 2007; 8: 11-4).
18. Grossman E, Laudon M, Yalcin R, et al. Melatonin reduces night blood pressure in patients with nocturnal hypertension. *Am J Med* 2006; 119(10): 898-902.
19. Cagnacci A, Cannoletta M, Renzi A, et al. Prolonged melatonin administration decreases nocturnal blood pressure in women. *Am J Hypertens* 2006; 12(18): 1614-8.
20. Rechcinski T, Trzos E, Wierzbowska-Drabik K, et al. Melatonin for nondippers with coronary artery disease: assessment of blood pressure profile and heart rate variability. *Hypertens Res* 2010; 33(1): 56-61.
21. Grossman E, Laudon M, Zisapel N. Effect of melatonin on nocturnal blood pressure: meta-analysis of randomized controlled trials. *Vasc Health Risk Manag* 2011; 7: 577-84.
22. Rapoport SI, Shatalova AM, Malinovsky NK. Production of melatonin in patients with an idiopathic hypertension. *Klinicheskaya meditsina* 2006; 6: 21-4. Russian (Рапопорт С.И., Шаталова А.М., Малиновская Н.К. Продукция мелатонина у больных гипертонической болезнью. *Клиническая медицина* 2006; 6: 21-4).
23. Zamotaev YuN. Use of melatonin for correction of sleep disorders in persons with arterial hypertension occupied with shift work on conveyor production. *Klinicheskaya meditsina* 2012; 3: 44-6. Russian (Замотаев Ю.Н. Применение мелатонина для коррекции нарушений сна у лиц с артериальной гипертензией, занятых сменной работой на конвейерном производстве. *Клиническая медицина* 2012; 3: 44-6).
24. Nava M, Quiroz Y, Vaziri N, et al. Melatonin reduces renal interstitial inflammation and improves hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 284: 447-54.
25. Zaslavskaya RM, Logvinenko SI, Shcherban EA. Melatonin in complex treatment of patients with stable angina and arterial hypertension. *Klinicheskaya meditsina* 2008; 9: 64-7. Russian (Заславская Р.М., Логвиненко С.И., Щербань Э.А. Мелатонин в комплексном лечении больных стабильной стенокардией и артериальной гипертензией. *Клиническая медицина* 2008; 9: 64-7).
26. Kawashima K, Nagakura A, Wurzburger RJ, et al. Melatonin in serum and the pineal of spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens A* 2006; 6: 1517-28.
27. Maurizi CP. Short note: The fetal origins hypothesis: linking pineal gland hypoplasia with coronary heart disease and stroke. *Med Hypotheses* 2008; 50: 357-8.
28. Cuzzocrea S, Reiter RJ. Pharmacological action of melatonin in shock, inflammation and ischemia reperfusion injury. *Eur J Pharmacol* 2010; 426: 1-10.
29. Sewerynek E. Melatonin and the cardiovascular system. *Neuroendocrinol. Lett* 2006; 23(1): 79-83.
30. Altun A, Yaprak M, Aktöz M, et al. Impaired nocturnal synthesis of melatonin in patients with cardiac syndrome X. *Neurosci Lett* 2006; 327: 143-5.
31. Girotti L, Lago M, Ianovsky O, et al. Low urinary 6-sulphatoxymelatonin levels in patients with coronary artery disease. *J Pineal Res* 2010; 29: 138-42.
32. Lee YM, Chen HR, Hsiao G, et al. Protective effects of melatonin on myocardial ischemia/reperfusion injury in vivo. *J Pineal Res* 2002; 33: 72-80.
33. Pei Z, Pang SF, Cheung RT. Pretreatment with melatonin reduces volume of cerebral infarction in a rat middle cerebral artery occlusion stroke model. *J Pineal Res* 2012; 32: 168-72.
34. Sahna E, Olmez E, Acet A. Effects of physiological and pharmacological concentrations of melatonin on ischemia-reperfusion arrhythmias in rats: can the incidence of sudden cardiac death be reduced. *J Pineal Res* 2006; 32: 194-8.
35. Del Zar MM, Martinuzzo M, Falcon C, et al. Inhibition of human platelet aggregation and thromboxane B2 production by melatonin. Evidence for a diurnal variation. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 70: 246-51.
36. Martin FJ, Aienza G, Aldegunde M, et al. Melatonin effect on serotonin uptake and release in rat platelets: diurnal variation in responsiveness. *Life Sci* 2006; 53: 1079-87.

