

# РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

## В НОМЕРЕ:

Значение и корректность термина  
“анаэробный порог”

Ген альфа2а-адренорецептора и эссенциальная АГ

Устойчивость мембраны эритроцитов к тканевой  
ишемии у больных ГБ и ИБС и ее связь  
с факторами эндогенной природы

Роль индуцируемого гипоксией фактора-1  
(HIF-1) в реализации цитопротективного  
эффекта ишемического и фармакологического  
посткондиционирования

Эндотелины и сердечно-сосудистая патология

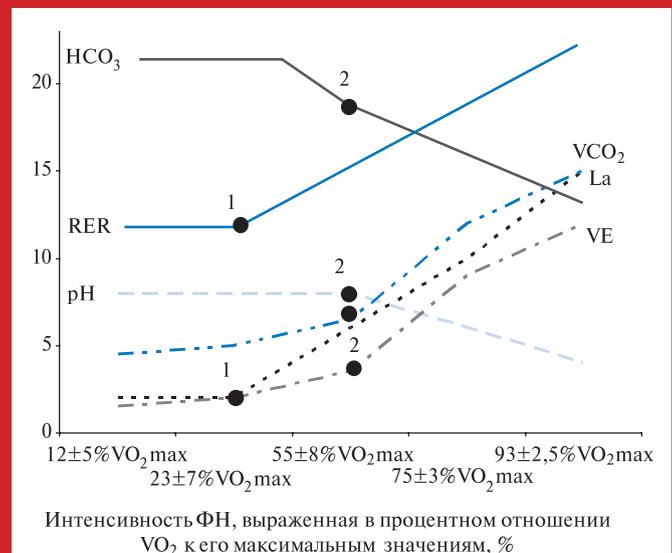
Рецепторы, активируемые пролифераторами  
пероксисом, и их коактиватор PGC-1 $\alpha$   
в физиологии и патологии миокарда

Современные представления о перипартальной  
кардиомиопатии — определение, эпидемиология,  
патогенез

Сезонные и помесячные изменения смертности  
в регионах РФ с различными климато-  
географическими характеристиками

## В ФОКУСЕ:

Трансляционная медицина



**Рис. 4.** Изменения показателей газообмена при метаболическом ацидозе.

**Примечание:** Ось x — интенсивность физической нагрузки, выраженная в процентном отношении  $VO_2$  к его максимальным значениям. Точка 1 — переломы кривых RER,  $VCO_2$ , VE, что соответствует включению анаэробного метаболизма — это ЛАКТАТНЫЙ порог. Точка 2 — переломы кривых  $VCO_2$  и VE, что соответствует началу развития метаболического ацидоза — pH-порог.

Выявлено, что снижение pH сопровождается также резким приростом минутной вентиляции, RER,  $VCO_2$ . При продолжении физической нагрузки уровень лактата возрастает, а pH падает, то есть метаболические изменения нарастают и для компенсации этого процесса возникает более резкое увеличение минутной вентиляции, вследствие чего возникает гипервентиляция даже для  $CO_2$  и вентиляторный эквивалент  $CO_2$  увеличивается. Достигается точка респираторной компенсации. См. на стр. 23.



- › Снижение риска смерти на 37%
- › Защита органов-мишеней от повреждения
- › Снижение выраженности симптомов и клинических признаков СН
- › Высокий уровень безопасности и переносимости

# РЕАСАНЗ – ПРИНЦИПИАЛЬНО НОВЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ДЕКОМПЕНСАЦИИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

**КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ПРЕПАРАТА РЕАСАНЗ / REASANZ™.** Лекарственная форма. Серелаксин, концентрат для приготовления раствора для инфузий 3,5 мг / 3,5 мл. Показания к применению. Острая сердечная недостаточность у пациентов с нормальным или повышенным артериальным давлением одновременно со стандартной терапией острой сердечной недостаточности, в том числе «петлевыми» диуретиками. Противопоказания. Шок различной этиологии; повышенная чувствительность к серелаксину или любым другим компонентам, входящим в состав препарата; обструкция выносящего тракта левого желудочка (в том числе аортальный стеноз тяжелой степени, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия). Препарат Реасанз не рекомендуется для применения у детей в возрасте до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности. Способ применения и дозы. Рекомендуемую дозу препарата Реасанз следует рассчитывать, исходя из массы тела пациента, и разводить в 250 мл 5%-го стерильного раствора декстрозы (глюкозы) для проведения двух последовательных внутривенных инфузий по 24 часа каждая при постоянной скорости введения 10 мл/ч. Если уровень САД снижается более чем на 40 мм рт. ст. относительно исходного значения, но при этом остается на уровне выше 100 мм рт. ст., скорость в/в инфузии препарата Реасанз необходимо уменьшить на 50 %. Если САД снижается у пациента до уровня ниже 100 мм рт. ст., следует прекратить инфузию препарата Реасанз. С осторожностью. В связи с риском выраженного снижения АД во время введения препарата Реасанз следует регулярно контролировать АД. Применение препарата у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ < 30 мл/мин / 1,73 м<sup>2</sup>) не изучалось. Применение при беременности и в период грудного вскармливания. Применение препарата Реасанз при беременности и в период грудного вскармливания не рекомендуется, за исключением случаев, когда предполагаемая польза применения для матери превышает потенциальный риск для плода. Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий. Специальных исследований, посвященных взаимодействию серелаксина с другими лекарственными препаратами, не проводилось. Побочное действие. Часто (1–10 %): выраженное снижение АД. Форма выпуска. Концентрат для приготовления раствора для инфузий 3,5 мг / 3,5 мл. По 3,5 мл во флакон из бесцветного стекла класса I, закупоренный серой резиновой пробкой, обкатанной алюминиевым колпачком с отщелкивающейся крышкой из полипропилена. По одному флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачку. Примечание для врача. Прежде чем назначить препарат, пожалуйста, прочитайте полную инструкцию по медицинскому применению. «Новartis Фарма АГ», Швейцария.

Teerlink et al. Serelaxin, recombinant human relaxin-2, for treatment of acute heart failure (RELAX-AHF): a randomised, placebo-controlled trial // Lancet 2013; 381: 29–39;  
Косицына И.В., Терещенко С.Н., Ускач Т.М. и соавт. Новые возможности в лечении острой декомпенсированной сердечной недостаточности // Кардиологический вестник, 2014; 2 (9): 68–74.  
СН – сердечная недостаточность.



РОССИЙСКОЕ  
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ  
ОБЩЕСТВО

## Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

Зарегистрирован Комитетом РФ по печати  
06.04.1998 г. Регистрационный № 017388

Периодичность: 12 раз в год  
Установочный тираж — 7 000 экз.

Журнал включен в Перечень ведущих научных  
журналов и изданий ВАК

Российский индекс научного цитирования:  
импакт-фактор (РИНЦ 2013) 0,849

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

Архив номеров: [www.roscardio.ru](http://www.roscardio.ru), [www.cardio.medi.ru](http://www.cardio.medi.ru)

Правила публикации авторских материалов:  
[www.roscardio.ru](http://www.roscardio.ru), [www.cardio.medi.ru](http://www.cardio.medi.ru)

Информация о подписке: [www.roscardio.ru](http://www.roscardio.ru),  
[www.cardio.medi.ru/6603.htm](http://www.cardio.medi.ru/6603.htm)

Каталог "Роспечать":

79210 — для индивидуальных подписчиков,  
81196 — для предприятий и организаций  
Объединенный каталог "Пресса России":  
42432 — для индивидуальных подписчиков,  
42433 — для предприятий и организаций  
Зарубежная подписка:

To enter subscription it is necessary to address  
to one of the partners of JSC "МК-Periodica"  
in your country or to JSC "МК-Periodica"  
directly: [www.periodicals.ru](http://www.periodicals.ru)

Перепечатка статей возможна только  
с письменного разрешения издательства

Ответственность за достоверность рекламных  
публикаций несет рекламодатель

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)

Ответственный переводчик Таратухин Е. О.

Дизайн, верстка Андреева В. Ю.

Отпечатано: ИПК ИТАР-ТАСС  
129085, г. Москва, Звездный бульвар, 17

© Российский кардиологический журнал

# РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 11 (115) 2014

издается с 1996 г.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алекян Б. Г. (Москва)

Атьков О. Ю. (Москва)

Беленков Ю. Н. (Москва)

Бойцов С. А. (Москва)

Васюк Ю. А. (Москва)

Воевода М. И. (Новосибирск)

Галявич А. С. (Казань)

Карпов Р. С. (Томск)

Карпов Ю. А. (Москва)

Козилова Н. А. (Пермь)

Конради А. О. (Санкт-Петербург)

Крюков Н. Н. (Самара)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР  
НОМЕРА

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

ШЕФ-РЕДАКТОР

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Абдуллаев А. А. (Махачкала)

Арутюнов Г. П. (Москва)

Габинский Я. Л. (Екатеринбург)

Гафаров В. В. (Новосибирск)

Говорин А. В. (Чита)

Дземешкевич С. Л. (Москва)

Довгалецкий П. Я. (Саратов)

Дуляков Д. В. (Самара)

Искендеров Б. Г. (Пенза)

Караськов А. М. (Новосибирск)

Колтаков Е. В. (Москва)

Концевая А. В. (Москва)

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Карлен Адамян (Армения)

Стефан Анкер (Германия)

Салим Беркинбаев (Казахстан)

Владимир Габинский (США)

Рихард Чешка (Чешская республика)

Роберто Феррари (Италия)

Жан Шарль Фрушар (Франция)

Владимир Коваленко (Украина)

Равшанбек Курбанов (Узбекистан)

Адрес Редакции:

115478, Москва, а/я 509

e-mail: [cardiojournal@yandex.ru](mailto:cardiojournal@yandex.ru)

Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург)

Лопатин Ю. М. (Волгоград)

Мареев В. Ю. (Москва)

Недошивин А. О. (Санкт-Петербург)

Оганов Р. Г. (Москва)

Ревизишвили А. Ш. (Москва)

Скибицкий В. В. (Краснодар)

Таратухин Е. О. (Москва)

Чазова И. Е. (Москва)

Чумакова Г. А. (Барнаул)

Шальнова С. А. (Москва)

Якушин С. С. (Рязань)

Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург)

Некрасова Л. И.

Таратухин Е. О.

Родионова Ю. В.

Рыжова Е. В.

Лебедев Д. С. (Санкт-Петербург)

Либис Р. А. (Оренбург)

Недогода С. В. (Волгоград)

Недбайкин А. М. (Брянск)

Палеев Ф. Н. (Москва)

Покровский С. Н. (Москва)

Перицкий И. В. (Воронеж)

Протасов К. В. (Иркутск)

Тюрина Т. В. (Ленинградская область)

Хлудеева Е. А. (Владивосток)

Шульман В. А. (Красноярск)

Щекотов В. В. (Пермь)

Стивен Ленц (США)

Жильбер Массад (Франция)

Маркку Ниёминен (Финляндия)

Питер Нильсон (Швеция)

Джанфранко Парати (Италия)

Михаил Поповичи (Молдова)

Адам Торбицки (Польша)

Ярле Вааге (Норвегия)

Маргус Вишгимаа (Эстония)

Издательство:

ООО "Силицея-Полиграф"

e-mail: [cardio.nauka@yandex.ru](mailto:cardio.nauka@yandex.ru)



РОССИЙСКОЕ  
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ  
ОБЩЕСТВО

**Scientific peer-reviewed medical journal**

Mass media registration certificate № 017388  
dated 06.04.1998

**Periodicity** — 12 issues per year  
**Circulation** — 7000 copies

The Journal is in the List of the leading scientific journals and publications of the Supreme Examination Board (VAK)

**Russian Citation Index (SCIENCE INDEX):**  
**Impact-factor (RCI-2013) 0,849**

**Complete versions** of all issues are published:  
[www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)

**Archive:** [www.roscardio.ru](http://www.roscardio.ru), [www.cardio.medi.ru](http://www.cardio.medi.ru)

**Instructions for authors:** [www.roscardio.ru](http://www.roscardio.ru),  
[www.cardio.medi.ru](http://www.cardio.medi.ru)

**Subscription:** [www.roscardio.ru/en/subscription.ru](http://www.roscardio.ru/en/subscription.ru)  
*Catalog ROSPECHAT:*  
79210 — Personal, 81196 — Corporate  
*Catalog PRESSA ROSSII:*  
42432 — Personal, 42433 — Corporate  
*Catalog MK-Periodica:*

To enter subscription it is necessary to address to one of the partners of JSC “MK-Periodica” in your country or to JSC “MK-Periodica” directly: [www.periodicals.ru](http://www.periodicals.ru)

**For information on how to request permissions to reproduce articles/information from this journal, please contact with publisher**

**The mention of trade names, commercial products or organizations, and the inclusion of advertisements in the journal do not imply endorsement by editors, editorial board or publisher**

**Advertising department** Leontieva Elena  
tel.: +7 (499) 323—53—88,  
e-mail: [leontyeva.silicea@yandex.ru](mailto:leontyeva.silicea@yandex.ru)

**Distribution department** Guseva Anna  
tel.: +7 (499) 324—22—34,  
e-mail: [guseva.silicea@yandex.ru](mailto:guseva.silicea@yandex.ru)

**Senior translator** Taratukhin E. O.

**Design, desktop publishing** Andreeva Vladislava

**Printed:** IPK ITAR-TASS  
129085, Moscow, Zvezdnyi bulvar, 17

© Russian Journal of Cardiology

# RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

№ 11 (115) 2014

founded in 1996

**EDITOR-IN-CHIEF**

**ASSOCIATE EDITORS**

*Alekjan B. G.* (Moscow)  
*Ar'kov O. Yu.* (Moscow)  
*Belenkov Yu. N.* (Moscow)  
*Boytsov S. A.* (Moscow)  
*Vasyuk Yu. A.* (Moscow)  
*Vojevoda M. I.* (Novosibirsk)  
*Galjavich A. S.* (Kazan')  
*Karpov R. S.* (Tomsk)  
*Karpov Yu. A.* (Moscow)  
*Koziova N. A.* (Perm)  
*Konradi A. O.* (St-Petersburg)  
*Kryukov N. N.* (Samara)

**EXECUTIVE EDITOR OF THE ISSUE**

**SENIOR EDITOR**

**EXECUTIVE SECRETARY**

**MANAGING EDITORS**

**ADVISORY BOARD**

*Abdullajev A. A.* (Makhachkala)  
*Arutyunov G. P.* (Moscow)  
*Gabinskiy Ja. L.* (Ekaterinburg)  
*Gafarov V. V.* (Novosibirsk)  
*Govorin A. V.* (Chita)  
*Dzemeshevich S. L.* (Moscow)  
*Dovgalevskiy P. Ja.* (Moscow)  
*Dupljakov D. V.* (Samara)  
*Iskenderov B. G.* (Moscow)  
*Karaskov A. M.* (Novosibirsk)  
*Kolpakov E. V.* (Moscow)  
*Kontsevaya A. V.* (Moscow)

**INTERNATIONAL ADVISORY BOARD**

*Karlen Adamjan* (Armenia)  
*Stefan Anker* (Germany)  
*Salim Berkinbajev* (Kazakhstan)  
*Vladimir Gabinskiy* (USA)  
*Richard Ceska* (Czech Republic)  
*Roberto Ferrari* (Italy)  
*Jean Charles Fruchart* (France)  
*Vladimir Kovalenko* (Ukraine)  
*Ravshanbek Kurbanov* (Uzbekistan)

**Editorial office:**  
115478, Moscow, a/ja 509  
e-mail: [cardiojournal@yandex.ru](mailto:cardiojournal@yandex.ru)

*Shlyakhto E. V.* (St-Petersburg)

*Lopatin Yu. M.* (Volgograd)  
*Mareev V. Yu.* (Moscow)  
*Nedoshivin A. O.* (St-Petersburg)  
*Oganov R. G.* (Moscow)  
*Revishvili A. Sh.* (Moscow)  
*Skibitsky V. V.* (Krasnodar)  
*Taratukhin E. O.* (Moscow)  
*Chazova I. E.* (Moscow)  
*Chumakova G. A.* (Barnaul)  
*Shalnova S. A.* (Moscow)  
*Jakushin S. S.* (Rjazan)

*Shlyakhto E. V.* (St-Petersburg)

*Nekrasova L. I.*

*Taratukhin E. O.*

*Rodionova Yu. V.*  
*Ryzhova E. V.*

*Lebedev D. S.* (St-Petersburg)  
*Libis R. A.* (Orenburg)  
*Nedogoda S. V.* (Volgograd)  
*Nedbaikin A. M.* (Brjansk)  
*Paleev F. N.* (Moscow)  
*Pokrovskiy S. N.* (Moscow)  
*Pershukov I. V.* (Voronezh)  
*Protasov K. V.* (Irkutsk)  
*Tyurina T. V.* (Leningradskaya oblast)  
*Khludeeva E. A.* (Vladivostok)  
*Shulman V. A.* (Krasnoyarsk)  
*Schekotov V. V.* (Perm)

*Steven Lentz* (USA)  
*Gilbert Massard* (France)  
*Markku Nieminen* (Finland)  
*Peter Nilsson* (Sweden)  
*Gianfranco Parati* (Italy)  
*Mihail Popovici* (Moldova)  
*Adam Torbicki* (Poland)  
*Jarle Vaage* (Norway)  
*Margus Viigimaa* (Estonia)

**Publisher:**  
Silicea-Poligraf  
e-mail: [cardio.nauka@yandex.ru](mailto:cardio.nauka@yandex.ru)

## СОДЕРЖАНИЕ

## CONTENTS

Обращение к читателям	5	Address to the readers
<b>НОВОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ</b>		<b>CLINICAL MEDICINE NEWS</b>
Обзор зарубежных новостей клинической медицины	6	Clinical medicine updates: a review of international news
<b>ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ</b>		<b>ORIGINAL ARTICLES</b>
<i>Баирова Т. А., Долгих В. В., Колесникова Л. И., Косовцева А. С., Шолохов Л. Ф.</i> Ген альфа2а-адренорецептора и эссенциальная артериальная гипертензия	7	<i>Bairova T. A., Dolgikh V. V., Kolesnikova L. I., Kosovtseva A. S., Sholokhov L. F.</i> The gene of alpha2a-adrenoreceptor and essential arterial hypertension
<i>Сергеева А. С., Пивоваров Ю. И., Курильская Т. Е., Кузнецова Э. Э.</i> Устойчивость мембраны эритроцитов к тканевой ишемии у больных гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца и ее связь с факторами эндогенной природы	13	<i>Sergeeva A. S., Pivovarov Yu. I., Kurilskaya T. E., Kuznetsova E. E.</i> The erythrocyte membrane endurance against tissue ischemia in patients with hypertensive disease and ischemic heart disease and its relationship with endogenous factors
<i>Леявина Т. А., Ситникова М. Ю., Березина А. В., Шляхто Е. В.</i> Значение и корректность термина “анаэробный порог”. Пороговые изменения компенсаторно-приспособительных реакций организма при возрастающей физической нагрузке	19	<i>Lelyavina T. A., Sitnikova M. Yu., Berezina A. V., Shlyakhto E. V.</i> Importance and correctness of the term “anaerobic threshold”. Threshold changes of compensatory and adaptive body reactions in increasing physical exertion
<i>Концевая А. В., Лукьянов М. М., Худяков М. Б., Кляшторный В. Г., Баланова Ю. А., Калинина А. М., Бойцов С. А.</i> Сезонные и ежемесячные изменения смертности в регионах Российской Федерации с различными климато-географическими характеристиками	25	<i>Kontsevaya A. V., Lukyanov M. M., Khudyakov M. B., Klyashtorny V. G., Balanova Yu. A., Kalinina A. M., Boytsov S. A.</i> Seasonal and monthly changes of mortality in Russian Federation regions with different climate and geographic variables
<i>Дубинина Е. А., Коростовцева Л. С., Ротарь О. П., Могучая Е. В., Бояринова М. А., Колесова Е. П., Алиева А. С., Кравченко С. О., Паскарь Н. А., Свиряев Ю. В., Алёхин А. Н., Конради А. О.</i> Взаимосвязь нарушений дыхания во сне, эмоциональных жалоб и антропометрических показателей (результаты скринингового опроса жителей Санкт-Петербурга)	31	<i>Dubinina E. A., Korostovtseva L. S., Rotar O. P., Moguchaya E. V., Boyarinova M. A., Kolesova E. P., Alieva A. S., Kravchenko S. O., Paskar N. A., Sviryaev Yu. V., Alyokhin A. N., Konradi A. O.</i> Relationship of sleep-disordered breathing, emotional complaints and antropometric measurements (the results of screening survey among Saint-Petersburg citizens)
<i>Олесин А. И., Литвиненко В. А., Аль-Барбари А. В., Тихонова Т. Л.</i> Желудочковая экстрасистолия с высоким риском развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST: оценка эффективности использования реваскуляризации миокарда	38	<i>Olesin A. I., Litvinenko V. A., Al-Barbari A. B., Tikhonova T. L.</i> Ventricular extrasystoly with high risk of life-threatening arrhythmias development in acute coronary syndrome without ST elevation: evaluation of revascularization effectiveness
<i>Богдан А. П., Белаш С. А., Барбухатти К. О.</i> Выживаемость и ангиографические результаты после эндартерэктомии из передней межжелудочковой артерии	44	<i>Bogdan A. P., Belash S. A., Barbukhatti K. O.</i> Survival and angiographic results after endarterectomy from the left anterior descending artery

Полупанов А. Г., Ломтева Ю. Н., Романова Т. А., Джумагулова А. С.

Взаимосвязь липопротеин-ассоциированной фосфолипазы а2 с коронарным и каротидным атеросклерозом в киргизской этнической группе

51 Polupanov A. G., Lomteva Yu. N., Romanova T. A., Dzhumagulova A. S.

Relationship of lipoproteine-associated phospholipase a2 with coronary and carotid atherosclerosis in Kirgiz ethnic group

Филиппов Е. В.

Эндотелиальная дисфункция у населения Рязанской области — распространенность и факторы риска (по данным исследования МЕРИДИАН-РО)

57 Filippov E. V.

Endothelial dysfunction in Ryazan region inhabitants — prevalence and risk factors (by the data from MERIDIAN-RO)

Гарганеева А. А., Округин С. А., Борель К. Н., Паршин Е. А.

Влияние демографической ситуации на эпидемиологию острой коронарной патологии в городской популяции Западно-Сибирского региона

62 Garganeeva A. A., Okrugin S. A., Borel K. N., Parshin E. A.

The demographic situation influence on epidemiology of acute coronary pathology in urban population of the West-Siberian region

#### КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

#### CLINIC AND PHARMACOTHERAPY

Крючкова О. Н., Костюкова Е. А., Лебедь Е. И., Ицкова Е. А., Захарова М. А., Турна Э. Ю.

Эффективность комбинации периндоприла и амлодипина у больных артериальной гипертензией на фоне хронической обструктивной болезни легких

67 Kryuchkova O. N., Kostyukova E. A., Lebed E. I., Itskova E. A., Zakharova M. A., Turna E. Yu.

Effectiveness of perindopril and amlodipine combination in hypertensives with COPD

#### ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

#### LITERATURE REVIEWS

Щербак Н. С., Галагудза М. М., Шляхто Е. В.

Роль индуцируемого гипоксией фактора-1 (HIF-1) в реализации цитопротективного эффекта ишемического и фармакологического посткондиционирования

70 Shcherbak N. S., Galagudza M. M., Shlyakhto E. V.

The role of hypoxia-induced factor-1 (HIF-1) in cytoprotection effect in ischemic and pharmacologic postconditioning

Ватутин Н. Т., Тарадин Г. Г., Корниенко С. М., Тараторина А. А., Кетинг Е. В.

Современные представления о перипартальной кардиомиопатии — определение, эпидемиология, патогенез (Часть I)

76 Vatutin N. T., Taradin G. G., Kornienko S. M., Taratorina A. A., Keting E. V.

Contemporary views on peripartum cardiomyopathy — definition, epidemiology, pathogenesis (Part I)

Алиева А. М., Чиркова Н. Н., Пинчук Т. В., Андреева О. Н., Пивоваров В. Ю.

Эндотелины и сердечно-сосудистая патология

83 Alieva A. M., Chirkova N. N., Pinchuk T. V., Andreeva O. N., Pivovarov V. Yu.

Endothelins and cardiovascular pathology

#### ЛЕКЦИЯ

#### LECTURE

Расин М. С.

Рецепторы, активируемые пролифераторами пероксисом, и их коактиватор PGC-1 $\alpha$  в физиологии и патологии миокарда

88 Rasin M. S.

Peroxisome proliferator-activated receptors and their coactivator PGC-1 $\alpha$  in physiology and pathology of myocardium

#### ИНТЕРВЬЮ

#### INTERVIEW

Интервью Президента Российского кардиологического общества, академика РАН, профессора, д.м.н., директора Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова Е. В. Шляхто

93 Interview of the President of the Russian society of cardiology, Academician of the Russian Academy of Science, Professor, Director of Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre named after V. A. Almazov, Evgeny V. Shlyakhto

**Глубокоуважаемые коллеги!**

В последние 10 лет в международном медицинском экспертном сообществе все более часто обсуждается концепция трансляционной медицины. Трансляционная медицина – новое научное направление, призванное сократить и, в идеале, ликвидировать существующий разрыв между научными изобретениями и повседневной медицинской практикой. Его возникновение продиктовано нарастающей актуальностью “переплавки” огромного массива полученных в последние десятилетия фундаментальных научных данных в высокоэффективные диагностические и лечебные технологии. Мировые эксперты озабочены кризисной ситуацией с внедрением новых разработок в клиническую практику, которая находит отражение в непрерывном росте стоимости и продолжительности процесса внедрения. Огромные ресурсы, вложенные в фундаментальные исследования, и связанные с этим крупные достижения в понимании механизмов развития заболеваний, тем не менее не привели к пропорциональному приросту числа новых методов лечения, диагностических систем и превентивных программ. На сегодняшний день известно, что только один из 20 препаратов для лечения злокачественных новообразований, которые были допущены до клинических исследований, получает разрешение на применение в клинике. 70% препаратов этой группы сходят с дистанции на II фазе клинических исследований, 59% – на III фазе и еще 30% – на стадии регистрации. Важнейшими причинами прекращения испытаний являются недостаточная терапевтическая эффективность и токсичность. В одном из исследований было показано, что в течение последних 20 лет менее 25% перспективных открытий в биомедицинской сфере завершаются публикацией результатов рандомизированного клинического исследования; при этом менее 10% из них находят применение в рутинной клинической практике. Анализ сложившейся ситуации в общемировом масштабе показывает, что в основе проблемы лежит наличие так называемых трансляционных барьеров, которые включают недостаточность контактов между учеными и врачами-клиницистами, проблематичность экстраполяции данных, полученных на животных, на клиническую ситуацию, ошибочный дизайн клинических исследований новых



лекарственных препаратов, малые объемы финансирования для продвижения инновационных продуктов и организации их производства, инертность мышления специалистов практического здравоохранения, нежелание инвесторов вкладывать средства в проекты с длительным сроком возврата инвестиций.

Именно эти трудности побуждают искать новые подходы, получившие название “трансляционных исследований” или “трансляционной медицины”. Решение проблемы переноса достижений фундаментальной науки в клинику требует комплексного подхода, который должен базироваться на трех основополагающих принципах: высоком качестве проводимых научных исследований, безупречном менеджменте трансляционных проектов и налаживании продуктивного диалога между представителями различных профессиональных сообществ. Одним из вариантов преодоления трансляционных барьеров является создание междисциплинарных трансляционных команд, включающих исследователей, клиницистов, специалистов по биомедицинской информатике и статистике, менеджеров проекта и экономистов, а также представителей фармацевтической и медицинской промышленности. Хочется надеяться, что применение этих подходов позволит существенно повысить “коэффициент транслируемости” перспективных разработок в практику.

Главный редактор РКЖ,  
академик РАН  
Е. В. Шляхто

**ОБЗОР ЗАРУБЕЖНЫХ НОВОСТЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ**

Приводятся данные систематического обзора употребления в пищу линолевой кислоты. Это вещество считается липотропным фактором. Всего в анализ Farvid et al. вошло 13 когортных исследований с общим числом пациентов 310602, у которых случилось 12479 сердечно-сосудистых событий, включая 5882 смертельных. В целом, уровни минимального и максимального количества потребляемой линолевой кислоты различались на 15% в отношении сердечно-сосудистых событий и на 21% — в отношении смертей в пользу линолевой кислоты. Авторы отмечают, что зависимость неблагоприятного течения сердечно-сосудистых заболеваний и ежедневного количества принимаемой линолевой кислоты имеет обратный дозозависимый вид. Это полностью поддерживает мнение о замене насыщенных жиров полиненасыщенными.

(По данным: *Circulation*, 2014)

Исследователи из Чили, Osaranza et al., обращают внимание на пептид ангиотензин-(1-9). Это вещество давно известно как “побочный” продукт синтеза при активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы наряду с целым рядом других. В последние годы, однако, стала накапливаться информация о биологических эффектах ангиотензина-(1-9). Показано его протективное действие на сердечно-сосудистую систему. Авторы обсуждают ряд механизмов, благодаря которым это вещество действует благоприятно на фоне в целом нежелательных эффектов основного продукта ангиотензин-превращающего фермента — ангиотензина I.

(По данным: *Clin Sci London*, 2014)

Бразильские авторы Macedo Paizan et al. обращаются к периодонтиту как фактору риска сердечно-сосудистых расстройств. Он влияет на стенку сосуда и функцию эндотелия посредством поддержания системного воспаления, циркуляции в крови медиаторов воспаления и активированных лейкоцитов, а также микроорганизмов. Авторы указывают на то, что спазм сосудов при артериальной гипертензии может способствовать развитию самого периодонтита. Кроме того, показан более высокий риск резистентности к инсулину и риск развития метаболического синдрома при наличии периодонтита, обнаружена связь с дисфункцией эндотелия и с развитием атеросклероза.

(По данным: *Curr Cardiol Rev*, 2014)

К вопросу воспаления при сердечно-сосудистых заболеваниях обращаются голландские авторы Hertle et al. Они указывают на систему комплемента, которая связывает воспаление жировой ткани с системными метаболическими нарушениями, в частности, дислипидемией и резистентностью к инсулину. Уже хорошо

известны другие процессы с участием компонента комплемента C3: алкогольное и жировое поражение печени, дисфункция эндотелия, нарушение фибринолиза, развитие атеросклероза. В патологических процессах к системе комплемента примыкают лектин и кинины. Авторы отмечают, что эту систему нельзя недооценивать при оценке риска развития и при изучении патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний.

(По данным: *Mol Immunol*, 2014)

Итальянские исследователи Ruggieri et al. обращают внимание на то, что холестерин-снижающие и “внецелевые” (off-label) эффекты статинов имеют половую зависимость. Они связывают это с влиянием на моноциты. Статины *in vitro* тормозили хемотаксис моноцитов, причём у клеток от женщин гораздо сильнее, нежели мужских моноцитов. Более детальное изучение процесса позволило выделить изменения на уровне выделения основных цитокинов, поддержания редокс-гомеостаза и активности микрофиламентов. Авторы отмечают, что в их исследовании гендер-связанными были “внецелевые” эффекты, дополняющие основное действие — а именно, нормализацию липидного профиля.

(По данным: *J Cell Physiol*, 2014)

Американский автор Reiffel обращается к мерцательной аритмии: достигли ли мы цели на этапе дронадарона и вернакаланта? Эти вещества одобрены к применению совсем недавно в США — в 2009 и в 2013гг. Их реальный эффект предстоит оценивать через несколько лет. Кроме них, нельзя забывать про не-витамин К-зависимые антикоагулянты, являющиеся обязательной частью терапии. Автор обращает внимание на большую роль маркетинга в разных странах, где одобрены эти препараты, а также на важность комплексной стратегии как антиаритмического действия, так и профилактики кардиоэмболизма.

(По данным: *Curr Cardiol Rev*, 2014)

Авторы из США обращаются к генетике дислипидемии. В анализе Tada et al. приняло участие 100184 человек из базы данных Глобального генетического липидного консорциума (GLGC). Всего проанализировано 22233 случая ишемической болезни сердца и 64762 контроля. Показано, что ряд генов (12 из 33 локусов для липопротеидов высокой плотности, 10 из 35 локусов для липопротеидов низкой плотности, 8 из 28 локусов для триглицеридов и т.д.) имеют высочайшую степень важности (с  $p < 5 \times 10^{-8}$ ) в удвоении наследственного риска. Отдельные мононуклеотидные полиморфизмы (3 из 15 локусов) также имели ассоциацию с ИБС, влияя на наследуемость от 9,6% до 11,4%.

(По данным: *Circulation: Genetics*, 2014)

## ГЕН АЛЬФА2А-АДРЕНОРЕЦЕПТОРА И ЭССЕНЦИАЛЬНАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

Баирова Т.А., Долгих В.В., Колесникова Л.И., Косовцева А.С., Шолохов Л.Ф.

**Цель.** Изучение вклада полиморфизма -1291C>G гена  $\alpha_{2A}$ -адренорецептора в формирование артериальной гипертензии у подростков мужского пола.

**Материал и методы.** В исследование включено 207 подростков, в том числе основную группу составили 110 подростков мужского пола с верифицированным диагнозом эссенциальная артериальная гипертензия в возрасте от 14 до 17 лет ( $15,92 \pm 1,12$ ) славянской этнической принадлежности. Группу контроля составили 97 сопоставимых по возрасту, полу и этнической принадлежности практически здоровых подростков.

Программа обследования включала оценку клинико-анамнестических данных, лабораторное обследование с определением катехоламинов крови, суточное мониторирование артериального давления, эхокардиографию и генотипирование. Материалом для исследования генома послужила тотальная ДНК. ДНК выделяли из лимфоцитов периферической крови с помощью набора для выделения "ДНКсорб-В" ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора согласно инструкциям производителя. Генотипирование осуществляли методом ПДФ-анализа коммерческими наборами ФГУП ГосНИИГенетика. Конечная детекция осуществлялась на приборе "Гель-Док 2000" (Bio-Rad).

**Результаты.** Встречаемость G-аллели в популяционной выборке и среди пациентов с ЗАГ не различалась (в группе контроля  $0,242 \pm 0,030$ ; среди пациентов —  $0,204 \pm 0,027$ ,  $p=0,326$ ).

У носителей G-аллеля полиморфизма -1291C>G гена  $\alpha_{2A}$ -адренорецептора доминирует гипердиастолический вариант вегетативного обеспечения, достоверно выше показатели общего и удельного периферического сопротивления, сочетающиеся с компенсаторным уменьшением инотропных показателей (ударного объема, сердечного индекса, минутного объема кровообращения). Достоверных отличий плазменных катехоламинов, в том числе норадреналина, у пациентов-носителей разных генотипов — не выявлено.

**Заключение.** G-аллель полиморфизма -1291C>G гена  $\alpha_{2A}$ -адренорецептора ADRA2A следует отнести к рисковому аллелю в плане развития эссенциальной артериальной гипертензии у подростков-европеоидов мужского пола.

**Российский кардиологический журнал 2014, 11 (115): 7–12**  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-11-7-12>

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, ген альфа2-адренорецептора, генетика, подростки.

ФГБУ Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека Сибирского отделения РАМН, Иркутск, Россия.

Баирова Т.А.\* — д.м.н., руководитель лаборатории клинической генетики, Долгих В.В. — д.м.н., профессор, зам. директора по науке, Колесникова Л.И. — д.м.н., член-корр. РАМН, профессор, директор, Косовцева А.С. — м.н.с. лаборатории психосоматического здоровья, психолог клиники, Шолохов Л.Ф. — д.м.н. руководитель лаборатории физиологии и патологии эндокринной системы.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
tbairova@mail.ru

АД — артериальное давление, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ПЦР — полимеразная цепная реакция, СМАД — суточное мониторирование АД, КОП — клиноортостатическая проба, ВО — вегетативное обеспечение, ОПСС — общее периферическое сопротивление сосудов, УПСС — удельное периферическое сопротивление сосудов, УО — ударный объем, СИ — сердечный индекс, МОК — минутный объем кровообращения, ЗАГ — эссенциальная артериальная гипертензия, ADRA2A — ген  $\alpha_{2A}$ -адренорецептора.

Рукопись получена 20.11.2013

Рецензия получена 02.12.2013

Принята к публикации 09.12.2013

## THE GENE OF ALPHA2A-ADRENORECEPTOR AND ESSENTIAL ARTERIAL HYPERTENSION

Bairova T.A., Dolgikh V.V., Kolesnikova L.I., Kosovtseva A.S., Sholokhov L.F.

**Aim.** To study the importance of -1291C>G gene polymorphism of  $\alpha_{2A}$ -adrenoreceptor in the arterial hypertension development in male adolescents.

**Material and methods.** Totally 207 adolescents included, of those 110 males with verified essential hypertension at the age of 14 to 17 ( $15,92 \pm 1,12$ ) of slavic ethnicity. The control group consisted of 97 same by the age, gender and ethnicity almost healthy adolescents.

The investigation program included clinical and anamnestic data, laboratory study with blood catecholamines, blood pressure monitoring, echocardiography and genotyping. The specimen for genomic test was total DNA. It was extracted from lymphocytes of peripheral blood with the "DNAsorb-V" equipment of FSSI CSRIE Rospotrebnadzor according to the manual. Genotyping was done by PDF-study by commercial equipment of FSPI GosSRIgenetics. The final detection was done on the "Gel-Doc 2000" equipment (Bio-Rad).

**Results.** The occurrence of G-allele in populational cohort and among EAH did not differ (controls  $0,242 \pm 0,030$ ; among patients —  $0,204 \pm 0,027$ ,  $p=0,326$ ).

In G-allele carriers of -1291C>G polymorphism of  $\alpha_{2A}$ -adrenoreceptor gene the hyperdiastolic variant of vegetative supply dominates, and significantly higher the

levels of common and mean peripheral resistance, that are combined with compensatory decrease of inotropic values (efflux volume, cardiac index, cardiac output). There were no significant differences of plasma catecholamines, including norepinephrine, in patients - various genes carriers.

**Conclusion.** G-allele carriers of -1291C>G polymorphism of  $\alpha_{2A}$ -adrenoreceptor gene ADRA2A should be marked as risky alleles for the risk of essential arterial hypertension in male europeoid adolescents.

**Russ J Cardiol 2014, 11 (115): 7–12**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-11-7-12>

**Key words:** arterial hypertension, gene of alpha2-adrenoreceptor, genetics, adolescents.

FSBI Scientific Centre of the Family Health and Reproductive Problems of the Siberian department RAMS, Irkutsk, Russia.

В сложной системе регуляции артериального давления важная роль отводится норадренергической системе, представляющей собой совокупность взаимосвязанных нейронов, секретирующих в качестве трансммиттера норадреналин. Выделяют  $\alpha$ -адренорецепторы и  $\beta$ -адренорецепторы.  $\alpha$ -адренорецепторы

подразделяются на несколько подтипов:  $\alpha_{1A}$ ,  $\alpha_{1B}$ ,  $\alpha_{1D}$ ,  $\alpha_{2A}$ ,  $\alpha_{2B}$ ,  $\alpha_{2C}$ . Каждый из подтипов имеет характерное распределение в тканях и клетках, онтогенетический паттерн, особенности регуляции активности и экспрессии и, как следствие, специфические физиологические функции [1]. Подклассом  $\alpha$ -адрено-

рецепторов являются  $\alpha_{2A}$ -адренорецепторы, расположенные на пресинаптической мембране как нервных окончаний, так на соме и дендритах норадренергических и центральных нейронов, определяя широкую межнейрональную взаимосвязь в головном мозге [2]. Функционируя по принципу обратной отрицательной связи,  $\alpha_{2A}$ -адренорецепторы ингибируют высвобождение норадреналина из пресинаптической мембраны и варикозных утолщений симпатического волокна в синаптическую щель [3, 4]. Функциональная активность адренергических рецепторов генетически детерминирована. Идентифицировано несколько полиморфизмов гена  $\alpha_{2A}$ -адренорецептора в промотерном и в кодирующем участке гена. Особый интерес представляет полиморфизм -1291C>G гена  $\alpha_{2A}$ -адренорецептора (-1291C>G *ADRA2A*), локализованный в промотерном 5'UTR- регионе гена и состоящий в замене аминокислоты цитозина на гуанин в положении 1291 (<http://www.Genecards.org>, 12.01.2012).

Настоящая работа посвящена изучению вклада полиморфизма -1291C>G гена  $\alpha_{2A}$ -адренорецептора в формирование артериальной гипертензии у подростков мужского пола.

#### Материал и методы

В исследование включено 207 подростков, в том числе основную группу составили 110 подростков мужского пола с верифицированным диагнозом эссенциальная артериальная гипертензия в возрасте от 14 до 17 лет ( $15,92 \pm 1,12$ ) славянской этнической принадлежности. Группу контроля составили 97 сопоставимых по возрасту, полу и этнической принадлежности практически здоровых подростков. Все подростки проживали в Восточной Сибири.

Программа обследования включала оценку клинико-анамнестических данных, лабораторное обследование с определением катехоламинов крови, суточное мониторирование крови, эхокардиографию и генотипирование.

ДНК выделяли из лимфоцитов периферической крови с помощью набора для выделения ДНК “ДНКсорб-В” ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора согласно инструкциям производителя. Генотипирование осуществляли методом ПЦР-анализа коммерческими наборами ФГУП ГосНИИгенетика. Конечная детекция осуществлялась на приборе “Гель-Док 2000” (Bio-Rad, США).

Забор крови для исследования концентрации катехоламинов производили у пациентов между 7 и 8 часами утра, в горизонтальном положении, натощак (спустя 12 часов после последнего приема пищи) в вакутейнер с раствором этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА). Определение содержания адреналина, норадреналина, дофамина в плазме крови осуществлялось методом иммуноферментного ана-

лиза на микропланшетном ридере “BioTEK ELx808” (США) с использованием реактивов “IBL” (Германия). За референтный уровень адреналина приняты показатели <680 пМоль/л, норадреналина — показатели <3550 пМоль/л, дофамина — показатели <650 пМоль/л.

Для оценки циркадной динамики АД использовали метод суточного мониторирования артериального давления (СМАД) на аппарате “Oscar 2” для системы “Medilog Prima”.

Для оценки центральной и периферической гемодинамики использовали метод эхокардиографии на аппарате “Aloka SSD 1400”.

Для исследования вегетативного статуса использованы кардиоинтервалография, позволяющая охарактеризовать исходный вегетативный статус и вегетативную реактивность, а также клиноортостатическая проба (КОП), характеризующая вегетативное обеспечение деятельности (ВО).

Статистическую обработку проводили с помощью программ “Statistica 6.1.” и “SPSS Statistics 17.0”. Для определения соответствия выборки нормальному закону использовали критерий Шапиро-Уилка. Непараметрические данные описаны в таблице в виде медианы (Me) и перцентильного размаха (25%-75%). Для сравнения групп по количественному признаку или признаку, измеряемому в порядковой шкале, использовали непараметрический критерий Манна-Уитни. Для анализа межгрупповых различий при нормальности закона распределения использовали t-критерий Стьюдента, для сравнения двух групп по качественному признаку использовали критерий  $\chi^2$ .

#### Результаты

Полученные данные сравнительного анализа распространенности частот генотипов и аллелей полиморфизма -1291C>G гена *ADRA2A* в группе подростков с верифицированным диагнозом ЭАГ и подростками группы популяционного контроля представлены в таблице 1.

Как в популяционной выборке, так и среди пациентов, выявлены все три генотипа: CC, CG, GG. При анализе распространенности генотипов CC и CG статистически значимые различия частотных характеристик в группе контроля и основной группе нами не выявлены. В группе популяционного контроля встречаемость носителя GG-генотипа достоверно выше, чем в группе пациентов с ЭАГ, однако при сравнении частоты G-аллели в популяционной выборке и среди пациентов с ЭАГ достоверных различий не выявлено ( $p=0,326$ ).

Следующим этапом исследования явился поиск взаимосвязи изучаемого полиморфизма с концентрацией плазменных катехоламинов, результаты которого представлены в таблице 2.

Таблица 1

Распределение генотипов и частот аллелей полиморфизма -1291C>G гена *ADRA2A* в исследованных группах

№	Выборка	Генотип	n	Частота генотипов %	Частота аллелей	
					C	G
1	Группа популяционного контроля (n=97)	CC	59	60,82	0,758±0,030	0,242±0,030
		CG	29	29,89		
		GG	9	9,28		
2	Подростки с ЭАГ (n=110)	CC	67	60,91 <sup>1,000</sup>	0,795±0,027	0,204±0,027
		CG	41	37,27 <sup>0,289</sup>		
		GG	2	1,82 <sup>0,021</sup>		

Таблица 2

Концентрация катехоламинов в плазме у пациентов-носителей разных генотипов полиморфизма -1291C>G гена *ADRA2A*

Показатели	Генотипы		p
	CC, n=67 Me (25%-75%)	CG + GG, n=44 Me (25%-75%)	
Адреналин (пМоль /л)	177,30 (102,80-296,00)	172,50 (102,05-284,08)	0,108
Норадреналин (пМоль /л)	210,70 (109,95-389,15)	215,72 (110,00-391,07)	0,366
Дофамин (пМоль /л)	28,06 (11,1-56,09)	27,76 (10,9-55,14)	0,989

Таблица 3

Распределение вариантов вегетативного обеспечения среди пациентов-носителей разных генотипов полиморфного маркера -1291C>G *ADRA2A*

№	Варианты КОП	Абс. (%)	Генотипы		p
			CC абс. (%)	CG+GG абс. (%)	
1	Норма	4 (6,35)	2 (7,41)	2 (5,56)	0,739
2	Гиперсимпатикотонический	5 (7,94)	4 (14,81)	1 (2,78)	0,039
3	Гипердиастолический	22 (34,92)	5 (18,52)	17 (47,22)	0,019
4	Астеносимпатический	17 (26,98)	6 (22,22)	11 (30,56)	0,479
5	Асимпатикотонический	15 (23,81)	10 (37,04)	5 (13,89)	0,038

Достоверных различий концентрации катехоламинов в плазме у пациентов, являющихся носителями разных генотипов полиморфизма -1291C>G гена *ADRA2A*, не выявлено. При этом концентрация катехоламинов во всех исследуемых группах соответствовала референтным значениям для подростков.

Со времен работ Г.Ф. Ланга признана роль гиперсимпатикотонии в формировании артериальной гипертензии. Учитывая функциональную значимость адренорецепторов, в том числе их роль в регуляции симпатической нервной системы, одной из задач нашего исследования было установление взаимосвязи изучаемого полиморфизма с отдельными интегральными показателями функционального состояния вегетативной нервной системы. Достоверных различий показателей исходного вегетативного тонуса и вегетативной реактивности у подростков — носителей разных генотипов — нами не получено, однако выявлено различие встречаемости типа вегетативного обеспечения у носителей разных геноти-

пов полиморфизма -1291C>G гена *ADRA2A* (табл. 3).

Показано достоверное превышение гипердиастолического варианта вегетативного обеспечения у пациентов-носителей G-аллели. У носителей CC-генотипа чаще встречался асимпатикотонический вариант ВО.

Результаты исследования центральной и периферической гемодинамики методом эхокардиографии у пациентов-носителей разных генотипов полиморфного маркера -1291C>G *ADRA2A* — представлены в таблице 4.

Установлено достоверное превышение общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС) и удельного периферического сопротивления сосудов (УПСС) у пациентов-носителей G-аллеля. При этом у пациентов данной когорты выявлены меньшие показатели ударного объема (УО), сердечного индекса, минутного объема кровообращения (МОК).

Результаты оценки суточного мониторирования артериального давления у пациентов-носителей раз-

Таблица 4

**Взаимосвязь генотипов полиморфного маркера -1291C>G *ADRA2A* с показателями центральной и периферической гемодинамики у подростков с ЭАГ**

Показатели	Генотипы		p
	CC, n=67 Me (25%-75%)	CG + GG, n=44 Me (25%-75%)	
Диаметр аортального клапана, мм	3 (2,9-3,2)	3 (2,9-3,2)	0,616
Конечный диастолический размер левого желудочка, мм	5,2 (4,9-5,5)	5,1 (4,9-5,3)	0,957
Конечный систолический размер левого желудочка, мм	3 (2,8-3,3)	3,2 (2,9-3,3)	0,291
Конечный диастолический объем, мл	132,5 (118-147)	124 (108,5-135)	0,095
Конечный систолический объем, мл	35 (30-44)	40,173 (33,5-44)	0,382
Ударный объем, мл	93,5 (81-109)	↔ 80 (73-97)	0,008
Фракция выброса, %	72 (66-76)	69,88 (65-73)	0,157
Фракция укорочения, %	41 (37-45)	39,26 (35-42)	0,108
Межжелудочковая перегородка, мм	0,8 (0,8-0,9)	0,8 (0,8-0,9)	0,315
Толщина задней стенки левого желудочка, мм	0,8 (0,8-0,9)	0,8 (0,8-0,9)	0,287
Индекс массы миокарда левого желудочка, г/м <sup>2</sup>	89,69 (81,55-99,126)	87,34 (83,09-95,29)	0,788
Масса миокарда левого желудочка, г	175,38 (149,66-201,55)	167,7 (161,24-184,18)	0,866
Относительная толщина стенки, ед.	0,314 (0,29-0,34)	0,32 (0,31-0,36)	1,000
Минутный объем кровообращения, л/мин	6,48 (5,37-7,93)	↔ 5,23 (4,31-7,01)	0,011
Сердечный индекс, л/мин./м <sup>2</sup>	3,34 (2,99-4,24)	↔ 2,68 (2,15-3,56)	0,006
Общее периферическое сопротивление, дин/см/сек-5	1112,710 (981,45-1358,59)	↔ 1562,76 (1094,71-1756,69)	0,001
Удельное периферическое сопротивление, дин/сек/см-5/м <sup>2</sup>	28,06 (22,36-32,51)	↔ 37,02 (25,44-42,807)	0,003

ных генотипов полиморфного маркера -1291C>G *ADRA2A* — представлены в таблице 5.

В представленном спектре параметров суточного мониторинга артериального давления не выявлено достоверных различий изучаемых показателей у пациентов-носителей разных генотипов изучаемого генетического маркера, кроме вариабельности систолического АД. Следует подчеркнуть, что носители G-аллеля имели более высокий коэффициент вариабельности САД в сравнении с носителями CC-генотипа (p=0,025).

**Обсуждение**

Известно, что  $\alpha_{2A}$ -адренорецепторы функционируют по принципу отрицательной обратной связи, т.е. стимуляция их норадреналином запускает каскад реакций, замедляющих высвобождение норадреналина из пресинапса, препятствуя, тем самым, реализации его эффектов. Адренергическая стимуляция данных рецепторов приводит к снижению уровня АД [4]. Известно, что функциональная активность  $\alpha_{2A}$ -адренорецептора генетически детерминирована, в том числе полиморфизмом -1291C>G *ADRA2A*. Однако результаты этих исследований крайне противоречивы и в клиничко-популяционных исследованиях сводятся, преимущественно, к оценке связи данного генетического маркера с уровнем АД. Между тем, многокомпонентность механизмов регуляции уровня АД, гетерогенность артериальной гипертензии требует комплексного подхода в изучении гене-

тически детерминированной дисрегуляции сердечно-сосудистой системы, в том числе артериального давления.

Вегетативная дисфункция рассматривается в качестве одного из возможных механизмов дисрегуляции артериального давления. Однако остается открытым вопрос взаимосвязи функционального состояния вегетативной нервной системы с генетическими маркерами адренорецепторов. Нами обнаружено доминирование определенных вегетативных паттернов у пациентов-носителей разных генотипов. Так, у носителей C-аллеля достоверно чаще встречался асимпатикотонический вариант вегетативного обеспечения, а у носителей G-аллеля — гипердиастолический. Известно, что последний является наиболее дисадаптивным типом реакции сердечно-сосудистой системы на ортостаз. При этом варианте вегетативного обеспечения происходит изолированный избыточный подъем диастолического АД при неизменном или даже уменьшающемся систолическом АД, из-за чего значительно уменьшается пульсовое давление и компенсаторно увеличивается частота сердечных сокращений [5]. Сопоставление параметров ультразвукового исследования сердечно-сосудистой системы и результатов генотипирования полиморфизма -1291C>G гена  $\alpha_{2A}$ -адренорецептора *ADRA2A* продемонстрировало взаимосвязь данного полиморфизма с показателями периферической гемодинамики: у носителей G-аллеля показатели периферического сопротивле-

Таблица 5

**Взаимосвязь генотипов полиморфного маркера -1291C>G ADRA2A  
с показателями СМАД у гипертензивных подростков**

Показатели	Генотипы		p
	CC, n=67 Me (25%-75%)	CG + GG, n=44 Me (25%-75%)	
Систолическое АД среднесуточное, мм рт.ст.	129 (124-136)	129 (124-136)	0,866
Диастолическое АД среднесуточное, мм рт.ст.	70 (67-75)	70 (67-75,25)	0,679
Систолическое АД среднедневное, мм рт.ст.	132 (127-139)	132 (127,75-139)	0,679
Диастолическое АД среднедневное, мм рт.ст.	75 (70-78)	74,5 (69,75-78)	0,485
Систолическое АД средненочное, мм рт.ст.	116 (109-122)	116 (109-122)	0,552
Диастолическое АД средненочное, мм рт.ст.	57 (53-63)	57 (53-62,50)	0,389
СИ ЧСС, %	23,4 (19,45-27,9)	25,3 (18,2-31,1)	0,381
ИВ САД суточный, %	32 (17-49)	26,75 (16,85-40)	0,270
ИВ САД днем, %	37,7 (22-57)	29 (14-47)	0,126
ИВ САД ночью, %	31 (12-54)	22 (8-38)	0,274
ИВ ДАД суточный, %	12,5 (5-20,5)	9,25 (1,5-16,36)	0,276
ИВ ДАД днем, %	11 (5-20)	8 (3-17,46)	0,217
ИВ ДАД ночью, %	11 (0-27)	7 (0-20)	0,336
СИ САД, %	13,21 (9,8-15,7)	12,6 (7,9-17,3)	0,934
СИ ДАД, %	21,95 (16,9-25,7)	20 (13,2-23,1)	0,276
КВ САД днем, %	8,73 (7,95-9,75)	↔ 9,48 (8,5-10,2)	0,025
КВ САД ночью, %	8,7 (6,7-10,6)	9,35 (7,6-10,3)	0,553
КВ ДАД днем, %	13,5 (11,6-16,55)	14,7 (12,6-16,7)	0,264
КВ ДАД ночью, %	13,85 (10,55-16,05)	13,25 (11,2-15,5)	0,875

**Примечание:** САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, СИ — суточный индекс, ИВ — индекс времени, ЧСС — частота сердечных сокращений, КВ — коэффициент вариальности.

ния достоверно выше, чем у носителей С-аллеля. Наряду с повышением периферического сопротивления у носителей G-аллеля в сравнении с носителями С-аллеля достоверно ниже ударный объем, сердечный индекс и минутный объем кровообращения, что может быть объяснено компенсаторным снижением инотропных параметров на фоне периферической вазоконстрикции. Таким образом, у носителей G-аллеля полиморфизма -1291C>G гена  $\alpha_{2A}$ -адренорецептора *ADRA2A* доминирует гипердиастолический вариант вегетативного обеспечения с повышением периферического сопротивления сосудов, что может свидетельствовать об избыточной адренергической активности. Экспериментально установлено, что одним из факторов, способствующих увеличению адренергической активности, является снижение плотности  $\alpha_{2A}$ -адренорецепторов в стволовых отделах гипертензивных животных вследствие уменьшения их развития в онтогенезе [6] или увеличения скорости их деградации. Следовательно, можно предположить, что G-аллель, ассоциированный с избыточной активностью симпатической нервной системы и периферической вазоконстрикцией, детерминирует снижение плотности  $\alpha_{2A}$ -адренорецепторов на пресинаптических мембранах норадренергических и центральных нейронов.

Анализ данных СМАД указывает на достоверное различие показателей вариальности систолического АД в дневные часы, при этом носители G-аллеля имеют достоверно более высокие показатели вариальности, чем носители С-аллеля. Вероятными причинами повышения вариальности является генетически детерминированное повышение активности адренорецепторов головного мозга в ядрах сосудодвигательного центра продолговатого отдела мозга, а также вероятность ген-генного взаимодействия изучаемого нами полиморфизма с другими генами адренергической системы. Следует отметить, что повышение вариальности артериального давления и гипердиастолический вариант вегетативного обеспечения являются предикторами структурно-функциональной перестройки сердца при артериальной гипертензии, важность раннего выявления которой не вызывает сомнений. Данные о взаимосвязи данного маркера с сердечно-сосудистой патологией разноплановые и противоречивые. Так, Li J.L., Sober S. et al., Kelsey R.M. [7-9] указывают на наличие взаимосвязи данного полиморфизма с уровнем артериального давления (АД) и гипертонией. Наряду с этим, по результатам многоцентрового анализа, проведенным экспертами Wellcome Trust Case Control Consortium [10] не обнаружена связь данного генетического маркера с уровнем артериального давления,

что согласуется с данными Аксельрод А. С. et al. [11], Newton-Cheh C. [12], Kitsios G. D. [13]. Представленная противоречивость может быть объяснена гетерогенностью выборок, в которых проводились исследования, в том числе расовой, возрастной, гендерной. Так, коллективом исследователей из Департамента психиатрии (BKR, NJS), фармакологии (PAI, DTO), информатики и вычислительной техники (SHP) и медицины (PAI, MGZ, DTO), Центра генетики человека и геномики (NJS, DTO) Калифорнийского университета, кафедры молекулярной и экспериментальной медицины (EB), исследовательского института Скриппса (Калифорния) доказано, что женщины европеоидной расы, проживающие в Америке и являющиеся носителями гомозиготного генотипа GG, имеют показатели ДАД достоверно выше в сравнении с женщинами-носителями гомозиготного генотипа CC и гетерозиготного генотипа CG ( $82 \pm 2,7$ ;  $75 \pm 1,0$  и  $74 \pm 1,1$ , соответственно). В мужской выборке аналогичных закономерностей не выявлено [14].

Результаты наших исследований не выявили взаимосвязи уровня катехоламинов, в том числе норадреналина в плазме, с носительством того или иного генотипа изучаемого полиморфного маркера гена  $\alpha_{2A}$ -адренорецептора. Известно, что все три естественных катехоламина — норадреналин, адре-

налин и дофамин — служат медиаторами не только центральной нервной системы, но и обеспечивают гуморальную регуляцию тонуса сосудов. Пул плазменных катехоламинов составляют катехоламины, синтезированные в мозговом слое надпочечников, а синаптические катехоламины, диффундирующие из синапса в межклеточное пространство, а затем в кровь, позволяют косвенно судить об активности симпатических нервов. Ранее Маснавиевой Л. Б. [15] установлено, что подавление экспрессии гена  $\alpha_{2A}$ -адренорецептора приводит к повышению уровня норадреналина именно в стволовой части мозга неонатальных мышей. В связи с этим полагаем, что отсутствие взаимосвязи изучаемого генетического маркера, детерминирующего плотность пресинаптических  $\alpha_{2A}$ -адренорецепторов и определяющего межнейронную передачу норадреналина, с уровнем плазменных катехоламинов, допустимо.

### Заключение

G-аллель полиморфизма -1291C>G гена  $\alpha_{2A}$ -адренорецептора *ADRA2A* следует отнести к аллелям риска в плане развития эссенциальной артериальной гипертензии у подростков-европеоидов мужского пола.

### Литература

- Dygalo NN. Subtypes of receptors, their specific functions and value for clinic. <http://www.bionet.nsc.ru>. (29 October 2013). Russian (Дыгало Н.Н. "Подтипы рецепторов, их специфические функции и значение для клиники". <http://www.bionet.nsc.ru>. (29 октября 2013).
- Giltsbach R, Röser C, Beetz N, et al. Genetic dissection of alpha2-adrenoceptor functions in adrenergic versus nonadrenergic cells. *Mol Pharmacol*. 2009; 5: 1160-70.
- Belfer I, Buzas B, Hipp H, et al. Haplotype-based analysis of alpha 2A, 2B, and 2C adrenergic receptor genes captures information on common functional loci at each gene. *J Hum Genet*. 2005; 50: 12-20.
- Giltsbach R, Hein L. Are the pharmacology and physiology of  $\alpha_2$ -adrenoceptors determined by  $\alpha_2$ -heteroreceptors and autoreceptors respectively? *Br J Pharmacol*. 2012; 1: 90-102.
- Vayne AM. Vegetative frustration: clinic, treatment, diagnostics. M: Medical news agency, 1998. Russian (Вейн А.М. Вегетативные расстройства: клиника, лечение, диагностика. М.: Медицинское информационное агентство, 1998).
- Ryazanov MA. Expression of genes  $\alpha_1A$  and  $\alpha_2A$ -адренорецепторов at lines of rats with hereditarily induced by a stress an arterial hypertension (NISAG) and the genetic catatonina (GK). Avtoref. diss. k.b.n. Novosibirsk 2012; 19 p. Russian (Рязанова М.А. Экспрессия генов  $\alpha_1A$  и  $\alpha_2A$ -адренорецепторов у линий крыс с наследственно индуцированной стрессом артериальной гипертензией (НИСАГ) и генетической кататонией (ГК). Автореф. дисс. к.б.н. Новосибирск 2012; 19 с.)
- Li JL, Canham RM, Vongpatanasin W, et al. Do allelic variants in alpha2A and alpha2C adrenergic receptors predispose to hypertension in blacks? *Hypertension* 2006; 47: 1140-6.
- Sober S, Org E, Kepp K, et al. Targeting 160 candidate genes for blood pressure regulation with a genome-wide genotyping array. *PLoS One* 2009; 4: 6034.
- Kelsey RM, Alpert BS, Dahmer MK, et al. Alpha-adrenergic receptor gene polymorphisms and cardiovascular reactivity to stress in Black adolescents and young adults. *Psychophysiology* 2012; 3: 401-12.
- Wellcome Trust Case Control Consortium. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature*. 2007; 447: 661-78.
- Axelrod AS, Ivankova NI, Kibitov AO, et al. Violations of a heart rhythm, arterial hypertension and genetic polymorphism of adrenoceptors and dofamine receptors in patients with chronic alcoholism: whether there is an interrelation? *Cardiology and cardiovascular surgery* 2010; 2: 72-5. Russian (Аксельрод А.С., Иванкова Н.И., Кибитов А.О. и др. Нарушения ритма сердца, артериальная гипертензия и генетический полиморфизм адренорецепторов и рецепторов дофамина у пациентов с хроническим алкоголизмом: есть ли взаимосвязь? Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия 2010; 2: 72-5).
- Newton-Cheh C, Johnson T, Gateva V, et al. Genome-wide association study identifies eight loci associated with blood pressure. *Nat Genet*. 2009; 41: 666-76.
- Kitsios GD, Zintzaras E. Synopsis and data synthesis of genetic association studies in hypertension for the adrenergic receptors family genes: the CUMAGAS-HYPERT database. *Am J Hypertens*. 2010; 3(23): 305-13.
- Brinda K, Paul A. Population-Based Sample Reveals Gene-Gender Interactions in Blood Pressure in White Americans. *Hypertens*. 2007; 49: 96-106.
- Masnaviyeva LB. The function analysis of alpha 2-adrenoceptors of brain of rats in early of the ontogenesis. Diss. k.b.n. Novosibirsk 2005; 106 p. Russian (Маснавиева Л.Б. Анализ функции альфа 2-адренорецепторов головного мозга крыс в раннем онтогенезе. Дисс. к.б.н. Новосибирск 2005; 106 с.)

## УСТОЙЧИВОСТЬ МЕМБРАНЫ ЭРИТРОЦИТОВ К ТКАНЕВОЙ ИШЕМИИ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ЕЕ СВЯЗЬ С ФАКТОРАМИ ЭНДОГЕННОЙ ПРИРОДЫ

Сергеева А. С., Пивоваров Ю. И., Курильская Т. Е., Кузнецова Э. Э.

**Цель.** Установить характер устойчивости мембраны эритроцитов к локальной ишемии у больных ГБ и СН с учетом ее связи с факторами эндогенной природы.

**Материал и методы.** В исследование были включены 60 мужчин со стабильной формой стенокардии напряжения и 50 мужчин с гипертонической болезнью в возрасте 40-55 лет. Для сравнения выявленных закономерностей с нормой изучаемые параметры определялись у клинически здоровых мужчин (n=20) в возрасте 27±2,5 лет. Выраженность изменений в мембране эритроцитов оценивалась путем их сравнения до и после локальной ишемии. У каждого больного рассчитывался индекс устойчивости мембраны эритроцитов к ишемии (index(m)). Далее определяли, какие эндогенные факторы модифицировали отклонение уровня устойчивости мембраны эритроцитов у исследуемых больных.

**Результаты.** В ходе исследования установлено, что устойчивость мембраны эритроцитов к тканевой ишемии у больных ГБ и СН была существенно ниже в сравнении со здоровыми мужчинами. Кроме того у больных была выявлена связь между отклонениями устойчивости мембраны эритроцитов и исходным уровнем активности различных эндогенных факторов. У пациентов группы СН устойчивость мембраны эритроцитов могла быть модифицирована пятью предикторами: АПФ, метHb, МДА эритроцитов, спонтанная агрегация тромбоцитов и вязкость в сосудах среднего калибра. У гипертоников устойчивость мембраны обуславливалась совокупностью следующих факторов: вязкость крови в сосудах среднего калибра, АПФ и в меньшей степени — фактора Виллебранда. В обеих группах повышение исходной активности АПФ и вязкости крови сопровождалось снижением устойчивости эритроцитарной мембраны. Однако если ишемия ткани возникала на фоне слабой активности АПФ или низкой вязкости крови, то мембрана эритроцитов становилась более резистентной к этому патогенному фактору.

**Заключение.** Выявленные особенности влияния эндогенных факторов на устойчивость мембраны эритроцитов к ишемии, по-видимому, отражают различия в генезе стенокардии напряжения и гипертонии. Установленные закономерности требуют подтверждения на других выборках больных с указанной патологией и тогда могут быть использованы для определения ведущих звеньев нарушения функциональных свойств мембраны эритроцитов у больных СН и ГБ,

а также для определения дополнительных терапевтических мер в комплексном лечении больных с данной патологией.

**Российский кардиологический журнал 2014, 11 (115): 13–18**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-11-13-18>

**Ключевые слова:** стенокардия напряжения, артериальная гипертензия, тканевая ишемия, мембрана эритроцитов.

ФГБУ Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии Сибирского отделения РАМН, Иркутск, Россия.

Сергеева А. С.\* — к.б.н., с.н.с. Научного отдела коронарного атеросклероза, Пивоваров Ю. И. — д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник Научного отдела коронарного атеросклероза, Курильская Т. Е. — д.м.н., заведующая Научным отделом коронарного атеросклероза, Кузнецова Э. Э. — к.м.н., с.н.с., Научно-лабораторного отдела.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): [sergeeva1111@yandex.ru](mailto:sergeeva1111@yandex.ru)

ГБ — гипертоническая болезнь, ИБС — ишемическая болезнь сердца, СН — стенокардия напряжения, НСМпт — низко- и среднемолекулярные пептиды, мсHb — мембраносвязанный гемоглобин, метHb — метгемоглобин, МДА — малоновый диальдегид, ЛПВП — липиды высокой плотности, ЛПНП — липиды низкой плотности, ЛПОНП — липиды очень низкой плотности, ТГ — триглицериды, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, СПагр.тр. — спонтанная агрегация тромбоцитов.

Рукопись получена 06.09.2013

Рецензия получена 23.09.2013

Принята к публикации 30.09.2013

## THE ERYTHROCYTE MEMBRANE ENDURANCE AGAINST TISSUE ISCHEMIA IN PATIENTS WITH HYPERTENSIVE DISEASE AND ISCHEMIC HEART DISEASE AND ITS RELATIONSHIP WITH ENDOGENOUS FACTORS

Sergeeva A. S., Pivovarov Yu. I., Kuril'skaya T. E., Kuznetsova E. E.

**Aim.** To find out the type of erythrocyte membrane endurance to local ischemia in patients with AH and AP including its relationship with endogenous factors.

**Material and methods.** Totally 60 men included with stable form of angina pectoris and 50 men with hypertension of the age 40-55 y.o. To compare the relationships that were found with normal values the parameters studied also were measured in healthy men (n=20) at the age 27±2,5 y.o. The prominence of changes in erythrocyte membrane was evaluated by their comparison before and after local ischemia. In every patient the endurance index (index(m)) was calculated for the erythrocyte membrane. Then we studied endogenous factors that modified the shifts of erythrocyte membrane endurance in the patients studied.

**Results.** During the study it was shown that the erythrocyte membrane endurance to tissue ischemia in AH and AP patients was significantly lower comparing to healthy males. Also in patients there was relation between shifts of membrane endurance and baseline level of various endogenous factors activity. In AP patients the endurance of membrane could be modified by five predictors: blood viscosity in moderate diameter vessels, ACE and less - von Willebrand factor. In both groups the increase of baseline ACE and blood viscosity was followed by the decrease of

membrane endurance. But if the ischemia developed at the background of weak ACE activity or low blood viscosity, then erythrocyte membrane was more endurable to this pathogen factor.

**Conclusion.** The relationships found for endogenous factors and membrane endurance, it seems, shows differences in genesis of angina pectoris and hypertension. The relations require confirmation in other patients selections with the same pathology and only then can be used for the development of further findings of the main pathogenetic chains in the patients with AH and AP, as for additional treatment strategies development.

**Russ J Cardiol 2014, 11 (115): 13–18**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-11-13-18>

**Key words:** angina pectoris, arterial hypertension, tissue ischemia, erythrocyte membrane.

FSBI Scientific Centre for Reconstructive and Recovery Surgery of the Siberian Department of RAMS, Irkutsk, Russia.

В настоящее время широкое распространение получила теория, рассматривающая мембранные нарушения в клетках, как ведущие причины органического проявления различных заболеваний, в частности, гипертонической болезни (ГБ) и ИБС [1]. Так было установлено, что основная роль в формировании мембранных нарушений отводится изменениям, происходящим в липидном слое мембраны эритроцитов [2], которые возникают при трансформации гемопорфирина гемоглобина и его сродства к кислороду [3] у больных со стабильной стенокардией напряжения (СН) в условиях терапевтической интервальной гипоксии, с тяжелой формой артериальной гипертензии и у пациентов, страдающих недостаточностью кровообращения [4].

У больных ИБС с увеличением возраста наблюдается нарушение стабильности и структурной организации эритроцитарных мембран, характеризующееся повышением микровязкости липидного бислоя, текучести зон белок-липидных контактов, увеличением уровня структурных перестроек мембранных белков и повышением полярности внутренних гидрофобных областей мембраны [5]. Кроме того, у больных этой категории установлено изменение содержания на мембране эритроцитов средне- и низкомолекулярных пептидов (НСМпт), олигосахаров, фосфолипидов и некоторых метаболитов арахидоновой кислоты, а также повышение уровня окисленных нуклеотидов, связанное с активностью пиридин-зависимых дегидрогеназ [6-8].

Очевидно, что дополнительная ишемическая нагрузка может усиливать отмеченные выше структурно-функциональные изменения в мембране эритроцитов и приводить к изменению ее устойчивости к данному фактору.

В связи с этим, целью нашего исследования было установить характер устойчивости мембраны эритроцитов к локальной ишемии у больных ГБ и СН, принимая во внимание ее связь с факторами эндогенной природы.

### Материал и методы

В исследовании принимали участие пациенты ИБС со стабильной формой стенокардии напряжения (СН) II-III класса тяжести (n=60) и больные с гипертонической болезнью (ГБ) I-II стадии, 1-2 степени (n=50). Все пациенты были мужского пола, возраст больных СН —  $55 \pm 0,9$ , больных ГБ —  $40 \pm 3,2$  лет. Диагноз СН подтверждали по классификации Канадской ассоциации кардиологов в сочетании с положительными результатами обследования (пробы с физической нагрузкой, суточного ЭКГ-мониторирования и результатов коронарографии). Диагноз ГБ устанавливался по данным анамнеза и клинико-инструментального обследования. Дифференциальная диагностика проводилась в соответ-

ствии с рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК, 2004, 2008). Критериями исключения для обеих категорий больных являлись: наличие у больных стенокардии напряжения выше III-IV стадии по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (НУНА), острый инфаркт миокарда или нарушение мозгового кровообращения в предшествующие 6 мес., нарушения ритма сердца, обострение интеркуррентных заболеваний. В группу больных СН не включали пациентов с сопутствующей артериальной гипертензией выше I-й степени. У больных ГБ особое внимание обращали на отсутствие приступов стенокардии напряжения.

Для сравнения выявленных закономерностей нарушения структурно-функционального состояния мембраны эритроцитов у больных с нормой все изучаемые параметры определялись у клинически здоровых мужчин (n=20), средний возраст которых составил  $27 \pm 2,5$  лет.

Работа проводилась на базе Иркутской областной клинической больницы (ИОКБ). Все пациенты были ознакомлены с целями и протоколами исследования. Письменное информированное согласие являлось обязательным критерием включения в исследование. Протокол исследования был одобрен Комитетом по биомедицинской этике НЦРВХ СО РАМН (протокол №9 от 09.12.2011г).

Выраженность изменений в мембране эритроцитов оценивалась путём их сравнения до и после локальной ишемии, которая вызывалась накладыванием манжеты сфигмоманометра на плечо пациента и создания в ней давления, превышающего систолическое на 50 мм рт.ст. в течение 5 минут.

Для оценки устойчивости мембраны эритроцитов к ишемии у каждого больного рассчитывался  $index(m)$  по следующей формуле:

$$Index(m) = 0,05 \times (mC_{Hb} \text{ после окклюзии} / mC_{Hb} \text{ до окклюзии} + H_{C_{Mpt}} \text{ после окклюзии} / H_{C_{Mpt}} \text{ до окклюзии}),$$

где  $mC_{Hb}$  — уровень мембрано-связанного гемоглобина, а  $H_{C_{Mpt}}$  — уровень низко- и средне-молекулярных пептидов. Постоянный коэффициент был введен для того, чтобы  $index(m)$  не превышал 0,5 усл.ед.

Определение  $mC_{Hb}$  в структурных фрагментах мембраны эритроцитов проводили в гемолизате по убыли гемоглобина до и после центрифугирования на спектрофотометре СФ-46 (Россия) при длине 536 нм по методике З.С. Токтамысовой, Н.Х. Биржановой [9], а  $H_{C_{Mpt}}$  определяли в области длин волн 210-260 нм [10] на спектрофотометре СФ-2000 (Россия) после предварительного осаждения крупномолекулярных белков.

У всех пациентов и здоровых лиц изучались следующие показатели: вязкость цельной крови в сосудах микроциркуляции различного калибра на анализа-

торе АКР-2 (Россия) [11]; содержание малонового диальдегида (МДА) в плазме крови и эритроцитов (по методу Гончаренко М. С. и соавт. [12]), липидный спектр (ЛПНП, ЛПВП, ЛПОНП, ТГ), АСТ, АЛТ, мочевиная кислота, креатинин, С-реактивный белок, сывороточное железо, общий билирубин, мочевиная и альбумин (на автоматическом биохимическом анализаторе “Синхрон-9” фирмы “Bekman” (США)).

Кроме того, исследовались эндотелиальные факторы — уровень нитритов, эндотелина-1 и активность АПФ. Концентрацию нитритов в плазме крови определяли с помощью реактива Грисса по интенсивности окраски при длине волны 540 нм на “КФК-3” (Россия) в относительных единицах оптической плотности. Уровень нитритов использовался как косвенный показатель продукции эндотелием оксида азота (NO). Содержание эндотелина-1 (в дальнейшем — эндотелин) в плазме определяли с помощью иммуноферментного набора эндотелин (1-21) “Biomedica Gruppe” (Кат. №442-0052) по протоколу, рекомендуемому фирмой, на иммуноферментном анализаторе “Stat Fax-2600” “Labsystems” (США). Уровень активности АПФ оценивали энзиматическим методом, используя набор ACE “Buhlmann” (Кат. №КК-АСЕ), по протоколу, рекомендуемому фирмой, с помощью фотометра 5010 (Германия).

Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью сравнительного анализа (t-тест) для зависимых и независимых переменных и множественной регрессии, используя пакет программ “Statistica 6 for Windows”.

Работа выполнена по теме НИР 011 “Особенности реактивных свойств сосудистого эндотелия и эритроцитов у больных с патологией сердечно-сосудистой системы” (№ гос. регистрации 01201067046), без дополнительных источников финансирования.

### Результаты и обсуждение

Для оценки устойчивости мембраны эритроцитов к кратковременной ишемии мы определяли у каждого больного уровень мембрано-связанного гемоглобина (мсНб) и уровень низко- и средне-молекулярных пептидов (НСМпт). Использование данных показателей было обусловлено известными данными литературы о том, что в условиях свободно-радикального окисления гемоглобин, ковалентно связываясь с мембранным скелетом, разрушает белковую структуру и способствует окислению фосфолипидов через  $Ca^{2+}$ -зависимую липооксигеназную активность [14]. Поэтому увеличение мембрано-связанного гемоглобина может указывать на нарушение целостности мембраны эритроцитов [13]. Кроме того, при патологиях, сопровождающихся усилением процессов свободно-радикального окисления, в результате активации протеолиза, в крови накапливается большое количество продуктов деградации белков средне-

Таблица 1

**Характер отклонения уровня сорбции НСМпт и величины мсНб в мембране эритроцитов при окклюзионной пробе у здоровых лиц, больных СН и ГБ**

Показатель	здоровые лица	больные СН	больные ГБ
НСМпт до окклюзии	1,38±0,29	1,24±0,07	1,48±0,07*
НСМпт после окклюзии	1,33±0,15	1,36±0,07	1,53±0,07
p	0,42	0,06	0,25
мсНб до окклюзии	4,04±0,54	8,50±0,43 <sup>#</sup>	5,49±0,42 <sup>#*</sup>
мсНб после окклюзии	5,24±0,58	9,68±0,48 <sup>#</sup>	6,77±0,51*
p	0,08	0,001	0,02

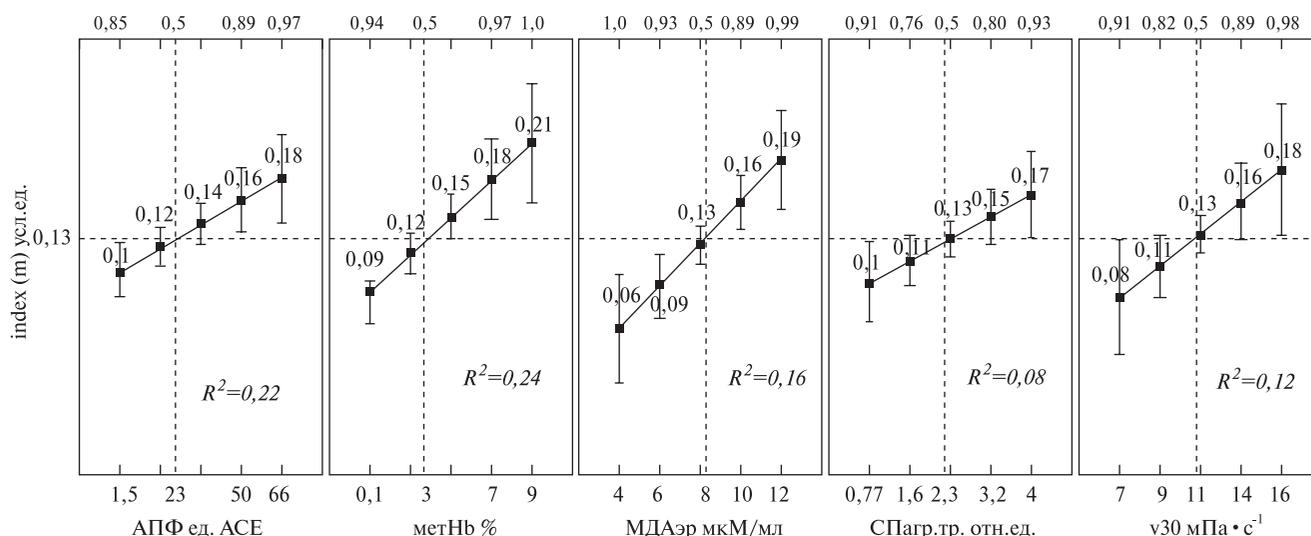
**Примечание:** НСМпт в усл.ед., мсНб в %; p — значимость различий между показателями до и после окклюзии (t-test для зависимых переменных); <sup>#</sup> — p<0,05 в сравнении со здоровыми лицами, \* — p<0,05 в сравнении с больными СН (t-test для независимых переменных).

молекулярных пептидов массой 300-5000 Д [6, 7]. Эти пептиды во многом способны соединяться и блокировать рецепторы клеток, неадекватно воздействуя на их функции, а также образовывать прочные комплексы с альбуминами. Отсюда мы предположили, что усредненная сумма отклонения мсНб и НСМпт будет отражать, в определенной мере, интегральный показатель устойчивости мембраны эритроцитов к такому патогенному фактору как тканевая ишемия.

При исследовании сорбционных свойств мембраны эритроцитов (НСМпт) и процессов связывания гемоглобина на его мембране (мсНб) было выявлено, что в исходном состоянии как у больных СН, так и у больных ГБ, уровень мсНб превышал нормальные показатели (в норме до 5%) (табл. 1). Причём в группе больных СН этот показатель существенно превышал нормальные его значения, что свидетельствовало о более сильных деструктивных процессах в мембране эритроцитов данной категории больных.

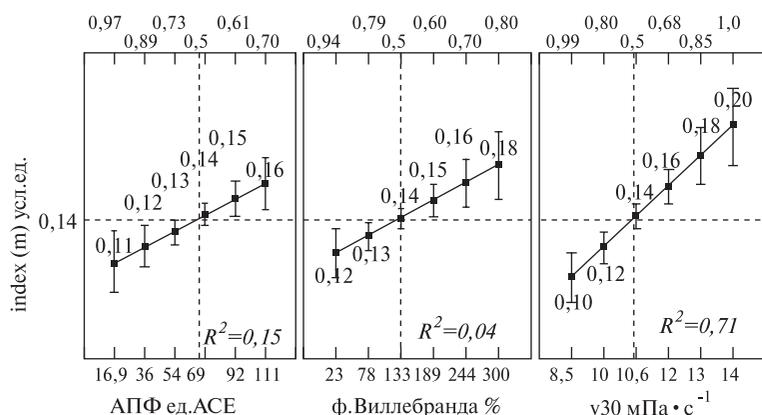
Кроме этого выяснилось, что уровень сорбции НСМпт у больных ГБ значительно превышал данный показатель в сравнении с больными СН. Возможно, это было обусловлено повышенным содержанием положительно заряженных низкомолекулярных белков в плазме крови пациентов с ГБ, что могло приводить к их связыванию с отрицательно заряженными группами гликокаликса и снижению величины поверхностного заряда эритроцита, нарушению транспорта  $Ca^{2+}$  из клетки с последующей активацией протеинкиназы С и усилению фосфорилирования мембранного белка полосы 4.9 [8].

Дополнительная ишемическая нагрузка в виде окклюзионной пробы в группе клинически здоровых лиц не выявила значимых изменений функциональных показателей эритроцитарной мембраны. В группах больных была обнаружена общая тенденция к увеличению сорбции на мембране эритроцитов НСМпт и достоверное усиление процессов связыва-



**Рис. 1.** Величина отклонения index(m) при окклюзии плечевой артерии в условиях различного уровня установленных независимых эндогенных факторов у больных СН.

**Примечание:** по оси абсцисс: наверху — апостериорная вероятность отклонения зависимой переменной при изменении величины предиктора, внизу – величина предиктора (от минимальных до максимальных найденных значений). Пересекающиеся линии: горизонтальная линия — средняя величина зависимой переменной; вертикальная линия — независимой переменной. Вертикальные линии при маркерах — доверительные интервалы ( $\pm 0,95$ ). На каждой диаграмме даны частные коэффициенты детерминации независимой переменной.



**Рис. 2.** Величина отклонения index(m) при окклюзии плечевой артерии в условиях различного уровня установленных независимых эндогенных факторов у больных ГБ.

**Таблица 2**  
**Уровень устойчивости мембраны эритроцитов к локальной тканевой ишемии — index(m) у здоровых лиц, больных СН и ГБ**

Группы	index(m) (M)	Доверительный интервал		Std. Dev	Std.Err
		-0,95%	+0,95%		
здоровые лица	0,100	0,09	0,12	$\pm 0,022$	$\pm 0,004$
больные СН	0,129*	0,115	0,144	$\pm 0,064$	$\pm 0,007$
больные ГБ	0,145**	0,118	0,172	$\pm 0,107$	$\pm 0,013$

**Примечание:** index(m) в усл.ед.; значимость отличия от здоровых лиц: \* —  $p=0,034$ ; \*\* —  $p=0,049$  (t-test для независимых переменных).

ния гемоглобина с мембраной клеток красной крови в ответ на ишемию.

Расчёт коэффициентов пропорциональности (кп), которые отражали уровень отклонения от исходного состояния НСМпт и мсHb у больных СН и ГБ, выявил существенное различие этих показателей между данными группами. У больных ГБ отмечался больший прирост мсHb (кп=0,88), чем у больных СН (кп=0,28,  $p<0,05$ ) в то же время увеличение сорбции НСМпт на мембране эритроцитов у больных СН было в 3 раза выше, чем у больных ГБ (соответственно, 0,24 и 0,07,  $p<0,05$ ).

Следовательно, даже кратковременная ишемия тканей выявила различный характер ответной реак-

ции мембраны эритроцитов у больных с разной нозологической формой сердечно-сосудистой патологии: если у больных ГБ при окклюзионной пробе преобладали преимущественно процессы связывания гемоглобина с мембраной эритроцитов, то у больных СН — процессы сорбции НСМпт.

Эта особенность реакции мембраны эритроцитов, вероятно, была обусловлена исходной реактивностью клеток, на фоне которой возникала ишемия. Высокий исходный уровень мсHb у больных СН при дополнительной ишемической нагрузке мог приводить к деструкции его белково-фосфолипидной структуры и, как следствие этого, дальнейшему нарастанию сорбции НСМпт. У больных ГБ ишемическая

нагрузка также, по-видимому, вызывала значительную активацию процессов, способствующих существенному подъёму уровня мСНб [8]. В свою очередь, эти структурно-функциональные нарушения, происходящие в мембране клеток больных, способствуют, прежде всего, усилению ригидности мембраны и снижению деформативности эритроцитов, что в конечном итоге приводит к существенному ухудшению капиллярной перфузии органов и тканей [9].

Учитывая неоднозначную реакцию мембраны эритроцитов в ответ на локальную ишемию у больных разных групп, мы посчитали необходимым ввести интегральный показатель её устойчивости к данному патогенному фактору —  $\text{index}(m)$ . При этом, чем ближе  $\text{index}(m)$  был к нулю, тем устойчивость мембраны эритроцитов к ишемии тканей была выше.

Как показали результаты, представленные в таблице 2, наибольшей устойчивостью к ишемической нагрузке обладали мембраны эритроцитов здоровых лиц. Поскольку верхняя граница доверительного интервала  $\text{index}(m)$  у них составляла 0,12 усл.ед., то показатели  $\text{index}(m)$  больше этого значения характеризовали мембрану эритроцитов как неустойчивую, а ниже или равно 0,12 — как устойчивую к локальной ишемии тканей. В связи с этим полученные данные показывают, что реакция мембран эритроцитов в ответ на ишемию тканей у больных СН и ГБ носила в целом неустойчивый характер.

Получив такого рода результаты, мы предприняли попытку определить, какие из факторов эндогенной природы могли модифицировать отклонение уровня устойчивости мембраны эритроцитов у больных обеих групп с сердечно-сосудистой патологией.

Для выявления этой закономерности был использован метод множественной регрессии, который позволил в каждой группе установить связь между отклонением уровня  $\text{index}(m)$  с показателями других независимых факторов. В результате были выявлены следующие регрессионные зависимости:

- больные СН:  $\text{index}(m) = -0,2797 + 0,00116 \times v30A \text{ ПФ} + 0,0133 \times \text{метНб} + 0,017 \times \text{МДАэр} + 0,022 \times \text{СПагр.тр} + 0,0116 \times v30$ ;  $R^2=0,82$ ,  $p=0,003$ ;

- больные ГБ:  $\text{index}(m) = -0,078 + 0,0182 \times v30 + 0,0021 \times \text{Виллебр.} + 0,00055 \times \text{АПФ}$ ;  $R^2=0,90$ ,  $p=0,0002$ .

Как видно из уравнения регрессии, у пациентов группы СН устойчивость мембраны эритроцитов могла быть модифицирована пятью эндогенными факторами. На рисунке 1 хорошо видно, что по мере нарастания исходного уровня любого из обнаруженных предикторов (АПФ, метНб, МДА эритроцитов, спонтанная агрегация тромбоцитов и вязкость в сосудах среднего калибра) ишемия тканей могла приводить с высокой вероятностью ( $p>0,90$ ) к дальнейшему снижению устойчивости мембраны. И, наоборот — при низком исходном уровне этих факторов мембрана эритроцитов могла быть более резистентной

к тканевой ишемии. Наибольшая сопряженность устойчивости эритроцитарной мембраны была установлена для АПФ ( $p=0,007$ ), метНб ( $p=0,003$ ) и МДАэр ( $p=0,003$ ). В меньшей степени это касалось вязкости крови ( $p=0,033$ ) и СПагр.тр. ( $p=0,025$ ). В скобках показана значимость коэффициентов регрессии.

У больных ГБ характер ответной реакции мембраны эритроцитов на тканевую ишемию был также связан с исходным уровнем вязкости крови в сосудах среднего калибра ( $p=0,0004$ ) и АПФ ( $p=0,008$ ). Однако, в отличие от предыдущей группы больных, состояние вязкости крови, на фоне которой вызывалась тканевая ишемия, являлось основным условием изменения резистентности мембраны эритроцитов у больных ГБ (рис. 2). При этом высокая вероятность ( $p>0,9$ ) дальнейшего снижения или повышения устойчивости мембраны могла возникать лишь при исходно высокой или низкой вязкости крови. Что же касается влияния исходного уровня активности АПФ, то, как видно из рисунка, мембрана эритроцитов может быть устойчивой к тканевой ишемии (с вероятностью  $p>0,9$ ) только при низких референсных пределах нормальной активности этого фермента. Низкий уровень частного коэффициента детерминации показывает, что исходная активность ф.Виллебранда ( $p=0,005$ ) практически не влияла на изменение устойчивости эритроцитарной мембраны.

### Заключение

В ходе проведенных исследований было установлено, что устойчивость мембраны эритроцитов к кратковременной тканевой ишемии у больных ГБ и СН была существенно ниже, чем у здоровых лиц.