## Отчет по итогам VI Научно-образовательной конференции кардиологов и терапевтов Кавказа

25-26 октября 2016 года в городе Грозный состоялась VI Научно-образовательная конференция кардиологов и терапевтов Кавказа. Мероприятие было организовано при содействии Министерства здравоохранения Российской Федерации, Представительства Президента РФ в Северо-Кавказском федеральном округе, Администрации Главы и Правительства Чеченской Республики, Министерства здравоохранения Чеченской Республики, Чеченского государственного университета, Российского кардиологического общества и Фонда содействия развитию кардиологии “Кардиопрогресс”.



На церемонии открытия министр здравоохранения Чеченской Республики Эльхан Сулейманов выступил с приветствием участников и отметил, что участие в профессиональных конференциях подобного масштаба является хорошей возможностью повысить уровень знаний для врачей первичного звена и организаторов здравоохранения. Министр выразил глубокую благодарность ведущим ученым, коллегам и всем гостям из других регионов за активное участие в работе конференции. На пленарном заседании выступили главные кардиолог и кардиохирург СКФО с годовым отчетом по организации кардиологической службы и оказания специализированной помощи пациентам с сердечно-сосудистой патологией.

В конференции приняли участие более 700 врачей и делегатов как из республик Северо-Кавказского федерального округа, так и из различных городов 5 Федеральных округов Российской Федерации.

Научная программа включала более 120 докладов и лекций ведущих экспертов из 26 городов Российской Федерации и стран СНГ. Конференция проводилась параллельно в четырех залах Чеченского государственного университета. Тематика конференции включала вопросы профилактики, распространенности, медикаментозного и хирургического лечения, реабилитации сердечно-сосудистых и других соматических заболеваний, коморбидности в клинической практике и вопросы организации здравоохранения. Проводился мастер класс по функциональной диагностике и эхокардиографии. Организация диспансеризации оказалась одной из актуальных и дискуссионных тем конференции. Были представлены основные аспекты новых европейских рекомендаций и результаты международных клинических исследований в области кардиологии.

Большой интерес вызвали лекции таких ведущих экспертов, как академика РАН, почетного президента Российского кардиологического общества, президента фонда “Кардиопрогресс” Рафаэля Оганова, профессора Кобалава Ж.Д., профессора Агеева Ф.Т., главного врача Астраханского федерального сердечно-сосудистого центра Дмитрия Тарасова, профессора Мамедова М.Н. и т.д. Впервые в научной программе конференции принимали участие эксперты с Урала, из Сибири, Саратова, Ростова на Дону, Санкт-Петербурга и Казахстана. Наряду с этим, около 60% докладов были представлены специалистами из различных регионов Северного Кавказа, включая Чеченскую Республику.

Отрадно, что 8 ведущих кардиологических институтов, центров и ВУЗов организовали собственные симпозиумы по различным направлениям кардиологии и терапии. Новизной научной программы этого года было проведение 4 симпозиумов по интервенционной кардиологии и кардиохирургии с участием специалистов из различных республик Северо-Кавказского федерального округа и федеральных центров. В научную программу были включены 2 симпозиума молодых ученых с участием 10 докладчиков. Все доклады сопровождались дискуссиями.

К конференции опубликован сборник научных трудов (300 тезисов из 60 городов России и стран СНГ), являющийся приложением октябрьского номера журнала “Кардиваскулярная терапия и профилактика”.

В рамках конференции также была организована выставка производителей лекарственных препаратов и медицинской техники. В нем принимали участие 9 компаний. Делегаты получили медицинскую литературу, информационные буклеты и диски с международными клиническими рекомендациями.

Департамент культуры города Грозный подготовил концертную программу с участием мастеров искусства Чеченской Республики. Необходимо подчеркнуть, что участие и регистрация делегатов, кофе-брейки и торжественный фуршет осуществлялись бесплатно.