В исследуемых группах больных выявлена связь между отклонениями устойчивости мембраны эритроцитов и исходным уровнем активности различных эндогенных факторов. Причем в обеих группах повышение исходной активности АПФ и вязкости крови в микроциркуляторном русле сопровождалось дальнейшим снижением устойчивости эритроцитарной мембраны. В то же время, если ишемия ткани могла возникнуть на фоне слабой активности АПФ или низкой вязкости крови, то мембрана эритроцитов становилась более резистентной к этому патогенному фактору.

Снижение устойчивости мембраны эритроцитов к ишемии ткани, вероятно, была связана с исходным уменьшением объемной скорости и замедлением тока крови в микроциркуляторном русле, особенно в капиллярной сети [8]. Несомненно, в этой ситуации могли создаваться многочисленные благоприятные условия для усиления мембранной сорбции и усиленного образования мембрано-связанного гемоглобина, в том числе, в связи с замедлением времени прохождения эритроцитов в микрососудах, недостатком АТФ, сдвигом рН среды в кислую сторону и т.д. Вместе с тем выяв-

ленные особенности влияния эндогенных факторов на реактивные свойства мембраны эритроцитов, по-видимому, отражают различия в формировании и генезе разных видов патологии сердечно-сосудистой системы.

Установленные закономерности, отраженные в представленных выше регрессионных уравнениях, требуют подтверждения на других выборках больных

с указанной патологией. В этом случае они могут быть использованы для определения ведущих звеньев нарушения функциональных свойств мембраны эритроцитов у больных СН и ГБ в индивидуальном порядке и определения алгоритма терапевтических мер в комплексном лечении конкретных больных с данной патологией.

### Литература

1. Shilov AM, Mel'nik MV. Arterial hypertension and blood rheology. M: BARS; 2005. Russian (Шилов А. М., Мельник М. В. Артериальная гипертония и реологические свойства крови. М: БАРС; 2005).
2. Shilov AM, Avshalumov AS, Sinicina EN, et al. Changing the rheological properties of the blood in patients with the metabolic syndrome. Russian Medical Journal 2008; 16, 4:200-4. Russian (Шилов А. М., Авшалумов А. С., Синицина Е. Н. и др. Изменения реологических свойств крови у больных с метаболическим синдромом. Русский медицинский журнал 2008; 16, 4: 200-4).
3. Brazhe NA, Luneva OG, Maksimova GV, et al. Erythrocyte levels of cardiovascular disease. Kardiologija 2006; 2: 21-7. Russian (Браже Н. А., Лулева О. Г., Максимова Г. В. и др. Эритроцитарный уровень сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиология 2006; 2: 21-7).
4. Rodnenkov OV, Luneva OG, Ulyanova NA, et al. Erythrocyte membrane fluidity and haemoglobin haemoporphyrin conformation: features revealed in patients with heart failure. International Journal Pathophysiology 2005; 11: 209-13.
5. Nguen Thi Chang. The study of the structural state of erythrocyte membranes of patients with coronary heart disease of older. Uspehi sovremennogo estestvoznaniya 2012; 2: 97-103. Russian (Нгуен Тхи Чанг. Исследование структурного состояния мембран эритроцитов больных ишемической болезнью сердца старших возрасто. Успехи современного естествознания 2012; 2: 97-103).
6. Borovskaja MK, Kuznecova Je.Je, Gorohova VG, et al. Structural-functional characterization of the erythrocyte membrane and its changes in the pathology of different genesis. Bulletin of Eastern-Siberian Scientific Center of SB of RAMS 2010; 3(73):334-54. Russian (Боровская М. К., Кузнецова Э. Э., Горохова В. Г. и др. Структурно-функциональная характеристика мембраны эритроцита и ее изменения при патологии разного генеза. Бюлл. ВСНЦ СО РАМН 2010; 3(73): 334-54).
7. Kuznecova JeJe, Gorohova VG, Korjakina LB, et al. Some aspects of the evaluation of the structural and functional changes in the membrane of red blood cells in cardio-vascular disease. Bulletin of Eastern-Siberian Scientific Center of SB of RAMS 2012; 4(1): 236-40. Russian (Кузнецова Э. Э., Горохова В. Г., Корякина Л. Б. и др. Некоторые аспекты оценки структурно-функциональных изменений в мембране эритроцитов при сердечно-сосудистой патологии. Бюлл. ВСНЦ СО РАМН 2012; 4 (часть 1): 236-40).
8. Pivovarov JuI, Kuznecova JeJe, Korjakina LB, et al. Erythrocyte membranes response in patients with exertional angina pectoris and idiopathic essential hypertension in presence of transitory ischemia. Tromboz, gemostaz i reologija 2013; 2: 39-45. Russian (Пивоваров Ю. И., Кузнецова Э. Э., Корякина Л. Б. и др. Реакция мембраны эритроцитов у больных стенокардией напряжения и гипертонической болезнью при кратковременной ишемии. Tromboz, gemostaz i reologija 2013; 2: 39-45).
9. Toktamysova ZS, Birzhanova NH. About membrane-bound hemoglobin. Biofizika 1990; 35, 6: 1119-20. Russian (Токтамысова З. С., Биржанова Н. Х. О мембраносвязанном гемоглобине. Биофизика 1990; 35, 6: 1119-20).
10. Malahova M. Ja. Methods of Biochemical registration endogenous intoxication. Jeff. Terapija 1995; 1, 1: 61-4. Russian (Малахова М. Я. Методы биохимической регистрации эндогенной интоксикации. Эфф. Терапия 1995; 1, 1: 61-4).
11. Rojzman EV, Firsov NN, Dement'eva I I. Terms, concepts and approaches to the study of blood rheology in the clinic. Tromboz, gemostaz i reologija 2000; 3: 5-12. Russian (Ройтман Е. В., Фирсов Н. Н. Дементьева И. И. Термины, понятия и подходы к исследованиям реологии крови в клинике. Tromboz, gemostaz i reologija 2000; 3: 5-12).
12. Andreeva LI. Modification of method for determining the lipid peroxide in the test with thiobarbituric acid. Laboratornoe delo 1988; 11: 41-3. Russian (Андреева Л. И. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой. Лабораторное дело 1988; 11: 41-3).
13. Пат. 2371723 Российская федерация, МПК<sup>31</sup> G 01 N 33/49, G 01 N 33/50. Способ оценки устойчивости эритроцитов к функциональной нагрузке. Пивоваров Ю. И., Кузнецова Э. Э., Горохова В. Г. и др.; заявитель и патентообладатель Государственное учреждение Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии ВСНЦ СО РАМН. - №2008108370/15; заявл. 03.03.2008; опубл. 27.10.2009, Бюл. №30.
14. Shperling IA. Pathomorphosis and pathophysiology erythrocyte gemotropnyh effects of xenobiotics. Avtoref. dok. diss. Tomsk; 2006: 46. Russian (Шперлинг И. А. Патоморфоз и патофизиология эритроцита при воздействии гемотропных ксенобиотиков. Автореф. док. дисс.; Томск 2006: 46).

## ЗНАЧЕНИЕ И КОРРЕКТНОСТЬ ТЕРМИНА “АНАЭРОБНЫЙ ПОРОГ”. ПОРОГОВЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ КОМПЕНСАТОРНО-ПРИСПОСОБИТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ ОРГАНИЗМА ПРИ ВОЗРАСТАЮЩЕЙ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ

Леявина Т.А., Ситникова М. Ю., Березина А. В., Шляхто Е. В.

Разделение физической нагрузки на фазы необходимо для своевременного принятия правильных клинических решений в медицине и для оценки уровня профессиональной подготовленности спортсменов в спортивной медицине.

**Цель.** 1) Выявить последовательность компенсаторно-приспособительных реакций, происходящих в организме человека в процессе возрастающей ФН. 2) Оценить корректность термина “анаэробный порог”.

**Материал и методы.** В исследование было включено 28 спортсменов-триатлетов и 35 здоровых нетренированных лиц, которые выполнили кардиореспираторный тест на тредмиле с использованием аппаратуры “Oxycon Pro”, Jaeger, Germany. Исследуемые были инструктированы на выполнение нагрузки максимально возможной мощности. Физиологические этапы включения компенсаторных механизмов при ФН определяли по изменению уровня лактата, pH и  $\text{HCO}_3^-$  в венозной крови и изменению газообмена.

**Результаты.** По результатам настоящего исследования выявлено существование всего четырех физиологических этапов ФН. Первый физиологический этап — это пороговый перелом в содержании молочной кислоты — лактатный порог. Второй — начало снижения pH венозной крови — pH-порог. Третий физиологический этап — точка респираторной компенсации. Четвертый физиологический этап соответствует моменту ФН, когда аэробный метаболизм достиг “апогея” и увеличение образования энергии аэробным путем далее невозможно — аэробный лимит. Термин “анаэробный порог” не подходит к описанию ни одного из этих этапов.

**Заключение.** 1. На основании результатов проведенного исследования можно выделить четыре физиологических этапа, которые возникают при возрастающей ФН: лактатный порог, pH-порог, точка респираторной компенсации и аэробный лимит. 2. Термин “анаэробный порог” не корректен и не отражает изменения физиологических процессов в организме человека при физической нагрузке.

**Российский кардиологический журнал** 2014, 11 (115): 19–24  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-11-19-24>

**Ключевые слова:** кардиореспираторный тест, компенсаторно-приспособительные этапы физической нагрузки.

ФГБУ Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия.

Леявина Т.А.\* — с.н.с. научно-исследовательского отдела сердечной недостаточности, Ситникова М.Ю. — руководитель научно-исследовательского отдела сердечной недостаточности, Березина А.В. — руководитель Научно-исследовательской лаборатории эргоспирометрии, Шляхто Е.В. — д.м.н, профессор, академик РАМН, директор ФГБУ.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
tatianalelyavina@mail.ru

АП — анаэробный порог, ИМТ — индекс массы тела, КРТ — кардиореспираторный тест, ФН — физическая нагрузка, ЧСС — частота сердечных сокращений,  $\text{O}_2/\text{HR}$  — кислородный пульс, RCP — точка респираторной компенсации, RER — дыхательное газообменное отношение,  $\text{VO}_2$  — объем поглощенного кислорода, VE — объем минутной вентиляции,  $\text{VCO}_2$  — объем выделенного углекислого газа.

Рукопись получена 04.12.2013  
Рецензия получена 21.01.2014  
Принята к публикации 28.01.2014

## IMPORTANCE AND CORRECTNESS OF THE TERM “ANAEROBIC THRESHOLD”. THRESHOLD CHANGES OF COMPENSATORY AND ADAPTIVE BODY REACTIONS IN INCREASING PHYSICAL EXERTION

Lelyavina T. A., Sitnikova M. Yu., Berezina A. V., Shlyakhto E. V.

A distinction of the physical exertion into phases is necessary for on-time decision making of the correct clinical decisions in medicine and for evaluation of the level of sportsmen professional preparedness in sport medicine.

**Aim.** 1) To reveal the consequence of compensatory reactions in human body during increasing physical exertion (PE). 2) To evaluate correctness of the term “anaerobic threshold”.

**Material and methods.** Totally 28 triathletes included and 35 healthy non-trained individuals underwent cardiorespiratory test on treadmill using equipment “Oxycon Pro” by Jäger, Germany. Participants were instructed to reach maximum effort. Physiological stages of compensatory mechanisms involvement during PE were evaluated by lactate measurements, pH and  $\text{HCO}_3^-$  in venous blood and gas exchange shifts.

**Results.** By the results of the current study we distinguished four main physiologic stages of PE. The first physiological stage is a threshold break in lactate level — lactate threshold. The second — beginning of pH decrease in venous blood — pH-threshold. The third physiologic stage — point of respiratory compensation. The fourth stage relates to the moment of PE when aerobic

metabolism is at “apogee” and the increase of energy production by aerobic pathway is not further possible – aerobis limit. The term “anaerobic threshold” is not relevant to any of these stages.

**Conclusion.** 1. According to the results of the study it is possible to distinguish four physiologic stages that appear during increasing PE: lactate threshold, pH-threshold, point of respiratory compensation and aerobic limit. 2. The term “anaerobic threshold” is not correct and does not reflect changes of physiologic processes in the human body during physical exertion.

**Russ J Cardiol** 2014, 11 (115): 19–24  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-11-19-24>

**Key words:** cardiorespiratory test, compensatory-adaptive stages of physical exertion.

FSBI Federal Centre of the Heart, Blood and Endocrinology n.a. V.A. Almazov, Saint-Petersburg, Russia.

Разделение физической нагрузки (ФН) на фазы необходимо для своевременного принятия правильных клинических решений в медицине и для оценки уровня профессиональной подготовленности спортсменов в спортивной медицине. Вероятно поэтому Карлман Вассерман et al. [1] впервые ввели термин “анаэробный порог”, определение которого на сегодняшний день является наиболее популярным и широко распространенным способом разделения ФН на этапы.

Тем не менее, биохимические процессы, происходящие в организме при наступлении “анаэробного порога”, до сих пор полностью не ясны. В доступной литературе существует несколько, иногда противоречащих друг другу, определений АП:

Анаэробный порог определяется как уровень ФН, выше которого аэробный метаболизм не способен полностью удовлетворить энергетические запросы организма; возникает анаэробный метаболизм [1].

АП — точка, в которой содержание лактата в крови начинает резко расти, а содержание бикарбоната — уменьшаться [2].

АП — это такой уровень потребления кислорода, превышение которого приводит к возникновению метаболического ацидоза и сопряженных сдвигов газообмена [3]. На уровне АП аэробные механизмы образования энергии в мышечном волокне становятся недостаточными, вследствие чего к процессу энергообразования подключается анаэробный гликолиз [4]. АП, известный также как вентиляторный порог, — это наивысший уровень поглощения кислорода ( $VO_2$ ), достигнутый без повышения концентрации молочной кислоты в крови и лактат-пируватного отношения [5]. АП — это такой момент ФН, когда энергетические потребности начинают превышать возможности доставки и утилизации кислорода, и энергия начинает вырабатываться за счет анаэробных механизмов [6].

В документе Statement on Cardiopulmonary Exercise Testing, изданном Американским торакальным обществом в 2002г, звучит следующее определение анаэробного порога [7]: “анаэробный порог, также известный как лактатный порог, молочнокислый порог, газообменный порог или вентиляторный порог, это такое физиологическое состояние, при котором развивается метаболический ацидоз в результате повышения содержания лактата в крови”.

В клинических рекомендациях по выполнению КРТ у взрослых, изданного кардиологами Американской ассоциации сердца [8], приведено определение вентиляторного порога — “вентиляторный порог обозначает физиологическое состояние, наступление которого оценивается при помощи анализа изменений параметров газообмена и характеризуется уровнем физической нагрузки, когда вентиляция (VE) начинает стремительно увеличиваться относительно повышения объема поглощаемого кислорода ( $VO_2$ ).

При детальном анализе определений АП, приведенных выше, выясняется, что все они описывают разные фазы физической нагрузки. Многие исследователи пытались сравнивать во времени точки наступления АП, определенные с использованием различных неинвазивных методик у одних и тех же индивидуумов [9-10]. В большинстве случаев данные моменты времени не совпадали. Такая ситуация привела к появлению споров о том, какой же из методов определения АП точнее?

Дебаты о терминологии “анаэробного порога” продолжают по сегодняшний день. Таким образом, существует необходимость в четком разграничении фаз физической нагрузки и определении терминов.

Цели исследования: 1) выявить последовательность компенсаторно-приспособительных реакций, происходящих в организме человека в процессе возрастающей ФН, 2) оценить корректность термина “анаэробный порог”.

### Материал и методы

В исследование было включено 28 спортсменов-триатлетов (из них 10 мужчин) и 35 здоровых нетренированных лиц (из них мужчин — 19). Возраст спортсменов колебался от 16 до 28 лет и составил в среднем  $21,3 \pm 3,5$  года; индекс массы тела колебался от  $19,8 \text{ кг/м}^2$  до  $23,4 \text{ кг/м}^2$  и в среднем составил  $21,1 \pm 2,0 \text{ кг/м}^2$ . Средний возраст здоровых лиц составил  $27,0 \pm 5,7$  лет (18-29 лет), ИМТ —  $25 \pm 2,5 \text{ кг/м}^2$ . Критериями включения в исследование были: добровольное согласие на исследование, отсутствие противопоказаний к выполнению кардиореспираторного теста (КРТ) и заболеваний, которые могли бы повлиять на его результаты.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Все участники исследования подписали информированное согласие, форма которого была одобрена Этическим комитетом ФГБУ ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова.

При предварительном клинико-лабораторном обследовании лиц, включенных в исследование, не было выявлено заболеваний сердечно-сосудистой, легочной и мышечной систем, которые могли бы повлиять на результаты КРТ. Для исключения патологии системы дыхания всем участникам исследования выполнялась спирометрия (“Oxuson Pro”, Jaeger, Germany), по данным которой патологии бронхолегочной системы выявлено не было. У всех участников исследования был определен уровень гемоглобина, значение которого соответствовало норме ( $123,0-154,3 \text{ г/л}$ ), и в среднем составило  $137 \pm 5,5 \text{ г/л}$ .

**Нагрузочный тест.** КРТ выполняли на тредмиле с использованием аппаратуры для эргоспирометрических исследований “Oxuson Pro”, Jaeger, Germany.

Таблица 1

## Показатели нагрузочного теста у спортсменов и здоровых нетренированных лиц на пике физической нагрузки

Показатель	Группа	Нетренированные добровольцы	Спортсмены	p
VO <sub>2</sub> , кг, мл/мин/кг		30±5	60±5 (48-78)	<0,001
V <sub>E</sub> /VCO <sub>2</sub>		26±4 (22-33)	30±3 (19-32)	<0,001
Пиковая мощность нагрузки, Вт,		170±10	250±25	<0,001
V <sub>E</sub> , л/мин		57±5 (45-88)	125±12 (90-178)	<0,001
O <sub>2</sub> /HR, мл		18±1,8	25±2,7	<0,001

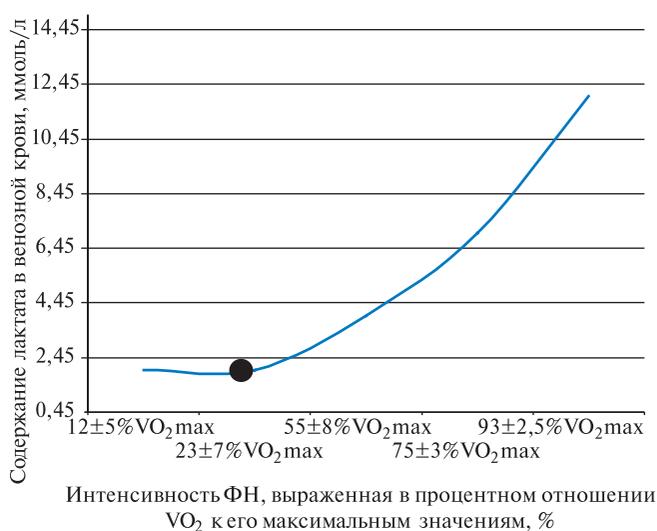
**Примечание:** VO<sub>2</sub> — объем поглощенного кислорода на 1 кг массы тела, V<sub>E</sub>/VCO<sub>2</sub> — вентиляторный эквивалент по углекислому газу, VE — объем минутной вентиляции, O<sub>2</sub>/HR — “кислородный пульс”.

Для каждого участника исследования был создан индивидуальный протокол непрерывно возрастающей ФН, составленный таким образом, чтобы исследуемый достигал максимального усилия за 12-15 минут. Исследуемые были инструктированы на выполнение нагрузки максимально возможной мощности. Критерием максимального усилия являлось достижение “плато” VO<sub>2</sub> (отсутствие прироста объема поглощаемого кислорода на фоне увеличения мощности выполняемой нагрузки), дыхательного газообменного отношения (RER) — 1,2, достижение максимальной предсказуемой для индивида ЧСС [7, 8].

Перед проведением КРТ исследуемым устанавливали катетер в локтевую вену. Решение забирать образцы крови из вены было принято на основании результатов недавних исследований, свидетельствующих о высокой идентичности содержания лактата и гидрокарбоната в артериальной и венозной крови [10].

Забор крови осуществляли 1 раз в покое и каждую минуту во время выполнения ФН. Уровень лактата, рН и HCO<sub>3</sub> венозной крови определяли на портативном газоанализаторе i-STAT (Abbott, USA) с помощью наборов картриджей CG4. Физиологические этапы включения компенсаторных механизмов при ФН определяли по изменению уровня лактата, рН и HCO<sub>3</sub> в венозной крови и изменению газообмена. Для оценки газообмена использовались следующие показатели: динамика потребления O<sub>2</sub> (VO<sub>2</sub>) и выделения CO<sub>2</sub> (VCO<sub>2</sub>) и их соотношение (RER=VCO<sub>2</sub>/VO<sub>2</sub>), объем минутной вентиляции (VE), вентиляторный эквивалент по CO<sub>2</sub> (VE/VCO<sub>2</sub>), отражающий объем минутной вентиляции, необходимый для выделения 1л CO<sub>2</sub>. Точку респираторной компенсации (RCP) определяли по динамике вентиляторного эквивалента по углекислоте в момент его резкого увеличения.

**Статистический анализ данных.** Статистическая обработка выполнена с помощью пакета программ “Statistika, 6.0” для Windows. Рассчитывали средние значения и ошибку среднего (M±m). Сравнение средних проводили с помощью параметрических



**Рис. 1.** Динамика содержания лактата в венозной крови при физической нагрузке у спортсменки.

**Примечание:** Ось x — интенсивность физической нагрузки, выраженная в процентном отношении VO<sub>2</sub> к его максимальным значениям. Ось y — содержание лактата в венозной крови в ммоль/л.

методов статистики с использованием критерия Стьюдента. За критерий достоверности различий принимали значение p<0,05.

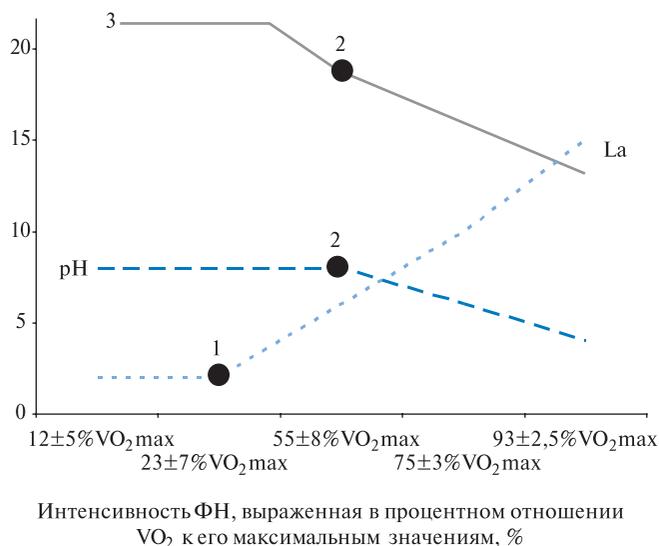
### Результаты и обсуждение

Основные результаты КРТ спортсменов и нетренированных лиц представлены в таблице 1.

У спортсменов уровень физической работоспособности был достоверно выше, чем у здоровых нетренированных лиц за счет высокого уровня тренированности лиц, профессионально занимающихся спортом. Доказательством этого служит тот факт, что у спортсменов выше прирост O<sub>2</sub> пульса и меньше прирост ЧСС на фоне постепенно возрастающей ФН, что свидетельствует о большем приросте ударного объема и более высокой артериовенозной разнице по кислороду. Тем не менее, при выполнении ФН у обследованных обеих групп наблюдались одноп-

ные физиологические этапы и компенсаторные механизмы регуляции гомеостаза, но при разной интенсивности ФН.

Динамика содержания лактата в крови на фоне ФН представлена на рисунке 1. На протяжении первых 3-5 минут нагрузки содержание лактата в венозной крови

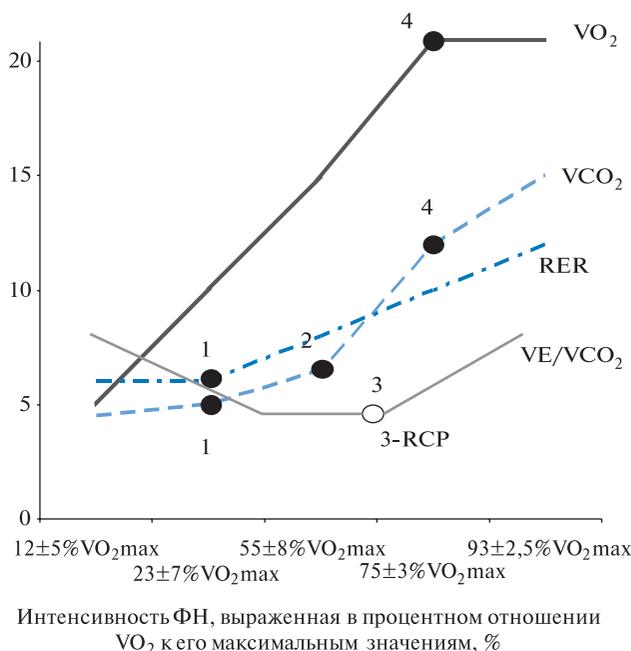
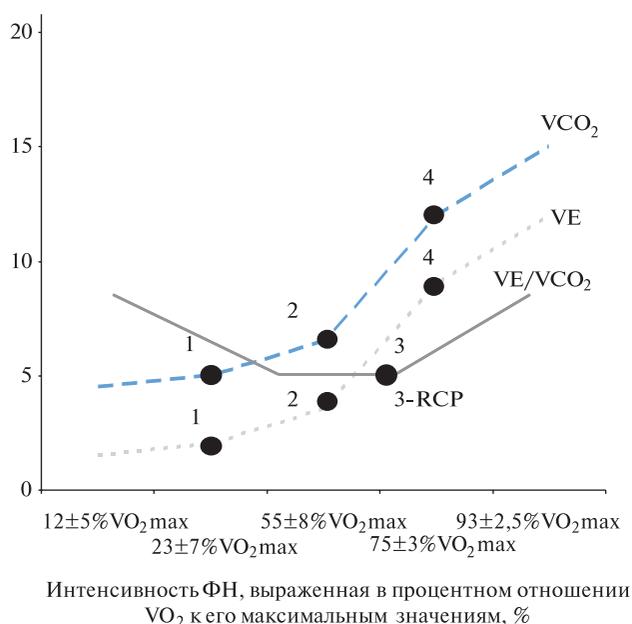


**Рис. 2.** Динамика содержания лактата, гидрокарбоната и pH венозной крови на фоне непрерывно возрастающей ФН у спортсменки. Ось x — интенсивность физической нагрузки, выраженная в процентном отношении  $VO_2$  к его максимальным значениям.

составляло, в среднем,  $2,1 \pm 0,2$  (1,9-2,5) ммоль/л. При интенсивности ФН, соответствующей  $23 \pm 7\% VO_2 \max$ , уровень лактата начинает возрастать и на пике ФН его значение в среднем составляло  $12 \pm 3,2$  ммоль/л (8-19 ммоль/л). Таким образом, при интенсивности ФН, соответствующей  $23 \pm 7\% VO_2 \max$ , возникает резкое увеличение содержания лактата в венозной крови, что свидетельствует об исчерпывании резервов по поглощению образующейся молочной кислоты мышечными волокнами, печенью, миокардом. При этом формируется значимый изгиб (пороговый перелом) кривой, отражающей содержание лактата в крови. Далее содержание лактата в венозной крови увеличивалось постепенно. Такой тип динамики содержания молочной кислоты в крови наблюдался у 42 (93%) участников исследования.

В состоянии покоя значения pH и  $HCO_3^-$  в среднем составили  $7,32 \pm 0,05$  и  $27,3 \pm 2,1$  ммоль/л, соответственно, что соответствует норме. В начале ФН pH крови значимо не изменяется. Однако при ФН  $\geq 45\%$  от  $VO_2 \max$  выявлено начало снижения pH, причем этот феномен возникает значительно позже относительно начала увеличения содержания лактата в крови, а также позже начала снижения уровня  $HCO_3^-$  венозной крови (рис. 2). Снижение pH свидетельствует о развитии метаболического ацидоза.

Далее, на рисунке 3, показано, как изменяются показатели, измеряемые неинвазивно, объема погло-



**Рис. 3.** Динамика показателей объема поглощаемого кислорода ( $VO_2$ ), количества выделенной углекислоты ( $VCO_2$ ), минутной вентиляции (VE), вентиляторного эквивалента по  $CO_2$  ( $VE/VCO_2$ ), дыхательного обменного отношения (RER), точки вентиляторной компенсации (RCP).

**Примечание:** Ось x — интенсивность физической нагрузки, выраженная в процентном отношении  $VO_2$  к его максимальным значениям. Точкой 1 отмечены переломы кривых RER,  $VCO_2$ , VE, что соответствует включению анаэробного метаболизма — это лактатный порог. Точкой 2 отмечены переломы кривых  $VCO_2$  и VE, что соответствует началу развития метаболического ацидоза — pH-порог. Точка 3 — точка респираторной компенсации. Точка 4 соответствует моменту ФН, когда аэробный метаболизм достиг «апогея» и увеличение образования энергии аэробным путем далее невозможно.

шаемого кислорода ( $VO_2$ ), количества выделенной углекислоты ( $VCO_2$ ), минутной вентиляции (VE), вентиляторного эквивалента по  $CO_2$  ( $VE/VCO_2$ ), точки вентиляторной компенсации (RCP), дыхательного обменного отношения (RER), в результате изменений содержания лактата, pH и бикарбоната в крови.

На рисунках 3 и 4 показано, что резкое увеличение уровня лактата сопровождается увеличением дыхательного коэффициента, выделения  $CO_2$  в выдыхаемом воздухе и минутной вентиляции.

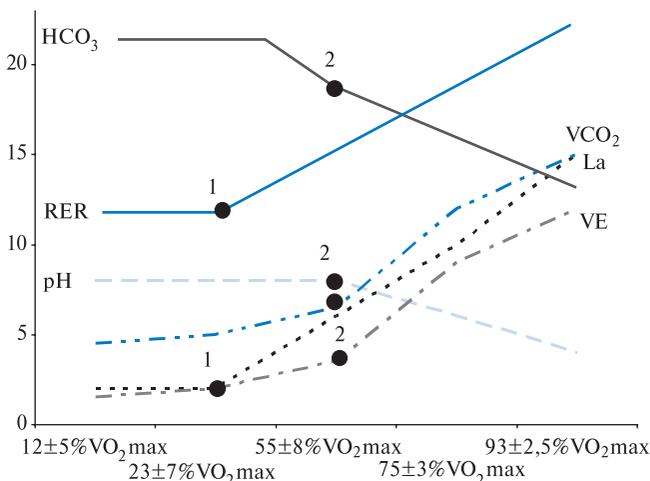
На рисунке 4 показаны изменения показателей газообмена при метаболическом ацидозе. Так, выявлено, что снижение pH сопровождается также резким приростом минутной вентиляции, RER,  $VCO_2$ . При продолжении ФН уровень лактата возрастает, а pH падает, то есть метаболические изменения нарастают и для компенсации этого процесса возникает более резкое увеличение минутной вентиляции, вследствие чего возникает гипервентиляция даже для  $CO_2$  и вентиляторный эквивалент  $CO_2$  увеличивается. Достигается точка респираторной компенсации.

Несмотря на вышеописанные изменения,  $VO_2$  увеличивается линейно по мере возрастания ФН, но до определенного уровня. Далее, несмотря на увеличение мощности ФН  $VO_2$  реак практически не изменяется (рис. 5). При интенсивности ФН  $93 \pm 2,5\%$  от  $VO_{2max}$  у спортсменов появляется “плато”  $VO_2$ . Это свидетельствует о том, что как сердечно-сосудистая, так и легочная системы, доставляющие  $O_2$  в организм, так и утилизация  $O_2$  в мышцах, достигли своих максимальных возможностей и, соответственно, увеличение образования энергии анаэробным путем при этих обстоятельствах невозможно.

### Обсуждение

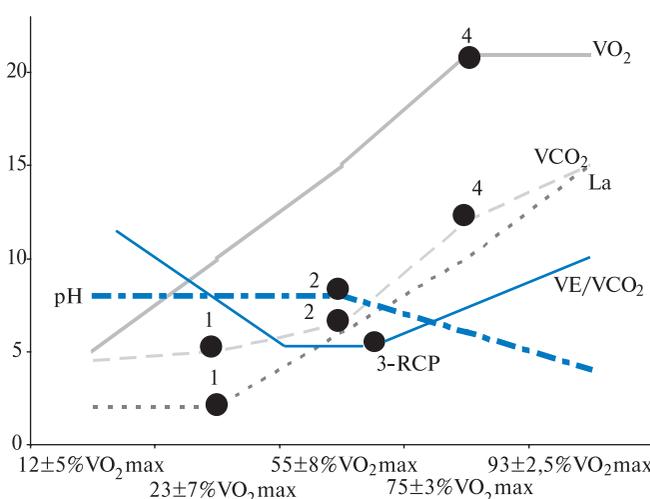
По результатам настоящего исследования выделено 4 этапа компенсаторно-приспособительных реакций организма в ответ на физическую нагрузку возрастающей мощности: лактатный порог, pH-порог, точка респираторной компенсации, аэробный лимит. Термин “анаэробный порог” не подходит к описанию ни одного из этих этапов. По своей сути данный термин подразумевает какое-то пороговое изменение в анаэробном пути получения энергии, т.е., как постулируется многими уважаемыми и популярными научными изданиями: АП — переход от исключительно аэробного способа получения энергии, к смешанному — аэробно-анаэробному [11-15].

Это не совсем верное утверждение, точнее, в корне неверное, т.к. анаэробный метаболизм протекает и в покое, а с началом физической нагрузки лишь интенсифицируется, достигая максимума при выполнении ФН максимально возможной для данного индивидуума мощности. Поэтому, какого-либо порога в анаэробном метаболизме не существует. Тогда как



Интенсивность ФН, выраженная в процентном отношении  $VO_2$  к его максимальным значениям, %

**Рис. 4.** Изменения показателей газообмена при метаболическом ацидозе. **Примечание:** Ось  $x$  — интенсивность физической нагрузки, выраженная в процентном отношении  $VO_2$  к его максимальным значениям. Точка 1 — переломы кривых RER,  $VCO_2$ , VE, что соответствует включению анаэробного метаболизма — это ЛАКТАТНЫЙ порог. Точка 2 — переломы кривых  $VCO_2$  и VE, что соответствует началу развития метаболического ацидоза — pH-порог.



Интенсивность ФН, выраженная в процентном отношении  $VO_2$  к его максимальным значениям, %

**Рис. 5.** Типичная динамика содержания лактата и pH венозной крови, объема поглощаемого кислорода ( $VO_2$ ), количества выделенной углекислоты ( $VCO_2$ ), вентиляторного эквивалента по  $CO_2$  ( $VE/VCO_2$ ), точки вентиляторной компенсации (RCP) у спортсменов и здоровых нетренированных лиц при непрерывно возрастающей ФН.

**Примечание:** Ось  $x$  — интенсивность физической нагрузки, выраженная в процентном отношении  $VO_2$  к его максимальным значениям.

такой порог или лимит существует в метаболизме аэробном, когда при достижении определенной (для данного субъекта) мощности ФН количественный ресурс митохондрий мышечных клеток по производству энергии аэробным путем исчерпан, на кривой

поглощения кислорода в этот момент появится плато, несмотря на это, исследуемый продолжает выполнять ФН возрастающей мощности. В данном случае это возможно лишь за счет увеличения интенсивности анаэробного метаболизма. Момент начала плато и есть лимит аэробного метаболизма или **аэробный лимит**.

Таким образом, термин “анаэробный порог”, несмотря на свою звучность и довольно-таки широкую распространенность, не является корректным и не отражает изменения физиологических процессов в организме человека при физической нагрузке. Тем не менее, многие кардиологи принимают диагностические решения и составляют программы физической реабилитации для пациентов с сердечно-легочной патологией, базируясь именно на определении АП.

### Литература

1. Wasserman K, Beaver WL, Whipp BJ. A New Method for Detecting Anaerobic Threshold by Gas Exchange. *Journal of Applied Physiology* 1986; 60 (6): 2020-7.
2. Grippy MA. *Pathophysiology of Lungs*. Moscow.: Izdatel'stvo BINOM; 2005. Russian (Гриппи М.А. “Патофизиология легких”. Москва: издательство БИНОМ; 2005.)
3. Lacour JR. Muscle activity and energy expenditure. *Revue Respiratory* 2011; 28(10): 1278-92.
4. Howard L, Grocott MPW, Naeije R, et al. Cardiopulmonary Exercise Testing. *Pulmonary Medicine*, vol. 2012; Article ID 564134, 3 pages, 2012. doi:10.1155/2012/564134.
5. Guazzi M, Arena R. New clinical cardiopulmonary exercise testing joint statement from the European Society of Cardiology and American Heart Association. *European Heart Journal* 2012; 33(21): 2627-8.
6. Bertuzzi R., Nascimento E., Urso R. et al. Energy system contributions during incremental exercise test. *Journal of Sports Science and Medicine* 2013; 12(3): 454-60.
7. American Thoracic Society/American College of Chest Physicians ATS/ACCP Statement on Cardiopulmonary Exercise Testing. *American Journal Respiratory Care Medicine* 2003; 167: 211-77.
8. Guazzi M, Adams V, Conraads V, et al. Clinical Recommendations for Cardiopulmonary Exercise Testing Data Assessment in Specific Patient Populations. *Circulation*. 2012; 126: 2261-74.
9. Geir S, Robstad B, Skjnsberg O, et al. Respiratory gas exchange indices for estimating the threshold. *Journal of Sports Science and Medicine* 2005; 4: 29-36.
10. Gary J, Ross A, Sietsema K, et al. Clinician's Guide to Cardiopulmonary Exercise Testing in Adults: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010; 122: 191-225.
11. Mezzania A, Agostoni P, Cohen-Solald A, et al. Standards for the use of cardiopulmonary exercise testing for the functional evaluation of cardiac patients: a report from the Exercise Physiology Section of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation* 2009; 16: 249-67.
12. Fujimoto N, Prasad A, Hastings J, et al. Cardiovascular effects of 1 year of progressive endurance exercise training in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *American Heart Journal* 2012; 164(6): 869-77.
13. Ross A, Myers J, Guazzi M, et al. Cardiopulmonary Exercise Testing Is a Core Assessment for Patients With Heart Failure. *Congestive Heart Failure* 2011; 17 (3): 115-9.
14. Stickland M, Butcher S, Marciniuk D, et al. Assessing Exercise Limitation Using Cardiopulmonary Exercise Testing. *Pulmonary Medicine* 2012; 2012: 1- 13.
15. Piotrowicz E. Cardiac rehabilitation can be effective in all stable patients. *Cardiology J* 2011; 18(6): 607-9.

На основании результатов настоящего исследования мы рекомендуем в подобных случаях пользоваться предложенным нами методом разделения физической нагрузки на физиологические этапы.

### Заключение

1. На основании результатов проведенного исследования можно выделить четыре физиологических этапа, которые возникают в процессе возрастающей физической нагрузки. К ним относятся: аэробный или лактатный порог, рН-порог, точка респираторной компенсации и аэробный лимит.

2. Термин “анаэробный порог” не корректен и не отражает изменения физиологических процессов в организме человека при физической нагрузке.

## СЕЗОННЫЕ И ПОМЕСЯЧНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СМЕРТНОСТИ В РЕГИОНАХ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ С РАЗЛИЧНЫМИ КЛИМАТО-ГЕОГРАФИЧЕСКИМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ

Концевая А. В., Лукьянов М. М., Худяков М. Б., Кляшторный В. Г., Баланова Ю. А., Калинина А. М., Бойцов С. А.

Показатели смертности в целом и от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в частности, неравномерны в течение года, существуют сезонные и помесечные особенности, которые активно изучаются в странах Европы.

**Цель.** Изучить избыточную смертность в зимний период от всех причин и ССЗ в регионах РФ с различными климато-географическими характеристиками в сопоставлении с европейскими данными и проанализировать помесечные показатели смертности.

**Материал и методы.** Для сравнения и оценки динамики избыточной смертности в зимний период в трех регионах РФ: Ивановской, Саратовской и Архангельской областях и сопоставления с избыточной смертностью в европейских странах проведен расчет индекса избыточной смертности в зимний период (ИИСЗП). Последний рассчитывали применительно к смертности от всех причин и от сердечно-сосудистых заболеваний отдельно. Расчеты за каждые 12 месяцев включали декабрь предыдущего года и январь-февраль последующего года. Для оценки помесечных показателей определяли средний ранг месяца по абсолютному количеству смертей за анализируемый период — абсолютные показатели смертности от всех причин и от ССЗ за каждый анализируемый год ранжировали от 1 до 12, затем определяли среднее значение ранга за каждый месяц.

**Результаты.** Средний за 8 лет ИИСЗП в анализируемых регионах колебался от 3,5% в Саратовской области до 6,5% в Ивановской; ИИСЗП для ССЗ оказался выше 10%, максимальным — в Саратовской области — 14,3%. Средний ИИСЗП в анализируемых регионах РФ оказался существенно ниже ( $p < 0,05$ ), чем в среднем по Европе и существенно ниже, чем в странах Южной Европы. Причинами более низких значений ИИСЗП в исследуемых регионах могут быть адаптация населения к низким температурам в зимний период, меньшая доля в РФ населения пожилого возраста, более чувствительного к низким температурам в зимний период и наличие центрального отопления.

При анализе помесечных показателей смертности безусловным лидером по количеству смертей оказался январь, на втором месте — март, который также оказался сходным по всем причинам и по ССЗ в Ивановской и Саратовской областях и несколько отличался в Архангельской области, где вторым оказался февраль. И третьим по среднему значению ранга абсолютных значений смертей оказался май. В Ивановской и Саратовской областях средние ранги смертей третьего по частоте месяца от всех причин и от ССЗ совпадали, а по Архангельской — отличались. Наибольшее среднее значение ранга, а, следовательно, наименьшее количество смертей, наблюдалось в июле-сентябре.

**Заключение.** Избыточная смертность в зимний период, измеренная по ИИСЗП, составляет 3,5-6,5% по всем причинам и 12,0-14,0% — по ССЗ. До сих пор нет четкого понимания механизмов и детерминант этого явления, однако на протяжении XX века зафиксировано существенное снижение выра-

женности этого явления. Среди мер по эффективному снижению смертности в зимний период — адекватное отопление жилищ и иммунизация от вирусной инфекции групп риска. Необходимы дальнейшие исследования, направленные на анализ региональных особенностей избыточной смертности в зимний период и помесечной смертности.

**Российский кардиологический журнал 2014, 11 (115): 25–30**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-11-25-30>

**Ключевые слова:** избыточная смертность в зимний период, климат, сердечно-сосудистые заболевания.

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

Концевая А. В.\* — д.м.н., руководитель лаборатории экономического анализа эпидемиологических исследований и профилактических технологий в системе здравоохранения отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, Лукьянов М. М. — к.м.н., в.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, Худяков М. Б. — ведущий инженер лаборатории экономического анализа эпидемиологических исследований и профилактических технологий в системе здравоохранения отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, Кляшторный В. Г. — программист лаборатории медицинской биostatистики, Баланова Ю. А. — к.м.н., с.н.с. лаборатории экономического анализа эпидемиологических исследований и профилактических технологий в системе здравоохранения отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, Калинина А. М. — д.м.н., профессор, руководитель отдела первичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения, Бойцов С. А. — д.м.н., профессор, директор ГНИЦ ПМ.

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

[koncanna@yandex.ru](mailto:koncanna@yandex.ru)

ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ИИСЗП — индекс избыточной смертности в зимний период, РФ — Российская Федерация, ЕМИСС — Единая межведомственная информационно-статистическая система, ДИ — доверительный интервал, CV — коэффициент вариации.

Рукопись получена 23.10.2014

Рецензия получена 27.10.2014

Принята к публикации 03.11.2014

## SEASONAL AND MONTHLY CHANGES OF MORTALITY IN RUSSIAN FEDERATION REGIONS WITH DIFFERENT CLIMATE AND GEOGRAPHIC VARIABLES

Kontsevaya A. V., Lukyanov M. M., Khudyakov M. B., Klyashtorny V. G., Balanova Yu. A., Kalinina A. M., Boytsov S. A.

The mortality general and cardiovascular (CVD) are not the same during the year, as there are seasonal and monthly specifics which are actively studied in European countries.

**Aim.** To study excessive mortality during winter from all causes and CVD in RF regions with different climate and geographic characteristics comparing to European data and to analyze monthly mortality levels.

**Material and methods.** To compare and evaluate the dynamics of excessive winter period mortality in three RF regions: Ivanovskaya, Saratovskaya and Arkhangelskaya regions and to compare with excessive mortality in European countries the calculation performed of the index of excessive mortality during the winter (EMDW). The latter was calculated according to the mortality from all causes and from cardiovascular diseases separately. Calculations for every 12 months included

December of the previous year and January-February of the next year. To measure monthly values the mean range of the month was calculated by the absolute quantity of deaths by the period analyzed — absolute mortality rates from all causes and from CVD by every year ranged from 1 to 12 and then the mean value of the range for every month was evaluated.

**Results.** Mean 8-year EMDW in analyzed regions was from 3,5% in Saratovskaya to 6,5% in Ivanovskaya regions; EMDW for CVD was higher than 10% and maximum in Saratovskaya region (14,3%). Mean EMDW in the regions analyzed of RF was significantly lower ( $p < 0,05$ ), than in Europe and significantly lower than in Southern Europe. Reasons for lower EMDW in the regions studied the inhabitants' adaptation to low temperatures during the winter, inferior part of senile folks in Russia that is more sensitive to winter time lower temperatures and due to central rooms heating.

In analysis of monthly mortality rates the leader by the deaths prevalence was January, on the second place was march, which was similar by all causes and by CVD in Ivanovskaya and Saratovskaya regions and slightly differed in Arkhangelskaya region, where on the second place was February. The third by the all cases was may. In Ivanovskaya and Saratovskaya regions median ranges of the third by deaths month from all cases and from CVD were the same, and in Arkhangelskaya they differed. Maximum range value and hence the lowest mortality rate was in July-September.

**Conclusion.** Excessive mortality in winter, measured by EMDW, is 3,5-6,5% by any cause and 12,0-14,0% — by CVD. Until now there is no clear understanding of the mechanisms and determinants for this, however during the XXth century the prominence of this has lowered much. Among the contributions to this lowering

during the winter are good central room heating and immunization against viral infections of the risk groups. Further studies required to analyze regional specifics of excessive mortality during the winter and monthly.

**Russ J Cardiol** 2014, 11 (115): 25–30

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-11-25-30>

**Key words:** excessive mortality during the winter, climate, cardiovascular diseases.

FSBI State Scientific-Research Centre for Preventive Medicine of the Ministry of Health, Moscow, Russia.

Показатели смертности в целом и от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в частности неравномерны в течение года, существуют сезонные и помесячные особенности, которые активно изучаются в странах Европы. Избыточная смертность в зимний период — это распространенное в европейских странах явление, которому до сих пор не найдено исчерпывающего объяснения [1]. По данным ВОЗ, только в Европе избыточная смертность в зимний период составляет около 250 000 смертей [2], причем в 50-70% — от сердечно-сосудистых заболеваний. В одном из последних исследований, опубликованном в июне 2014г, этот феномен изучали в 31 стране Европы и подтвердили его наличие во всех изучаемых странах, хотя и разной степени выраженности. Был подтвержден и, так называемый, “южный градиент” — более сильно выраженная избыточная смертность в зимний период в южных странах с теплым климатом (Мальта, Португалия, Испания) по сравнению с северными странами с холодным климатом (Финляндия, Исландия). Выявлено, что непосредственной причиной большинства избыточных смертей в зимний период являются ССЗ и респираторные заболевания, а к группе повышенного риска относятся пожилые и имеющие хронические заболевания лица.

Подобные исследования проводятся и в нашей стране. Так, показано наличие избыточной смертности в зимний период, как от всех причин, так и от ССЗ, в Архангельской, Ивановской и Саратовской областях в 2007-2012гг [3]. При проведении этого анализа возникла необходимость разработки методологического подхода, который был бы простым в реализации, позволял оценивать региональные различия и был бы применим для оценки экономического ущерба от избыточной смертности.

В европейских исследованиях широко применяют индекс избыточной смертности в зимний период (ИИСЗП), в который обычно включают декабрь-март [1, 4]. Этот индекс легко рассчитывается без использования специальных статистических программ и позволяет сравнивать полученные результаты по странам, регионам и оценивать динамику по годам и заданным периодам. По данным исследования с использованием ИИСЗП в европейских странах за период с 1988 по 1997, избыточные смерти в зимний период варьировали

от 10% в Финляндии до 28% в Португалии [4]. В исследовании 2002-2011гг также отмечены широкие колебания этого показателя — наибольшим ИИСЗП характеризовалась Мальта (28%), а наименьшим — Словакия (7,8%), в среднем же, среди 31 европейской страны, данный показатель составил 13,9%, что за 9 лет составило свыше 2 млн. смертей [1].

Кроме сезонных различий анализируют различия смертности по отдельным месяцам. Так, показано, что во всех странах северного полушария наименьшая смертность наблюдается поздним летом — ранней осенью [5], а наибольшие показатели смертности — в январе и марте.

Представляется целесообразным изучить феномен избыточной смертности с использованием ИИСЗП для сравнения нескольких регионов Российской Федерации (РФ) с различными климато-географическими характеристиками между собой и с результатами европейских исследований.

Цель исследования — изучить избыточную смертность в зимний период от всех причин и ССЗ в регионах РФ с различными климато-географическими характеристиками в сопоставлении с европейскими данными и проанализировать помесячные показатели смертности.

### Материал и методы

Для сравнения и оценки динамики избыточной смертности в зимний период в трех регионах РФ и сопоставления с избыточной смертностью в Европейских странах проведен расчет ИИСЗП [1], по следующей формуле:

$$\text{ИИСЗП (\%)} = \frac{(\text{NDw (дек.-март)} - (0,5\text{NDnw (авг.-нояб.; апр.-июль)} - 0,5\text{NDnw (авг.-нояб.; апр.-июль)}))}{\text{апр.-июль}} \times 100\%$$

где ИИСЗП — индекс избыточной смертности в зимний период, NDw — количество смертей в зимний период (дек.-март), NDnw — количество смертей в остальные сезоны (авг.-нояб., апр.-июль).

ИИСЗП рассчитывали для трех регионов РФ: Ивановской, Саратовской и Архангельской областей при-

Таблица 1

**Значения ИИСЗП в Ивановской, Саратовской и Архангельской областях РФ  
за период декабрь 2005 — ноябрь 2013гг (%)**

Год	Ивановская область		Саратовская область		Архангельская область	
	Все причины	ССЗ	Все причины	ССЗ	Все причины	ССЗ
2005/2006	10,9	14,7	8,9	13,6	8,4	15,2
2006/2007	6,1	8,6	0,0	1,4	3,6	9,9
2007/2008	4,1	13,3	4,9	21,7	2,7	6,1
2008/2009	9,0	7,2	7,7	28,3	2,7	14,0
2009/2010	5,8	30,5	-2,9	11,8	2,9	11,8
2010/2011	7,7	-5,1	5,4	16,6	7,2	16,6
2011/2012	1,4	32,9	0,0	8,7	4,5	8,7
2012/2013	7,1	7,8	3,6	11,8	9,9	11,8
M	6,5	13,7	3,5	14,3	5,3	11,8
SD	2,9	12,6	4,1	8,2	2,8	3,5
95% ДИ	(4,1; 9,0)	(3,2; 24,3)	(0,1; 6,9)	(7,4; 21,1)	(2,9; 7,6)	(8,8; 14,7)
Min	1,4	-5,1	-2,9	1,4	2,7	6,1
Max	10,9	32,9	8,9	28,3	9,9	16,6
CV, %	45,0	91,6	118,0	57,3	54,1	29,8

менительно к смертности от всех причин и от сердечно-сосудистых заболеваний отдельно.

Количество смертей за декабрь 2005 и за каждый месяц 2006–2013гг определяли по данным Единой межведомственной информационно-статистической системы (ЕМИСС) [6], дата выгрузки данных – март 2014.

ИИСЗП рассчитывали за период декабрь 2005 — ноябрь 2013гг, отдельно за каждые 12 месяцев и в среднем за весь период с 95% доверительным интервалом (ДИ). Расчеты за каждые 12 месяцев включали декабрь предыдущего года и январь-февраль последующего года.

Для оценки помесечных показателей смертности от всех причин и ССЗ определяли средний ранг месяца по абсолютному количеству смертей за анализируемый период. Для этого абсолютные показатели смертности от всех причин и от ССЗ за каждый анализируемый год ранжировали от 1 до 12, затем определяли среднее значение ранга за каждый месяц. Для оценки достоверности различий применяли метод дисперсионного анализа, поправка на множественность сравнений вычислялась по методу Тьюкки.

### Результаты и обсуждение

#### ИИСЗП в регионах РФ с различными климато-географическими характеристиками

Средний за 8 лет ИИСЗП в анализируемых регионах колебался от 3,5% в Саратовской области до 6,5% в Ивановской (табл. 1). Несмотря на недостигнутую статистическую значимость ( $p=0,21$ ), важно отметить, что самый холодный из анализируемых регионов (Архангельская область) занял промежуточное место (5,3%). В целом ИИСЗП оказался ниже, чем в среднем по Европе (13,9%) и существенно ниже, чем в южных странах Европы (рис. 1). Различие



**Рис. 1.** Сопоставление индекса избыточной смертности от всех причин в зимний период для трех регионов Российской Федерации (2006-2013гг) и стран Европы [1].

со странами Европы с наиболее низким ИИСЗП оказалось не столь значительным: так в Словакии, Исландии и Финляндии этот показатель составил 7,8%, 8,5% и 9,2%, соответственно.

ИИСЗП для ССЗ оказался существенно выше индекса, отражающего все причины ( $p=0,0002$ ). Во всех изучаемых регионах в среднем за 8 лет этот показатель оказался выше 10%, максимальным — в Саратовской области — 14,3% ( $p=0,84$ ), где ИИСЗП от всех причин был наименьшим из всех анализируемых регионов [1].

На протяжении анализируемого периода отмечается значительная вариабельность ИИСЗП (коэффициент вариации (CV) составил от 29,8 до 118%), как для индекса, отражающего смертность от всех причин, так и для индекса, отражающего смертность от ССЗ (табл. 1).

Интересно отметить, что эффект аномальной жары 2010 года четко отражен в индексе ИИСЗП от всех причин в Саратовской области (-2,9%), так как смертей в летний период было достаточно много, но в то же время в Ивановской области ИИСЗП выбился из общего тренда только по ССЗ и отсрочено в 2011г. Также 2012г отличался по значению ИИСЗП в Иванов-

ской (1,4%) и Саратовской областях (0%), но не в Архангельской. Средний ИИСЗП в анализируемых регионах РФ оказался существенно ниже ( $p < 0,05$ ), чем в среднем по Европе и существенно ниже, чем в странах Южной Европы (рис. 1).

#### **Причины формирования избыточной смертности в зимний период**

Избыточная смертность в зимний период — это сложное явление, которое формируется под воздействием комплекса факторов, варьирующих в зависимости от региона и меняющихся с течением времени.

Температура воздуха оказалась значимым фактором, влияющим на формирование избыточной смертности в зимний период ( $r^2 = 0,50$ ;  $p < 0,0001$ ) [1]. Так, показано, что взаимосвязь смертности и температуры воздуха носит U-образный характер с минимальной смертностью в некотором диапазоне, варьирующем в зависимости от страны; минимальные значения смертей получены при температуре 18 градусов (Европейские страны) [7].

Исследование, выполненное в 15 европейских городах, показало, что каждое снижение температуры на 1 градус связано с увеличением смертности на 1-3% от разных групп заболеваний. Эффект холодной погоды выше в более теплых городах и сохраняется до 23 дней [8]. Однако эта связь температуры и смертности наблюдается в пределах одной территории, а при сравнении различных территорий и климатических зон оказывается, что наибольшая избыточная смертность наблюдается не в холодных странах, а, наоборот, в странах с теплым климатом. Так, например, в Европе избыточная смертность в зимний период оказалась максимальной на Мальте, в Португалии и Испании, а минимальной — в Словении, Исландии и Финляндии [1]. И даже в достаточно суровых климатических условиях субарктической Норвегии с очень низкими температурами и полярной ночью избыточная смертность в зимний период оказалась небольшой [9]. В Великобритании избыточная смертность в зимний период в 2 раза выше, чем в скандинавских странах.

Наличие “южного” градиента смертности, по всей видимости, связано с адаптацией населения северных стран [9] и, соответственно, с более правильным поведением в зимнее время — с использованием теплой одежды и обогрева помещений [10].

В формировании феномена избыточной смертности в зимний период может иметь значение не только температура на улице, но и температура в помещениях [11]. Она, в свою очередь, зависит от конструкторских и эргономических особенностей здания и возможности оплачивать счета за отопление (среднего дохода на душу населения). В странах Южной Европы здания строят таким образом, чтобы они сохраняли холод в летний период, поэтому в относительно короткий зимний период там может быть холодно, также в этих странах отсутствует центральное отопление. В целом по Европе, по оценкам ВОЗ, именно температура в помещениях

определяет до 30% избыточной смертности в зимний период [10].

Кроме того, в международном исследовании с участием 230 000 участников в 15 странах показано, что сердечно-сосудистые факторы риска также характеризуются сезонной вариабельностью и наиболее выражены зимой, что может быть одним из объяснений избыточной смертности в этот период [12].

Группами риска избыточной смертности в зимний период являются пожилые люди, так до 93% избыточных смертей в Великобритании приходится на лиц в возрасте 64 года и старше [13]. Также с избыточной смертностью в зимний период ассоциированы низкий уровень затрат на здравоохранение, депривация, бедность, проживание в городе [4, 14]. Tanner L. et al. в систематическом обзоре показали, что значимыми факторами являются низкий уровень дохода, бытовые условия в доме и уровень бедности, не позволяющий обеспечивать адекватное отопление жилищ [15].

Таким образом, возможными причинами более низких значений ИИСЗП в исследуемых регионах, по сравнению с Европейскими данными, могут быть следующие факторы. Все исследуемые регионы были достаточно холодными с четко выраженной зимой и, соответственно, с центральным отоплением. Следовательно, в изучаемых регионах РФ фактор температуры в помещениях не играл значимой роли, и в то же время население адаптировано к низким температурам в зимний период. Кроме того, продолжительность жизни в России меньше, а, следовательно, и меньше доля населения пожилого возраста, которое наиболее чувствительно к низким температурам в зимний период. Кроме того, в анализируемых регионах РФ у большей части населения практически нет взаимосвязи между доходом и отоплением в домах в зимний период, как например, в Великобритании, так как отопление преимущественно центральное. Хотя в сельской местности, где дома отапливаются самостоятельно, эта зависимость также может иметь место.

#### **Помесячная смертность в анализируемых регионах**

В таблице 2 представлены средние значения рангов месячной смертности в Ивановской, Саратовской и Архангельской областях. Чем ниже было среднее значение, тем чаще анализируемый месяц оказывался одним из лидеров по количеству смертей на протяжении изучаемого периода.

Безусловным лидером по количеству смертей оказался январь, его средний ранг оказался наименьшим ( $p < 0,0001$ ) по обоим анализируемым позициям (все причины и ССЗ) в Ивановской и Саратовской области и по ССЗ — в Архангельской области (табл. 3, 4).

На втором месте по числу смертей за месяц был март, который также оказался сходным по всем причинам и по ССЗ в Ивановской и Саратовской области и несколько отличался в Архангельской области, где вторым оказался февраль. И третьим по среднему зна-

Таблица 2

**Ранжирование помесечной смертности в Ивановской,  
Саратовской и Архангельской областях РФ за период 2006-2013 гг (M±SD)**

	Дек	Янв	Фев	Мар	Апр	Май	Июн	Июл	Авг	Сен	Окт	Ноя
Ивановская область												
Все причины	6,2±2,4	2,0±1,1	7,4±2,0	3,4±1,9	6,6±2,9	4,4±2,3	6,8±3,2	6,0±3,2	8,0±2,8	10,6±2,1	6,4±3,4	9,8±2,1
БСК	5,4±2,8	2,0±1,5	6,1±3,4	3,9±2,3	6,1±2,9	4,3±2,1	7,5±2,1	8,1±3,1	10,6±1,2	9,1±2,0	6,1±3,1	8,6±2,8
Саратовская область												
Все причины	7,5±2,4	2,9±2,0	8,3±1,6	3,6±2,3	6,8±2,6	3,8±2,2	7,1±2,4	5,5±3,4	6,5±4,1	11,5±0,7	6,1±3,3	8,5±2,2
БСК	6,4±2,9	1,3±0,7	5,4±2,3	2,6±0,9	5,3±2,1	3,9±2,6	7,1±1,3	9,6±1,8	9,0±2,7	9,8±2,4	7,5±2,2	9,9±1,5
Архангельская область												
Все причины	4,3±4,5	5,0±3,2	4,5±2,5	5,9±2,8	6,1±2,9	5,9±2,4	6,4±2,7	7,9±3,2	8,6±2,5	7,8±3,6	8,4±3,6	7,3±3,2
БСК	6,4±3,3	1,1±0,3	4,9±2,4	2,4±0,9	6,4±2,3	4,3±2,3	7,1±1,3	9,6±1,9	10,3±2,0	8,4±2,6	7,4±2,1	9,5±1,7

Таблица 3

**Дисперсионный анализ рангов месяцев по количеству смертей от всех причин в трех регионах РФ**

3 региона			Иваново			Саратов			Архангельск		
Группа Тьюкки	Средн.	Месяц									
A	3,2	янв	A	1,6	янв	A	2,9	янв	A	4,3	дек
A, B	4,4	мар	A, B	3,8	мар	A, B	3,6	мар	A	4,5	фев
A, B	4,5	май	A, B	3,8	май	A - C	3,8	май	A	5,0	янв
A - C	6,0	дек	A - C	6,0	окт	A - D	5,5	июл	A	5,9	май
B, C	6,5	апр	B, C	6,3	дек	A - D	6,1	окт	A	5,9	мар
B, C	6,5	фев	B, C	6,6	апр	A - D	6,5	авг	A	6,1	апр
B - D	6,8	окт	B, C	6,9	фев	A - D	6,8	апр	A	6,4	июн
B - D	7,0	июл	B, C	7,6	июл	A - E	7,1	июн	A	7,3	ноя
B - D	7,0	июн	B, C	7,6	июн	B - E	7,5	дек	A	7,8	сен
C, D	7,8	авг	C	8,4	авг	C - E	8,3	фев	A	7,9	июл
C, D	8,5	ноя	C	9,6	ноя	D, E	8,5	ноя	A	8,4	окт
D	9,6	сен	C	9,6	сен	E	11,5	сен	A	8,6	авг
p<0,0001			p<0,0001			p<0,0001			p=0,13		

**Примечание:** поправка на множественность сравнения сделана по методу Тьюкки; средние значения с одной и той же буквой достоверно не различаются.

чению ранга абсолютных значений смертей оказался май. И опять сходная с предыдущими месяцами ситуация, когда по Ивановской и Саратовской области средние ранги смертей третьего по частоте месяца от всех причин и от ССЗ совпадали, а по Архангельской — отличались. Наибольшее среднее значение ранга, а, следовательно, наименьшее количество смертей, наблюдалось в июле-сентябре.

В исследованиях, выполненных в других странах, показано, что в северном полушарии наименьшая смертность наблюдается поздним летом-осенью, причем, в средиземноморских странах это всегда сентябрь (даже появился термин “феномен сентября), в США — август, в Японии — июль [5]. Январь является лидером по смертности в зимний период в Странх Европы, США и Японии, в марте также отмечаются высокие показатели смертности в этих странах, а вот май в анализируемых странах, как правило, характеризовался относительно низкой долей смертей. В августе-сентябре оптимальная температура, плюс отпуск, который оказывает как психологический, так и физиологический эффект, обуславливал низкую смертность.

### Заключение

В настоящем исследовании избыточная смертность в зимний период проанализирована с помощью простого в расчетах и интерпретации ИИСЗП, который широко применяется для изучения этого явления в Европе. Применение этого индекса позволяет сравнивать регионы между собой, проводить сопоставление результатов с данными европейских исследований, изучать избыточную смертность в динамике и обобщать данные на основании определения среднего значения ИИСЗП.

В целом избыточная смертность в зимний период, измеренная по ИИСЗП, составляет 3,5-6,5% по всем причинам и 12,0-14,0% по ССЗ. Это меньше, чем в среднем по Европе и существенно меньше, чем в некоторых странах южной Европы, что может быть обусловлено рядом факторов. Однако в настоящее исследование не вошли южные регионы РФ, в которых избыточная смертность в зимний период может оказаться выше.

Помесечная смертность в анализируемых регионах в целом совпала с европейскими результатами, когда среди лидеров оказались январь и март, а наименьшие показатели смертности фиксировались в июле-сентябре.

Таблица 4

Дисперсионный анализ рангов месяцев по количеству смертей от ССЗ в трех регионах РФ

3 региона			Иваново			Саратов			Архангельск		
Группа Тьюкки	Средн.	Месяц									
A	1,5	янв	A	2,0	янв	A	1,3	янв	A	1,1	янв
A, B	3,0	мар	A, B	3,9	мар	A, B	2,6	мар	A, B	2,4	мар
B, C	4,1	май	A - C	4,3	май	A - C	3,9	май	A - C	4,3	май
C, D	5,5	фев	A - D	5,4	дек	B, C	5,3	апр	B - D	4,9	фев
C, D	5,9	апр	A - E	6,1	апр	B - D	5,4	фев	C - E	6,4	апр
D, E	6,0	дек	A - E	6,1	окт	C - E	6,4	дек	C - E	6,4	дек
D, E	7,0	окт	A - E	6,1	фев	C - E	7,1	июн	C - F	7,1	июн
D - F	7,3	июн	B - E	7,5	июн	C - E	7,5	окт	C - F	7,4	окт
E - G	9,1	сен	B - E	8,1	июл	D, E	9,0	авг	D - F	8,4	сен
E - G	9,1	июл	C - E	8,6	ноя	E	9,6	июл	E, F	9,5	ноя
F, G	9,3	ноя	D, E	9,1	сен	E	9,8	сен	E, F	9,6	июл
G	10,0	авг	E	10,6	авг	E	9,9	ноя	F	10,3	авг
p<0,0001			p<0,0001			p<0,0001			p<0,0001		

Примечание: поправка на множественность сравнения сделана по методу Тьюкки. Средние значения с одной и той же буквой достоверно не различаются.

Несмотря на достаточно длительный период изучения избыточной смертности в зимний период, до сих пор нет четкого понимания механизмов и детерминант этого явления, однако на протяжении XX века зафиксировано существенное снижение выраженности этого явления [16].

До сих пор не ясно, какие меры могут привести к эффективному снижению смертности в зимний период. Из относительно доказанных подходов — это адекватное отопление жилищ и иммунизация от вирусной инфекции групп риска. Есть предположение, что именно иммунизация от гриппа способствовала снижению показателей избыточной смерт-

ности в зимний период, наблюдавшемуся на протяжении XX века [16].

Необходимы дальнейшие исследования, направленные на анализ региональных особенностей избыточной смертности в зимний период и помесечной смертности. Вследствие значительной вариабельности климатических, социально-экономических и прочих параметров российских регионов, подобные исследования могут способствовать уточнению механизмов и выявлению детерминант избыточной смертности в зимний период в целом. Также учет региональных особенностей будет способствовать разработке эффективных мер по снижению избыточной смертности в зимний период.

Литература

- Fowler T, Southgate RJ, Waite T et al. Excess Winter Deaths in Europe: A multi-country descriptive analysis. Eur J Public Health 2014; 11, pii: cku073.
- Mercer JB Cold — an underrated risk factor for health. Environmental Research 2003; 92:8-13.
- Boytsov SA, Lukyanov MM, Kontsevaya AV, et al. Features of seasonal cardiovascular mortality in winter in Russian regions with different climatic and geographical characteristics. J. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2013; 9(6): 627-32. Russian (Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Концевая А.В. и соавт. Особенности сезонной смертности населения от болезней системы кровообращения в зимний период в регионах Российской Федерации с различными климато-географическими характеристиками. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013; 9(6): 627-32).
- Healy JD. Excess winter mortality in Europe: a cross country analysis identifying key risk factors. J Epidemiol Commun Health 2003; 57: 784-9.
- Falagas ME, Karageorgopoulos DE, Moraitis LI, et al. Seasonality of mortality: the September phenomenon in Mediterranean countries. CMAJ 2009; DOI:10.1503/cmaj.090694.
- Unified Interdepartmental Statistical Information System (UniSIS) 2014, <http://www.fedstat.ru/indicators/start.do>. Russian (Единая межведомственная информационно – статистическая система (ЕМИСС), дата выгрузки данных март 2014). <http://www.fedstat.ru/indicators/start.do>.
- Eurowinter Group. Cold exposure and winter mortality from ischaemic heart disease, cerebrovascular disease, respiratory disease, and all causes in warm and cold regions of Europe. Lancet 1997; 349: 1341-6.
- Analitits A, Katsouyanni K, Biggeri A, et al. Effects of Cold Weather on Mortality: Results From 15 European Cities Within the PHEWE Project. American Journal of Epidemiology 2008; 168, 12: 1397-408.
- Hopstock LA, Wilsgaard T. Seasonal variation in incidence of acute myocardial infarction in a sub-Arctic population: the Tromsø Study 1974-2004. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2011; Apr;18(2):320-5. doi: 10.1097/HJR.0b013e32833c7c28.
- Eng H, Mercer JB. Mortality from cardiovascular diseases and its relationship to air temperature during the winter months in Dublin and Oslo/Akershus. Int J Circumpolar Health 2000; 59:176-81.
- Environmental burden of disease associated with inadequate housing. A method guide to the quantification of health effects of selected housing risks in the WHO European Region. World Health Organization 2011.
- Marti-Soler H, Gubelmann C, Aeschbacher S et al. Seasonality of cardiovascular risk factors: an analysis including over 230 000 participants in 15 countries. Heart 2014;100: 1517-23 doi:10.1136/heartjnl-2014-305623.
- Hajat S, Kovats RS, Lachowycz K (2007). Heat-related and cold-related deaths in England and Wales: who is at risk? Occupational and Environmental Medicine, 64: 93-100.
- Rudge J (1996). British weather: conversation topic or serious health risk? International Journal of Biometeorology, 39: 151-5.
- Tanner LM, Moffatt S, Milne E et al. Socioeconomic and behavioural risk factors for adverse winter health and social outcomes in economically developed countries: a systematic review of quantitative observational studies. J Epidemiol Community Health 2013; 67: 1061-7 doi:10.1136/jech-2013-202693.
- Carson C, Hajat S, Armstrong B, et al. Declining vulnerability to temperature related mortality in London over the 20th century. Am J Epidemiol 2006; 164: 77-84.

## ВЗАИМОСВЯЗЬ НАРУШЕНИЙ ДЫХАНИЯ ВО СНЕ, ЭМОЦИОНАЛЬНЫХ ЖАЛОБ И АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ (РЕЗУЛЬТАТЫ СКРИНИНГОВОГО ОПРОСА ЖИТЕЛЕЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА)

Дубинина Е. А.<sup>1,2</sup>, Коростовцева Л. С.<sup>3</sup>, Ротарь О. П.<sup>3</sup>, Могучая Е. В.<sup>3</sup>, Бояринова М. А.<sup>3</sup>, Колесова Е. П.<sup>3</sup>, Алиева А. С.<sup>3</sup>, Кравченко С. О.<sup>3</sup>, Паскарь Н. А.<sup>3</sup>, Свиричев Ю. В.<sup>3</sup>, Алехин А. Н.<sup>1</sup>, Конради А. О.<sup>3</sup>

**Цель.** Оценка распространенности нарушений дыхания во сне (НДС), их сопряженности с эмоциональными жалобами, антропометрическими характеристиками и характеристиками образа жизни в репрезентативной выборке жителей крупного мегаполиса (Санкт-Петербурга).

**Материал и методы.** С использованием структурированного интервью и методов антропометрии было обследовано 358 жителей Санкт-Петербурга в возрасте 21-68 лет. Оценивались наличие/отсутствие и частота проявлений диссомнических явлений и НДС (храпа, остановок дыхания во сне), эмоциональные жалобы, индекс массы тела, характеристики образа жизни. 21,5% респондентов затруднились ответить на вопрос о качестве дыхания во сне, из них большую часть составили женщины (25,9% против 14,2%  $p < 0,05$ ). В итоге были проанализированы данные 281 респондента — 115 мужчин и 166 женщин.

**Результаты.** Наличие регулярного храпа отмечают 29,6% мужчин и 22,9% женщин. Пропорциональное увеличение частоты храпа с возрастом отмечалось только среди женщин ( $r=0,21$ ,  $p < 0,01$ ). О наличии эпизодов апноэ сообщают 14,3% респондентов. Отчетливых различий по данному параметру между мужчинами и женщинами и в разных возрастных группах не выявлено. Вне зависимости от пола и возраста частота храпа была связана с индикаторами ожирения: индексом массы тела ( $r=0,26$ ;  $p < 0,001$ ) и окружностью талии ( $r=0,24$ ;  $p < 0,001$ ). Зависимости между частотой апноэ и индикаторами ожирения обнаружено не было. Была выявлена связь частоты храпа с уровнем сонливости ( $r=0,21$ ,  $p=0,001$ ), выраженностью эмоциональной напряженности ( $r=0,24$ ,  $p < 0,001$ ) и подавленности ( $r=0,20$ ,  $p < 0,01$ ), частотой эпизодов бруксизма ( $r=0,18$ ,  $p < 0,01$ ) и пробуждений с ощущением удушья / тяжести в груди ( $r=0,17$ ,  $p < 0,01$ ). Частота апноэ коррелировала с типичностью чувства усталости после ночного сна ( $r=0,16$ ,  $p < 0,01$ ), частотой пробуждений с ощущением удушья/тяжести в груди ( $r=0,17$ ,  $p < 0,01$ ), а также частотой эпизодов бруксизма ( $r=0,16$ ,  $p < 0,01$ ). Отчетливой сопряженности НДС и характеристик образа жизни выявлено не было.

**Заключение.** У каждого четвертого взрослого жителя Санкт-Петербурга выявляются НДС, которые связаны с общим снижением качества сна, диссомническими и эмоциональными жалобами, а также с показателями ожирения.

Российский кардиологический журнал 2014, 11 (115): 31–37  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-11-31-37>

**Ключевые слова:** нарушения дыхания во сне, эмоциональные жалобы, ожирение, скрининговое исследование.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВПО Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена, Санкт-Петербург; <sup>2</sup>ФГБУ Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург; <sup>3</sup>ФГБУ Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия.

Дубинина Е. А.\* — кандидат психологических наук, доцент кафедры клинической психологии и психологической помощи, Коростовцева Л. С. — к.м.н., научный сотрудник рабочей группы по сомнологии, Ротарь О. П. — к.м.н., заведующая научно-исследовательской лабораторией, Могучая Е. В. — аспирант, научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории, Бояринова М. А. — аспирант, научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории, Колесова Е. П. — аспирант, научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории, Алиева А. С. — аспирант, научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории, Кравченко С. О. — интерн ФМИЦ, Паскарь Н. А. — к.м.н., заведующая научно-исследовательской лабораторией организации медицинской помощи, Свиричев Ю. В. — д.м.н., руководитель рабочей группы по сомнологии, Алехин А. Н. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической психологии и психологической помощи, Конради А. О. — д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): [trifonovahelen@yandex.ru](mailto:trifonovahelen@yandex.ru)

ИМТ — индекс массы тела, НДС — нарушения дыхания во сне.

Рукопись получена 25.09.2014  
Рецензия получена 23.10.2014  
Принята к публикации 30.10.2014

## RELATIONSHIP OF SLEEP-DISORDERED BREATHING, EMOTIONAL COMPLAINTS AND ANTHROPOMETRIC MEASUREMENTS (THE RESULTS OF SCREENING SURVEY AMONG SAINT-PETERSBURG CITIZENS)

Dubinina E. A.<sup>1,2</sup>, Korostovtseva L. S.<sup>3</sup>, Rotar O. P.<sup>3</sup>, Moguchaya E. V.<sup>3</sup>, Boyarinova M. A.<sup>3</sup>, Kolesova E. P.<sup>3</sup>, Alieva A. S.<sup>3</sup>, Kravchenko S. O.<sup>3</sup>, Paskar N. A.<sup>3</sup>, Sviriyev Yu. V.<sup>3</sup>, Alyokhin A. N.<sup>1</sup>, Konradi A. O.<sup>3</sup>

**Aim.** To assess the prevalence of sleep-disordered breathing (SDB), their relation to emotional complaints, anthropometric measures and life-style factors in representative cohort of a large city inhabitants (Saint-Petersburg).

**Material and methods.** Using structured interview and anthropometric methods we studied 358 citizens of Saint-Petersburg at the age of 21-68 y.o. The presence/absence of the following were evaluated: dyssomnias, SDB (snore, breathing pauses), emotional complaints, body mass index, life-style characteristics. 21,5% of respondents did not respond definitely about the sleep breathing quality, of those mostly women (25,9% vs 14,2%;  $p < 0,05$ ). Finally we analyzed 281 respondents - 115 men and 166 women.

**Results.** Regular snore do confirm 29,6% men and 22,9% women. Proportional increase of snoring with the age was found only in women ( $r=0,21$ ;  $p < 0,01$ ). Apnea episodes are reported by 14,3% respondents. Clear differences by this parameter in men and women in different ages are not found. Not depending on gender and age the snore prevalence was related to obesity markers: body mass index ( $r=0,26$ ;  $p < 0,001$ ) and waist circumference ( $r=0,24$ ;  $p < 0,001$ ). There was no relationship of apnea prevalence and

obesity markers. There was connection between snore prevalence with sleepiness level ( $r=0,21$ ,  $p=0,001$ ), emotional tension ( $r=0,24$ ,  $p < 0,001$ ) and despondency ( $r=0,20$ ,  $p < 0,01$ ), prevalence of bruxism ( $r=0,18$ ,  $p < 0,01$ ) and awake with the feeling of suffocation / heaviness in the chest ( $r=0,17$ ,  $p < 0,01$ ). Apnea prevalence correlated with typicality of fatigue after night sleep ( $r=0,16$ ,  $p < 0,01$ ), awake with the feeling of suffocation / heaviness in the chest ( $r=0,17$ ,  $p < 0,01$ ), and with bruxism prevalence ( $r=0,16$ ,  $p = 0,01$ ). There was no clear evidence of SDB with lifestyle connections.

**Conclusion.** Every fourth adult of Saint-Petersburg shows the signs of SDB, which are linked with overall sleep quality decrease, dyssomnias and emotional complaints, and with obesity values.

Russ J Cardiol 2014, 11 (115): 31–37  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-11-31-37>

**Key words:** sleep disordered breathing, emotional complaints, obesity, screening study.

В настоящее время нарушения дыхания во сне (НДС) признаются значимой медико-социальной проблемой, что связано с их высокой распространенностью, а также доказанной ролью в формировании риска развития и неблагоприятной динамики сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Привычный храп регистрируется, по разным оценкам, у 10-59% взрослого населения, остановки дыхания во сне по самоотчетам характерны для 4-15%, при проведении диагностического исследования НДС регистрируются у 9% женщин и 24% мужчин, сочетание инструментального подтвержденного апноэ во сне и специфических жалоб выявляется у 2-5% женщин и 3-7% мужчин [2, 3]. Ряд авторов отмечает тесные ассоциации НДС и эмоциональных расстройств, включая клинически значимые тревогу и депрессию, однако данные, касающиеся этой взаимосвязи, несколько противоречивы [4]. В отдельных исследованиях установлена взаимосвязь НДС и других диссомнических явлений, их негативное влияние на качество сна в целом [5].

Несмотря на существенные последствия для состояния здоровья и качества жизни, лишь незначительное число лиц с НДС обращаются за специализированной помощью, что связано, в том числе, с неосведомленностью об их наличии. Это делает актуальными скрининговые исследования для выявления групп риска среди “условно здорового” населения и определения маркеров НДС, в том числе на основании сопряженных диссомнических и эмоциональных жалоб, а также специфических характеристик образа жизни.

Вышеизложенное определило цель настоящего исследования, которая состояла в оценке распространенности НДС, их сопряженности с эмоциональными жалобами, антропометрическими характеристиками и характеристиками образа жизни в репрезентативной выборке жителей крупного мегаполиса (Санкт-Петербурга).

### Материал и методы

Исследование реализовывалось на базе сомнологической лаборатории ФГБУ “Федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова” Минздрава России в рамках исследования “Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации” (ЭССЕ-РФ) [6]. Исходную группу составили 358 человек, случайным образом отобранных из списка (1600 респондентов) участников исследования ЭССЕ-РФ в Санкт-Петербурге.

В связи с задачей скрининга НДС и выявления сопряженных с ними диссомнических и эмоциональных жалоб использовалось структурированное интер-

вью, направленное на оценку следующих параметров: наличие/отсутствие и частота храпа; наличие/отсутствие и частота остановок дыхания во сне; средняя продолжительность сна; средняя продолжительность периода засыпания и частота пробуждений ночью; трудности засыпания; частота проявлений интрасомнических нарушений (пробуждения ночью, кошмарные сновидения, пробуждения с чувством удушья / тяжести в груди, двигательные расстройства во сне, повышенная потливость ночью); частота проявлений постсомнических нарушений (раннее окончательное пробуждение, чувство усталости после ночного сна); сонливость днем; опыт приема снотворных препаратов; характеристики образа жизни (уровень физической активности; частота употребления алкоголя; табакокурение); выраженность жалоб тревожного спектра (эмоциональная напряженность, нервозность, раздражительность); выраженность жалоб депрессивного спектра (эмоциональная подавленность, сниженный фон настроения).

Перечень признаков диссомнических расстройств был сформирован на основании сомнологических классификаций, а также шкал Питтсбургского опросника для оценки качества сна (Pittsburgh Sleep Quality Index) [7] и шкалы сонливости Эпворта (Epworth Sleepiness Scale) [8].

Оценивались также антропометрические индикаторы ожирения: индекс массы тела (ИМТ) и окружность талии.

Из анализа были исключены данные респондентов, затруднившихся указать на наличие/отсутствие и частоту проявлений НДС. Таким образом, из исходных 358 наблюдений было исключено 77 (21,5%) — 19 мужчин и 58 женщин. Женщины затруднялись с ответом на вопрос о наличии/отсутствии НДС значимо чаще ( $p < 0,05$ ). В итоге были проанализированы данные 281 респондента — 115 мужчин и 166 женщин в возрасте от 21 до 68 лет. Распределение по возрастным группам в соответствии с международной классификацией [9] оказалось следующим: в возрасте до 24 лет — 1 чел., в возрасте 25-44 года — 91 чел., в возрасте 45-64 года — 186 чел., в возрасте  $\geq 65$  лет — 3 чел. В связи с тем, что подгруппы ранней зрелости (до 25 лет) и пожилого возраста ( $\geq 65$  лет) были представлены недостаточным количеством наблюдений, при анализе данных возрастные группы были объединены в следующие: ранняя и средняя зрелость (21-44 года) и зрелый и пожилой возраст (45-68 лет).

При анализе данных использовались следующие математико-статистические методы: стандартные описательные статистики (среднее, стандартная

ошибка среднего, частоты), t-критерий Стьюдента и одномерный дисперсионный анализ для сравнения количественных показателей в подгруппах, критерии Хи-квадрат и точный критерий Фишера для оценки сопряженности качественных признаков. При анализе взаимосвязей применялись коэффициент корреляции Пирсона, коэффициент ранговой корреляции Спирмена, а также парциальные корреляции (для контроля влияния потенциально значимых факторов на анализируемые взаимосвязи). Математико-статистический анализ данных проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics 19.0.

### Результаты

#### Распространенность жалоб на нарушения дыхания во сне

Данные о распространенности жалоб на НДС среди мужчин и женщин разных возрастных групп представлены в таблицах 1 и 2. В среднем наличие храпа отмечают 75,4% респондентов, при этом в 25,6% случаев речь идет о привычном, регулярном храпе. Мужчины предъявляют жалобы несколько чаще, чем женщины, но данное различие выявляется лишь на уровне тенденции. Пропорциональное увеличение частоты храпа с возрастом отмечалось только среди женщин (коэффициент корреляции между возрастом и частотой храпа составляет 0,21;  $p < 0,01$ ). У мужчин возрастание частоты храпа в группе зрелого и пожилого возраста отмечалось лишь на уровне тенденции.

По самоотчетам, эпизоды апноэ во сне характерны для 14,3% респондентов, из них у 1,8% они отмечаются регулярно. Значимых различий между мужчинами и женщинами, а также между возрастными подгруппами по данному параметру обнаружено не было.

Отмечалась значимая сопряженность частоты храпа и остановок дыхания во сне ( $r=0,42$ ;  $p < 0,001$ ), при этом наличие эпизодов апноэ во сне отмечали 43,1% респондентов с регулярным храпом в противоположность 1,5% респондентов, отрицающих наличие храпа ( $p < 0,001$ ).

#### Диссомнические и эмоциональные жалобы при нарушениях дыхания во сне

Данные о характеристиках сна и частоте эмоциональных жалоб у респондентов, в разной степени подверженных храпу и апноэ во сне, представлены в таблицах 3 и 4. Как следует из представленных данных, при храпе и эпизодах апноэ значительно чаще отмечаются инсомнические явления (преимущественно ранние окончательные пробуждения, при эпизодах апноэ — также трудности засыпания), двигательные нарушения во сне и пробуждения в связи с ощущением удушья / тяжести в груди. Более выраженную сонливость в течение дня и вероятность непреднамеренного засыпания днем чаще отмечают респонденты с регулярным храпом, в то время как для лиц, сообщающих об эпи-

Таблица 1

#### Распространенность жалоб на храп у мужчин и женщин разных возрастных групп

Частота храпа	Мужчины, чел. (%)		Хи-квадрат, p
	21-44 года (n=49)	45-68 года (n=66)	
Никогда	13 (26,5%)	8 (12,1%)	$\chi^2=4,69$ ; $p=0,1$
Эпизодически	25 (51,0%)	35 (53,0%)	
Регулярно	11 (22,5%)	23 (34,8%)	
Частота храпа	Женщины, чел. (%)		Хи-квадрат, p
	21-44 года (n=43)	45-68 года (n=123)	
Никогда	17 (39,5%)	31 (25,2%)	$\chi^2=7,05$ ; $p=0,03$
Эпизодически	22 (51,2%)	58 (47,2%)	
Регулярно	4 (9,3%)	34 (27,6%)	
Значимость различий между мужчинами и женщинами			$\chi^2=4,54$ ; $p=0,10$

Таблица 2

#### Распространенность жалоб на эпизоды прекращения дыхания во сне у мужчин и женщин разных возрастных групп

Частота остановок дыхания во сне	Мужчины, чел. (%)		Хи-квадрат, p
	21-44 года (n=49)	45-68 года (n=66)	
Никогда	44 (89,8%)	53 (80,3%)	$\chi^2=6,10$ ; $p=0,20$
Эпизодически	3 (6,1%)	12 (18,2%)	
Регулярно	2 (4,1%)	1 (1,5%)	
Частота остановок дыхания во сне	Женщины, чел. (%)		Хи-квадрат, p
	21-44 года (n=43)	45-68 года (n=123)	
Никогда	39 (90,7%)	105 (85,4%)	$\chi^2=1,59$ ; $p=0,67$
Эпизодически	4 (9,3%)	16 (13,0%)	
Регулярно	0 (0%)	2 (1,6%)	
Значимость различий между мужчинами и женщинами			$\chi^2=1,85$ ; $p=0,76$

зодах апноэ, более характерны жалобы на чувство усталости после ночного сна. Кроме того, более частый храп связан с выраженностью явлений эмоциональной напряженности (тревоги, раздражительности).

Значимых различий по другим оцениваемым характеристикам сна и диссомническим жалобам (средняя продолжительность ночного сна и периода засыпания, снохождение, кошмарные сновидения, частота пробуждений ночью, прием снотворных препаратов и другие) выявлено не было.

При учете факторов пола и возраста отмечались статистически значимые связи частоты храпа с уровнем сонливости ( $r=0,21$ ;  $p=0,001$ ), выраженностью эмоциональной напряженности ( $r=0,24$ ;  $p < 0,001$ ) и подавленности ( $r=0,20$ ;  $p < 0,01$ ), частотой эпизодов бруксизма ( $r=0,18$ ;  $p < 0,01$ ) и пробуждений с ощущением удушья / тяжести в груди ( $r=0,17$ ;  $p < 0,01$ ).

Частота апноэ во сне была связана с типичностью чувства усталости после ночного сна ( $r=0,16$ ;  $p < 0,01$ ), частотой пробуждений с ощущением удушья/тяжести

Таблица 3

Характеристики сна и эмоциональные жалобы у лиц, страдающих храпом

Характеристики сна		Частота храпа			p
		Никогда (n=69)	Эпизодически (n=140)	Регулярно (n=72)	
Средний показатель сонливости (шкала Эпфорта), баллы (M±m)		5,4±0,39	6,2±0,33	7,3±0,56	0,03
Раннее пробуждение и невозможность заснуть, чел. (%)	Никогда	32 (46,4%)	36 (25,7%)	15 (20,8%)	0,03
	Эпизодически	32 (46,4%)	93 (66,4%)	45 (62,5%)	
	Регулярно	5 (7,2%)	11 (7,9%)	12 (16,7%)	
Пробуждение с чувством удушья/тяжести в груди, чел. (%)	Никогда	61 (88,4%)	120 (85,7%)	47 (65,3%)	0,008
	Эпизодически	8 (11,6%)	14 (10,0%)	22 (30,6%)	
	Регулярно	0 (0%)	6 (4,3%)	3 (4,1%)	
Сногворение, чел. (%)	Никогда	54 (78,3%)	98 (70,0%)	47 (65,3%)	0,04
	Эпизодически	15 (21,7%)	42 (30,0%)	23 (31,9%)	
	Регулярно	0 (0%)	0 (0%)	2 (2,8%)	
Бруксизм, чел. (%)	Никогда	63 (91,3%)	111 (79,3%)	47 (65,3%)	0,009
	Эпизодически	6 (8,7%)	26 (18,6%)	19 (26,4%)	
	Регулярно	0 (0%)	3 (2,1%)	6 (8,3%)	
Эмоциональная напряженность, чел. (%)	Никогда	16 (23,2%)	20 (14,3%)	6 (8,3%)	0,05
	Эпизодически	41 (59,4%)	96 (68,6%)	47 (65,3%)	
	Регулярно	12 (17,4%)	24 (17,1%)	19 (26,4%)	

Таблица 4

Характеристики сна у лиц с апноэ во сне

Характеристики сна		Эпизоды прекращения дыхания во сне, чел. %		p
		Нет (n=241)	Есть (n=40)	
Трудности засыпания, чел. (%)	Никогда	143 (59,3%)	17 (42,5%)	0,003
	Эпизодически	43 (17,8%)	12 (30,0%)	
	Регулярно	55 (22,8%)	11 (27,5%)	
Раннее пробуждение и невозможность заснуть, чел. (%)	Никогда	78 (32,4%)	5 (12,5%)	0,006
	Эпизодически	144 (59,8%)	27 (67,5%)	
	Регулярно	19 (7,9%)	8 (20,0%)	
Чувство усталости после сна, чел. (%)	Никогда	31 (12,9%)	1 (2,5%)	0,02
	Эпизодически	159 (66,0%)	23 (57,5%)	
	Регулярно	51 (21,2%)	16 (40,0%)	
Пробуждение с чувством удушья/тяжести в груди, чел. (%)	Никогда	208 (86,3%)	22 (55,0%)	<0,001
	Эпизодически	29 (12,0%)	16 (40,0%)	
	Регулярно	4 (1,7%)	2 (5,0%)	
Повышенная потливость во время ночного сна, чел. (%)	Никогда	90 (37,3%)	7 (17,5%)	0,01
	Эпизодически	115 (47,7%)	25 (62,5%)	
	Регулярно	36 (14,9%)	8 (20,0%)	
Бруксизм, чел. (%)	Никогда	201 (83,4%)	25 (62,5%)	0,001
	Эпизодически	37 (15,4%)	11 (27,5%)	
	Регулярно	3 (1,2%)	4 (10,0%)	
Дискомфорт в нижних конечностях при засыпании, чел. (%)		84 (34,9%)	19 (47,5%)	0,04

в груди ( $r=0,17$ ;  $p<0,01$ ), а также с частотой эпизодов бруксизма ( $r=0,16$ ;  $p=0,01$ ).