По итогам работы конференции делегаты получили свидетельства об обучении в рамках реализации новой модели непрерывного медицинского образования с 12 кредитными часами.

Были вручены дипломы и подарки 5 врачам за вклад в развитие кардиологической службы. В первый день конференции Министр здравоохранения Чеченской Республики, пригласив 15 ведущих экспертов из Северного Кавказа, других регионов России и Казахстана в Минздрав, выразил слова благодарности от Главы Республики за оказание содействия в образовании врачей Чеченской Республики и соседних регионов. Была организована пресс-конференция с участием ведущих профессоров. Позже Глава Республики Чеченской Республики Рамзан Кадыров принял 5 выдающихся российских ученых и президента ассоциации терапевтов Казахстана. Ученые выразили готовность в помощи подготовки специалистов для здравоохранения Чеченской Республики.

Конференция широко освещалась в федеральных и региональных СМИ. В частности, ЧГТРК Грозный подготовила специальный новостной блок, несколько репортажей и интервью, освещающие работу конференции. Информация о конференции была опубликована в новостных блоках ТАСС, “Вести Кавказа”, “Рамблер новости”, Информаци-





онном агентстве “Грозный информ”, а также в профильных СМИ и на официальных сайтах Минздрава в Северо-Кавказском федеральном округе. Информационную поддержку в подготовке и проведении конференции оказали ведущие журналы России: “Кардиология”, “Кардиоваскулярная терапия и профилактика”, “Российский кардиологический журнал”, “Рациональная фармакотерапия в кардиологии” и “Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний”.

Следующая VII Научно-образовательная конференция кардиологов и терапевтов Кавказа состоится в конце октября 2017 года в двух городах Дагестана — в Махачкале и Дербенте, с международным участием. Подробная информация, фото и видео материалы о мероприятии представлены на официальном сайте фонда “Кардиопрогресс” [www.cardioprogress.ru](http://www.cardioprogress.ru).



Министерство здравоохранения Российской Федерации  
Представительство Президента РФ в Приволжском федеральном округе России  
Правительство Ульяновской области  
ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России  
ФГБОУ УВО “Ульяновский государственный университет”  
Фонд содействия развитию кардиологии “Кардиопрогресс”

## II МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ КАРДИОЛОГОВ И ТЕРАПЕВТОВ

5-6 декабря 2016 г.

### ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

#### Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в II Межрегиональной конференции кардиологов и терапевтов, которая состоится в г. Ульяновске по адресу: ул. Льва Толстого, дом 42 (Ульяновский государственный университет).

#### Тематика конференции

- Совершенствование организации помощи терапевтическим и кардиологическим больным
  - Неотложная и скорая помощь при сердечно-сосудистых и других соматических заболеваниях
  - Новые медицинские технологии в диагностике, лечении, профилактике и реабилитации кардиологических больных
  - Интервенционная кардиология и хирургические методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний
  - Коморбидные заболевания (состояния) в практике врача терапевта: особенности диагностики, лечения, профилактики
  - Надвигающиеся эпидемии: ожирение, сахарный диабет и другие эндокринные заболевания
  - Хронические легочные заболевания в терапевтической практике
  - Заболевания почек
  - Желудочно-кишечные патологии
  - Психосоматические и неврологические расстройства в практике терапевта
  - Системные заболевания соединительной ткани
  - Семейная медицина
  - Сестринское дело в клинике внутренних болезней
- Научная программа Конференции включает лекции, пленарные заседания, научные симпозиумы, секционные заседания, стендовые доклады, конкурс молодых ученых, школы для практикующих врачей.

Полная научная программа будет размещена на [www.cardioproggress.ru](http://www.cardioproggress.ru) за 15 дней до начала Конференции.

Информация о Межрегиональной конференции кардиологов и терапевтов размещена на официальном сайте Форума [www.cardioproggress.ru](http://www.cardioproggress.ru), а также на сайтах партнеров: [www.rosradio.ru](http://www.rosradio.ru), [www.rpcardio.ru](http://www.rpcardio.ru), [www.bionika-media.ru](http://www.bionika-media.ru), [www.medvestnik.ru](http://www.medvestnik.ru), [www.pharmvestnik.ru](http://www.pharmvestnik.ru)

#### Тезисы

В рамках конференции планируется издание сборника тезисов. Материалы конференции будут опубликованы в журнале, рекомендованном ВАК РФ (Кардиоваскулярная терапия и профилактика).