**Нарушения дыхания во сне и антропометрические характеристики**

Среди лиц с ИМТ $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> регулярный храп регистрировался у 37,1% в противоположность 20,3% лиц с ИМТ $<30$  кг/м<sup>2</sup> ( $p<0,001$ ). Сопряженность ИМТ

и частоты эпизодов апноэ во сне отмечалась лишь на уровне тенденции: среди респондентов с ИМТ $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> эпизоды апноэ во сне отмечают 19,1% в противоположность 12,0% респондентов с ИМТ $<30$  кг/м<sup>2</sup> ( $p=0,1$ ).

Среди лиц с центральным ожирением (показателями окружности талии  $\geq 80$  см у женщин и  $\geq 94$  см

Таблица 5

## Характеристики образа жизни обследованных респондентов

Характеристики образа жизни		Мужчины, чел. % (n=115)	Женщины, чел. % (n=166)	p
Табакокурение	Курят	35 (30,4%)	34 (20,5%)	0,05
Употребление алкоголя	Не употребляют / редкое употребление	14 (12,2%)	30 (18,1%)	<0,001
	Эпизодическое / ситуационное употребление	59 (51,3%)	123 (74,1%)	
	Регулярное употребление	42 (36,5%)	13 (7,8%)	
Уровень физической активности	Низкий (отсутствует регулярная физическая нагрузка)	52 (45,2%)	82 (49,4%)	0,79
	Средний (нерегулярная физическая нагрузка)	50 (43,5%)	67 (40,4%)	
	Высокий (ежедневная умеренная или высокая физическая нагрузка не менее 30 мин.)	13 (11,3%)	17 (10,2%)	

у мужчин) регулярный храп регистрировался у 33,7% в противоположность 11,7% у лиц с нормативными показателями окружности талии ( $p < 0,01$ ). Взаимосвязи между окружностью талии и наличием/отсутствием эпизодов апноэ во сне выявлено не было.

При использовании парциальных корреляций было установлено, что вне зависимости от пола и возраста частота храпа умеренно положительно связана с ИМТ ( $r = 0,26$ ;  $p < 0,001$ ) и окружностью талии ( $r = 0,24$ ;  $p < 0,001$ ). Взаимосвязи между частотой апноэ во сне и индикаторами ожирения обнаружено не было.

#### Нарушения дыхания во сне и характеристики образа жизни

Основные характеристики образа жизни обследованных представлены в таблице 5. Как следует из представленных данных, традиционные поведенческие факторы нарушений здоровья существенно чаще наблюдались у мужчин. Вместе с тем отчетливой сопряженности НДС и характеристик образа жизни выявлено не было.

#### Обсуждение

Настоящее скрининговое исследование было направлено на оценку распространенности НДС и их сопряженности с диссомническими и эмоциональными жалобами, индикаторами ожирения, а также характеристиками образа жизни среди взрослых жителей Санкт-Петербурга. Было получено несколько групп результатов.

**Осведомленность о собственных НДС.** Значительная часть респондентов (77 чел./21,5% опрошенных) не смогли ответить на вопрос о наличии/отсутствии НДС, причем чаще вне зависимости от возраста затруднялись с ответом женщины. Данный результат представляется существенным, поскольку указывает на риск недооценки НДС именно у женщин. Причины меньшей осведомленности женщин о качестве собственного дыхания во сне требуют дальнейшего изучения. Вместе с тем можно предположить, что женщины чаще уклоняются от ответа о наличии проблемы храпа в связи с его более стигматизирующим

(возможно, лишаящим женственности) значением для них [10].

**Распространенность НДС.** Согласно полученным данным, 75,4% респондентов имеют храп, в 25,6% случаев — привычный, регулярный. В целом храп более характерен для мужчин (регулярный храп отмечается в 29,6% случаев в противоположность 22,9% у женщин), однако различия определялись главным образом показателями в возрастной группе 21–39 лет. Регулярность храпа повышалась с увеличением возраста, причем у женщин — пропорционально, а у мужчин — с пороговым значением возраста 40 лет.

Эпизоды прекращения дыхания во сне отмечали 14,3% респондентов, в 1,8% случаев — регулярно, при этом существенных различий между возрастными подгруппами, мужчинами и женщинами по данному параметру выявлено не было.

В целом полученные данные согласуются с результатами исследований, основанных на самоотчетах респондентов. По разным оценкам, распространенность регулярного храпа среди взрослого населения варьирует в широких пределах (8–36% у женщин и 19–54% у мужчин) и в целом увеличивается с возрастом; о наличии эпизодов прекращения дыхания во сне сообщают 4–15% [3].

В настоящем исследовании не было выявлено отчетливого пропорционального увеличения частоты храпа с возрастом в мужской подгруппе. Следует отметить, что в научной литературе есть свидетельства отсутствия линейной связи возраста и частоты храпа у мужчин. Так, согласно результатам самоотчетов респондентов в исследовании Sleep Heart Health Study [3], распространенность храпа и остановок дыхания во сне относительно мало варьирует в возрастном периоде 40–69 лет, но снижается в возрастной группе старше 70 лет. Возможно, регистрируемое снижение распространенности НДС в старшей возрастной группе определяется увеличением доли одиноких лиц в пожилом возрасте, но данное предположение нуждается в объективной проверке.

Нам не удалось выявить различий в представленности жалоб на остановки дыхания во сне

у мужчин и женщин, однако выявленный несколько более высокий процент лиц с регулярным храпом среди мужчин позволяют предположить, что отсутствие половых различий по параметру частоты апноэ во сне объясняется особенностями самоотчетов.

*Сопряженность НДС с диссомническими жалобами.* В настоящем исследовании была установлена связь НДС с рядом диссомнических явлений, среди которых наиболее устойчивыми коррелятами являлись пробуждения с ощущением удушья/тяжести в груди, сонливость или чувство усталости после сна, бруксизм.

Таким образом, НДС связаны с более низким качеством сна и разнообразными диссомническими жалобами, что согласуется с результатами других исследований. Так, согласно результатам систематического обзора, симптомы инсомнии регистрируются у 39-58% пациентов с синдромом обструктивного апноэ во сне, и у 29-67% пациентов с инсомнией регистрируется индекс апноэ-гипопноэ выше 5 эпизодов в час сна [5].

Аналогично, среди лиц с НДС чаще регистрируются эпизоды бруксизма: так, например, по данным исследования Т. Kato et al. [11], включившего 1930 респондентов в возрасте от 18 до 89 лет, относительный риск бруксизма (по самоотчетам) у лиц, страдающих храпом, составляет 2,5. По результатам полисомнографического исследования и регистрации мышечной активности было установлено, что при сочетании синдрома обструктивного апноэ во сне и бруксизма большинство эпизодов бруксизма следуют непосредственно за эпизодами апноэ/гипопноэ, что позволяет предположить их вторичный характер [12].

*НДС и эмоциональные жалобы.* Настоящее исследование подтверждает наличие взаимосвязи частоты храпа и эмоционального дискомфорта, что согласуется с результатами других исследований: вне зависимости от пола и возраста у респондентов, страдающих храпом, отмечалась более выраженная эмоциональная напряженность и подавленность [4].

*НДС, антропометрические характеристики и образ жизни.* Связь НДС с ожирением является общепризнанной, однако разные авторы подчеркивают значимость разных его индикаторов — ИМТ, окружности талии, шеи, соотношения окружностей талии и бедер [13]. В настоящем исследовании было подтверждено значение ИМТ и окружности талии как антропометрических характеристик, связанных с симптомами НДС вне зависимости от пола и возраста.

Нам не удалось выявить прямой взаимосвязи между субъективными НДС и уровнем физической активности, табакокурением, частотой употребления алкоголя (по самоотчетам). Возможно, данные результаты свидетельствуют о необходимости более дифференцированной оценки образа жизни респондентов и учета

более широкого спектра влияющих на него переменных. Вместе с тем следует отметить, что в научной литературе имеются отдельные свидетельства неоднозначной связи характеристик образа жизни и НДС. Так, например, в исследовании М. Svensson et al. [14], включившем 6817 женщин в возрасте старше 20 лет, характеристики образа жизни были неодинаково связаны с частотой храпа в зависимости от ИМТ: злоупотребление алкоголем определяло регулярный храп среди женщин с ИМТ <20 лет, в то время как низкий уровень физической активности predisполагал к регулярному храпу женщин с ИМТ >30 кг/м<sup>2</sup>.

Таким образом, можно предположить, что влияние характеристик образа жизни на риск возникновения НДС опосредовано комплексом биомедицинских переменных, требующих дальнейшего уточнения.

Основные ограничения проведенного исследования связаны, прежде всего, с учетом данных самоотчетов респондентов о НДС. При этом, если самоотчеты о храпе могут быть достаточно надежными, то данные об остановках дыхания во сне, по-видимому, менее точны и нуждаются в дополнительной верификации [15]. Вместе с тем, настоящее исследование и его результаты отвечают задачам скрининга и позволяют определить перспективные направления для дальнейших изысканий.

### Заключение

По самоотчетам, у каждого четвертого взрослого жителя Санкт-Петербурга выявляются НДС (регулярный храп, а следовательно, повышенный риск апноэ во сне). Вероятность НДС несколько выше у мужчин, увеличивается с возрастом, сопряжена с повышенными ИМТ и окружностью талии. Женщины чаще не осведомлены о качестве своего дыхания во сне.

НДС (привычный храп и эпизоды апноэ) связаны с общим снижением качества сна, преимущественно за счет повышенной сонливости днем, пробуждений ночью с ощущением тяжести в груди / удушья, эпизодов бруксизма. Кроме того, лица с привычным храпом вне зависимости от пола и возраста чаще предъявляют жалобы на эмоциональную напряженность и подавленность.

В целом полученные данные позволяют предположить существенное негативное влияние НДС на качество жизни, как в физическом, так и в психологическом аспекте.

*Благодарности.* Авторы выражают благодарность всем сотрудникам ФМИЦ им. В.А. Алмазова МЗ России, которые участвовали в сборе и обработке анкетных данных в рамках исследования ЭССЕ: Солдатенковой Н.А., Конради Ю.В., Левоу Н.В., Парижской Е.Н., Темирову А.А., Карузину С.В. Исследование выполнено при поддержке Российского гуманитарного научного фонда, проект № 14-06-00219.

## Литература

- Gordeev IG, Shaydyuk OYu, Taratukhin EO. Sleep apnoea syndrome and cardiovascular disease: a modern view. Russ J Cardiol 2012; 6(98): 5-12. Russian (Гордеев И.Г., Шайдюк О.Ю., Таратухин Е.О. Синдром апноэ во сне и кардиологическая патология: современный взгляд. Российский кардиологический журнал 2012; 6(98): 5-12).
- Lurie A. Obstructive sleep apnea in adults: epidemiology, clinical presentation, and treatment options. Adv Cardiol 2011; 46: 1-42.
- O'Connor GT, Lind BK, Lee ET, et al. Variation in symptoms of sleep-disordered breathing with race and ethnicity: the Sleep Heart Health Study. Sleep 2003; 26 : 74-9.
- Harris M, Glozier N, Ratnavadivel R, et al. Obstructive sleep apnea and depression. Sleep Med Rev 2009; 13: 437-44.
- Luyster FS, Buysse DJ, Strollo PJJr. Comorbid insomnia and obstructive sleep apnea: challenges for clinical practice and research. J ClinSleep Med 2010; 6: 196-204.
- Shalnova SA, Kontsevaia AV, Karpov IuA, et al. Epidemiological monitoring as a tool for planning programs for the prevention of chronic noncommunicable diseases and their risk factors. Preventive Medicine 2012; 15: 64-8. Russian (Шальнова С.А., Концевая А.В., Карпов Ю.А. и др. Эпидемиологический мониторинг как инструмент планирования программ профилактики хронических неинфекционных заболеваний и их факторов риска. Профилактическая медицина 2012; 15: 64-8).
- Buysse DJ, Reynolds CF3rd, Monk TH, et al. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. Psychiatry Res 1989; 28: 193-213.
- Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. Sleep 1991; 14: 540-5.
- United Nations. Provisional Guidelines on Standard International Age Classifications, Statistical Papers. Series M, No. 74. New York, 1982.
- Venn S. It's okay for a man to snore: The influence of gender on sleep disruption in couples. Sociological Research Online 2007; 12: URL: <http://www.socresonline.org.uk/12/5/1.html>
- Kato T, Velly AM, Nakane T, et al. Age is associated with self-reported sleep bruxism, independently of tooth loss. Sleep Breath 2012; 16: 1159-65. doi: 10.1007/s11325-011-0625-7.
- Saito M, Yamaguchi T, Mikami S, et al. Temporal association between sleep apnea-hypopnea and sleep bruxism events. J Sleep Res 2013; 23: 196-203.
- Leinum CJ, Dopp JM, Morgan BJ. Sleep-disordered breathing and obesity: pathophysiology, complications, and treatment. Nutr Clin Pract 2009; 24: 675-87.
- Svensson M, Lindberg E, Naessen T, et al. Risk factors associated with snoring in women with special emphasis on body mass index: a population-based study. Chest 2006; 129: 933-41.
- Friedman M, Wilson MN, Pulver T, et al. Screening for obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome: subjective and objective factors. Otolaryngol Head Neck Surg 2010; 142: 531-5.

## ИЩЕМ АВТОРОВ!

Ищем авторов для написания статей в журнал по определенной тематике.

Условия можно посмотреть на сайте <http://roscardio.ru/ru/recommendations-for-the-articles-rjc.html>

## Подписка на 2015г через сайт издательства\*

Российский кардиологический журнал			
<b>Электронная версия</b> (скачивается с сайта в любом из трех предложенных форматов, в течение 2 месяцев после получения уведомительного письма)	<b>12 номеров</b> (годовая подписка)		1050-00 руб
	<b>6 номеров</b> (полугодовая подписка)		525-00 руб
<b>Бумажная версия***</b> (присылается по почте)	<b>12 номеров</b> (годовая подписка)	Для членов РКО**	1440-00 руб
	<b>6 номеров</b> (полугодовая подписка)	Для членов РКО**	760-00 руб
	<b>12 номеров</b> (годовая подписка)		2160-00 руб
	<b>6 номеров</b> (полугодовая подписка)		1080-00 руб
<b>Бумажная версия*** + Электронная версия</b>	<b>12 номеров</b> (годовая подписка)	Для членов РКО**	1800-00 руб
	<b>6 номеров</b> (полугодовая подписка)	Для членов РКО**	1180-00 руб
	<b>12 номеров</b> (годовая подписка)		2940-00 руб
	<b>6 номеров</b> (полугодовая подписка)		1530-00 руб
Кардиоваскулярная терапия и профилактика			
<b>Электронная версия</b> (скачивается с сайта в любом из трех предложенных форматов, в течение 2 месяцев после получения уведомительного письма)	<b>6 номеров</b> (годовая подписка)		600-00 руб
	<b>6 номеров</b> (годовая подписка)		1080-00 руб
<b>Бумажная версия + Электронная версия</b>	<b>6 номеров</b> (годовая подписка)		1440-00 руб
Полный комплект подписки на Российский кардиологический журнал (12 номеров), журнал Кардиоваскулярная терапия и профилактика (6 номеров)			
<b>Электронная версия</b> (скачивается с сайта в любом из трех предложенных форматов, в течение 2 месяцев после получения уведомительного письма)	<b>22 номера</b> (годовая подписка)	Для членов РКО**	1700-00 руб
	<b>11 номеров</b> (полугодовая подписка)	Для членов РКО**	850-00 руб
	<b>22 номера</b> (годовая подписка)		1800-00 руб
	<b>11 номеров</b> (полугодовая подписка)		950-00 руб

\* Стоимость подписки по прайсу издательства. Подписка осуществляется через сайт [www.roscardio.ru](http://www.roscardio.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).

\*\* Российское кардиологическое общество. Официальный сайт — [www.scardio.ru](http://www.scardio.ru)

\*\*\*Оформление подписки на бумажную версию возможно только по адресу в Российской Федерации. Для подписчиков из стран СНГ и стран Евросоюза подписка осуществляется через подписные агентства.

## ЖЕЛУДОЧКОВАЯ ЭКСТРАСИСТОЛИЯ С ВЫСОКИМ РИСКОМ РАЗВИТИЯ ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩИХ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ АРИТМИЙ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST: ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА

Олесин А. И.<sup>1</sup>, Литвиненко В. А.<sup>2</sup>, Аль-Барбари А. В.<sup>2</sup>, Тихонова Т. Л.<sup>2</sup>

**Цель.** Изучение влияния ранней реваскуляризации миокарда на течение остро коронарного синдрома (ОКС) без подъема сегмента ST, осложненного желудочковой экстрасистолией (ЖЭ) с высоким риском развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий (ЖЖА).

**Материал и методы.** Наблюдалось 124 больных ОКС без подъема сегмента ST, осложненным ЖЭ II-V класса по Лауну, с высоким риском развития ЖЖА, который расценивался при наличии патологических значений линейного отклонения предэктопического интервала ЖЭ и индекса риска развития ЖЖА, составившие  $\leq 10$  мс и  $\leq 0,5$ , соответственно. Всем больным, при наличии информированного согласия, в первые 24 ч с момента поступления в стационар проводилась оценка проходимости венечных артерий и при выявлении показаний — реваскуляризация миокарда, а при отказе от инвазивного вмешательства — дополнительно к проводимой терапии использовались препараты III класса, представленные преимущественно амиодароном.

**Результаты.** Наилучший положительный эффект реваскуляризации у больных ОКС без подъема сегмента ST, осложненным ЖЭ с высоким риском развития ЖЖА, наблюдался при ее проведении в течение 2 ч с момента поступления в стационар: фатальные желудочковые аритмии как на госпитальном этапе, так и после выписки из стационара, не регистрировались.

Эффективность предупреждения фатальных желудочковых аритмий у больных ОКС без подъема сегмента ST, осложненным ЖЭ с высоким риском развития ЖЖА, при использовании реваскуляризации миокарда, при наличии показаний, в течение от 2 ч до 24 ч после поступления в стационар на госпитальном этапе была сопоставима с применением дополнительно к проводимой терапии препаратов III класса — в частности, амиодарона, и составила в среднем 76,19% и 79,41%, соответственно.

**Заключение.** Всем больным ОКС без подъема сегмента ST, осложненным ЖЭ с высоким риском развития ЖЖА, показано проведение реваскуляризации миокарда при наличии показаний в первые 2 ч после поступления в стационар.

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром, желудочковая экстрасистолия, лечение.

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург; <sup>2</sup>Городская больница Св. Елизаветы, Санкт-Петербург, Россия.

Олесин А. И.\* — профессор, д.м.н. кафедры факультетской и госпитальной терапии, Литвиненко В. А. — к.м.н., заместитель главного врача по терапии, Аль-Барбари А. В. — врач по оказанию интенсивной терапии инфарктного отделения (Инфарктное отделение гор. больницы Св. Елизаветы является клинической базой кафедры факультетской и госпитальной терапии ГБОУ ВПО Северо-западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова), Тихонова Т. Л. — врач кардиореанимации инфарктного отделения.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): olesin58@mail.ru

ЖЖА — жизнеугрожающие желудочковые аритмии, ЖТ — желудочковая тахикардия, ЖЭ — желудочковая экстрасистолия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИРРЖЖА — индекс риска развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий, КА — коронарные артерии, ЛЖЭ и ПЖЭ — лево- и правожелудочковая экстрасистолия, ЛО ПДИкор., ЖЭ — линейное отклонение предэктопического интервала желудочковой экстрасистолии, корригированного по частоте сердечных сокращений, ОКС — острый коронарный синдром, НС — нестабильная стенокардия, ЭКГ — электрокардиограмма, GRACE — Global Registry of Acute Coronary Events или глобальный регистр острых коронарных событий.

Рукопись получена 22.08.2013

Рецензия получена 26.08.2013

Принята к публикации 02.09.2013

Российский кардиологический журнал 2014, 11 (115): 38–43

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-11-38-43>

## VENTRICULAR EXTRASYSTOLY WITH HIGH RISK OF LIFE-THREATENING ARRHYTHMIAS DEVELOPMENT IN ACUTE CORONARY SYNDROME WITHOUT ST ELEVATION: EVALUATION OF REVASCULARIZATION EFFECTIVENESS

Olesin A. I.<sup>1</sup>, Litvinenko V. A.<sup>2</sup>, Al-Barbari A. V.<sup>2</sup>, Tikhonova T. L.<sup>2</sup>

**Aim.** To study the role of early myocardial revascularization in the clinical course of the acute coronary syndrome (NSTEMACS) without ST elevation, complicated with ventricular extrasystoly (VE) and high risk of life-threatening ventricular arrhythmias (LVA) development.

**Material and methods.** Totally 124 patients with NSTEMACS with VE II-V Lown and high risk of LVA that was assessed if there are pathologic values of linear shift of preectopic VE interval and LVA index,  $\leq 10$  ms and  $\leq 0,5$ , respectively. To all patients having informed consent during the first 24 h since admittance the evaluation of coronary arteries flow grade was performed and for those having indications — revascularization preformed. In refusal of invasive treatment — in addition to conservative therapy the drugs of III class were used (mostly amiodarone).

**Results.** The best positive effect of revascularization in NSTEMACS with VE and LVA risk was if it had been performed during the first 2 h since hospitalization: fatal ventricular arrhythmias during hospitalization and before were not registered.

Efficacy of fatal arrhythmias prevention in NSTEMACS with VE and high risk of LVA during 2-24 h after hospitalization and with revascularization if indicated, was nearly same with the use of additional III class drugs — i.e. amiodarone, and was about 76,19% and 79,41%, resp.

**Conclusion.** All patients with NSTEMACS with VE and high risk of LVA the revascularization is indicated if indicated, in first 2 h after hospitalization.

Rus J Cardiol 2014, 11 (115): 38–43

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-11-38-43>

**Key words:** acute coronary syndrome, ventricular extrasystoly, treatment.

<sup>1</sup>SBEI HPE North-Western State Medical University n.a. I. M. Mechnikov, Saint-Petersburg; <sup>2</sup>City Hospital of St. Elizabeth, Saint-Petersburg, Russia.

В настоящее время известно, что согласно международным и Российским рекомендациям по диагностике и лечению острого коронарного синдрома (ОКС) и инфаркта миокарда (ИМ), желудочковая экстрасистолия (ЖЭ), пробежки неустойчивой желудочковой тахикардии (ЖТ), не приводящие к нарушению гемодинамики, в специальной терапии не нуждаются, за исключением применения бета-адреноблокаторов, а также контроля электролитов крови [1-3]. В последние годы у больных ОКС без подъема сегмента ST при выявлении высокого риска развития ИМ и/или летального исхода предложено использование ранней реваскуляризации миокарда, при наличии показаний, в течение 24 ч с момента поступления в стационар [1, 3]. В ранее проведенных исследованиях у больных ОКС без подъема сегмента ST, осложненным ЖЭ, были выделены прогностически неблагоприятные предикторы в отношении развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий (ЖЖА), представленные преимущественно ЖТ и фибрилляцией желудочков, причем тогда же было высказано предположение о положительном влиянии у этих пациентов ранней реваскуляризации миокарда, при выявлении показаний, на течение ЖЭ с высоким риском развития фатальных желудочковых аритмий, а при отсутствии возможности ее проведения по каким либо причинам — использование дополнительно к проводимой терапии препаратов III класса [4]. Однако в доступной нам литературе не было обнаружено сообщений о влиянии ранней реваскуляризации миокарда на течение ЖЭ с высоким риском развития ЖЖА у больных ОКС без подъема сегмента ST.

Цель исследования — оценка влияния ранней реваскуляризации миокарда на течение ОКС без подъема сегмента ST, осложненного ЖЭ с высоким риском развития ЖЖА.

### Материал и методы

Наблюдалось 124 больных ОКС без подъема сегмента ST, осложненным ЖЭ II-V класса по Лауну в возрасте от 43 до 65 лет (в среднем —  $53,3 \pm 2,4$  года). Критерием включения являлось наличие синусового ритма, ЖЭ с высоким риском развития ЖЖА, сердечной недостаточности I-II класса по Killip, активности ферментов сыворотки крови (креатинкиназы и миоглобиновой фракции креатинкиназы), содержание внутриклеточных протеинов (миоглобина, тропонинов T или I), не превышающие 99-го перцентиля верхней границы их нормальных значений в течение 3-6 ч от начала клинической картины заболевания, проведение оценки проходимости коронарных артерий (КА) с помощью селективной коронароангиографии, информационное согласие больного на проведение исследований и лечения. Из исследования исключались больные, принимающие лекар-

ственные препараты, способные индуцировать развитие ЖЭ (сердечные гликозиды, диуретики и т.д.), желудочковые парасистолии, а также пациенты, имеющие независимые предикторы внезапной смерти, такие как фракция выброса левого желудочка  $<45\%$ , аневризма левого желудочка и т.д. [5]. Диагноз ишемической болезни сердца (ИБС), ОКС, ИМ и нестабильной стенокардии (НС) основывался на общепринятых критериях [2, 3, 5]. У 83 (66,94%) больных была выявлена гипертоническая болезнь, у 11 (11,29%) — хронический необструктивный бронхит, у 24 (19,35%) — сахарный диабет и 32 (25,81%) — ранее перенесли крупноочаговый ИМ.

Всем больным, помимо общеклинического обследования, включая оценку риска по шкале GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events или глобальный регистр острых коронарных событий) в баллах, проводилось суточное мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ) с помощью системы Кардиотехника-4000 (АОЗТ “ИНКАРТ” НИИ кардиологии МЗ и МП России, Санкт-Петербург), исследование центральной и внутрисердечной гемодинамики с помощью эхокардиографа Hitachi EUB-5500 по общепринятым методикам [5, 6]. Высокий риск развития ЖЖА у больных ОКС без подъема сегмента ST расценивался при наличии линейного отклонения (ЛО) предэктопического интервала, скорректированного по частоте сердечных сокращений (ПДИкор.), рассчитанное отдельно для левоЖЭ (ЛЖЭ) и правоЖЭ (ПЖЭ), составившего  $\leq 10$  мс, индекса риска развития ЖЖА (ИРРЖЖА)  $\leq 0,5$ , рассчитываемого по формуле:  $ИРРЖЖА = A \div B$ , где ИРРЖЖА — индекс риска развития ЖЖА (в относительных единицах), А — ЛО ПДИкор. (в мс) не менее чем в 20 ЖЭ, рассчитанное отдельно для ЛЖЭ и ПЖЭ, В — количество ЖЭ, используемых для исследования (выраженное в количестве экстрасистол в час) [4, 7].

Всем больным проводилась антиангинальная терапия, включающая нитраты пролонгированного действия, инфузии поляризующей смеси с нитроглицерином, антиагреганты (аспирин, клопидогрель и т.д.), прямые антикоагулянты (гепарин и т.д.), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (престарииум, моноприл, хартил и т.д.), а также препараты II класса (при отсутствии противопоказаний): анаприлин в дозе 60-120 мг в сутки, метопролол или карведиол в дозе 100-150 мг в сутки, соответственно. После оценки проходимости КА, при наличии показаний, проводилась реваскуляризация миокарда, преимущественно путем стентирования [1, 5]. При выявлении противопоказаний к бета-адреноблокаторам или при их неэффективности, или при развитии ЖЖА дополнительно к проводимой терапии назначался амиодарон: вначале внутривенно в дозе 300-450 мг, а затем перорально в дозе 600-800 мг в сутки. Для исключения аритмогенного действия противо-

аритмической терапии всем больным до или вначале приема и при дальнейшем применении не реже 1 раза в 1-3 дня на протяжении 7-14 дней проводилось суточное мониторирование ЭКГ [5]. Критерием положительного эффекта явилось купирование или уменьшение ЖЭ на 75% и более в сравнении с их исходной частотой, причем, если она сохранялась, то количество экстрасистол не превышало 10 в/ч, а также устранение парной, групповой ЖЭ и пробежек ЖТ по данным суточного мониторирования ЭКГ [5]. Все исследования проводились в первые 24 ч, 48-96 ч, на 7-14 сутки от начала клинической картины заболевания. После выписки из стационара контроль за состоянием пациентов, регистрацию ЭКГ проводили не реже 1 раза в месяц, суточное мониторирование ЭКГ, эхокардиографическое исследование — не реже 1 раза в 3 месяца. Регулярный контроль артериального давления и частоты сердечных сокращений пациенты осуществляли самостоятельно. Длительность наблюдения обследованных больных составила от 1 года до 3 лет.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась на ЭВМ с использованием критерия t Стьюдента,  $\chi^2$  и стандартных пакетов программ Statistica, версия 5.773.

### Результаты и обсуждение

У всех больных ОКС без подъема сегмента ST, после первичной оценки тяжесть их состояния, согласно шкале GRACE, составила более 140 баллов (в среднем —  $159 \pm 6$  балла), что, согласно рекомендациям, соответствовало высокому риску развития ИМ и/или летального исхода [1, 3]. ИМ без зубца Q был выявлен у 66 (53,23%) больных, в то время как у остальных была верифицирована НС. Фракция выброса левого желудочка у больных ИМ и НС в среднем составила  $58,3 \pm 1,6\%$  и  $62,1 \pm 1,8\%$ , соответственно, ( $p > 0,05$ ). У 102 (82,26%) больных регистрировалась ЛЖЭ, у 16 (12,90%) — ПЖЭ, у остальных — политопная ЖЭ. У 68 (54,84%) больных оценка проходимости КА и реваскуляризация миокарда, при наличии показаний, была проведена в первые 24 ч (в среднем —  $9,1 \pm 1,4$  ч) после поступления в стационар, а у остальных, по разным причинам — от 1 дня до 3 месяцев (в среднем —  $1,7 \pm 0,4$  месяца) после выписки из стационара ( $p < 0,05$ ). Все больные были распределены на две группы. В I группу вошло 68 (54,84%) больных с реваскуляризацией миокарда, проведенной, при наличии показаний, в первые 24 ч, во II группу было включено 56 (45,16%) больных с проведением реваскуляризации после выписки из стационара. Основной причиной отсроченной оценки проходимости венечных артерий у больных II группы явился отказ больного от обследования. Достоверного различия по полу, возрасту, сопутствующим заболеваниям, ранее перенесенному ИМ,

параметрам гемодинамики, характеру ЖЭ и количеству баллов по шкале GRACE у больных I и II группы выявлено не было. У 21 (30,88%) и 34 (60,71%) больных I и II группы был выявлен ИМ, у остальных — НС ( $p < 0,05$ ). У 14 (66,67%) и 25 (73,53%) больных ИМ, а также у 35 (74,47%) и 15 (68,18%) больных НС I и II группы, соответственно, была выявлена ЖЭ II-III классов по Лауну, у остальных — IV-V классов по Лауну ( $p > 0,05$ ). У 5 (7,35%) и 4 (7,14%) больных I и II группы были обнаружены нормальные КА или гемодинамически незначимый стеноз ( $< 50\%$ ) ( $p > 0,05$ ), а у 46 (67,65%) и 33 (58,93%) — стенозы (50% и более) или окклюзия одной венечной артерии ( $p > 0,05$ ), у остальных — двух и более КА. Достоверного различия количества и степени поражения КА, частоты ЖЭ у больных ИМ в сравнении с пациентами НС у больных I и II группы выявлено не было. К концу первых суток от начала терапии у всех больных I группы положительный клинический эффект лечения ЖЭ наблюдался после реваскуляризации, причем у 11 (52,38%) больных ИМ и у 21 (44,68%) больных НС I группы ЖЭ не регистрировалась после восстановления кровотока в течение 2 ч после поступления в стационар, у 27 (79,41%) и 17 (77,27%) больных ИМ и НС II группы, соответственно, — при применении комбинации бета-адреноблокатор+ амиодарон, а у остальных — после увеличения дозы бета-адреноблокаторов. У 16 (76,19%) и 27 (79,41%) больных ИМ I и II группы, соответственно, и у 17 (77,27%) больных НС II группы ЖЭ не регистрировалась, а у остальных — частота экстрасистол не превышала 10 в/ч и в среднем составила  $6 \pm 1$  в/ч. Следует отметить, что, хотя частота ЖЭ после проводимой терапии не превышала 10 в/ч, однако у 4 (19,05%) больных ИМ I группы сохранялись патологические значения ИРРЖЖА ( $\leq 0,5$ ), а у остальных больных I и II групп — ЛО ПДИкор. ЛЖЭ ( $\leq 10$  мс) в сочетании с патологическими величинами ИРРЖЖА. На госпитальном этапе ЖЖА, представленные преимущественно мономорфной ЖТ и/или фибрилляцией желудочков, наблюдались у 5 (23,81%) и 7 (20,59%) больных ИМ I и II группы, соответственно, и у 5 (22,73%) больных НС II группы ( $p > 0,05$ ), причем у всех больных I группы ЖЖА наблюдались в течение 24 ч после реваскуляризации миокарда, у 8 (14,29%) больных II группы — в первые 48 ч, а у остальных — на протяжении 72-96 ч от начала клинической картины заболевания. Всем больным после купирования ЖЖА дополнительно к проводимой терапии был назначен амиодарон. Развитие ЖЖА коррелировали с патологическими значениями ЛО ПДИкор. ЛЖЭ и ИРРЖЖА ( $r = 0,86$  и  $0,93$ , соответственно), в том числе при регистрации ЖЭ после реваскуляризации, ЛЖЭ ( $r = 0,68$ ), а у больных I группы — с проведением реваскуляризации более чем 2 ч с момента поступления в стационар ( $r = 0,89$ ). У 47 (83,93%) больных

II группы после оценки проходимости венечных артерий реваскуляризация была проведена путем стентирования, а у 5 (8,93%) — аорто-коронарного шунтирования. Все больные I группы, которым на госпитальном этапе был назначен амиодарон, после выписки из стационара принимали этот препарат на протяжении 2-6 месяцев, а II группы — на протяжении 2-4 месяцев после реваскуляризации. После отмены амиодарона ЖЭ рецидивировала у 4 (11,76%) больных II группы: в дальнейшем они продолжили прием этого препарата. За период последующего двух-трехлетнего наблюдения летальных исходов у больных I и II группы не наблюдалось.

У всех больных ОКС без подъема сегмента ST, осложненным ЖЭ, представленных в настоящем исследовании, отмечалось более 140 баллов по шкале GRACE, что расценивается как группа высокого риска развития ИМ и/или летального исхода, которым, согласно Российским и международным рекомендациям, показана ранняя инвазивная стратегия лечения этой патологии: в течение 24 ч с момента поступления в стационар оценка проходимости КА и проведение, при наличии показаний, реваскуляризации, что соответствует IA классу рекомендаций [1, 3].

У больных ИБС, особенно при ее обострении, могут развиваться ЖЭ с различными механизмами ее развития, причем по данным инвазивных электрофизиологических исследований не всегда возможно различить триггерные механизмы развития ЖЭ от re-entry или формирования патологического аритмогенного очага [8]. Ранее проведенные клинико-экспериментальные исследования показали, что высокий риск развития ЖЖА у больных ОКС наблюдается при значениях ЛО ПДИкор. ЖЭ  $\leq 10$  мс, рассчитанных отдельно для ЛЖЭ и ПЖЭ, ИРРЖЖА  $\leq 0,5$ , которые косвенно подтверждают наличие механизмов ранней постдеполяризации и re-entry ЖЭ [4, 7].

В настоящее время известно, что появлению задержанных постдеполяризаций предшествует гиперполяризация клеточной мембраны в пределах 60-70 мV [5, 8], причем для их развития необходимо повышение концентрации ионов кальция в кардиомиоцитах и увеличение частоты ритма. При наличии этих условий наблюдается повышение порогового потенциала с развитием подпороговых колебаний с последующим достижением порога возбуждения и возникновением преждевременного потенциала действия. Для формирования re-entry требуется локальное замедление проведения возбуждения участков миокарда, в которых мембранный потенциал клеток постоянно уменьшается и составляет от -50 до -60 мV, а при этих значениях более 50% натриевых каналов закрыто, развитие фазы "O" замедлено. В таких участках обычно выявляется однонаправленный, частотно-зависимый блок про-

ведения и явления Венкебаха [5, 8]. У больных ИБС с желудочковыми аритмиями выявляются различные нарушения распространения возбуждения (локальное замедление проведения, наличие задержанных потенциалов, обуславливающих развитие различных механизмов развития аритмий) [5, 8]. На диагностике этого феномена основан метод регистрации поздних потенциалов желудочков, дисперсии интервала QT [5]. Однако, несмотря на их высокую специфичность (около 90%), их положительная прогностическая ценность в отношении развития внезапной смерти и фатальных желудочковых аритмий достаточно низкая (<30%) и соответствует II б классу доказательств [5].

Результаты настоящего исследования показали, что у 82,26% больных ОКС без подъема сегмента ST регистрировалась ЛЖЭ, у 12,90% — ПЖЭ, у остальных — политопная ЖЭ. У всех обследованных больных ЖЭ характеризовалась высоким риском развития ЖЖА, которые определялись при наличии патологических значений ЛО ПДИкор. ЛЖЭ и/или ИРРЖЖА [4, 7]. У 54,84% больных оценка проходимости КА и реваскуляризация миокарда, при наличии показаний, была проведена в первые 24 ч (ранняя реваскуляризация) с момента поступления в стационар, а у остальных больных, по разным причинам — от 1 до 3 месяцев после выписки из стационара (поздняя или отсроченная реваскуляризация). У 30,88% и 60,71% больных с ранней и отсроченной реваскуляризацией сердечной мышцы, соответственно, был выявлен ИМ, а у остальных — НС. У всех больных наблюдался положительный клинический эффект лечения ЖЭ при реваскуляризации миокарда, проведенной в течение 24 ч с момента поступления, причем наилучший результат отмечался у 48,53% больных (у 52,38% и 44,68% больных ИМ и НС, соответственно) при восстановлении кровотока в течение 2 ч после поступления в стационар: у них фатальные желудочковые аритмии как на госпитальном этапе, так и после выписки из стационара не регистрировались. У 78,57% больных с отсроченной реваскуляризацией (у 79,41% и 77,27% больных ИМ и НС, соответственно) наибольший положительный эффект лечения ЖЭ наблюдался при применении комбинации бета-адреноблокатор+амиодарон, а у остальных — после увеличения дозы бета-адреноблокаторов.

Ранее проведенные исследования показали, что ЖЭ у больных ИБС, обусловленная механизмом задержанной постдеполяризации, в 90% случаев купируется с помощью антиангинальной терапии, что, по-видимому, отражает обратимый характер нарушения функции кардиомиоцитов, в то время как ЖЭ, вызванная механизмом re-entry и ранней реполяризацией III класса или при сочетании кордарона с препаратами I класса, что обусловлено более глубокими метаболическими нарушениями кардиомиоци-

тов [4, 9]. Поэтому наличие положительного клинического эффекта лечения ЖЭ у всех больных ОКС после проведения ранней реваскуляризации, даже при наличии предикторов высокого риска развития ЖЖА, по-видимому, связана с ишемической природой этих аритмий, которые наиболее часто вызваны механизмом задержанной постдеполяризации. У 23,81% больных ИМ после реваскуляризации наблюдалось развитие ЖЖА, представленных ЖТ и фибрилляцией желудочков, причем развитие этих аритмий высоко коррелировало с регистрацией ЖЭ после реваскуляризации, хотя и с меньшей частотой (<10 экстрасистол в/ч) в сравнении с исходными данными, но с наличием патологических значений ЛО ПДИкор. ЛЖЭ и ИРРЖЖА, что, вероятно, обусловлено развитием этих аритмий по механизму re-entry и/или ранней реполяризации [4, 9], а также с восстановлением коронарного кровотока в течение >2 ч после поступления в стационар. Поэтому всех больных ОКС без подъема сегмента ST, осложненным ЖЭ с высоким риском развития ЖЖА, следует отнести к группе очень высокого риска развития ИМ и/или летального исхода, которым показана реваскуляризация в течение 2 ч с момента поступления в стационар. Следует отметить, что сохранение ЖЭ и/или развитие ЖЖА после реваскуляризации миокарда, по мнению ряда авторов, обусловлено электрически нестабильной периинфарктной зоной, вызванной, как правило, окклюзией мелких артериол [3, 5, 8]. По мере ее нивелирования, что выявляется, в частности, при проведении магнитно-резонансной томографии [5], аритмии купируются, что косвенно подтверждается результатами настоящего исследования: после отмены амиодарона, назначенного после купирования ЖЖА и применяемого на протяжении 2-6 месяцев, как ЖЭ, так и ЖЖА не рецидивировали. Этот процесс характеризуется, согласно мнению разных авторов, как обратное структурное и функциональное ремоделирование левого желудочка после ИМ [3, 5]. Можно предположить, что ЖЭ, вероятно, у этих больных была до развития ОКС, но не верифицировалась при клинико-инструментальном обследовании или она протекала без субъективных клинических проявлений, а при обострении ИБС тяжесть течения усугубилась.

У 20,59% больных с отсроченной реваскуляризацией ЖЖА преимущественно регистрировались в первые 96 ч от начала заболевания, а у 66,67% из них – в первые 48 ч. Однако достоверного различия частоты развития ЖЖА в сравнении с пациентами, которым была выполнена ранняя реваскуляризация, выявлено не было. Следует отметить, что у этих больных для устранения ЖЭ к концу первых суток от начала заболевания наилучший эффект наблюдался при применении комбинации бета-адреноблокатор+амиодарон. Полученные результаты

согласуются с ранее проведенными клинико-экспериментальными исследованиями, показавшими наибольшую эффективность этих препаратов у больных ОКС, осложненной ЖЭ с высоким риском развития ЖЖА [4, 9]. Поэтому всем больным ОКС при выявлении ЖЭ с высоким риском развития ЖЖА, в том числе после проведения реваскуляризации сердечной мышцы, показано назначение амиодарона дополнительно к проводимой терапии. Следует отметить, что длительность приема этого препарата, по-видимому, определяется дифференцированно в зависимости от клинической ситуации, причем продолжительность его применения, вероятно, должна быть не менее 1, но не более 6 месяцев: при рецидивировании ЖЭ или ЖЖА после отмены препарата следует продолжить его прием или использовать другие средства III класса, или рассмотреть возможность использования кардиохирургического лечения. Данный подход косвенно подтверждается результатами настоящего исследования: после отмены амиодарона, назначенного после купирования ЖЖА и применяемого на протяжении 2-6 месяцев, ЖЭ рецидивировала только у больных с поздней реваскуляризацией КА.

### Заключение

1. Всех больных ОКС без подъема сегмента ST, осложненным ЖЭ с высоким риском развития ЖЖА, следует отнести к группе очень высокого риска развития ИМ и/или летального исхода: им показано проведение реваскуляризации миокарда в течение 24 ч с момента поступления в стационар при наличии показаний, после оценки проходимости коронарного русла.

2. Наилучший положительный эффект реваскуляризации у больных ОКС без подъема сегмента ST, осложненным ЖЭ с высоким риском развития ЖЖА, наблюдался при ее проведении в течение 2 ч с момента поступления в стационар: фатальные желудочковые аритмии как на госпитальном этапе, так и после выписки из стационара не регистрировались.

3. Эффективность предупреждения фатальных желудочковых аритмий на госпитальном этапе у больных ОКС без подъема сегмента ST, осложненным ЖЭ с высоким риском развития ЖЖА, при реваскуляризации миокарда в течение 2-24 ч после поступления в стационар была сопоставима с использованием, дополнительно к проводимой терапии, амиодарона и составила в среднем 76,19% и 79,41%, соответственно.

4. Выявление ЖЭ с высоким риском развития ЖЖА у больных ОКС без подъема сегмента ST, в том числе после проведения реваскуляризации миокарда, является показанием для назначения дополнительно к проводимой терапии препаратов III класса, в частности — амиодарона.