Стоимость опубликования одних тезисов (одна работа) – 400 руб. (сумма не включает стоимость сборника тезисов). Все суммы включают НДС.

От оплаты за публикацию тезисов освобождаются председатели всех научных симпозиумов.

**ВНИМАНИЕ! Почтовые денежные переводы в качестве оплаты НЕ ПРИНИМАЮТСЯ!**

Реквизиты для перечисления средств для публикации тезисов: Фонд содействия развитию кардиологии “Кардиопрогресс”.

127106, Москва, Гостиничный проезд, дом 6, корпус 2, оф. 213

ИНН/КПП 7715491092/771501001

ОГРН 1127799005179

Банковские реквизиты: р/с № 40703810938120000359 в ОАО “Сбербанк России” г. Москва, БИК 044525225, к/с 30101810400000000225

**Пожалуйста, указывайте в квитанции назначение платежа.** Например, взнос за публикацию тезисов Иванова И.И. в материалах Межрегиональной конференции кардиологов и терапевтов.

**ВНИМАНИЕ! Тезисы должны быть получены Оргкомитетом до 18 ноября 2016 г. Убедительная просьба – заблаговременно подавайте ваши тезисы.**

**Тезисы, полученные позднее указанной даты, рассматриваться не будут.**

#### Правила оформления тезисов

1. **Объем тезисов** – 1 страница (A4), поля сверху, снизу, справа и слева – 3 см. Шрифт Times New Roman – 12 пт., через 1 интервал. Не допускается размещение в тексте таблиц и рисунков. Тезисы будут печататься без повторного набора и не будут подвергнуты редакторской правке.

2. В **заглавии** должны быть указаны: название (заглавными буквами), с новой строки – фамилия и инициалы авторов, с новой строки – учреждение, город, страна.

3. В **содержании** тезисов должны быть отражены: цель, материал и методы, результаты, заключение. В тексте тезисов не следует приводить таблицы, рисунки и ссылки на источники литературы. В названии тезисов не допускаются сокращения.

#### Последовательность действий для направления тезисов:

1) Сохранить файл с тезисами как **ИвановИИМосква1**

Имя файла, под которым будет сохранена работа, оформляется по следующему правилу: фамилия и инициалы первого автора, название населенного пункта, порядковый номер работы. Например, **ИвановИИМосква1** для одной (первой) работы и **ИвановИИМосква2** для второй работы. Имя файла задается русскими буквами без пробелов.

2) Создать файл с контактной информацией **КонтактИвановИИМосква1**, где необходимо указать: назва-

ние тезисов, авторы, учреждение, город, страна, Фамилия Имя Отчество одного из авторов для переписки, его адрес, телефон/факс, e-mail.

3) Тезисы направить в **электронном виде** в формате Word на [tesisi.cardio@gmail.com](mailto:tesisi.cardio@gmail.com). В **теме** письма указать **ТезисыИвановИИМосква1**. Письмо должно содержать:

- файл с тезисами (в одном файле должны содержаться одни тезисы);
- файл с информацией о контактном лице.

**Тезисы, оформленные с нарушением требований, а также присланные по факсу рассматриваться не будут.**

**Пример оформления тезисов:**

**ИНФАРКТ МИОКАРДА ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ ЭНДОКАРДИТЕ** (точку не ставить)

Иванов И. И., Сидоров С. С.

Областная клиническая больница, Рязань (точку не ставить)

Наиболее интересные научные работы и тезисы будут отобраны для представления в виде устных и стендовых докладов.

#### **Выставка**

**Для производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования будут организованы:**

- Сателлитные симпозиумы;
- Выставка лекарственных препаратов, современного медицинского оборудования, специализированных изданий, изделий медицинского назначения.