## Литература

- Wjns 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: 2501-55.
- Diagnostics and treatment patients with acute myocardial infarction with ST elevation in ECG. National clinical guidelines 2<sup>nd</sup> ed. Moscow.; 2009. pp.165-227. Russian (Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ. Национальные клинические рекомендации. 2-е издание. М.; 2009. с.165-227).
- Hamm CW, Bassand J-P, Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Europ. Heart J. 2011; 32: 1-56.
- Olesin AI, Konovalova OA, Koziy AV, et al. Ventricular extrasystole in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome: assessing the risk of life-threatening ventricular arrhythmias (clinico-experimental study). Russ J Cardiol 2009; 1: 24-31. Russian (Олесин А.И., Коновалова О.А., Козий А.В. и др.) Желудочковая экстрасистолия у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST: оценка риска развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий (клинико-экспериментальное исследование). Российский кардиологический журнал 2009; 1: 24-31).
- Braunwald's Heart Disease. A textbook of cardiovascular medicine. 9<sup>th</sup> ed. Libby P. et al., Philadelphia, W.B. Saunders Company; 2011.
- Galito L, Badano L, Fox K, et al. The European Association of Echocardiography (EAE) Textbook of Echocardiography. Oxford Academ.; 2011.
- Olesin AI, Shabrov AV, Koziy AV, et al. Method for prognosis sudden death in patient with Left and Right premature ventricular beat. Patent RU № 2312591, 2007, Russian. (Олесин А.И., Шабров А.В., Козий А.В. и др.) Способ прогнозирования внезапной смерти у больных с лево- и правожелудочковой экстрасистолией — Патент Российской Федерации № 2312591, опубликован 20.12.2007 г., Бюллетень изобретений № 35.).
- Clinical arrhythmology. Ed. by Ardashev AV. Medpractica-M.; 2009. Russian (Клиническая аритмология. Под ред. Ардашева А.В. Медпрактика-М.; 2009).
- Olesin AI, Shabrov AV, Sinenko VI, et al. Assessment different treatment ventricular cardiac arrhythmias in compare with its mechanism. Kardiologia. 2005; 5: 75-6. Russian (Олесин А.И., Шабров А.В., Синенко В.И. и соавт. Возможность дифференцированного лечения желудочковых нарушений сердечного ритма в зависимости от механизма их развития. Кардиология. 2005; 5: 75-6.).

## План работы "Российского кардиологического журнала" в 2015 году

№ выпуска	Тема	Дополнительные материалы	Ответственный редактор
1	Острые и хронические формы ИБС	<b>Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: реабилитация и вторичная профилактика</b> Российские рекомендации	Карпов Ростислав Сергеевич
2	Интервенционная кардиология и кардиохирургия	<b>Рекомендации по реваскуляризации миокарда</b> 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI)	Алесян Баграт Гегамович
3	Атеротромбоз. ТЭЛА. Неотложная кардиология	<b>Рекомендации по диагностике и лечению острой тромбоэмболии легочной артерии</b> 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Respiratory Society (ERS)	Панченко Елизавета Павловна
4	Артериальная гипертензия. Метаболический синдром		Недогода Сергей Владимирович Чумакова Галина Александровна
5	Миокардиты, клапанные и некоронарогенные заболевания	<b>Рекомендации по диагностике и лечению гипертрофической кардиомиопатии</b> 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy The Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC)	Дземешкевич Сергей Леонидович
6	Профилактика и эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний		Бойцов Сергей Анатольевич
7	Клапанная болезнь сердца. Соединительнотканые дисплазии	<b>Рекомендации по диагностике и лечению заболеваний аорты</b> 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases. Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC)	Земцовский Эдуард Вениаминович Гордеев Михаил Леонидович
8	Прогнозирование и профилактика кардиальных осложнений	<b>Рекомендации по определению и ведению сердечно-сосудистых заболеваний при внесердечных хирургических вмешательствах</b> 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management. The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA)	Щукин Юрий Владимирович Дупляков Дмитрий Викторович
9	КОНГРЕСС	<b>Избранные статьи</b> <b>Team approach</b>	Таратухин Евгений Олегович
10	Генетика и фармакогенетика сердечно-сосудистых заболеваний		Затейщиков Дмитрий Александрович Сычев Дмитрий Алексеевич
11	Аритмии		Лебедев Дмитрий Сергеевич
12	Визуализация. Функциональная диагностика		Васюк Юрий Александрович

## ВЫЖИВАЕМОСТЬ И АНГИОГРАФИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПОСЛЕ ЭНДАРТЕКТОМИИ ИЗ ПЕРЕДНЕЙ МЕЖЖЕЛУДОЧКОВОЙ АРТЕРИИ

Богдан А. П.<sup>1,2</sup>, Белаш С. А.<sup>1,2</sup>, Барбухатти К. О.<sup>1,2</sup>

**Цель.** Определить оптимальную тактику лечения пациентов с диффузным атеросклеротическим поражением передней межжелудочковой артерии (ПМЖА).

**Материал и методы.** Изучены результаты лечения 320 пациентов, из них 149 была выполнена эндартерэктомия (ЭАЭ) из ПМЖА (группа ЭАЭ), группу АКШ составили 103 больных с локально-проксимальным характером поражения коронарных артерий, группу терапии — 68 пациентов, которым было отказано в хирургическом лечении в связи с крайне изменённым дистальным руслом. Средний возраст, пол, сопутствующая патология статистически значимо не различались. Все операции выполнялись в условиях искусственного кровообращения. В 100% случаев для реваскуляризации ПМЖА использовалась левая внутренняя грудная артерия. Больным, которым не выполнялось хирургическое лечение, была рекомендована оптимальная медикаментозная терапия. В отдалённом периоде обследовано 127 человек из группы ЭАЭ, 99 человек — из группы АКШ, 58 — из группы терапии. Средний срок наблюдения составил 43,3±23,9 месяца.

**Результаты.** Выживаемость после АКШ в сочетании с ЭАЭ из ПМЖА составила 89,3% (95% доверительный интервал (ДИ) от 83,9 до 94,1%). Аналогичный показатель для больных с диффузным атеросклеротическим поражением ПМЖА, получавших только консервативную терапию, составил 70,7% (95% ДИ 60,9-80,5%) ( $p=0,038$ ). Причинами смерти больных, подвергнутых хирургическому лечению, явилось прогрессирование сопутствующей несердечной патологии. Летальность пациентов, получавших консервативную терапию, связана с кардиальными осложнениями. ИМ за исследуемый период перенесли 3 больных из группы ЭАЭ и 5 пациентов из группы терапии. Свобода от стенокардии составила 95,7% в группе ЭАЭ и 93,5% в группе АКШ. По данным контрольной коронарошунтографии, функционирование шунтов к артериям, подвергнутым ЭАЭ, в отдалённом периоде статистически значимо не отличалось по сравнению с обычным АКШ.

**Заключение.** Результаты АКШ в сочетании с ЭАЭ сопоставимы с результатами изолированного АКШ, обеспечивают удовлетворительную выживаемость и приемлемое качество жизни в отдалённом периоде. АКШ с ЭАЭ у больных с диффузным дистальным атеросклерозом ПМЖА обеспечивает лучший прогноз и качество жизни по сравнению с консервативной терапией и может быть рекомендовано для лечения подобных пациентов.

Российский кардиологический журнал 2014, 11 (115): 44–50  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-11-44-50>

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, аортокоронарное шунтирование, коронарная эндартерэктомия, диффузный коронарный атеросклероз.

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО Кубанский государственный медицинский университет МЗ России, Краснодар; <sup>2</sup>ГБУЗ Краевая клиническая больница №1 им. проф. Очаповского С. В. МЗ Краснодарского края, Краснодар, Россия.

Богдан А. П.\* — аспирант кафедры кардиохирургии и кардиологии ФПК и ППС, врач — сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения №2, Белаш С. А. — к. м. н., ассистент кафедры кардиохирургии и кардиологии ФПК и ППС, врач — сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения №2, Барбухатти К. О. — д. м. н., зав. кафедрой кардиохирургии и кардиологии ФПК и ППС, зав. кардиохирургическим отделением №2.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
albo903@yandex.ru

АКШ — аортокоронарное шунтирование, ВАБК — внутриаортальная баллонная контрпульсация, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КШГ — коронарошунтография, ЛВГА — левая внутренняя грудная артерия, МСКТ — мультиспиральная коронарошунтография, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПМЖА — передняя межжелудочковая артерия, ПО — послеоперационный, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь лёгких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧТКА — чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика, ЭАЭ — эндартерэктомия, NYHA — New York Heart Association.

Рукопись получена 04.06.2014  
Рецензия получена 10.06.2014  
Принята к публикации 17.06.2014

## SURVIVAL AND ANGIOGRAPHIC RESULTS AFTER ENDARTERECTOMY FROM THE LEFT ANTERIOR DESCENDING ARTERY

Bogdan A. P.<sup>1,2</sup>, Belash S. A.<sup>1,2</sup>, Barbukhatti K. O.<sup>1,2</sup>

**Aim.** To assess optimal tactics of treatment of the patients with diffuse atherosclerotic lesions of left anterior descending artery (LAD).

**Material and methods.** The results of 320 patients studied, of those 149 underwent endarterectomy (EAE) from LAD (the EAE group), and CABG group consisted of 103 patients with locally-proximal type of coronary arteries involvement, therapy group — 68 patients, who were refused from surgical treatment due to serious changes of distal part of the arteries. Mean age, gender and concomitant pathology did not significantly differ. All operations were done under the artificial circulation conditions. In 100% cases for LAD revascularization *arteria thoracica interna* was used. Patients without surgical treatment were recommended optimal drug treatment.

In follow-up period 127 EAE patients studied, 99 — CABG group, 58 — drug treatment group. Mean period of follow-up was 43,3±23,9 months.

**Results.** Survival after CABG with EAE from LAD was 89,3% (95% confidence interval (CI) 83,9 to 94,1%). This value for the patients with diffuse atherosclerotic LAD defect, only on drug therapy, was 70,7% (95% CI 60,9-80,5%), ( $p=0,038$ ). The death causes in the surgical group were progression of concomitant non-cardiovascular pathology. Mortality of patients on drug therapy was related to cardiac pathology. MI during the period was in 3 patients from EAE group and 5

patients from drug therapy group. Absence of angina was in 95,7% patients from EAE group and 93,5% in CABG. By the data of control coronary bypass graphy, the functioning of the grafts to the arteries after EAE in long-term follow-up did not statistically significantly differ from CABG group.

**Conclusion.** The CABG results with EAE are nearly same as CABG only and provide satisfactory survival and life quality in long-term follow-up. CABG with EAE in those with diffuse distal LAD atherosclerosis provides better prognosis and life quality comparing to conservative therapy and can be recommended for the treatment of these patients.

Russ J Cardiol 2014, 11 (115): 44–50  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-11-44-50>

**Key words:** ischemic heart disease, coronary artery bypass grafting, coronary endarterectomy, diffuse coronary atherosclerosis.

<sup>1</sup>SBEI HPE Kuban' State Medical University of the Ministry of Health, Krasnodar; <sup>2</sup>SBEI Regional Clinical Hospital #1 n.a. Prof. Otchapovsky S.V. of the Krasnodar Region Ministry of Health Krasnodar, Russia.

Пациенты с диффузным поражением коронарного русла являются одной из наиболее тяжёлых групп больных ИБС, у которых даже при максимально возможной консервативной терапии, как правило, ожидается неблагоприятный прогноз [1]. Ещё до широкого внедрения в практику операции аортокоронарного шунтирования (АКШ) в качестве метода хирургического лечения ИБС в 1957г была предложена коронарная эндартерэктомия (ЭАЭ) [2]. Но, из-за технической сложности выполнения, высокой операционной летальности, частого развития инфаркта миокарда и недолговечности функционирования шунтов в послеоперационном периоде, интерес кардиохирургов к этой операции угас. Однако, у целого ряда больных с диффузным коронарным атеросклерозом прямая реваскуляризация миокарда возможна лишь после предварительного выполнения эндартерэктомии. Увеличение количества таких пациентов связано с распространением эндоваскулярной хирургии, увеличением доли пожилых пациентов, подвергающихся кардиохирургическим операциям, а также расширением показаний к операциям АКШ [3].

### Материал и методы

Проведено ретроспективное обсервационное одноцентровое исследование. Оценка результатов АКШ в сочетании с ЭАЭ из передней межжелудочковой артерии (ПМЖА) (149 пациентов) проводилась в сравнении с изолированным АКШ (103 больных), а также с результатами консервативного лечения больных с диффузным атеросклеротическим поражением ПМЖА (68

пациентов). Клинические данные пациентов представлены в таблице 1.

Данные таблицы 1 свидетельствуют, что пациенты статистически не различались по основным клинико-морфологическим показателям и принадлежали к группе высокого риска.

Группы были сопоставимы по данным коронароангиографии. Все пациенты имели значимые стенозы ПМЖА, в большинстве случаев встречалось многососудистое поражение коронарного русла. В группу изолированного АКШ вошли больные только с локально-проксимальным типом атеросклероза венечных артерий.

Все операции выполнялись в условиях искусственного кровообращения. В 100% случаев для реваскуляризации ПМЖА использовалась левая внутренняя грудная артерия (ЛВГА). Больным, которым не выполнялось хирургическое лечение, была рекомендована оптимальная медикаментозная терапия.

Статистическая обработка данных исследования проводилась с помощью программы “Statistica 6.0” (Statsoft, США). В ходе анализа применялись следующие методы: проверка вида распределения количественных признаков на соответствие закону нормального распределения с использованием критерия Шапиро-Уилка; для сравнения количественных величин — U критерия однородности Уилкоксона, критерия Манна-Уитни; для качественных —  $\chi^2$  с поправкой Йетса; сравнение количественных величин в нескольких несвязанных группах выполнялось методами дисперсионного анализа (ANOVA). Анализ вероятности

Таблица 1

Клинические показатели больных, включённых в исследование

Показатели	ЭАЭ (n=149)	АКШ (n=103)	Терапия (n=68)	p
Мужчины	129 (86,6%)	86 (83,5%)	57 (83,8%)	0,761
Возраст, годы (M±SD)	59,5±8,4	60,7±10,0	60,2±9,9	0,522
Длина тела, см (M±SD)	171±8	169±10	169±12	0,773
Масса тела, кг (M±SD)	86±13	85±14	86±13	0,819
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> (M±SD)	29±4	29±4	30±4	0,720
Ожирение <sup>1</sup>	46 (30,9%)	29 (28,2%)	19 (27,9%)	0,860
ФВ ЛЖ≤50%	71 (49,0%)	51 (49,5%)	30 (44,1%)	0,786
ФВ ЛЖ≤35%	7 (4,4%)	4 (3,9%)	3 (4,4%)	0,954
ИМ в анамнезе	107 (72,0%)	70 (67,9%)	48 (70,6%)	0,804
Стенокардия напряжения III и IV ФК	98 (66,2%)	55 (53,4%)	35 (51,5%)	0,057
ХСН 2А стадии и более	86 (57,5%)	49 (47,6%)	32 (47,1%)	0,181
III-IV ФК по NYHA	96 (64,9%)	51 (49,5%)	33 (48,5%)	0,022
Мультифокальный атеросклероз	31 (21,1%)	22 (21,4%)	15 (22,1%)	0,978
Курение	73 (49,0%)	45 (43,7%)	31 (45,6%)	0,697
Сахарный диабет	43 (28,5%)	29 (28,2%)	19 (27,4%)	0,987
ХОБЛ	20 (13,1%)	11 (10,7%)	7 (10,3%)	0,725

Примечания: p — уровень значимости различия, <sup>1</sup> — по индексу массы тела — для мужчин >32, для женщин >34.

Сокращения: АКШ — аортокоронарное шунтирование, ИМ — инфаркт миокарда, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь лёгких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭАЭ — эндартерэктомия из передней межжелудочковой артерии, NYHA — New York Heart Association.

Таблица 2

Сравнительные данные количества кондуитов в исследуемых группах

Показатели	ЭАЭ (n=149)	АКШ (n=103)	p
Длительность ИК, мин (M±SD)	96±38	68±41	<0,001
Длительность ишемии миокарда, мин (M±SD)	68±27	39±22	<0,001
Индекс реваскуляризации миокарда	2,5	2,4	0,769
Количество дистальных анастомозов			
1	15 (10,1%)	7 (6,8%)	0,366
2	57 (38,2%)	44 (42,7%)	0,478
3	60 (40,3%)	47 (45,6%)	0,397
4	17 (11,4%)	5 (4,9%)	0,070
Эндартерэктомия из 2 бассейнов	16 (10,7%)	0	
Эндартерэктомия из 3 бассейнов	1 (0,7%)	0	
Средняя длина удалённой АСБ, см (M±SD)	6,3±2,9	0	
Пластика ПМЖА заплатой из аутоветны	45 (30,2%)	0	

Примечание: p — уровень значимости различия.

Сокращения: АКШ — аортокоронарное шунтирование, АСБ — атеросклеротическая бляшка, ПМЖА — передняя межжелудочковая артерия, ЭАЭ — эндартерэктомия из передней межжелудочковой артерии.

Таблица 3

Основные показатели госпитального периода у больных после АКШ в сочетании с ЭАЭ из ПМЖА и без неё

Показатель	ЭАЭ (n=149)	АКШ (n=103)	p
Летальность	4 (2,7%)	1 (0,9%)	0,617
Периоперационный инфаркт миокарда	15 (10,3%)	4 (3,9%)	0,113
ВАБК	5 (3,4%)	2 (1,9%)	0,778
Тромбоз ПМЖА	1 (0,7%)	0 (0,0%)	0,852
ОНМК	1 (0,7%)	0 (0,0%)	0,852
Постгипоксическая энцефалопатия	11 (7,6%)	4 (3,9%)	0,377
Острая почечная дисфункция	5 (3,4%)	1 (0,9%)	0,423
Рестернотомия по поводу кровотечения	2 (1,4%)	1 (0,9%)	0,746
Длительность пребывания в реанимационном отделении, койко/дни	1 (1; 2)	1 (1; 2)	0,304
Стерномедиастинит	5 (3,4%)	0 (0,0%)	0,156
Несостоятельность мягких тканей ПО раны	3 (2,0%)	2 (1,9%)	0,675
Длительность госпитализации, койко/дни	10 (8; 16)	9 (7; 12)	0,247

Примечание: p — уровень значимости различия.

Сокращения: АКШ — аортокоронарное шунтирование, ВАБК — внутриаортальная баллонная контрпульсация, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПМЖА — передняя межжелудочковая артерия, ПО — послеоперационный, ЭАЭ — эндартерэктомия из передней межжелудочковой артерии.

наступления изучаемого исхода выполнялся методом множительных оценок Каплана-Мейера. Количественные данные, распределение которых подчиняется нормальному закону, представлены в виде среднего ± стандартного отклонения (M±SD), в иных случаях — медиана, нижний и верхний квартили. Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости, равном 5%.

Результаты

Оценка интраоперационных данных и непосредственных результатов АКШ в сочетании с ЭАЭ из ПМЖА проводилась в сравнении с результатами изолированного АКШ (табл. 2).

Из данных, приведённых в таблице 2, видно, что, несмотря на сопоставимый индекс реваскуляризации

миокарда, АКШ в сочетании с эндартерэктомией требует более длительного пережатия аорты и времени искусственного кровообращения. Эти различия обусловлены временем, затраченным на выполнение ЭАЭ из ПМЖА с последующей реконструкцией. Чтобы достичь адекватной реваскуляризации в группе больных с диффузным коронарным атеросклерозом, у 17 (11,4%) пациентов пришлось выполнить эндартерэктомию из нескольких бассейнов. Средняя длина удалённого из ПМЖА атеросклеротического слепка составила 6,3±2,9 см. В 45 (30,2%) случаях протяжённость артериотомии была более 3,0 см, что потребовало реконструкции ПМЖА заплатой из аутоветны.

Основные показатели госпитального периода представлены в таблице 3. В раннем послеоперационном периоде мы не обнаружили статистически значимых

Таблица 4

## Отдалённые результаты лечения больных, включённых в исследование

Показатели	ЭАЭ (n=127) группа 1	АКШ (n=99) группа 2	Терапия (n=58) группа 3	p <sub>1-2</sub>	p <sub>1-3</sub>
Срок наблюдения, мес (M±SD)	43,3±23,9	46,2±16,3	48,6±15,7	0,492	0,235
Отдалённая летальность	10 (7,9%)	6 (6,1%)	17 (29,3%)	0,598	<0,001
Причины смерти:					
ОССН	0	0	14 (24,1%)		<0,001
ОНМК	3 (2,3%)	0	1 (1,7%)	0,340	0,789
Прогрессирование онкологического процесса	4 (3,3%)	4 (4,0%)	1 (1,7%)	0,997	0,579
Другие	3 (2,3%)	2 (2,1%)	1 (1,7%)	0,778	0,789
Отсутствие стенокардии	89 (79,5%)	73 (73,7%)	7 (12,1%)	0,545	<0,001
ИМ в отдалённом периоде	3 (2,6%)	0	5 (8,6%)	0,340	0,121
ЧТКА в отдалённом периоде	4 (3,3%)	1 (1,0%)	0	0,529	0,839

**Примечание:** p — уровень значимости различия.

**Сокращения:** АКШ — аортокоронарное шунтирование, ИМ — инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОССН — острая сердечно-сосудистая недостаточность, ЧТКА — чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика, ЭАЭ — эндартерэктомия из передней межжелудочковой артерии.

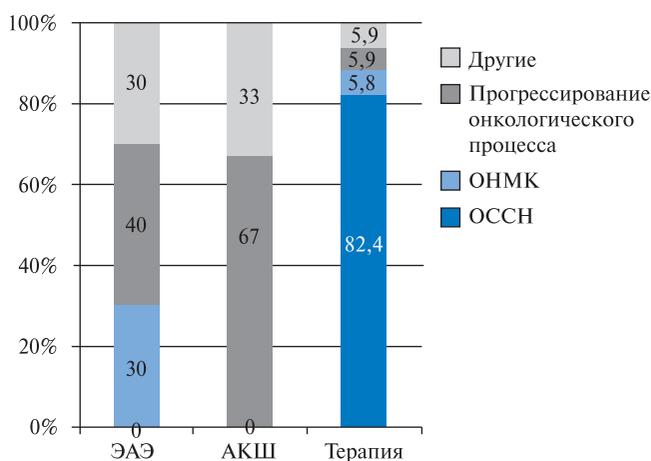
различий между пациентами, перенёсшими АКШ в сочетании или без эндартерэктомии из передней межжелудочковой артерии. Госпитальная летальность в группе ЭАЭ составила 2,7% (4 человека), в группе изолированного АКШ — 0,9%. Причиной смерти во всех случаях явился периоперационный инфаркт миокарда.

Осложнения как после операций изолированного АКШ, так и после АКШ в сочетании с ЭАЭ, имели сходный характер. Нелетальный периоперационный инфаркт миокарда в группе ЭАЭ зафиксирован у 15 пациентов (10,3%), при этом у 5 из них (3,4%) потребовалось применение внутриаортальной баллонной контрпульсации. В группе АКШ подобное произошло у 4 (3,9%) и 2 (1,9%) пациентов, соответственно.

Анализ частоты развития периоперационного ИМ не выявил статистически значимых отличий между больными, которым выполнялось АКШ с применением или без ЭАЭ. Однако необходимо отметить относительно более высокую частоту развития инфаркта миокарда и использования систем вспомогательного кровообращения после выполнения ЭАЭ из ПМЖА. Этот факт подтверждает, что данная процедура сопряжена с более высоким операционным риском по сравнению с изолированным АКШ.

Тромбоз маммарокоронарного анастомоза в раннем послеоперационном периоде отмечен у одного больного (0,7%) после процедуры эндартерэктомии. Пациенту подобрана оптимальная медикаментозная терапия, на 16-е сутки он был выписан из стационара с улучшением.

В отдалённом периоде нам удалось отследить результат лечения 127 человек (87,6%) из группы ЭАЭ, 99 (96,1%) больных после изолированного АКШ и 58 (85,3%) пациентов, получавших консервативную терапию (табл. 4). Средний период наблюдения составил около 4 лет (максимальный — 8,5 лет).



**Рис. 1.** Вклад отдельных причин в структуру летальности.

**Сокращения:** АКШ — аортокоронарное шунтирование, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОССН — острая сердечно-сосудистая недостаточность, ЭАЭ — эндартерэктомия из передней межжелудочковой артерии.

Летальность за период наблюдения представлена в таблице 4. Информация о причинах смерти получена со слов родственников погибших больных.

Доля различных причин в общей структуре летальности отражена на рисунке 1. Большинство смертельных исходов связано с системным атеросклеротическим поражением сосудистого русла больных. Кроме того, не менее значимой причиной являются онкологические заболевания различных органов (лёгкие, желудок, предстательная железа). Обращает на себя внимание тот факт, что среди пациентов, перенёсших АКШ в том или ином виде, отсутствует летальность, непосредственно связанная с заболеваниями сердца. В то же время основной причиной смерти больных, получавших консервативную терапию, явился инфаркт мио-

Таблица 5

Отдалённые ангиографические результаты у больных после АКШ в сочетании с ЭАЭ из ПМЖА и без неё

Показатели	ЭАЭ (n=52)	АКШ (n=53)	p
Срок выполнения коронарошунтографии, мес	50,2±22,9	53±16,3	0,884
Общее количество артериальных кондуитов	52 (100%)	53 (100%)	
Функционирующие артериальные кондуиты	51 (98,1%)	52 (98,1%)	0,484
Общее количество венозных кондуитов	82 (100%)	75 (100%)	
Функционирующие венозные кондуиты	77 (93,9%)	63 (84,0%)	0,082
Признаки инволюции венозных шунтов	3 (3,7%)	3 (4,0%)	0,692

Примечание: p — уровень значимости различия.

Сокращения: АКШ — аортокоронарное шунтирование, ЭАЭ — эндартерэктомия из передней межжелудочковой артерии.

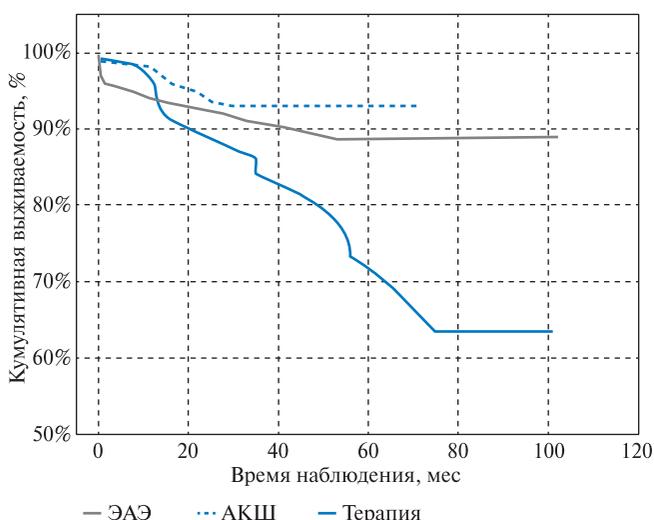


Рис. 2. Кумулятивная выживаемость больных по группам по методу Каплана-Мейера.

Сокращения: АКШ — аортокоронарное шунтирование, ЭАЭ — эндартерэктомия из передней межжелудочковой артерии.

карда и острая сердечно-сосудистая недостаточность. Остальные смертельные исходы не относятся к сердечно-сосудистой летальности.

В нашем исследовании 68,2% пациентов после операции АКШ в сочетании с ЭАЭ из ПМЖА имели стенокардию напряжения 0-I функционального класса. Аналогичный результат зарегистрирован у 73 (73,7%) больных после изолированного АКШ. Пациенты, получавшие только медикаментозную терапию, в большинстве своём (87,9%) сохраняли клинику стенокардии высокого функционального класса. Клинический рецидив стенокардии зафиксирован у 28 человек после эндартерэктомии. Причинами явились: окклюзия венозных шунтов, появление новых атеросклеротических бляшек. У троих пациентов после эндартерэктомии поражение ранее интактной правой коронарной артерии привело к развитию инфаркта миокарда, двум из них выполнена чрескожная коронарная ангиопластика со стентированием. У остальных шунты оказались проходимы, а стенокардия I и II функционального класса возникала только при повышенном артериальном давлении на фоне нерегулярного приёма гипотен-

зивных препаратов. Этим пациентам выполнена коррекция терапии и даны соответствующие рекомендации. Решунтирование за период наблюдения не выполнялось ни одному больному после АКШ.

Основываясь на данных объективного обследования и устного анкетирования, была рассчитана ожидаемая выживаемость пациентов по методу Каплана-Мейера для различных вариантов лечения, изучаемых в нашей работе (рис. 2).

Ожидаемая выживаемость к восьмому году после АКШ в сочетании с ЭАЭ из ПМЖА составила 89,3% (95% доверительный интервал — от 83,9 до 94,1%). Аналогичный показатель для больных с диффузным атеросклеротическим поражением ПМЖА, получавших только консервативную терапию, составил 70,7% (95% доверительный интервал — от 60,9 до 80,5%). Нами получено статистически значимое (p=0,038) различие в отдалённой выживаемости больных со сходным морфологическим субстратом поражения коронарных артерий, лечившихся терапевтическим и хирургическим способами. Пациенты, перенёсшие эндартерэктомию из передней межжелудочковой артерии и обычное АКШ, имеют сходный прогноз. В то же время больные, лечившиеся консервативно, имеют гораздо больший риск летальности (отношение шансов 4,88).

С целью получения наиболее достоверной информации о функционировании шунтов, пациентам предлагали выполнить коронарошунтографию (КШГ). В группе ЭАЭ из ПМЖА стандартную КШГ выполнили у 44 (37,6%) пациентов, а МСКТ- коронарошунтографию — у 8 (6,8%), в группе изолированного АКШ — у 20 (37,7%) и у 33 (62,3%), соответственно.

Результаты коронарошунтографий представлены в таблице 5.

Нами не выявлено статистически значимых различий в функционировании шунтов к артериям с локально-проксимальным типом атеросклеротического поражения и артериям, из которых выполнена эндартерэктомия.

По данным коронарошунтографий в средний срок наблюдения после операции около четырёх с половиной лет проходимость оказались 98,1% маммарокоронарных анастомозов в обеих группах больных. У пациентов

после эндартерэктомии функционировало 93,9% венозных кондуитов, после изолированного АКШ — 84,0%.

### Обсуждение

Процедура коронарной эндартерэктомии по сей день имеет своих сторонников и ярых противников. Это особенно актуально в отношении эндартерэктомии из передней межжелудочковой артерии, которая играет огромную роль в кровоснабжении левого желудочка и всего сердца, имеет сложное анатомическое строение. С этим связаны технические трудности и высокий риск выполнения реконструктивных процедур на данном коронарном бассейне.

В ходе проведённой работы нами получены данные о хороших непосредственных и отдалённых результатах в группе больных, которым выполнена эндартерэктомия и реконструкция передней межжелудочковой артерии. Наши данные согласуются с опубликованными результатами последних лет других исследователей в разных странах. В среднем, по данным литературы, госпитальная летальность находится в пределах 2,0-6,5% [2, 4, 5]. Этот показатель выше, чем при обычном АКШ, однако многие авторы отмечают, что связано это, прежде всего, с сопутствующей патологией и тяжёлым исходным состоянием пациентов, а не с самой операцией [2, 6].

Одной из серьёзнейших проблем коронарной эндартерэктомии является периоперационный инфаркт миокарда. По различным оценкам, его частота достигает 1,5-15% [2, 3, 6]. При ЭАЭ из нескольких бассейнов риск увеличивается [8].

Определяющее значение, на наш взгляд, имеет хирургическая тактика и техника. Бережное отношение к тканям, тщательное, максимально полное удаление атеросклеротического слепка из просвета артерии, ревизия коронарного русла на предмет оставления фрагментов бляшки являются важнейшими аспектами снижения операционного риска и, в первую очередь, летальности. Принципиальным является полное освобождение дистального русла. Мы рекомендуем не производить тракции за проксимальный фрагмент атеросклеротического слепка, считая, что подобные действия приводят к смещению и, тем самым, к закрытию проксимальных септальных ветвей ПМЖА.

Госпитальная летальность в изучаемой группе составила 2,7%, что соответствует данным литературы [3, 7, 8] и лишь немного превышает аналогичные показатели в группе изолированного неосложнённого АКШ. Выживаемость к восьмому году наблюдения по методу Каплана-Мейера составила 89,3%, однако, если из общей группы исключить больных, умерших не от кардиоваскулярных осложнений, то мы получим показатель выживаемости, равный 95,1%. Мы считаем это хорошим результатом для группы больных высокого риска, коими без сомнения являются пациенты, перенёвшие операцию АКШ в сочетании с ЭАЭ из ПМЖА.

Только единичные исследования содержат информацию об ангиографическом состоянии коронарного русла прооперированных пациентов. В доступной литературе указывается, что процент работающих шунтов составляет от 38% до 100% [3, 9]. Такая большая разница в цифрах связана с различными сроками послеоперационной ангиографии и очень неоднородными группами пациентов. Victor A. Ferraris et al. выполнили контрольную шунтографию пациентам, перенёвшим коронарную ЭАЭ, в среднем через 7,1 года после операции. Оказалось, что к этому времени работало только 40% шунтов к сосудам, из которых выполнена эндартерэктомия, и 58% — к остальным сосудам [10]. По данным Keon et al. в ближайшем послеоперационном периоде после эндартерэктомии проходимо оказалось 90-95% шунтов, 80-95% — через год, 70-75% — через 3 года, 65% — через пять лет, 50% — через 10 лет [11].

Несомненный интерес представляют результаты исследования, опубликованного Takanashi S. et al. [12]. Авторы ретроспективно изучили результаты 148 открытых эндартерэктомий из ПМЖА. 134 пациентам во время госпитализации была выполнена ранняя шунтография со средним сроком 11,2±9,0 дней. Оказалось, что 8 больных (6%) имели гемодинамически значимые поражения в зоне эндартерэктомии. Однако, обращает на себя внимание тот факт, что в этой группе не было летальных исходов, только один пациент из восьми перенёс послеоперационный инфаркт миокарда, а у семерых не было клинических признаков нарушения проходимости шунтов. Причинами окклюзии ЛВГА при проходимой ПМЖА авторы называют возникновение конкурентного кровотока при удалении проксимального стеноза. Окклюзия ПМЖА, по мнению исследователей, связана с локальной гиперкоагуляцией в зоне эндартерэктомии.

В нашем исследовании коронарошунтография выполнена 52 пациентам (44,4%) в средний срок — 50,2±22,9 месяца. Только пять из них имели клинические признаки рецидива стенокардии, остальные добровольно согласились принять участие в исследовании. Ангиографически подтверждена окклюзия маммарокоронарного шунта к ПМЖА только в одном случае — тромбоз в месте эндартерэктомии произошёл ещё в период госпитализации. Однако у 19,2% пациентов в отдалённом периоде наблюдались изменённое дистальное русло ПМЖА, а также прогрессирование атеросклероза в ранее нешунтированных артериях. Но эти процессы протекают медленно, пациенты не имеют симптомов стенокардии, физически активны, социально адаптированы и сохраняют хорошее качество жизни. Аутовенозные шунты были проходимы в 93,9% случаев, и только в 3,7% наблюдались признаки инволюции венозных кондуитов в виде гемодинамически незначимых стенозов.

Наше исследование имеет ряд ограничений: в первую очередь, это ретроспективный характер, небольшой объем выборки, неполное изучение группы в отдалённом периоде.

### Заключение

Аортокоронарное шунтирование в сочетании с эндартерэктомией из передней межжелудочковой артерии имеет сопоставимый риск летального исхода (2,7% против 0,9%,  $p=0,617$ ) и периоперационного инфаркта миокарда (10,3% против 3,9%,  $p=0,113$ ) по сравнению с изолированным АКШ.

Ожидаемая выживаемость больных к восьмому году наблюдения после аортокоронарного шунтирования в сочетании с эндартерэктомией из передней межжелудочковой артерии достоверно выше по сравнению с аналогичным показателем для пациентов с диффузным атеросклеротическим поражением ПМЖА, получавших только консервативную терапию (89,3% против 70,7%,  $p=0,038$ ).

В отдалённом периоде не выявлено статистически значимых различий в функционировании шунтов к артериям с локально-проксимальным типом атеросклеротического поражения и артериям, из которых выполнена эндартерэктомия. По данным коронарошунтографий, функционирование артериальных шунтов составило 98,1% ( $p=0,484$ ).

Аортокоронарное шунтирование в сочетании с эндартерэктомией может быть рекомендовано для лечения пациентов с диффузным атеросклеротическим поражением передней межжелудочковой артерии.

Аортокоронарное шунтирование в сочетании с эндартерэктомией может быть рекомендовано для лечения пациентов с диффузным атеросклеротическим поражением передней межжелудочковой артерии.

### Литература

1. Bogachev AA, Kozlov KL, Oleksyuk IB. Coronary revascularization versus optimal medical therapy in elderly patients with stable angina. *Advances in Gerontology* 2012; 2: 261-7.
2. Papakonstantinou NA, Baikoussis NG, Apostolakis E. Coronary endarterectomy: New flavors from old recipes. *J Cardiol* 2014. article in press.
3. Nishigawa K, Fukui T, Takanashi S. Coronary endarterectomy for the diffusely diseased coronary artery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2014; doi: 10.1007/s11748-014-0414-x.
4. Fukui T, Tabata M, Taguri M, et al. Extensive reconstruction of the left anterior descending coronary artery with an internal thoracic artery graft. *Ann Thorac Surg* 2011; 91: 445-51.
5. LaPar DJ, Anvari F, Irvine JN Jr, et al. The impact of coronary artery endarterectomy on outcomes during coronary artery bypass grafting. *J Card Surg* 2011; 26: 247-53. doi:10.1111/j.1540-8191.2011.01247.x.
6. Khalifa AA, Cornily JC, David CH, et al. Medium-term survival of diffuse coronary artery disease patients following coronary artery reconstruction with the internal thoracic artery. *Cardiology* 2011; 120: 192-9.
7. Myers PO, Tabata M, Shekar PS, et al. Extensive endarterectomy and reconstruction of the left anterior descending artery: early and late outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 143: 1336-40.
8. Ariyaratnam P, Javangulab K, Papaspyros S, et al. Long-term survival from 801 adjunctive coronary endarterectomies in diffuse coronary artery disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 42: e140-e145; doi: 10.1093/ejcts/ezs510.
9. Binsalah ZM, Al-Sarraf N, Chaturvedi RK, et al. Mid-term outcome and angiographic follow-up of endarterectomy of the left anterior descending artery in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *J Card Surg* 2014; 29: 1-7; doi: 10.1111/jocs.12230.
10. Ferraris VA, Harrah JD, Moritz DM, et al. Long-term angiographic results of coronary endarterectomy. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 1737-43.
11. Keon WJ, Hendry P, Boyd WD, et al. Long-term follow-up of coronary endarterectomy. *Adv Cardiol* 1988; 36: 19-26.
12. Takanashi S, Fukui T, Miyamoto Y. Coronary endarterectomy in the left anterior descending artery. *J Cardiol* 2008; 52: 261-8.

Уважаемые коллеги,  
открыта подписка на журналы “Российский кардиологический журнал”  
и “Кардиоваскулярная терапия и профилактика” на 2015 год

Вы можете оформить подписку на сайте издательства журналов:

<http://roscardio.ru/ru/subscription.html>

Стоимость годовой подписки на РКЖ (12 номеров) — 2160-00 руб.

Стоимость годовой подписки на КВТиП (6 номеров) — 1080-00 руб.

#### Подписные каталоги

Пресса России (в почтовом отделении или on-line)	ПКЖ — <a href="http://www.pressa-rf.ru/cat/1/publ/2033/">http://www.pressa-rf.ru/cat/1/publ/2033/</a>	КВТиП — <a href="http://www.pressa-rf.ru/cat/1/publ/2034/">http://www.pressa-rf.ru/cat/1/publ/2034/</a>
МК-ПЕРИОДИКА (on-line)	ПКЖ — <a href="http://www.periodicals.ru/export/list.phtml?column=name_rus&amp;theme=-1&amp;words=%F0%EE%F1%F1%E8%E9%F1%EA%E8%E9+%EA%E0%F0%E4%E8%EE%EB%E9%E3%E8%F7%E5%F1%EA%E8%E9">http://www.periodicals.ru/export/list.phtml?column=name_rus&amp;theme=-1&amp;words=%F0%EE%F1%F1%E8%E9%F1%EA%E8%E9+%EA%E0%F0%E4%E8%EE%EB%E9%E3%E8%F7%E5%F1%EA%E8%E9</a>	КВТиП — <a href="http://www.periodicals.ru/export/list.phtml?column=name_rus&amp;theme=-1&amp;words=%EA%E0%F0%E4%E8%EE%E2%E0%F1%EA%F3%EB%FF%F0%ED%E0%FF">http://www.periodicals.ru/export/list.phtml?column=name_rus&amp;theme=-1&amp;words=%EA%E0%F0%E4%E8%EE%E2%E0%F1%EA%F3%EB%FF%F0%ED%E0%FF</a>
Руспресса:	<a href="http://www.abcpres.ru/default/Подписка.html">http://www.abcpres.ru/default/Подписка.html</a>	
Доступ к электронной версии, отдельным статьям и архивам осуществляется:		
Научная электронная библиотека	<a href="http://elibrary.ru/projects/subscription/subscription2011.asp">www. http://elibrary.ru/projects/subscription/subscription2011.asp</a>	
Книга-Сервис (РУКОНТ)	ПКЖ — <a href="http://rucont.ru/efd/242772?year=2014">http://rucont.ru/efd/242772?year=2014</a>	КВТиП — <a href="http://rucont.ru/efd/242762?year=2014">http://rucont.ru/efd/242762?year=2014</a>

С 2015 года вводятся изменения в условия публикации статей в журналах. При получении положительного ответа от редакции журнала о том, что статья принята в редакционный портфель, авторам необходимо предоставить электронную копию квитанции о подписке одного (любого) из членов авторского коллектива на бумажное издание журнала. Авторам или авторским коллективам из стран СНГ требуется подтверждение подписки на электронную версию журнала. Данное требование не распространяется на статьи аспирантов, если автор один, и им предоставлена справка с места учебы.

## ВЗАИМОСВЯЗЬ ЛИПОПРОТЕИН-АССОЦИИРОВАННОЙ ФОСФОЛИПАЗЫ А2 С КОРОНАРНЫМ И КАРОТИДНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ В КИРГИЗСКОЙ ЭТНИЧЕСКОЙ ГРУППЕ

Полупанов А. Г., Ломтева Ю. Н., Романова Т. А., Джумагулова А. С.

**Цель.** Изучение ассоциации уровня (массы) липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2 с наличием коронарного и каротидного атеросклероза у больных эссенциальной гипертензией в киргизской этнической группе.

**Материал и методы.** Обследовано 52 больных эссенциальной гипертензией (ЭГ); средний возраст — 54,9±6,7 лет, в том числе 26 мужчин и 26 женщин. ИБС, верифицированную при проведении нагрузочных проб или коронароангиографии, имели 19 пациентов, атеросклеротическое поражение сонных артерий — 28 больных. Всем больным были проведены следующие обследования: измерение роста, веса и объема талии, измерение АД и ЧСС, а также определение ряда биохимических показателей: уровня фибриногена, сахара, креатинина крови и липидного спектра (уровни общего холестерина, ЛПНП, ЛПВП и триглицеридов). Определение массы ЛП-ФЛА2 проводилось с помощью "PLAC" теста фирмы "DiaDexus" (США) методом иммунотурбодиметрии в формате "ELISA". Дуплексное сканирование сонных артерий проводили на аппарате Sequoia — 512, фирмы "Acuson" (США).

**Результаты.** Выявлялась прямая корреляционная зависимость уровня ЛП-ФЛА2 с возрастом ( $r=0,27$ ;  $p<0,05$ ), концентрацией ХС-ЛПВП ( $r=0,30$ ;  $p<0,05$ ) и ХС-ЛПНП ( $r=0,28$ ;  $p<0,05$ ) и отрицательная ассоциация с уровнем триглицеридов ( $r=-0,28$ ;  $p<0,05$ ). Существенных гендерных различий по уровню ЛП-ФЛА2 не выявлено ( $p>0,05$ ). Пациенты с ИБС имели более высокий уровень ОХС ( $5,64\pm0,97$  ммоль/л против  $5,23\pm1,33$  ммоль/л,  $p=0,057$ ), ХС-ЛПНП ( $3,63\pm0,89$  ммоль/л против  $3,16\pm0,98$  ммоль/л,  $p<0,01$ ), а также массы ЛП-ФЛА2 ( $296\pm70$  нг/мл против  $237\pm76$  нг/мл,  $p<0,005$ ) по сравнению с больными ЭГ без ИБС. При проведении мультифакторного регрессионного анализа оказалось, что только концентрация ЛП-ФЛА2 независимо ассоциировалась с наличием ИБС среди коренного населения республики ( $\beta=0,66$ ;  $p<0,001$ ). Нами не было обнаружено ассоциации уровня ЛП-ФЛА2 с наличием и выраженностью каротидного атеросклероза и толщиной комплекса интима-медия сонных артерий ( $p>0,05$ ).

**Заключение.** В киргизской этнической группе выявляется ассоциация уровня ЛП-ФЛА2 с наличием ИБС, но не с наличием каротидного атеросклероза.