**E-mail для заявки на участие в научной программе:** [programma.cardio@gmail.com](mailto:programma.cardio@gmail.com)

**E-mail для заявки на участие в выставке:** [vistavka.cardio@gmail.com](mailto:vistavka.cardio@gmail.com)

**Финансово-административные вопросы по проведению II Межрегиональной конференции кардиологов и терапевтов осуществляет Фонд содействия развитию кардиологии “Кардиопрогресс”.**

127106, Москва, Гостиничный проезд, дом 6, корпус 2, оф. 213

ИНН/КПП 7715491092/771501001

ОГРН 1127799005179

Банковские реквизиты 40703810938120000359 ОАО “Сбербанк России” г. Москва, БИК 044525225 к/с 30101810400000000225

Ответственный — вице-президент Фонда Мамедов Мехман Ниязи оглы, действующий на основании доверенности от 08.04.2015 г.

E-mail: [mmamedov@mail.ru](mailto:mmamedov@mail.ru)

Телефон: 8 (926) 228-33-09

#### **Регистрация**

Регистрационные взносы для участия делегатов в работе Межрегиональной конференции кардиологов и терапевтов не требуются. При этом все зарегистрированные делегаты получают портфель участника, включая именной бейдж, сертификат и научные материалы конференции без оплаты.

Для предварительной регистрации необходимо выслать на адрес оргкомитета заполненную регистрационную форму по электронной почте: [registraciya.cardio@gmail.com](mailto:registraciya.cardio@gmail.com)

#### **Свидетельство с кредитными часами**

Всем зарегистрированным участникам конференции будут выданы свидетельства с 10 кредитными часами непрерывного медицинского образования (приказ Минздрава России от 11 ноября 2013 года № 837).

#### **Проживание**

Проживание иногородних участников планируется в ближайших к месту проведения конференции гостиницах (Гостиницы “Волга” и “Октябрьская”).

#### **Адрес Оргкомитета:**

101990, г. Москва, Петроверигский пер., дом 10, каб. 261

**Мамедов Мехман Ниязиевич**

Тел.: 8 (926) 228-33-09, 8 (499) 553-69-03

E-mail: [mmamedov@mail.ru](mailto:mmamedov@mail.ru)

## **РЕГИСТРАЦИОННАЯ ФОРМА**

### **II межрегиональная конференция кардиологов и терапевтов**

Ульяновск, 5-6 декабря 2016 г.

**Пожалуйста, заполняйте форму печатными буквами**

Фамилия \_\_\_\_\_ Имя \_\_\_\_\_

Отчество \_\_\_\_\_ Должность \_\_\_\_\_

Ученая степень \_\_\_\_\_ Ученое звание \_\_\_\_\_

Место работы \_\_\_\_\_

Служебный адрес с индексом \_\_\_\_\_

Домашний адрес с индексом \_\_\_\_\_

Телефон: \_\_\_\_\_ служебный с кодом города \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ домашний с кодом города \_\_\_\_\_

E-mail: \_\_\_\_\_

Просьба поставить отметки в соответствующих квадратах:

Нуждается ли Вы в гостинице: ☐ да ☐ нет

Тип номера: ☐ одноместный ☐ одно место в двухместном номере

Дата приезда \_\_\_\_\_ Дата отъезда \_\_\_\_\_

Регистрационную форму необходимо выслать в Оргкомитет **до 25 ноября 2016 г. на электронный адрес:** [registraciya.cardio@gmail.com](mailto:registraciya.cardio@gmail.com)

Уважаемые читатели!

Представляем Вам новый сайт журнала, созданный для работы с новой редакторской платформой.



Сайт Издательства с панелью перехода на новый сайт:  
<http://roscardio.ru/ru/cardiovascular-therapy-and-prevention.html>



Новый сайт журнала, созданный  
на базе специализированной редакторской платформы:  
<http://cardiovascular.elpub.ru/jour/index>

<http://roscardio.ru/ru/subscription.html>

#### Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2017

##### Электронная версия

(зарегистрированному пользователю открывается доступ к номерам 2017г, формат PDF)

##### 6 номеров

(годовая подписка)

600-00 руб

#### ЭЛЕКТРОННАЯ ПОДПИСКА ЭТО:

- Доступ к последнему номеру журнала до его выхода из печати
- Постатейный доступ к содержанию
- Скачивание в формате PDF, распечатка и копирование
- Возможность формировать ссылки для цитирования



## ЧТО ИХ ОБЪЕДИНЯЕТ?



## УВЕРЕННОСТЬ В ВЫБОРЕ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ



Н  
О  
Р  
В  
А  
С  
К

НАДЕЖНЫЙ

ОРИГИНАЛЬНЫЙ АМЛОДИПИН

РАЗУМНАЯ ЦЕНА

ВЫСОКОЭФФЕКТИВЕН В ЛЕЧЕНИИ

АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ<sup>1, 2</sup> И

СТЕНОКАРДИИ<sup>3</sup>

КАЧЕСТВО «ПФАЗЕР»

PP-NOR-RUS-0013 20.10.2016.

**Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата НОРВАСК®.** Норваск® (амлодипин) — производное дигидропиридина, блокатор «медленных» кальциевых каналов (БМКК), оказывает гипотензивное и антиангинальное действие. Блокирует «медленные» кальциевые каналы, снижает трансмембранный переход ионов кальция в клетку (в большей степени в гладкомышечные клетки сосудов, чем в кардиомиоциты). **Показания к применению:** артериальная гипертензия. Стабильная стенокардия и вазоспастическая стенокардия (стенокардия Принцметала). Применяется как в монотерапии, так и в сочетании с другими антиангинальными и гипотензивными средствами. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к амлодипину и другим производным дигидропиридина, а также вспомогательным веществам, входящим в состав препарата. Тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт.ст.). Обструкция выносящего тракта левого желудочка (включая тяжелый аортальный стеноз). Шок (включая кардиогенный). Гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после инфаркта миокарда. Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). С осторожностью применять у пациентов с печеночной недостаточностью, ХСН неишемической этиологии III–IV функционального класса по классификации NYHA, нестабильной стенокардией, аортальным стенозом, митральным стенозом, гипертрофической обструктивной кардиомиопатией, острым инфарктом миокарда (и в течение 1 мес после), синдромом слабости синусового узла (выраженная тахикардия, брадикардия), артериальной гипотензией, при одновременном применении с ингибиторами или индукторами изофермента CYP3A4. Безопасность применения препарата Норваск® во время беременности не установлена, поэтому применение во время беременности возможно только в случае, когда польза для матери превышает риск для плода и новорожденного. При необходимости применения препарата Норваск® в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания. **Способ применения и дозы:** внутрь, один раз в сутки. Начальная доза 5 мг, максимальная — 10 мг. Коррекции дозы для пожилым пациентам и пациентам с почечной недостаточностью и нарушенной функцией печени обычно не требуется. **Побочное действие:** при приеме препарата Норваск® наиболее часто встречаются следующие нежелательные явления: периферические отеки (лодыжки и стоп), сердцебиение, «приливы» крови к коже лица; головокружение, головная боль, повышенная утомляемость, сонливость, тошнота, боли в животе. **Срок годности:** 4 года. **Условия отпуска:** отпускают по рецепту. **Форма выпуска:** Таблетки по 5 и 10 мг. По 10 или 14 таблеток в блистере из ПВХ/алюминиевой фольги. 3, 4 или 9 блистеров по 10 таблеток или 1 блистер по 14 таблеток с инструкцией по применению в картонной пачке, на лицевой стороне которой с целью контроля первого вскрытия наносится перфорированная строчка.

**Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению. Регистрационный номер: П N015567/01-160915.**

**Список литературы:** 1. Neaton J.D., Grimm R.H., Prineas R.J. et al. Treatment of Mild Hypertension Study: final results - JAMA, 1993; 270:713-724. 2. Levine C et al. Effect of Amlodipine on Systolic Blood Pressure. Clin Ther. 2003; 25:35-57.

3. Deanfield J.E. et al. Amlodipine reduces transient myocardial ischemia in patients with coronary artery disease: double-blind Circadian Anti-Ischemia Program in Europe (CAPE Trial). J Am Coll Cardiol. 1994 Nov 15; 24(6):1460-7.

**ООО «Пфайзер»:** 123112, Москва, Пресненская наб., 10. БЦ «Башня на набережной» (блок С). Тел.: +7 (495) 287 50 00, факс: +7 (495) 287 53 00. [www.pfizerprofi.ru](http://www.pfizerprofi.ru)