**Российский кардиологический журнал 2014, 11 (115): 51–56**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-11-51-56>

**Ключевые слова:** коронарная болезнь сердца, каротидный атеросклероз, ЛП-ФЛА2.

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

Полупанов А. Г.\* — д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения артериальных гипертензий, Ломтева Ю.Н. — аспирант отделения артериальных гипертензий, Романова Т.А. — д.м.н., зав. отделением артериальных гипертензий, Джумагулова А.С. — д.м.н., профессор, директор Национального центра.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
polupanov\_72@mail.ru

АСБ — атеросклеротическая бляшка, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЛПВП — липопротеины высокой плотности, ЛПНП — липопротеины низкой плотности, ЛП-ФЛА2 — липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А2, ОСА — общая сонная артерия, ОХС — общий холестерин, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТКМ — толщина комплекса интима-медия, ХС — холестерин, ЭГ — эссенциальная гипертензия.

Рукопись получена 04.10.2013

Рецензия получена 18.11.2013

Принята к публикации 25.11.2014

## RELATIONSHIP OF LIPOPROTEINE-ASSOCIATED PHOSPHOLIPASE A2 WITH CORONARY AND CAROTID ATHEROSCLEROSIS IN KIRGIZ ETHNIC GROUP

Polupanov A. G., Lomteva Yu. N., Romanova T. A., Dzhumagulova A. S.

**Aim.** To study the association of the level (mass) of lipoproteine-associated phospholipase A2 with coronary and carotid atherosclerosis in the patients with essential arterial hypertension in Kirgiz ethnic group.

**Material and methods.** Totally 52 patients studied with arterial hypertension (AH); mean age — 54,9±6,7, of those 26 men and 26 women. CHD, confirmed by exercise tests or coronary arteriography, had 19 patients, atherosclerosis of carotid arteries — 28. All patients underwent height measurement, weight and waist circumference, BP and HR measurement, also measurement of some biochemical values: fibrinogene level, sugar, creatinine of the blood and lipid profile (levels of total cholesterol, LDL, HDL and triglycerides). Measurement of LP-PLA2 was done using "PLAC" test by "DiaDexus" (USA) with immuneturbodimetry method "ELISA". Duplex scanning of carotid arteries was done with Sequoia-512 by "Acuson" (USA).

**Results.** There was direct correlation of LP-PLA2 correlation with the age ( $r=0,27$ ;  $p<0,05$ ), HDL concentration ( $r=0,30$ ;  $p<0,05$ ) and LDL ( $r=0,28$ ;  $p<0,05$ ) and negative association with triglycerides ( $r=-0,28$ ;  $p<0,05$ ). Significant differences by gender in LP-PLA2 were not found ( $p>0,05$ ). Patients with CHD had higher level of

total cholesterol ( $5,64\pm0,97$  mmol/l vs.  $5,23\pm1,33$  mmol/l,  $p=0,057$ ), LDL ( $3,63\pm0,89$  mmol/l vs.  $3,16\pm0,98$  mmol/l,  $p<0,01$ ), and the mass of LP-PLA2 ( $296\pm70$  ng/ml vs.  $237\pm76$  ng/ml,  $p<0,005$ ) comparing to the patients with EH and CHD. In multifactorial regression analysis it was shown that only concentration of LP-PLA2 independently associated with CHD among native inhabitants of the Republic ( $\beta=0,66$ ;  $p<0,001$ ). We did not found association of LP-PLA2 with presence and prominence of carotid atherosclerosis and carotid intima-media thickness ( $p>0,05$ ).

**Conclusion.** In Kirgiz ethnic group there is association of LP-PLA2 with CHD, but not with carotid atherosclerosis.

**Russ J Cardiol 2014, 11 (115): 51–56**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-11-51-56>

**Key words:** coronary heart disease, carotid atherosclerosis, LP-PLA2.

National Centre for Cardiology and Therapy n.a. Academician M. Mirrakhimov of the Ministry of Health of Kirgiz Republic, Bishkek, Kirgiz Republic.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смертности населения во всем мире. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) ежегодно в мире от ССЗ умирает 17,5 млн. человек, что составляет около 30% в структуре всех причин смертности [1]. Основными ССЗ, определяющими смертность населения, являются коронарная болезнь сердца (ИБС), включая инфаркт миокарда (ИМ) и мозговой инсульт.

Смертность от ССЗ напрямую связана с распространением факторов риска. Хотя традиционные факторы риска развития ИБС и мозгового инсульта хорошо известны, однако они позволяют прогнозировать течение заболевания не у всех больных. У 10-20% больных с ИБС факторы риска отсутствуют, в 35% случаев у умерших больных с ИБС уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) находится в пределах нормальных значений [2]. Многообещающим в прогнозировании риска развития ИБС и мозгового инсульта является использование новых воспалительных маркеров, занимающих важное место в патогенезе возникновения нестабильности атеросклеротической бляшки (АСБ). Одним из таких белков является липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А2 (ЛП-ФЛА2), которая специфична в отношении сосудистого воспаления и свидетельствует о нестабильности АСБ [3]. Этот фермент относится к семейству фосфолипазы А2 и продуцируется моноцитами, тучными клетками, клетками Купфера и Т-лимфоцитами. В плазме 80% ЛП-ФЛА2 связано с ЛПНП, оставшиеся 20% связаны с липопротеинами высокой плотности (ЛПВП) и ЛПОНП [4].

ЛП-ФЛА2 гидролизует фосфолипиды на поверхности окисленных ЛПНП в субэндотелиальном пространстве. Гидролизу подвергается центральная эфирная связь фосфолипидов, в результате чего образуются окисленные жирные кислоты и лизофосфатидилхолин, который является медиатором воспаления и проатерогенным фактором. Лизофосфатидилхолин – сильный хемоаттрактант для макрофагов и Т-лимфоцитов, он индуцирует миграцию гладкомышечных клеток, нарушает функцию эндотелия и стимулирует экспрессию молекул адгезии и цитокинов [5].

Приводятся многочисленные доказательства того, что повышенный уровень ЛП-ФЛА2 в плазме независимо ассоциируется с риском возникновения ИБС и ишемического инсульта. Недавно были опубликованы результаты мета-анализа 32 проспективных клинических исследований, согласно результатам которых уровни ЛП-ФЛА2 значимо связаны с риском ССЗ по типу непрерывной линейно-логарифмической зависимости [6]. В то же время не всем авторам удается выявить ассоциацию уровней ЛП-ФЛА2 с развитием атеросклероза каротидных артерий [7, 8], что может свидетельствовать о наличии расовых различий в реализации данной связи.

Целью исследования явилось изучение ассоциации уровня (массы) липопротеин-ассоциированной фосфо-

липазы А2 с наличием коронарного и каротидного атеросклероза у больных эссенциальной гипертензией.

### Материал и методы

Обследовано 52 больных эссенциальной гипертензией (ЭГ); средний возраст —  $54,9 \pm 6,7$  лет, в том числе 26 мужчин и 26 женщин. В зависимости от наличия ИБС все пациенты были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 19 пациентов с ИБС, верифицированной при проведении нагрузочных проб или коронароангиографии, во 2-ю группу — 33 пациента без ИБС. Для изучения влияния уровня ЛП-ФЛА2 на развитие каротидного атеросклероза больные также были разделены на 2 группы: в группу А вошли 28 больных с наличием атеросклеротического поражения сонных артерий, в группу Б — 24 пациента без признаков атеросклероза.

Критериями исключения из исследования явились пациенты со вторичными формами артериальной гипертензии, перенесшие инфаркт миокарда или эпизод нестабильной стенокардии менее, чем за 6 месяцев до включения в исследование, имеющие высокий функциональный класс сердечной недостаточности (ФК III-IV NYHA), печеночную или почечную недостаточность, онкологические заболевания.

**Клинико-биохимические измерения.** Всем больным были проведены следующие обследования: измерение роста, веса и объема талии, измерение АД и ЧСС, а также определение ряда биохимических показателей: уровня фибриногена, сахара, креатинина крови и липидного спектра (уровни общего холестерина, ЛПНП, ЛПВП и триглицеридов).

АД измерялось на обеих руках по методу Короткова с помощью анеиридного сфигмоманометра в положении испытуемого сидя, придерживаясь общепринятых правил измерения давления (ВОЗ, 1986). Для оценки избыточной массы тела проводили измерение роста с помощью ростомера и взвешивание на весах. Рассчитывали индекс Кетле:  $\text{вес(кг)}/\text{рост(м)}^2$ . Для выявления лиц с абдоминальным ожирением измеряли окружность талии на уровне середины расстояния между реберной дугой и гребнем подвздошной кости. При окружности талии более 94 см у мужчин и более 80 см у женщин диагностировали абдоминальное ожирение. Кровь для исследования брали из локтевой вены в положении сидя утром натощак после 12-ти часового ночного перерыва в приеме пищи. Содержание сахара, общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ) и холестерина ЛПВП определяли на биохимическом анализаторе Sinhron CX4-DELTA фирмы “Beckman” (США). Концентрацию холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) вычисляли по формуле Friedewald W.T (1972):  $\text{ЛПНП} = \text{ОХ} - (\text{ТГ}/2,2) - \text{ЛПВП}$ .

**Определение концентрации ЛП-ФЛА2.** Определение концентрации ЛП-ФЛА2 проводилось с помощью “PLAC” теста фирмы “DiaDexus” (США) методом иммунотурбидиметрии в формате “ELISA”.

**Дуплексное сканирование сонных артерий.** Состояние сонных артерий исследовали на аппарате Sequoia – 512, фирмы “Acuson” (США). Общую сонную артерию сканировали в продольном сечении с помощью линейного датчика с частотой 7,5 мГц, изображение синхронизировалось с зубцом R на ЭКГ и записывалось на видеопленку с помощью BM Sony SVNS. При дуплексном сканировании каротидного бассейна исследовались бифуркация брахиоцефального ствола, дистальный, средний и проксимальный отделы общей сонной артерии (ОСА), бифуркация ОСА и проксимальная треть внутренней СА и наружной СА справа и слева.

Толщина комплекса “интима-медия” (ТКИМ) измерялась в средней трети по задней стенке ОСА в местах, свободных от атеросклеротических бляшек, как расстояние от внутренней границы между просветом артерии и интимой до границы между медией и адвентицией.

При наличии атеросклеротического поражения ТКИМ мах составлял поперечный размер атеросклеротической бляшки, ТКИМ и липидные депозиты. При наличии множественного поражения учитывался размер бляшки, имеющей наибольший поперечный размер. Атеросклеротической бляшкой считалось локальное увеличение ТКИМ более 0,11 см. Степень стенозирования сосуда определяли исходя из соотношения диаметра артерии в зоне максимального сужения к диаметру “референтного” сегмента сосуда, в качестве которого выступал предполагаемый/должный диаметр СА на уровне максимального сужения (критерии рандомизированного исследования European Carotid Trialists (ECST), 1991).

**Статистический анализ.** Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи программы STATISTICA 6.0 и пакета стандартных статистических программ. Нормальность распределения определялась по критериям Шапиро-Уилка и Лилефорса. Результаты исследования представлены в виде  $M \pm SD$ . Достоверность различий между группами определяли с помощью непараметрических критериев Манна-Уитни и Колмогорова-Смирнова, а также параметрического t-критерия Стьюдента. Изучение взаимосвязи между показателями проводилось с помощью корреляционного анализа с вычислением коэффициента корреляции Спирмена (r). Для оценки прогностической значимости метаболических факторов и ЛП-ФЛА2 в развитии коронарного и каротидного атеросклероза применялся многофакторный регрессионный анализ с пошаговым включением в модель. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

### Результаты

#### Анализ ассоциации массы ЛП-ФЛА2 с метаболическими факторами у больных ЭГ

Распределение концентрации ЛП-ФЛА2 среди обследованных нами больных не отличалось от нор-

Таблица 1

#### Уровень ЛП-ФЛА2 и метаболических показателей у больных с/без коронарной болезни сердца

Параметр	1-я группа (ИБС+)	2-я группа (ИБС-)	p
Число пациентов	19	33	-
Возраст, лет	56,8±5,0	53,5±7,2	нд
САД, мм рт.ст.	155±21	156±18	нд
ДАД, мм рт.ст.	96±14	96±11	нд
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,9±4,0	30,6±4,0	нд
ОТ, см	102,3±10,0	101,3±8,5	нд
Сахар, ммоль/л	5,34±1,07	5,03±0,78	нд
ОХС, ммоль/л	5,64±0,97	5,23±1,33	=0,057
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,63±0,89	3,16±0,98	<0,01
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,04±0,33	0,89±0,26	нд
ТГ, ммоль/л	2,01±1,08	2,07±1,07	нд
ЛП-ФЛА2, нг/мл	296±70	237±76	<0,005
Фибриноген, мг/л	4423±1473	4124±1080	нд
Прием статинов, n	1 (5,3%)	-	нд

**Сокращения:** ИМТ — индекс массы тела, ОТ — объем талии, ОХС — общий холестерин, ТГ — триглицериды, нд — различия недостоверны.

мального. Средний уровень ЛП-ФЛА2 в обследованной группе составил 258 нг/мл, при этом отмечался значительный размах значений данного показателя: значения 10-й и 90-й перцентили составили 162 нг/мл и 366 нг/мл соответственно.

Нами была выявлена тенденция к увеличению массы ЛП-ФЛА2 с возрастом, однако различия в зависимости от возраста не достигали уровня статистической значимости: 241±93 нг/мл до 56 лет (медиана распределения по возрасту) и 272±80 нг/мл старше 56 лет (различия недостоверны). В то же время различий по массе ЛП-ФЛА2 в зависимости от пола не отмечалось (257±82 нг/мл у женщин и 259±76 нг/мл у мужчин, различия недостоверны).

При проведении корреляционного анализа оказалось, что в общей группе больных ЭГ выявлялась прямая корреляционная зависимость уровня ЛП-ФЛА2 с возрастом ( $r=0,27$ ;  $p<0,05$ ), концентрацией ХС-ЛПВП ( $r=0,30$ ;  $p<0,05$ ) и ХС-ЛПНП ( $r=0,28$ ;  $p<0,05$ ) и отрицательная ассоциация с уровнем триглицеридов ( $r=-0,28$ ;  $p<0,05$ ). Взаимосвязи уровня ЛП-ФЛА2 с индексом массы тела, объемом талии, уровнями САД и ДАД, сахара крови и фибриногеном не были выявлены ( $p>0,05$ ).

#### Содержание (концентрация) ЛП-ФЛА2 у больных ЭГ с/без коронарной болезни сердца

Группы больных с/без ИБС существенно не различались по полу и возрасту. В выделенных группах пациентов не было выявлено существенных различий по индексу массы тела, уровню систолического и диастолического АД, объема талии, уровням сахара и фибриногена, ХС-ЛПНП и триглицеридов (табл. 1). В то же время пациенты с ИБС имели более высокий уровень ОХС (5,64±0,97 ммоль/л против

**Таблица 2**  
**Уровень ЛП-ФЛА2 и метаболических показателей у больных с/без атеросклероза сонных артерий**

Параметр	Группа А (АС+)	группа В (АС-)	р
Число пациентов	28	24	-
Возраст, лет	56,0±6,0	53,2±7,1	нд
САД, мм рт.ст.	156±20	155±18	нд
ДАД, мм рт.ст.	97±13	95±11	нд
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,6±3,8	31,2±4,1	нд
ОТ, см	101,3±8,2	102,1±10,0	нд
Сахар, ммоль/л	5,19±0,84	5,08±0,98	нд
ОХС, ммоль/л	5,40±1,10	5,35±1,35	нд
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,50±0,88	3,15±1,04	нд
ХС-ЛПВП, ммоль/л	0,93±0,22	0,95±0,37	нд
ТГ, ммоль/л	2,03±1,04	2,07±1,11	нд
ЛП-ФЛА2, нг/мл	263±77	252±81	нд
Фибриноген, мг/л	4266±1378	4195±1067	нд

**Сокращения:** АС — атеросклероз сонных артерий, ИМТ — индекс массы тела, ОТ — объем талии, ОХС — общий холестерин, ТГ — триглицериды, нд — различия недостоверны.

5,23±1,33 ммоль/л,  $p=0,057$ ) и ХС-ЛПНП (3,63±0,89 ммоль/л против 3,16±0,98 ммоль/л,  $p<0,01$ ) по сравнению с больными ЭГ без ИБС.

При анализе уровней ЛП-ФЛА2 оказалось, что в киргизской этнической группе у больных с ИБС концентрация ЛП-ФЛА2, составив 296±70 нг/мл, существенно превышала значения аналогичного показателя в группе больных ЭГ без признаков коронарного атеросклероза (237±76 нг/мл,  $p<0,005$ ).

При проведении мультифакторного регрессионного анализа с пошаговым включением в модель, в которую в качестве независимых переменных вошли возраст, индекс массы тела, уровни САД и ДАД, величина объема талии, уровни сахара, ОХС, ТГ, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП, фибриногена и концентрация ЛП-ФЛА2, оказалось, что только концентрация ЛП-ФЛА2 независимо ассоциирована с наличием ИБС среди коренного населения республики ( $\beta=0,66$ ;  $p<0,001$ ).

**Содержание (концентрация) ЛП-ФЛА2 у больных ЭГ с/без каротидного атеросклероза**

Как следует из данных, представленных в таблице 2, группы больных с/без атеросклероза сонных артерий существенно не различались по полу и возрасту. В выделенных группах пациентов не было выявлено существенных различий по индексу массы тела, уровню систолического и диастолического АД, объему талии, уровням сахара и фибриногена, общего ХС, ХС-ЛПНП и триглицеридов. Обращает на себя внимание несколько более высокий уровень ХС-ЛПНП в группе пациентов с каротидным атеросклерозом (3,50±0,88 ммоль/л против 3,15±1,04 ммоль/л), однако межгрупповые различия не достигали уровня статистической значимости ( $p>0,05$ ).

При анализе уровней ЛП-ФЛА2 оказалось, что у больных с атеросклерозом сонных артерий и ИБС

концентрация ЛП-ФЛА2, составив 263±77 нг/мл, существенно не отличалась от значений аналогичного показателя в группе больных ЭГ без каротидного атеросклероза (252±81 нг/мл,  $p>0,05$ ). Кроме того, нами не выявлено корреляционной взаимосвязи между уровнем ЛП-ФЛА2 и ТКИМ в систолу и диастолу ( $p>0,05$ ).

**Обсуждение**

Проведенные к настоящему времени исследования позволяют считать, что атеросклероз является заболеванием, в патогенезе которого важную роль играет воспаление в сосудистой стенке. Воспаление создает в субэндотелиальном пространстве токсическую среду, стимулирующую рост АСБ, способствующую её дестабилизации, что в конечном итоге приводит к разрыву бляшки и закупорке просвета артерии. Клиническим последствием усиления воспаления внутри АСБ является возрастание риска возникновения сердечно-сосудистых событий.

Лп-ФЛА2 — это специфичный в отношении сосудистого воспаления новый биомаркер, который информирует о воспалении АСБ и степени ее стабильности. В плазме 80% ЛП-ФЛА2 связано с ЛПНП, 10-15% связаны с липопротеинами высокой плотности (ЛПВП) и 5-10% циркулируют в составе липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) [4]. Поскольку циркулирующие уровни ЛП-ФЛА2 зависят от концентрации ее основного транспортера (ЛПНП) значимая взаимосвязь между этими показателями отмечена во многих исследованиях [9, 10]. В нашем исследовании также была выявлена значимая ассоциация между уровнем ЛП-ФЛА2 и содержанием ХС-ЛПНП ( $r=0,28$ ;  $p<0,05$ ). Также в обследованной группе выявлялась ассоциация массы ЛП-ФЛА2 с уровнем ХС-ЛПВП, ТГ и возрастом, что отмечалось многими авторами.

Увеличение уровня Лп-ФЛА2 в сыворотке крови свидетельствует о наличии АСБ, склонной к разрыву и, согласно результатам проведенных исследований, коррелирует с риском развития ССЗ, в том числе ИБС и цереброваскулярных заболеваний.

В частности, Caslake MJ, et al. [9] оценивали уровень ЛП-ФЛА2 в клиническом исследовании, включившем 148 мужчин: 48 — с ангиографически доказанной ИБС, 46 перенесли инфаркт миокарда за год до исследования. Группу контроля составили 54 здоровых человека сопоставимых по возрасту. Значимое увеличение уровней ЛП-ФЛА2 обнаружено у пациентов с ангиографически доказанной ИБС по сравнению с контролем. Обычная линейная множественная регрессионная модель подтвердила, что увеличение уровня ЛП-ФЛА2 у пациентов с ИБС было независимым от ЛПНП и других факторов риска, включая курение и уровень АД.

При анализе связи ЛП-ФЛА2 с коронарным и аортальным атеросклерозом у 2171 пациента в большом популяционном исследовании (Dallas Heart Study) выявлено, что уровень (но не активность) ЛП-ФЛА2

выше у пациентов обоих полов, если у них диагностирован коронарный атеросклероз [11]. Данные о позитивной взаимосвязи уровня и активности ЛП-ФЛА2 с развитием ИБС, в том числе инфаркта миокарда, и смертности от нее получены в рамках исследования ARIC [12], исследовании Persson M, et al. [13] и ряде других.

В то же время некоторые авторы не смогли выявить взаимосвязи между уровнем или активностью ЛП-ФЛА2 с развитием сердечно-сосудистых заболеваний. В частности, об этом сообщают Oldgren J, et al. [14], которыми в исследовании GUSTO IV не удалось обнаружить ассоциации между уровнем ЛП-ФЛА2 и риском сердечно-сосудистых событий, включая мозговой инсульт, в течение 1 года проспективного наблюдения. Аналогичные результаты были получены в исследовании PROVE IT-TIMI 22, в котором также не было выявлено взаимосвязи активности ЛП-ФЛА2 и риском развития ССЗ [15]. Muzzio ML, et al. [16] в исследовании случай-контроль не выявили различий в уровне ЛП-ФЛА2 в группах больных с/без ИБС.

Согласно результатам нашего исследования, в киргизской этнической группе у больных с ИБС концентрация ЛП-ФЛА2 существенно превышала значения аналогичного показателя в группе больных ЭГ без признаков коронарного. При этом при проведении мультифакторного регрессионного анализа с пошаговым включением в модель оказалось, что только концентрация ЛП-ФЛА2 независимо ассоциировалась с наличием ИБС среди коренного населения республики. Отсутствие взаимосвязи ИБС с липидными показателями и гемодинамическим фактором в нашем исследовании, вероятно, связано с однородностью обследованной группы пациентов (все больные имели АГ и 2-3 фактора риска ССЗ).

Более неоднозначные результаты получены в отношении ассоциации уровня и активности ЛП-ФЛА2 с развитием атеросклероза сонных артерий. Так, Yamamoto I, et al [17] выявили тесную связь ТКИМ с уровнем ЛП-ФЛА2 и наличием мутантного аллеля G994T в группе японских диабетических пациентов. Kardys I, et al. [18] в рамках Роттердамского исследования выявили взаимосвязь толщины ТКИМ сонных

артерий и наличием атеросклероза любой локализации с активностью ЛП-ФЛА2 среди лиц старше 55 лет. Однако после коррекции на липидные показатели данная ассоциация ослаблялась и даже исчезала. В популяционном исследовании Persson M, et al. [13], включавшем более 8,5 тыс. участников, также была обнаружена взаимосвязь уровня и активности ЛП-ФЛА2 с ТКИМ сонных артерий. При этом, по данным авторов, только 20-35% вариаций ТКИМ определялись влиянием повышенной массы ЛП-ФЛА2.

С другой стороны, в ряде исследований не было обнаружено ассоциации между атеросклерозом каротидных артерий и уровнем ЛП-ФЛА2. В частности, Kiortsis DN, et al. [8] не выявили различий в активности ЛП-ФЛА2 в подгруппах с ТКИМ <0,7 мм и >0,7 мм среди пациентов с гиперлипидемией. Campo S, et al. [7] не получили достоверных различий в уровне ЛП-ФЛА2, а также частоте полиморфных вариантов гена ЛП-ФЛА2 у больных с/без атеросклероза сонных артерий. Garg PK, et al. [19] приводят сходные данные, при этом отмечая отсутствие ассоциации массы и активности ЛП-ФЛА2 с величиной поток-зависимой дилатации плечевой артерии при пробе с реактивной гиперемией.

Нами также не было выявлено ассоциации уровня ЛП-ФЛА2 с наличием атеросклероза и ТКИМ сонных артерий у больных ЭГ в киргизской этнической группе. По-видимому, в обследованной группе ЛП-ФЛА2 больше ассоциируется с развитием коронарного, нежели каротидного атеросклероза и влияет на клиническую картину, не столько стимулируя атерогенез, сколько вызывая нестабильность атеросклеротической бляшки.

**Ограничения исследования.** Наше исследование имеет некоторые значимые ограничения: прежде всего, по причине ретроспективного анализа, что не позволяет оценить влияние динамики метаболических факторов риска и ЛП-ФЛА2 на возникновение ИБС и каротидного атеросклероза. Во-вторых, отсутствует контрольная группа, состоящая из здоровых лиц, а небольшая численность основной группы затрудняет сопоставление данных.

## Литература

- Lazzini A, Lazzini S. Cardiovascular disease: an economical perspective. *Curr. Pharm. Des.* 2009; 15, 10:1142-56.
- Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA.* 2003; 290(7): 898-904.
- McMacphree CH. Lipoprotein-associated phospholipase A2: a potential new risk factor for coronary artery disease and a therapeutic target. *Curr Opin Pharmacol* 2001; 1: 121-5.
- Caslake MJ, Packard CJ. Lipoprotein-associated phospholipase A2 as a biomarker for coronary disease and stroke. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2005 Oct; 2(10): 529-35.
- Quinn MT, Parthasarathy S, Steinberg D. Lysophosphatidylcholine: a chemotactic factor for human monocytes and its potential role in atherogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1988; 85(8): 2805-9.
- Thompson A, Gao P, Orfei L, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A(2) and risk of coronary disease, stroke, and mortality: collaborative analysis of 32 prospective studies. *Lancet* 2010 May 1; 375(9725): 1536-44.
- Campo S, Sardo MA, Bitto A, et al. Platelet-activating factor acetylhydrolase is not associated with carotid intima-media thickness in hypercholesterolemic Sicilian individuals. *Clin Chem.* 2004 Nov; 50(11): 2077-82.
- Kiortsis DN, Tsouli S, Lourida ES, et al. Lack of association between carotid intima-media thickness and PAF-acetylhydrolase mass and activity in patients with primary hyperlipidemia. *Angiology.* 2005 Jul-Aug; 56(4): 451-8.
- Caslake MJ, Packard CJ, Suckling KE, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A(2), platelet-activating factor acetylhydrolase: a potential new risk factor for coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2000; 150(2): 413-9.
- Singh U, Zhong S, Xiong M, et al. Increased plasma non-esterified fatty acids and platelet-activating factor acetylhydrolase are associated with susceptibility to atherosclerosis in mice. *Clin Sci (Lond)* 2004; 106(4): 421-32.
- Brilakis ES, Khera A, Saeed B, et al. Association of Lipoprotein-associated Phospholipase A2 mass and activity with coronary and aortic atherosclerosis: finding from the Dallas Heart Study. *Clin Chem* 2008; 54(12): 1975-81.

12. Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Bang H, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2, high-sensitivity C-reactive protein, and risk for incident coronary heart disease in middle-aged men and women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 2004; 109(7): 837-42.
13. Persson M, Hedblad B, Nelson JJ, et al. Elevated Lp-PLA2 levels add prognostic information to the metabolic syndrome on incidence of cardiovascular events among middle-aged nondiabetic subjects *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007 Jun; 27(6): 1411-6.
14. Oldgren J, James SK, Siegbahn A, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 does not predict mortality or new ischaemic events in acute coronary syndrome patients. *Eur Heart J* 2007 Mar; 28(6): 699-704.
15. O'Donoghue M, Morrow DA, Sabatine MS, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and its association with cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes in the PROVE IT-TIMI 22 (PRavastatin Or atorVastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction) trial. *Circulation* 2006; 113(14): 1745-52.
16. Muzzio ML, Miksztowicz V, Brites F, et al. Metalloproteases 2 and 9, Lp-PLA(2) and lipoprotein profile in coronary patients. *Arch Med Res.* 2009; 40(1): 48-53
17. Yamamoto I, Fujitsu J, Nohnen S, et al. Association of plasma PAF acetylhydrolase gene polymorphism with IMT of carotid arteries in Japanese type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 2003 Mar; 59(3): 219-24.
18. Kardys I, Oei HH, van der Meer IM, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and measures of extracoronary atherosclerosis: the Rotterdam Study. *Thromb Vasc Biol.* 2006 Mar; 26(3): 631-6.
19. Garg PK, McClelland RL, Jenny NS, et al. Association of lipoprotein-associated phospholipase A(2) and endothelial function in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Vasc Med.* 2011 Aug; 16(4): 247-52.

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова  
Pirogov Russian National Research Medical University

X Международная (XIX Всероссийская)

Пироговская научная медицинская конференция студентов и молодых ученых  
X International (XIX Russian) Scientific Conference of Students and Young Researchers Named After Pirogov

<http://pirogovka.rsmu.ru>

Адрес: 117997, г.Москва, ул.Островитянова, д. 1

[sno.rnrmu@gmail.com](mailto:sno.rnrmu@gmail.com)

### ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Молодежное научное общество Российского Национального Исследовательского Медицинского Университета (РНИМУ) имени Н. И. Пирогова приглашает студентов и молодых ученых до 35 лет принять участие в работе X Международной (XIX Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции, которая состоится в Москве 19 марта 2015 года.

Тезис научных работ будут опубликованы в специальном выпуске журнала “Вестник РГМУ”, имеющего аттестацию ВАК. Электронная версия журнала будет размещена на сайте конференции. Подробную информацию вы можете получить на сайте <http://pirogovka.rsmu.ru> или по электронной почте [sno.rnrmu@gmail.com](mailto:sno.rnrmu@gmail.com).

### СЕКЦИИ КОНФЕРЕНЦИИ

“Акушерство и гинекология”  
“Внутренние болезни”  
“Общая хирургия”  
“Детская хирургия”  
“Общественное здоровье, экономика здравоохранения и гуманитарные науки”

“Медицинская психология и психиатрия”  
“Педиатрия и неонатология”  
“Сердечно-сосудистая хирургия”  
“Медицинские нанобиотехнологии, молекулярная биология и генетика”  
“Медико-биологические проблемы”  
“Фармация”

### Формы участия в конференции:

1. Только публикация тезисов
2. Публикация тезисов и устный доклад
3. Публикация тезисов и стендовый доклад (постер)

Для подачи тезисов и участия в конференции необходимо в срок до 01 января 2015 года пройти электронную регистрацию:

1. Наберите в командной строке Вашего Интернет-браузера адрес <http://pirogovka.rsmu.ru>
2. Выберите раздел [Оформление заявки] -> [Ваша секция] -> [Регистрационная форма]
3. Заполните все поля в соответствии с подсказками и нажмите [Отправить]
4. В течение суток Вы получите подтверждение по электронной почте, что Ваши тезисы получены и направлены на рассмотрение.

ТЕЗИСЫ, ОТПРАВЛЕННЫЕ НЕ ЧЕРЕЗ САЙТ КОНФЕРЕНЦИИ, ЛИБО ПОЗДНЕЕ 01.01.2015 К РАССМОТРЕНИЮ ПРИНИМАТЬСЯ НЕ БУДУТ  
С уважением, Оргкомитет конференции.

## ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У НАСЕЛЕНИЯ РЯЗАНСКОЙ ОБЛАСТИ — РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ФАКТОРЫ РИСКА (ПО ДАННЫМ ИССЛЕДОВАНИЯ МЕРИДИАН-РО)

Филиппов Е. В.

**Цель.** Изучить распространенность эндотелиальной дисфункции у работоспособного населения Рязанской области и выявить факторы, влияющие на данный показатель, в том числе специфичные для мужской и женской популяции.

**Материал и методы.** МЕРИДИАН-РО проводился как открытое проспективное поперечное исследование. В исследование включались лица 25-64 лет на момент обследования, подписавшие информированное согласие. Всем обследуемым проводили анкетирование по стандартному опроснику, антропометрию, измерение АД, ЧСС, регистрировали ЭКГ, производили забор биобразцов крови для определения биохимического профиля риска. Кроме того, проводили комплексную оценку риска с помощью адаптированной шкалы SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) для Российской Федерации.

**Результаты.** Полученные данные продемонстрировали высокую распространенность ЭД у населения Рязанской области (51,8%) независимо от пола, что свидетельствует о высоком риске развития атеросклероза и связанных с ним заболеваний в популяции.

Проведенный анализ показал, что на развитие ЭД в популяции влияние оказывали следующие факторы: снижение скорости клубочковой фильтрации менее 50 мл/мин, СРБ>5 мг/мл, фибриноген>4 г/л, ожирение, избыточное потребление алкоголя, артериальная гипертензия, риск по SCORE>5%. При анализе мужской и женской популяции были выявлены факторы, специфичные для различных полов. Так, для мужчин важную роль в развитии ЭД играло избыточное потребление алкоголя (в дозе более 20 мл/сут в пересчете на этиловый спирт) и уровень аполипопротеина apoB более 100 г/л. Для женщин специфичными факторами риска было повышение общего холестерина более 5 ммоль/л, аполипопротеина apoB более 100 г/л, фибриногена более 4 г/л и наличие сахарного диабета. Учитывая, что возрастно-половые соотношения в проведенном исследовании МЕРИДИАН-РО и популяции Рязанской области сопоставимы, возможно говорить о переносе данных исследования на популяцию Рязанской области.

**Заключение.** Распространенность ЭД в популяции Рязанской области одинаково высока как среди мужчин, так и среди женщин (52,4% против 51,2%).

Основными факторами, ассоциированными с развитием ЭД, являются: СРБ>5 мг/мл, ожирение, артериальная гипертензия, высокий риск по шкале SCORE>5%. Кроме того, у мужчин факторами риска были: избыточное потребление алкоголя и аполипопротеин B>100 г/л; у женщин — аполипопротеин B>100 г/л, фибриноген>4 г/л, общий холестерин>5 ммоль/л.

**Российский кардиологический журнал 2014, 11 (115): 57–61**  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-11-57-61>

**Ключевые слова:** эндотелиальная дисфункция, факторы риска, атеросклероз, эпидемиологическое исследование.

ГБОУ ВПО Рязанский государственный медицинский университет имени акад. И. П. Павлова МЗ РФ, Рязань, Россия.

Филиппов Е. В. — к. м. н., ассистент кафедры госпитальной терапии.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
[dr.philippov@gmail.com](mailto:dr.philippov@gmail.com)

АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, САД — систолическое артериальное давление, СРБ — С-реактивный белок, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭД — эндотелиальная дисфункция, ЭКГ — электрокардиограмма, SCORE — Systematic COronary Risk Evaluation.

Рукопись получена 30.04.2014

Рецензия получена 08.08.2014

Принята к публикации 15.08.2014

## ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN RYAZAN REGION INHABITANTS — PREVALENCE AND RISK FACTORS (BY THE DATA FROM MERIDIAN-RO)

Filippov E. V.

**Aim.** To study the prevalence of endothelial dysfunction in economically active inhabitants of Ryazan region and to reveal the factors influencing the value, including specific for men and women.

**Material and methods.** MERIDIAN-RO was performed as open prospective transverse study. Into the study the persons of the age 25-64 y.o. included at the moment of the study, who signed the informed consent. All participants underwent questionnaire filling in by the standard, anthropometry, BP, HR measurement, ECG, blood specimens collection to study blood chemistry. Also the complex risk estimation was performed with SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) adapted for Russian Federation.

**Results.** The data showed high prevalence of ED in Ryazan region inhabitants (51,8%) independently from gender, that witnesses the higher risk of atherosclerosis development and it-related diseases.

The analysis showed that following influences the ED development: decrease of glomerular filtration rate less than 50 ml/min, C-r.p.>5 mg/ml, fibrinogene>4 g/L, obesity, excessive alcohol consumption, arterial hypertension, SCORE>5%. In gender analysis the specific factors were revealed. So, for men the main role played excessive alcohol drinking (more than 20 ml/day by ethanol) and the level of ApoB more than 100 g/L. For women the main factors were total cholesterol more than 5

mmol/L, apolipoproteine B vore than 100 g/L, fibrinogene more than 4 g/L and diabetes mellitus. Taking into account that the data of MERIDIAN-RO and Ryazan region population are relevant to each other, it is possible to transgress the data of the study to Ryazan region population.

**Conclusion.** Prevalence of ED in Ryazan region population is the same high in men and in women (52,4% vs. 51,2%). The main factors, associated with ED are C-r.p.>5 mg/ml, obesity, arterial hypertension, high risk by SCORE>5%. Also in men the risk factors were: excessive alcohol consumption and ApoB >100 g/L; in women — Apo B >100 g/L, fibrinogene >4 g/L, total cholesterol >5 mmol/L.

**Russ J Cardiol 2014, 11 (115): 57–61**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-11-57-61>

**Key words:** endothelial dysfunction, risk factors, atherosclerosis, epidemiologic study.

SBEI HPE Ryazan State Medical University n.a. Acad. I. P. Pavlov of the MH, Ryazan, Russia.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) продолжают оставаться ведущей причиной смерти среди большинства развитых стран во всем мире. Так, по данным Американской Кардиологической Ассоциации (АНА), кардиоваскулярная смертность составила 32,3% (787931) всех смертей (2437163), произошедших на территории США в 2009г [1]. В 49,9% случаев причиной смерти стала коронарная болезнь сердца (КБС), в 16,5% — инсульт. В Российской Федерации показатели сердечно-сосудистой смертности еще выше и составляют 55,4% (2012) среди всех причин смертельных исходов [2]. Это свидетельствует о высокой распространенности атеросклероза и связанных с ним заболеваний, что постоянно стимулирует научный поиск в сфере диагностики ранних признаков этой патологии [3].

Последние два десятилетия, благодаря развитию васкулярной биологии, улучшилось понимание роли эндотелия в развитии атеросклероза. Сегодня он уже рассматривается не просто как разделитель между тканью и кровью [4], а как аутокринный, паракринный, эндокринный орган, выстилающий сосуды и занимающий около 700 м<sup>2</sup> поверхности тела. Эндотелий выполняет огромное количество функций, главная из которых — сосудистый гомеостаз. Кроме этого, он обладает еще и вазодилатирующим, противовоспалительным, антикоагулянтным, профибринолитическим, антитромботическим и антигипертрофическим эффектом [5].

Нарушение функции эндотелия способствует развитию целого ряда изменений, растянутых во времени, клиническим выражением которых является атеросклероз. Таким образом, эндотелиальная дисфункция (ЭД) является предиктором развития атеросклероза и связанных с ним болезней.

Использование различных инвазивных методов диагностики ЭД позволяет с большой точностью говорить о развитии данного нарушения и риске развития атеросклероза, однако они неприменимы на популяционном уровне. В последнее десятилетие появилось несколько недорогих и простых в обращении приборов, которые могут применяться для неинвазивной диагностики ЭД. Механизм действия последних основан на регистрации пульсовой волны до и после проведения окклюзионной пробы с помощью фотоплетизмографии. Благодаря этому становится возможным широкомасштабное популяционное изучение показателей эндотелиальной функции. В России ЭД на популяционном уровне изучалась в немногочисленных исследованиях, данные которых противоречивы, особенности ЭД в региональной популяции изучены мало [6].

Целью исследования было изучить распространенность эндотелиальной дисфункции у работоспособного населения Рязанской области и выявить факторы, влияющие на нее, в том числе специфичные для мужчин и женщин.

## Материал и методы

МЕРИДИАН-РО — дескриптивное эпидемиологическое исследование состояния здоровья и поведенческих факторов риска у населения Рязанской области — проводился как открытое проспективное поперечное исследование.

В исследование включались лица, проживающие в Рязанской области более 10 лет в возрасте 25–64 лет на момент обследования, подписавшие информированное согласие. По стандартному опроснику проводилось анкетирование всех субъектов, включенных в исследование; кроме того, всем им проводили регистрацию ЭКГ, измерение АД, ЧСС, антропометрию, забор биообразцов крови (липидный спектр, включая аполипопротеиды, мочева кислота, С-рактивный белок, мочева кислота, фибриноген, креатинин, глюкоза натощак) для определения биохимических факторов риска, комплексную оценку риска с помощью адаптированной шкалы SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) для Российской Федерации.

В дополнение к исследованию, лицам, включенным в МЕРИДИАН-РО, было проведено измерение эндотелиальной функции с помощью аппарата “Ангиоскан” компании ООО “Ангиоскан-Электроникс”, который основан на регистрации пульсовой волны с помощью фотоплетизмографии. Эндотелиальная дисфункция определялась методом окклюзионной пробы. Измерялось состояние функции эндотелия в системе микроциркуляции и в крупных мышечных артериях с помощью теста с реактивной гиперемией. Оценка проводилась по сдвигу фаз на участке дистальнее места окклюзии и индексу окклюзии по амплитуде.

**Рандомизация.** Рандомизация осуществлялась в три этапа. На первом этапе из всех поликлиник, обслуживающих население г. Рязани, случайным образом были отобраны четыре. На втором этапе в каждой отобранной поликлинике случайным образом было выбрано по 6 врачебных участков с населением, в среднем, 1500 (1200–1700) человек. На третьем этапе на каждом участке была произведена пошаговая рандомизация (улица, дом, квартиры) с шагом 20. Таким образом, с одного участка в исследование было отобрано 75–80 человек. В каждой квартире как возможный участник исследования рассматривался только один человек в возрасте 25–64 лет. Отбор проводился по дню и месяцу рождения, независимо от года рождения. В исследование включались граждане, подписавшие информированное согласие.

Для обследования сельского населения случайным образом были отобраны село и две деревни в Захаровском районе Рязанской области. Среди всего населения села и прилегающих территорий в возрасте 25–64 лет было случайным образом выбрано 600 человек для возможного участия в исследовании. Учитывая небольшое количество населения, рандомизация была осуществлена в программе Excel 2011

Таблица 1

## Сравнительная распространенность ЭД среди мужчин и женщин независимо от места проживания

	Мужчины		Женщины		p
	% от общего числа	Число лиц с ЭД	% от общего числа	Число лиц с ЭД	
ЭД мелких сосудов	18,0	103	18,2	121	0,195
ЭД крупных артерий	20,8	119	15,9	106	0,634
ЭД мелких и крупных артерий	13,6	78	17,1	114	0,097
Общее число лиц с ЭД	52,4	300	51,2	341	0,114

(в которую было включено все население села и обеих деревень) с помощью функции *случмежду* с шагом 5. В каждом домохозяйстве в качестве возможного участника исследования отбирался только один человек в возрасте 25–64 лет. Отбор участников проводился по тем же вышеописанным критериям, что и в городской популяции, и включал также обязательное информированное согласие.

Отклик на обследование составил 81,2%.

Статистический анализ проводился с помощью пакета прикладных программ SPSSStatistics 20.0 и Microsoft Excel 2011.

Значения представлены в виде описательной статистики при ДИ 95%. Сравнение выборок проводилось с помощью U-критерия Манна-Уитни, медианного критерия или хи-квадрат при  $p < 0,05$ .

При оценке относительного риска и отношения шансов использовалась модель риска или модель Mantel-Haenszel. Все тесты проводились с помощью двусторонних критериев при 95% доверительном интервале (ДИ).

### Результаты

**Описание выборки.** В исследование МЕРИДИАН-РО было включено 1622 человека — 1220 (75,2%) человек городского и 402 человека (24,8%) сельского населения, что близко к соотношению этих показателей по данным РязаньСтата (73,2% и 26,8%, соответственно,  $p > 0,05$ ) в 2012г [2].

Выборка была этнически однородной. Среди включенных в исследование было 750 (42,6%) мужчин и 53,8% (872 человека) женщин. Распределение граждан по полу и возрасту в выборке соответствовало распределению по полу и возрасту населения Рязанской области ( $p > 0,05$ ).

Распределение мужчин и женщин в городе и сельской местности по возрасту также соответствовало официальным данным РязаньСтата.

Среди всех обследованных граждан 1390 (85,5%) были работающими, 27 (1,7%) имели инвалидность; 631 (38,9%) — с высшим образованием, среднее специальное образование имели 506 (31,2%) человек. В браке состояло 1049 (64,7%) человек.

Оценка эндотелиальной функции была проведена 1238 участникам, из них, 53,8% (666) — были женщины,

а 46,2% (572) — мужчины. Сельское население составило 31,8% (394 участника), а городское — 68,2% (844).

**Распространенность эндотелиальной дисфункции в популяции Рязанской области.** При анализе данных особенности дополнительного исследования было выявлено, что из 1238 обследованных лиц у 641 (51,8%) человека имела место ЭД (у 53,2% женщин и у 46,8% мужчин).

Среди всех лиц мужского пола — 52,4% имели ЭД, из них 26,0% — ЭД крупных артерий и капилляров (табл. 1). Среди женщин 341 (51,2%) имели ЭД, из них 13,1% — ЭД крупных артерий и капилляров. Различия между мужчинами и женщинами по структуре ЭД были незначимы ( $p > 0,05$ ). Около 1/3 мужчин и женщин имели ЭД в крупных или мелких артериях, смешанный тип ЭД в обеих группах был выявлен лишь у незначительной части обследованных лиц.

При исследовании особенностей ЭД среди городского и сельского населения значимых различий выявлено не было.

**Факторы риска развития эндотелиальной дисфункции в популяции.** Нами было проанализировано влияние некоторых факторов риска развития атеросклероза и связанных с ним заболеваний на ЭД. Также был оценен суммарный вклад нескольких факторов (риск по шкале SCORE более 5%) в развитие ЭД (табл. 2).

Проведенный анализ свидетельствует, что во всех группах обследованных лиц (вся выборка — мужчины и женщины) ЭД ассоциировалась с СРБ  $> 5$  мг/мл, ожирением, артериальной гипертензией и высоким риском атеросклероза (SCORE  $> 5\%$ ). Кроме этого, у мужчин важную роль в формировании ЭД играло избыточное потребление алкоголя и повышение апополипротеина В более 100 г/л. У женщин также были выявлены факторы риска, связанные с ЭД, такие же, как и у мужчин (повышенные апополипротеин В и СРБ, ожирение, артериальная гипертензия и риск по SCORE  $> 5\%$ ). Кроме того, у женщин выявили специфичные факторы риска, отличающиеся от выявленных у мужчин: повышение общего холестерина более 5 ммоль/л, фибриногена более 4 г/л и наличие сахарного диабета.

Принципиально важным как для мужчин, так и для женщин, явилось установление ассоциаций между ЭД и высоким риском по шкале SCORE.

Таблица 2

Факторы риска ЭД в зависимости от пола (95% ДИ)

Фактор	Все обследованные лица		Мужчины		Женщины	
	ОШ	95% ДИ	ОШ	95% ДИ	ОШ	95% ДИ
Общий холестерин >5,0 ммоль/л	0,77	0,63-0,95	1,19	0,88-1,59	1,39	1,06-1,84
ЛПНП >2,5 ммоль/л	1,12	0,86-1,47	1,15	0,78-1,69	1,11	0,77-1,59
Общий холестерин >5,0 ммоль/л + ЛПНП >2,5 ммоль/л	1,14	0,87-1,50	1,08	0,72-1,60	1,20	0,83-1,74
Аполипопротеин apoB >100 г/л	0,66	0,54-0,81	1,49	1,10-2,00	1,56	1,17-2,01
Аполипопротеин apoA1 >95 г/л	0,53	0,23-1,18	2,04	0,80-5,20	1,61	0,31-8,35
Липопротеин (а) >30 мг/дл	1,11	0,89-1,40	0,77	0,55-1,08	1,02	0,75-1,39
Скорость клубочковой фильтрации (MDRD) <50 мл/мин	1,52	1,01-2,29	1,88	0,82-4,27	1,40	0,87-2,26
СРБ >5 мг/мл	1,69	1,38-2,10	2,07	1,53-2,78	1,41	1,07-1,86
Фибриноген >4 г/л	1,36	1,10-1,72	1,14	0,81-1,62	1,56	1,13-2,14
Курение в момент обследования	0,89	0,72-1,10	0,60	0,45-0,81	1,37	0,99-1,88
Ожирение	2,45	1,98-3,02	3,22	2,34-4,44	1,95	1,47-2,59
Избыточное потребление соли	1,08	0,88-1,33	0,99	0,73-1,33	0,88	0,66-1,16
Избыточное потребление алкоголя	2,11	1,10-4,07	2,08	1,03-4,18	3,23	0,38-27,78
Артериальная гипертензия	1,62	1,32-1,98	1,67	1,24-2,25	1,58	1,20-2,01
Сахарный диабет	0,53	0,36-0,77	1,50	0,91-2,47	2,49	1,41-4,41
Высокий риск атеросклероза (по шкале SCORE > 5%)	1,83	1,49-2,25	1,98	1,47-2,66	1,78	1,33-2,40

Сокращения: ОШ — отношение шансов.

Таблица 3

Основные характеристики мужчин и женщин с ЭД в исследовании МЕРИДИАН-РО

Характеристика	Мужчины		Женщины		p
	Среднее	95% ДИ	Среднее	95% ДИ	
Возраст, лет	42,6	41,8-43,4	44,2	43,4-44,9	0,004
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м <sup>2</sup>	29,1	28,6-29,5	29,3	28,9-29,8	0,439
Общий холестерин, ммоль/л	5,23	5,15-5,31	5,32	5,25-5,39	0,05
Липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), ммоль/л	1,25	1,22-1,27	1,38	1,35-1,40	0,0001
Аполипопротеин apoB, г/л	100,6	98,6-102,6	98,5	96,7-100,4	0,113
Аполипопротеин apoA1, г/л	155,5	153,3-157,8	165,3	163,6-167,1	0,0001
Липопротеин (а), мг/дл	27,1	24,3-29,9	27,1	24,6-29,6	0,884
Мочевая кислота, мкмоль/л	328,1	322,6-333,6	295,0	290,5-299,4	0,0001
Креатинин, мкмоль/л	86,3	84,9-87,7	75,6	74,7-76,5	0,0001
СРБ, мг/мл	6,18	5,85-6,51	6,17	5,90-6,43	0,349
Фибриноген, г/л	3,42	3,36-3,48	3,55	3,49-3,61	0,002
Курение в момент исследования, n (%)	364 (48,5%)		198 (22,7%)		0,01
Ожирение, n (%)	308 (41,1%)		187 (43,2%)		0,378
Избыточное потребление соли, n (%)	306 (40,8%)		331 (38,0%)		0,160
Избыточное потребление алкоголя*, n (%)	44 (5,9%)		6 (0,7%)		0,0001
Артериальная гипертензия†, n (%)	347 (46,3%)		397 (45,5%)		0,766
Сахарный диабет‡, n (%)	79 (10,5%)		74 (8,5%)		0,160

Примечание: \* — потребление алкоголя в пересчете на этанол более 20 мл/сут, † — САД >140 мм рт.ст. или ДАД >90 мм рт.ст., или участник исследования принимал лекарственные препараты по поводу артериальной гипертензии, ‡ — глюкоза плазмы натощак >6,2 ммоль/л или пациент сообщил, что у него имеется сахарный диабет, или принимает гипогликемические препараты.

Путем анализа причин различий между полами в факторах риска ЭД, было выявлено, что мужчины и женщины значительно отличались по “набору” предикторов риска независимо от места проживания (табл. 3). Так, лица женского пола меньше курили и злоупотребляли алкоголем, у них были ниже уровни мочевой кислоты и креатинина и выше ЛПВП и фибриногена, что, отчасти, объясняет половые раз-

личия во взаимосвязи факторов риска и ЭД. С другой стороны, установленная взаимосвязь по показателям аполипопротеина В, СРБ, ожирению и артериальной гипертензии подтверждается высокой и одинаковой частотой данных факторов риска как у мужчин, так и у женщин.

Вопреки ожиданиям, липопротеиды низкой плотности и курение ни у мужчин, ни у женщин не ассо-

циировались с ЭД. Избыточное потребление соли также не влияло на ЭД.

Учитывая полученные данные об отсутствии влияния потребления соли на дисфункцию эндотелия, был проведен дополнительный анализ пищевых привычек. Погрешности в питании и/или избыточное потребление различных продуктов, в том числе, морепродуктов, не оказывали значимого влияния на эндотелиальную функцию.

### Обсуждение

Полученные данные дополнительного исследования МЕРИДИАН-РО продемонстрировали высокую распространенность ЭД у населения Рязанской области (51,8%) независимо от пола. Это свидетельствует о высоком риске развития атеросклероза и связанных с ним заболеваний в популяции.

Проведенный анализ показал, что на развитие ЭД в популяции оказывали влияние следующие факторы: снижение скорости клубочковой фильтрации менее 50 мл/мин, СРБ>5 мг/мл, фибриноген>4 г/л, ожирение, избыточное потребление алкоголя, артериальная гипертензия, риск по SCORE>5%. Ожидаемое негативное влияние курения на ЭД не подтвердилось.

При анализе мужской и женской популяции были выявлены факторы, специфичные для различных полов. Так, для мужчин важную роль в развитии ЭД играло избыточное потребление алкоголя (в дозе более 20 мл/сут в пересчете на этиловый спирт) и уровень аполипопротеина апоВ более 100 г/л. Для женщин специфичными факторами риска было повышение общего холестерина более 5 ммоль/л, аполипопротеина (апоВ) более 100 г/л, фибриногена более 4 г/л и наличие сахарного диабета. Учитывая, что возрастно-половые соотношения в проведенном исследовании МЕРИДИАН-РО и выборки из популяции Рязанской области сопоставимы, мы допускаем возможность экстраполяции полученных данных на всю популяцию Рязанской области [7].

При изучении пищевых привычек было выявлено, что потребление различных продуктов, в том числе рыбы и злоупотребление солью, не влияли на ЭД. Таким образом, изучение ЭД является важным для

ранней диагностики, что позволяет рекомендовать методы изучения ЭД на популяционном уровне.

Таким образом, выявленная высокая встречаемость ЭД в популяции Рязанского региона (у более половины обследованных) и установленная взаимосвязь последней со многими известными факторами риска, свидетельствует о возможной диагностической значимости данного показателя, в частности, для ранней диагностики атеросклероза, так как ЭД является предиктором его развития. Исследование ЭД может быть дополнительным диагностическим методом (независимо от риска по шкале SCORE), что позволит, совместно с выявлением других факторов риска, планировать как проведение дополнительного диагностического обследования для выявления субклинического атеросклероза, так и профилактических мероприятий. Несмотря на то, что липидный спектр в нашем исследовании не продемонстрировал четкого влияния на ЭД, его следует оценивать у всех пациентов, что подтверждено множеством популяционных исследований в США, Европе и РФ [5].

### Заключение

Распространенность ЭД в Рязанской области одинаково высокая как среди мужчин, так и среди женщин (52,4% против 51,2%).

Основными факторами, ассоциированными с развитием ЭД в популяции Рязанской области, являются: СРБ>5 мг/мл, ожирение, артериальная гипертензия, высокий риск по шкале SCORE>5%. Кроме этого, у мужчин факторами риска были: избыточное потребление алкоголя и аполипопротеин В>100 г/л; у женщин — аполипопротеин В>100 г/л, фибриноген>4 г/л, общий холестерин>5 ммоль/л.

**Благодарности.** Авторы выражают благодарность сотрудникам ГНИЦ ПМ и лично директору центра проф. Бойцову С.А. за помощь в организации и проведении исследования МЕРИДИАН-РО. Также отдельную благодарность выражаем проф. Шальновой С.А., Балановой Ю.А., Потемкиной Р.А., Муромцевой Г.А.

### Литература

- Go A, Mozaffarian D, Roger V, et al. Heart Disease and Stroke Statistics--2013 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2013; 127: e6-e245.
- Statistical Yearbook of Russia, M, Rosstat, 2013. Available at: [http://www.gks.ru/bgd/regl/b13\\_13/Main.htm](http://www.gks.ru/bgd/regl/b13_13/Main.htm), last updated on: 25.04.2014. Russian (Российский статистический ежегодник, М, Росстат, 2013.).
- Boytsov SA, Nikulina NN, Yakushin SS, et al. Sudden cardiac death in patients with coronary artery disease: prevalence, detection and statistical accounting problems. *Russ J Cardiol*, 2011; 2: 59-64. Russian (Бойцов С.А., Никулина Н.Н., Якушин С.С. и др. Внезапная сердечная смерть у больных ИБС: распространенность, выявляемость и проблемы статистического учета. *Российский кардиологический журнал*. 2011; 2: 59-64).
- De Caterina R, Massaro M, Libby P. Endothelial functions and dysfunctions. In: DeCaterina R., Libby P., ed. *Endothelial dysfunctions and vascular disease*, Malden: Blackwell Futura Publishing; 2007: 3-25.
- Oganov RG, et al. *Cardiovascular Prevention: Handbbook*. Moscow, Geotar-Media, 2009. — 216 p. Russian (Оганов Р.Г. и др. *Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: руководство*. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 216 с).
- Cardiovascular Prevention. National recommendations. *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2011; 10 (6) Appendix 2. Russian (Кардиоваскулярная профилактика. Национальные рекомендации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2011; 10 (6) Приложение 2).
- Boytsov SA, Filippov EV, Shalnova SA etc. Risk factors for noncommunicable diseases in the Ryazan region (according to MERIDIAN-RO Study as a pilot project of ESSAY-RF Study). *Preventive medicine*. 2013. Т. 16. № 6. С. 48-54. Russian. (Бойцов С.А., Филиппов Е.В., Шальнова С.А. и др. Факторы риска неинфекционных заболеваний населения рязанской области (по данным исследования МЕРИДИАН-РО как пилотного проекта исследования ЭССЕ-РФ). *Профилактическая медицина*. 2013. Т. 16. № 6. С. 48-54).

## ВЛИЯНИЕ ДЕМОГРАФИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ НА ЭПИДЕМИОЛОГИЮ ОСТРОЙ КОРОНАРНОЙ ПАТОЛОГИИ В ГОРОДСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ ЗАПАДНО-СИБИРСКОГО РЕГИОНА

Гарганеева А. А.<sup>1</sup>, Округин С. А.<sup>1</sup>, Борель К. Н.<sup>1</sup>, Паршин Е. А.<sup>2</sup>

**Цель.** Оценить влияние изменений демографической ситуации на показатели заболеваемости, смертности и летальности населения от острого инфаркта миокарда в Томске за 1984-2010 гг.

**Материал и методы.** Исследование проводилось в рамках эпидемиологической программы ВОЗ "Регистр острого инфаркта миокарда". Эпидемиология инфаркта изучалась среди постоянного населения города в возрасте старше 20 лет. За исследуемый период было зарегистрировано 24850 случаев заболевания. В остром периоде погибло 9390 больных, в том числе 3314 (36,3%) в стационаре и 6076 (64,7%) — на догоспитальном этапе. Информация о численном и возрастном-половом составе населения города изучалась на основании данных, полученных из областного управления статистики.

**Результаты.** В течение наблюдения демографическая ситуация в городе характеризовалась стойкой тенденцией к старению населения и увеличению в возрастной структуре больных лиц пожилого и старческого возраста. Этот фактор способствовал росту заболеваемости и смертности населения города от инфаркта миокарда, зарегистрированного в первые годы исследования. Негативно старение населения сказалось на показателе госпитальной летальности. Преобладание среди больных лиц пожилого и старческого возраста повлекло за собой утяжеление анамнестического фона инфаркта и рост числа случаев атипичного клинического проявления заболевания (астматического, абдоминального, коллаптоидного и других вариантов). Это создавало трудности в диагностике заболевания на догоспитальном этапе и способствовало увеличению в структуре госпитализированных больных лиц, получавших лечение в непрофильных стационарах. Высокая летальность в непрофильных лечебных учреждениях и повлекла за собой рост госпитальной летальности в целом по городу. На уровне догоспитальной летальности старение населения Томска не сказалось. Тем не менее, следует отметить, что в возрастной структуре больных, погибших на догоспитальном этапе, удельный вес лиц пожилого и старческого возраста был практически таким же, как и больных молодых возрастных групп.

**Заключение.** Таким образом, старение населения способствовало тому, что особенности эпидемиологической ситуации в отношении инфаркта мио-

карда в Томске определялись частотой развития данной патологии среди населения старше 60 лет. Сложившаяся ситуация достаточно обоснованно указывает на необходимость изменения стратегии совершенствования системы медицинской помощи больным с острой коронарной патологией в сторону акцента последней на контингент старших возрастных групп.

**Российский кардиологический журнал 2014, 11 (115): 62–66**  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-11-62-66>

**Ключевые слова:** острый инфаркт миокарда, эпидемиология, демография.

<sup>1</sup>ФГБУ НИИ кардиологии СО РАМН, Томск; <sup>2</sup>Национальный исследовательский Томский политехнический университет, Россия.

Гарганеева А. А.\* — д.м.н., профессор, руководитель отделения общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, Округин С. А. — д.м.н., старший научный сотрудник отделения общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, Борель К. Н. — научный сотрудник отделения общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, Паршин Е. А. — сотрудник отдела информатизации Национального исследовательского Томского политехнического университета.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
[aag@cardio-tomsk.ru](mailto:aag@cardio-tomsk.ru)

ОИМ — острый инфаркт миокарда, РОИМ — Регистр острого инфаркта миокарда, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

Рукопись получена 30.07.2014  
 Рецензия получена 12.08.2014  
 Принята к публикации 19.08.2014

## THE DEMOGRAPHIC SITUATION INFLUENCE ON EPIDEMIOLOGY OF ACUTE CORONARY PATHOLOGY IN URBAN POPULATION OF THE WEST-SIBERIAN REGION

Garganeeva A. A.<sup>1</sup>, Okrugin S. A.<sup>1</sup>, Borel K. N.<sup>1</sup>, Parshin E. A.<sup>2</sup>

**Aim.** To evaluate the changes in demographic situation influence on morbidity, mortality and lethality from acute myocardial infarction in Tomsk in 1984-2010 y.y.

**Material and methods.** The study was done under the WHO program "Registry of acute myocardial infarction". Epidemiology of infarction was studied among citizens older than 20 y.o. For the period studied there were 24850 cases of the disease registered. In the acute phase 9390 patients died, including 3314 (36,4%) in-patients and 6076 (64,7%) - prehospital patients. Information on quantitative and age-gender properties of citizens was studied based on the data obtained in the regional statistics department.

**Results.** During the study the demographic situation in the city was characterized by strong tendency to ageing of the population and to increase the part of older persons in the cohort. This factor led to the increase of morbidity and mortality of the city inhabitants from myocardial infarction, registered during the first years of the study. Negatively the ageing of the population influenced also the parameters of in-patient lethality. Prevalence of older persons among all patients led to the increase of severity of anamnestic background of infarction and the increase of atypical clinical flow of the disease (astmatic, abdominal, collaptoid etc.). This made difficulties for the disease diagnostics at prehospital stage and led to the increase

of the part of those who received treatment in non-specialized hospitals. High mortality in non-specialized hospitals was the reason that led to the mean lethality in the city. Ageing did not influence the prehospital lethality of Tomsk. However it should be mentioned that in age-related structure of the patients died in prehospital period, the part of older people was almost the same as in younger groups.

**Conclusion.** So the ageing of the inhabitants led to the fact that Tomsk epidemiologic situation for myocardial infarction were dependent on the prevalence of this pathology among the citizens older than 60 y. The situation relevantly signs on the necessity of urgent healthcare system improvement for the patients with acute coronary pathology to the side of older age groups.

**Russ J Cardiol 2014, 11 (115): 62–66**  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-11-62-66>

**Key words:** acute myocardial infarction, epidemiology, demography.

<sup>1</sup>FSBI SRI of Cardiology of SD RAMS, Tomsk; <sup>2</sup>National Research Tomsk Polytechnic University, Russia.

Начиная со второй половины XX столетия, сформировалось понимание проблемы сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) как эпидемического процесса, который поражает миллионы людей во всем мире, определяя основную причину преждевременной смертности и утраты трудоспособности населения. Основу этой эпидемии составляет широкое распространение атеросклероза в индустриально развитых странах мира. Заболевания, обусловленные атеросклерозом и, в первую очередь, ИБС, остаются наиболее частой причиной смерти во многих странах мира, включая Россию [1]. Согласно прогнозируемым оценкам, бремя ССЗ для мирового сообщества будет и дальше нарастать. В экономически развитых странах это обусловлено процессом старения населения и увеличением в популяции доли лиц старших возрастных групп; в развивающихся странах — изменением традиционного образа жизни значительных групп населения [2, 3]. Высокая и продолжающаяся нарастать смертность от ССЗ — одна из тех проблем, с грузом которых Россия вступила в XXI век. Упомянутая смертность является одной из главных составляющих российского кризиса смертности, негативно сказывающегося на демографических процессах в стране [4–6]. Современная демографическая ситуация в РФ характеризуется выраженным процессом депопуляции, при котором происходит сокращение численности населения за счет его естественной убыли (превалирования смертности над рождаемостью). Вследствие этого процесса с 1992г государство ежегодно теряет от 700 тысяч до 1 миллиона своих граждан, причем наиболее существенным проявлением неблагополучия в состоянии здоровья российской популяции является высокий уровень смертности населения в трудоспособном возрасте [7]. Совершенно очевидно, что сохранение подобной тенденции может привести к снижению трудового потенциала взрослого населения России, дестабилизации семей, дальнейшему углублению социально-экономических различий между регионами и возникновению угрозы для национальной безопасности [8]. Несмотря на то, что с 2003г в России наметилась отчетливая положительная динамика снижения смертности от ССЗ, острота проблемы заболеваемости и смертности от данной патологии остается достаточно высокой [9, 10].

Сложившиеся обстоятельства диктуют необходимость проведения самостоятельных эпидемиологических исследований по изучению одной из наиболее тяжелых клинических форм ИБС — острого инфаркта миокарда (ОИМ). Эта проблема стала особенно актуальной во второй половине XX века, когда в экономически развитых странах основную опасность для здоровья населения стала представлять именно ИБС, в частности ОИМ, являющийся основной причиной высокой летальности и смертности, в том числе пре-

ждевременной. Высокую частоту распространения ОИМ в начале XXI века связывают с определенными демографическими сдвигами, наблюдаемыми в промышленно развитых странах, в частности, с постарением населения и, как следствие, изменениями в возрастной структуре больных ОИМ [3, 11]. Клинико-эпидемиологические исследования подобного рода являются важной основой для планирования эффективных лечебно-профилактических мероприятий и совершенствования медицинской помощи больным с острой коронарной патологией [12].

Все вышесказанное и обусловило актуальность настоящего исследования, цель которого — оценить влияние изменений демографической ситуации на показатели заболеваемости, смертности и летальности населения от ОИМ.

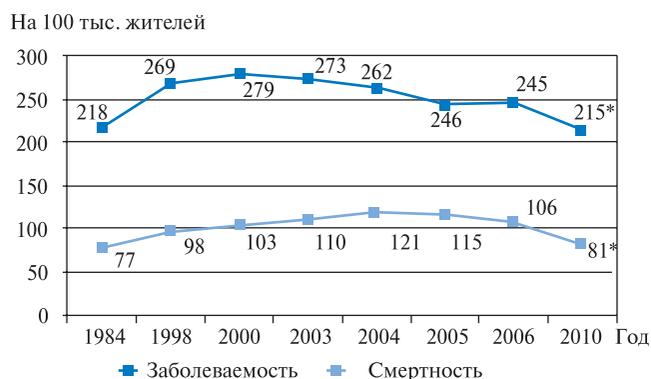
### Материал и методы

Исследование проводилось в рамках эпидемиологической программы ВОЗ “Регистр острого инфаркта миокарда” (РОИМ), который действует в Томске с 1984 года по методике, рекомендованной ВОЗ, с использованием соответствующих диагностических критериев [12].

Эпидемиология ОИМ изучалась среди постоянного населения города в возрасте старше 20 лет. За период с 1984 по 2010гг было зарегистрировано 24850 случаев ОИМ. В остром периоде заболевания погибло 9390 больных, в том числе 3314 (36,3%) в стационаре и 6076 (64,7%) — на догоспитальном этапе. Для регистрации, накопления, архивирования и статистической обработки собранных данных была спроектирована и разработана реляционная база данных с web-интерфейсом пользователя, универсальной средой формирования сводной и сводно-распределительной отчетно-аналитической подсистемой, возможностью импорта аналитических данных в экспертно-аналитические системы других производителей. Информация о численном и возрастном-половом составе населения города изучалась на основании данных, полученных из областного управления статистики. Для оценки статистической значимости различий качественных признаков, выраженных в относительных величинах, использовали непараметрический критерий хи-квадрат для парных значений, а также критерий Фишера для особо малых величин. Различие считалось статистически значимым при значении  $p < 0,05$ .

### Результаты

В течение всего срока исследования численность населения города оставалась величиной относительно постоянной, миграционные процессы затрагивали, в основном, контингент жителей до 25 лет (студенчество) и незначительно влияли на основную популяцию. За исследуемый период произошли количествен-



**Рис. 1.** Интенсивные показатели заболеваемости и смертности от острого инфаркта миокарда населения г. Томска.

**Примечание:** \* —  $p < 0,05$  по сравнению с 2004г.

ные и качественные изменения в составе изучаемого населения. Численность населения (в возрасте 20 лет и старше) увеличилась на 14,5% (мужского — на 13,9%, женского — на 15%). Так, в возрастной структуре населения максимальное увеличение (на 40,8%) отмечено среди жителей старше 60 лет, при этом численность населения в возрастных группах 20-29 и 40-49 лет несколько уменьшилась (соответственно на 4,2% и 16%). Подобная динамика наблюдалась как в мужской, так и в женской популяциях. Соотношение мужчин и женщин в структуре населения на протяжении всего периода наблюдения не изменилось и составило, в среднем, 1:1,2. За годы наблюдения демографическая ситуация характеризовалась стойкой тенденцией к старению населения, преимущественно за счет увеличения числа женщин старших возрастных групп. В связи с этим в возрастной структуре больных ОИМ существенно изменился удельный вес лиц старше 60 лет (с 55 до 60%,  $p < 0,05$ ). Этому способствовало и увеличение среднего возраста заболевших мужчин.

В первые пять лет наблюдения заболеваемость ОИМ в городе выросла ( $p < 0,002$ ), причем рост заболеваемости наблюдался как среди мужчин, так и среди женщин, однако темп прироста данного показателя оказался несколько выше в мужской популяции (на 25,3%) по сравнению с женской (на 22,4%). Анализ данных в первые 5 лет исследования выявил ежегодный прирост заболеваемости в среднем на 0,1 случая, но статистически значимое увеличение данного показателя, в сравнении с первым годом исследования, было выявлено только в 1987 году ( $p < 0,002$ ) (рис. 1). Тенденция к росту заболеваемости была подтверждена выравниванием динамических рядов методом наименьших квадратов, исключавших влияние случайных факторов на изменение показателя.

В последующие годы уровень заболеваемости вновь несколько повысился и стабилизировался в пределах 260-279 случаев на 100 тыс. населения, за исключением 1996 года, когда был выявлен при-

рост данного показателя до 308 случаев ( $p < 0,05$ ). Повозрастной анализ заболеваемости позволил установить достоверное увеличение данного показателя только у населения старше 60 лет (с 892 до 1047 случаев на 100 тыс. населения соответствующего возраста;  $p < 0,05$ ), с последующей стабилизацией с 1988г на уровне 905-1120 случаев /на 100 тыс. В целом, до 2004г динамика уровня заболеваемости ОИМ характеризовалась волнообразным течением с общей тенденцией к росту. В последние шесть лет исследования (2005-2010гг) отмечено достоверное снижение показателя заболеваемости ОИМ по сравнению с 2004г (рис. 1). В 2010г заболеваемость ОИМ в Томске оказалась ниже исходного уровня 1984 года. Тенденция к ее снижению отмечена практически во всех возрастных группах населения.

Поскольку за анализируемый период времени произошло старение населения, были определены стандартизованные по возрасту показатели заболеваемости ОИМ у мужчин и женщин. За стандарт был принят возрастной состав населения Томска в 1984г. Полученные результаты позволяют утверждать, что старение жителей города способствовало увеличению уровня заболеваемости острым инфарктом миокарда. В то же время, зарегистрированное в отдельные годы наблюдения статистически значимое увеличение стандартизованного показателя, свидетельствует о том, что на рост заболеваемости, помимо старения населения, влияли дополнительные факторы, в том числе и социальные. Вместе с тем, именно длительные сроки наблюдения позволяют нам утверждать, что социальные факторы не оказали решающего влияния на динамику заболеваемости ОИМ, поскольку статистически значимое увеличение стандартизованного показателя отмечалось лишь в отдельные годы изучаемого периода.

Динамика показателя смертности в течение всего периода исследования практически повторяла такую заболеваемости. В первые пять лет исследования уровень смертности неуклонно возрастал и в 1987г оказался значительно выше, чем в 1984г. Однако с 2005г имело место существенное снижение смертности среди населения города в целом, а также практически во всех возрастно-половых группах, в том числе и в возрастной группе старше 60 лет (рис. 1).

За исследуемый период средний уровень общей летальности больных ОИМ в Томске составил 35,98% и менее всего был подвержен каким-либо изменениям, причем существенных различий в показателях общей летальности от ОИМ как в целом, так и между мужчинами и женщинами, а также в отдельных возрастно-половых группах выявлено не было. Однако с начала 2000-х годов наметилась тенденция к росту общей летальности вследствие увеличения соответствующего показателя у мужчин и женщин в возрасте старше 60 лет. Госпитальная летальность на протяже-

нии всего срока наблюдения была выше у женщин, чем у мужчин, практически во всех возрастных группах ( $p < 0,05$ ). Кроме того, уровень последней в старшей возрастной группе (старше 60 лет) был значительно выше, чем в более молодых возрастных группах ( $p < 0,05$ ).

Удельный вес больных, погибших на догоспитальном этапе, на протяжении всего 27-летнего периода наблюдения составлял не менее 2/3 в общей структуре умерших. Однако, начиная с 2007г число больных, погибших в стационарах, стало приближаться к количеству больных, умерших на догоспитальном этапе. В среднем уровень догоспитальной летальности от ОИМ составил 21,73%. В течение всего срока исследования уровень догоспитальной летальности среди лиц моложе 60 лет был существенно выше, чем среди пациентов старше 60 лет ( $p < 0,05$ ). Кроме того, догоспитальная летальность всегда была выше в мужской популяции, нежели в женской.

### Обсуждение

Таким образом, на протяжении 27-летнего периода наблюдения демографическая ситуация в Томске характеризовалась стойкой тенденцией к постарению его жителей, что привело к преобладанию в возрастной структуре больных ОИМ лиц пожилого и старческого возраста и способствовало росту заболеваемости ОИМ. При этом следует признать, что постарение населения оказалось не единственным фактором отрицательной динамики заболеваемости ОИМ. В целом, отмеченное в начале исследования повышение уровня заболеваемости ОИМ в Томске можно объяснить совокупностью причин, к числу которых, кроме постарения населения и, в какой-то степени, улучшения выявляемости случаев заболевания, следует отнести и социальные факторы, связанные с продолжающейся урбанизацией города, распространением факторов риска, изменением экологии и т.д. В свою очередь, снижение заболеваемости и смертности, отмеченное в последние годы исследования, явилось следствием сокращения как первичных, так и повторных случаев заболевания. По-видимому, причинами этой положительной динамики явилось следующее: появление четких, основанных на современных достижениях медицинской науки,

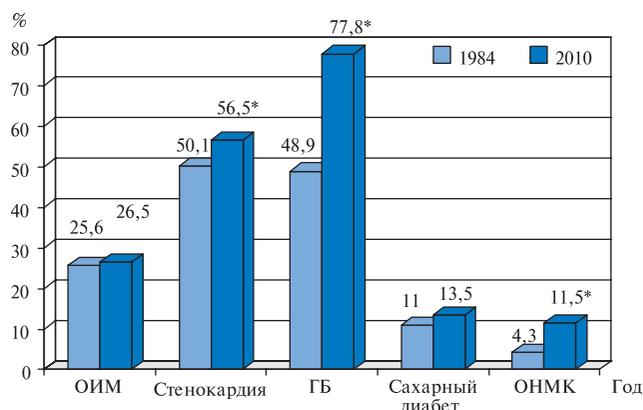


Рис. 2. Данные анамнеза больных острым инфарктом миокарда.

Примечание: \* —  $p < 0,05$ .

Сокращения: ОИМ — острый инфаркт миокарда, ГБ — гипертоническая болезнь, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.

национальных рекомендаций по лечению основных сердечно-сосудистых заболеваний, широкое применение в терапии ССЗ и сахарного диабета высокоэффективных современных лекарственных средств, активное использование еще на догоспитальном этапе, высокоинформативных методов диагностики, а также применение современных интервенционных методов лечения ССЗ, более интенсивное и более профессиональное проведение профилактических мероприятий и, что особенно важно, появление мотивации на здоровый образ жизни у населения благодаря распространению просветительской медицинской информации [9, 10, 13]. Вместе с тем, постарение населения города негативным образом сказалось на уровне общей летальности больных ОИМ. В большей степени это касалось показателя госпитальной летальности.

Преобладание среди пациентов лиц пожилого и старческого возраста повлекло за собой соответствующее утяжеление анамнестического фона ОИМ (рис. 2) и значительного роста числа случаев атипичного начала заболевания (с 8,4% до 20,1%;  $p < 0,001$ ). Это, в свою очередь, создавало определенные трудности в диагностике ОИМ еще на догоспитальном этапе и способствовало увеличению с 14% до 26,1% ( $p < 0,001$ ) в структуре госпитализированных больных (изначально крайне тяжелых в клиническом

Таблица 1

### Уровень догоспитальной летальности и возрастная структура лиц, погибших на догоспитальном этапе от острого инфаркта миокарда в возрасте до и после 60 лет

Возраст	Догоспитальная летальность (%)		Удельный вес в возрастной структуре (%)	
	До 60 лет	После 60 лет	До 60 лет	После 60 лет
1984 год	20,0	14,0*	53,1	46,9
2010 год	25,8**	14,3*	49,4	50,6

Примечание: \* —  $p < 0,05$  по отношению к возрастной группе до 60 лет, \*\* —  $p < 0,05$  по отношению к 1984 году.

плане) лиц, получавших лечение в непрофильных стационарах. Кроме того, у значительной части таких больных ОИМ развивался непосредственно в стационаре, на фоне тяжелой сопутствующей, часто хирургической, патологии. При этом, ОИМ в определенном количестве случаев распознавался только на аутопсии. Высокая летальность в непрофильных лечебных учреждениях и повлекла за собой рост госпитальной летальности в целом по городу, при этом соответствующий показатель в специализированном отделении чаще всего не превышал 9-10%. На уровне догоспитальной летальности старение населения Томска существенно не сказалось. В количественном отношении в возрастной структуре больных, погибших на догоспитальном этапе, удельный вес молодых пациентов и лиц пожилого и старческого возраста был сопоставим (табл. 1).

Интересен тот факт, что, в аспекте выявленных демографических тенденций к старению населения, число заболевших ОИМ в старших возрастных группах продолжает увеличиваться, в то время как показатель догоспитальной летальности в этой возрастной группе остается неизменным. Среди пациентов молодого возраста отмечается сохранение стабильного, из года в год, числа заболевших ОИМ и умерших на догоспитальном этапе. Выявление именно этого факта должно мотивировать разработку дифференцированного подхода к профилактике ИБС: акцентировать внимание в первую очередь на мерах первичной профилактики в группе лиц трудоспособного возраста и осуществлять мероприятия по предотвращению повторных коронарных событий среди пациентов старших возрастных групп.

### Литература

- Samorodskaya IV. Dynamics of the total and cardiovascular mortality in the Russian Federation. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2004; 3(6): 87-96. Russian (Самородская И.В. Динамика общей и сердечно-сосудистой смертности в Российской Федерации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2004; 3(6): 87-96).
- Ghadimi H, Bisehsari F, Allameh F, et al. Clinical characteristics, hospital morbidity and mortality, and up to 1-year follow-up events of acute myocardial infarction patients: the first report from Iran. *Coron. Artery Dis.* 2006; 17(7): 585-91.
- Lowel H, Meisinger C. Epidemiology and demographic evolution exemplified for cardiovascular diseases in Germany. *Med. Klin.* 2006; 101(10): 804-11.
- Gafarov VV, Gafarova AV, Blagoinina MYu. WHO programme "Register of acute myocardial infarction: a 25-year epidemiological study of myocardial infarction in Russia (1977-2001)". *Cardiology.* 2005; 8: 48-50. Russian (Гафаров В.В., Гафарова А.В., Благодина М.Ю. Программа ВОЗ "Регистр острого инфаркта миокарда": 25-летнее эпидемиологическое исследование инфаркта миокарда в России (1977-2001). *Кардиология.* 2005; 8: 48-50).
- Shalnova SA, Deev AD, Oganov RG. Factors affecting the mortality from cardiovascular diseases in the Russian population. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2005; 4: 4-11. Russian (Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2005; 4: 4-11).
- Shalnova SA, Deev AD, Oganov RG, et al. Heart rate and mortality from cardiovascular diseases among Russian men and women. Results of epidemiological studies. *Cardiology* 2005; 10: 45-50. Russian (Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. и др. Частота пульса и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у российских мужчин и женщин. Результаты эпидемиологического исследования. *Кардиология* 2005; 10: 45-50).
- Tishchuk EA. Current state and tendencies of medico-demographic processes in the Russian Federation. Materials of the second all-Russia forum "Health of the nation is the basis of prosperity of Russia". М. 2006: 23. Russian (Тищук Е.А. Современное состояние и тенденции медико-демографических процессов в Российской Федерации. Материалы второго Всероссийского форума "Здоровье нации — основа процветания России". М. 2006: 23).
- Young DT. Addressing Premature Mortality and Ill Health Due to Non-Communicable Diseases and Injuries in the Russian Federation. The World Bank: Europe and Central Asia. Human Development Department 2005.
- Boycov SA. Prevention and control of noncommunicable diseases in the country: "what to do" to "how to do". *Preventive medicine* 2012; 2: 3-10. Russian (Бойцов С.А. Профилактика неинфекционных заболеваний в стране: от "что делать" к "как делать". *Профилактическая медицина* 2012; 2: 3-10).
- Chazov EI, Boycov SA. Ways to reduce cardiovascular mortality in the country. *Cardiology Journal.* 2009; 1: 5-10. Russian (Чазов Е.И., Бойцов С.А. Пути снижения сердечно-сосудистой смертности в стране. *Кардиологический вестник.* 2009; 1: 5-10).
- Matsushita K, Yatsuya H, Tamakoshi K. Epidemiology of acute coronary syndrome. *Nippon Rinsho.* 2006 Apr; 64(4): 625-632.
- Gafarov V.V. Epidemiology and prevention of cardiovascular diseases in the conditions of a large industrial center of Western Siberia. *Novosibirsk* 1992: 45-53. Russian (Гафаров В.В. Эпидемиология и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в условиях крупного промышленного центра Западной Сибири. *Новосибирск* 1992: 45-53).
- Garganeeva AA, Okrugin SA, Zhablov Yul. WHO programme "Register of acute myocardial infarction: a 25-year epidemiological study of myocardial infarction in the medium urbanized city in Western Siberia. *SMJ* 2010; 1: 44-9. Russian (Гарганеева А.А., Округин С.А., Зяблов Ю.И. Программа ВОЗ "Регистр острого инфаркта миокарда": 25-летнее эпидемиологическое изучение инфаркта миокарда в средне-урбанизированном городе Западной Сибири. *СМЖ* 2010; 1: 44-9).

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНАЦИИ ПЕРИНДОПРИЛА И АМЛОДИПИНА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Крючкова О. Н.<sup>1</sup>, Костюкова Е. А.<sup>1</sup>, Лебедь Е. И.<sup>1</sup>, Ицкова Е. А.<sup>1</sup>, Захарова М. А.<sup>2</sup>, Турна Э. Ю.<sup>1</sup>

**Цель.** Изучить эффективность фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина в достижении целевых уровней артериального давления у больных с ХОБЛ в сочетании с АГ.

**Материал и методы.** В исследование были включены 28 пациентов — 17 мужчин и 11 женщин, средний возраст — 51,42±1,45 лет с установленным диагнозом ХОБЛ II-III, в сочетании с артериальной гипертензией II стадии, 2 степени. В лечении использована фиксированная антигипертензивная комбинация ингибитора АПФ периндоприла и блокатора кальциевых каналов амлодипина. Оценивали показатели "офисного АД", параметры суточного мониторирования АД, данные спирографии.

**Результаты.** Через 30 дней наблюдалось достоверное снижение средних показателей "офисного АД", у 24 (85,7%) больных отмечалось достижение целевых уровней АД. По данным СМАД было выявлено снижение среднесуточных, дневных и ночных показателей АД. Увеличилось количество пациентов с 5 (17,8%) до 12 (42,8%) с физиологическим типом ночного снижения АД. Различные дозовые режимы комбинации периндоприл/амлодипин у 27 (96,4%) больных позволили достичь уровня АД менее 140/90 мм рт.ст. Отдаленные результаты, прослеженные у большинства пациентов, продемонстрировали хорошую переносимость и высокую антигипертензивную эффективность фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина.

**Заключение.** Применение фиксированной комбинации ингибитора АПФ периндоприла и блокатора кальциевых каналов амлодипина обеспечило эффективное, зависимое от дозы, снижение АД и позволило у большинства больных ХОБЛ и АГ добиться целевого уровня АД. Лечение сопровождалось достоверным снижением среднесуточных, дневных и ночных показателей СМАД. На фоне проводимой терапии отмечалось восстановление физиологического суточного ритма АД с достаточным снижением ночью. Возникновение возможного при применении ингибиторов АПФ побочного эффекта в виде сухого кашля, наблюдалось редко и не сопровождалось ухудшением состояния функции внешнего дыхания.

**Российский кардиологический журнал** 2014, 11 (115): 67–69

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-11-67-69>

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, артериальная гипертензия, периндоприл, амлодипин.

<sup>1</sup>ФПО ГУ Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского, Симферополь; <sup>2</sup>7-ая городская клиническая больница, Симферополь, Республика Крым, Россия.

Крючкова О. Н. — профессор кафедры терапии и семейной медицины, Костюкова Е. А.\* — ассистент кафедры терапии и семейной медицины, Лебедь Е. И. — ассистент кафедры терапии и семейной медицины, Ицкова Е. А. — доцент кафедры терапии и семейной медицины, Захарова М. А. — заведующая отделением пульмонологии, Турна Э. Ю. — ассистент кафедры терапии и семейной медицины.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
elenakostyukova@rambler.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, СМАД — суточное мониторирование АД, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

Рукопись получена 01.10.2014

Рецензия получена 06.10.2014

Принята к публикации 13.10.2014

## EFFECTIVENESS OF PERINDOPRIL AND AMLODIPINE COMBINATION IN HYPERTENSIVES WITH COPD

Kryuchkova O. N.<sup>1</sup>, Kostyukova E. A.<sup>1</sup>, Lebed E. I.<sup>1</sup>, Itskova E. A.<sup>1</sup>, Zakharova M. A.<sup>2</sup>, Turna E. Yu.<sup>1</sup>

**Aim.** To study efficacy of the standard combination of perindopril and amlodipine in target blood pressure levels achievement in COPD patients with AH.

**Material and methods.** Totally 28 patients included - 17 men and 11 women, mean age 51,42±1,45 y.o. with the COPD II-III stage established, with arterial hypertension II stage, 2 grade. In treatment we used fixed antihypertensive combination of ACE inhibitor and calcium channel blocker amlodipine. The values of "office BP" were measured, with ambulatory blood pressure monitoring and spirometry data.

**Results.** After 30 days there was significant decrease of the mean "office BP" values, in 24 (85,7%) patients there was decrease of target BP. By ABPM data the decrease of mean clock-round, daytime and nocturnal BP values revealed. There was increase of the quantity of patients with physiological sleep pattern of BP from 5 to 12 (17,8% to 42,8%). Various dose regimens of perindopril/arginine combinations in 27 patients (96,4%) made it to achieve the BP level less than 140/90 mmHg. Long-term outcomes, tracked in the most of patients, showed good tolerability and high antihypertensive efficacy of the fixed perindopril and arginine combination.

**Conclusion.** The use of fixed ACE inhibitor and calcium channel blocker combination fulfilled effective, dose dependent BP decrease and let most of COPD and AH patients reach the target BP. The treatment was followed by significant decrease of mean, daytime and nocturnal levels of ABPM. With the treatment there was recovery of physiological circle-round BP with reliable decrease at night. The possible side effect — dry cough — was rare and did not lead to the decrease of spirometry parameters.

**Russ J Cardiol** 2014, 11 (115): 67–69

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-11-67-69>

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, arterial hypertension, perindopril, amlodipine.

<sup>1</sup>FPO SI Crimea State Medical University n.a. S.I. Georgievsky, Simpheropol; <sup>2</sup>The 7th City Clinical Hospital, Simpheropol, Crimea Respublic, Russia.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) занимает второе место в структуре распространенности неинфекционных заболеваний и характеризуется выраженной тенденцией к дальнейшему росту, как заболеваемости, так и смертности. Согласно прогнозу ВОЗ,

к 2030 году ХОБЛ может стать одной из наиболее распространенных причин смерти и приблизиться к показателю смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [1, 2]. Вероятность неблагоприятных исходов увеличивается при сочетании этих состояний [3].

В реальной клинической практике одним из наиболее частых коморбидных состояний при ХОБЛ является артериальная гипертензия (АГ), что обусловлено высокой встречаемостью обоих заболеваний [4, 5].

В современных рекомендациях по диагностике и лечению артериальной гипертензии ХОБЛ не рассматривается европейскими экспертами в категории состояний, доказано повышающих сердечно-сосудистый риск, — таких, как сахарный диабет или хроническая болезнь почек [6]. Но, в то же время, ряд исследований демонстрируют большую частоту выявления АГ и более высокие показатели уровня артериального давления (АД) у пациентов с ХОБЛ по сравнению с общей популяцией [7, 8]. Это, возможно, объясняется влиянием гипоксии, развитием системной эндотелиальной дисфункции, а также длительным использованием в терапии больных ХОБЛ бета-адреностимуляторов и кортикостероидов [9].

Лечение АГ у больных ХОБЛ имеет ряд особенностей, так как некоторые антигипертензивные препараты и, прежде всего, бета-адреноблокаторы, диуретики, ограничены к применению при бронхообструктивных заболеваниях. Препаратами выбора в лечении АГ у больных ХОБЛ считаются антагонисты кальция, поскольку, наряду со способностью расширять артерии большого круга, они оказывают дилатирующее действие на сосуды малого круга кровообращения, снижают легочную гипертензию, обладают свойствами бронходилататоров [10, 11].

Но монотерапия АГ у большинства пациентов с данной коморбидной патологией не позволяет достичь целевых уровней АД. К числу наиболее рациональных схем терапии относится комбинация дигидропиридинового антагониста кальция — амлодипина и ингибитора АПФ — периндоприла, которая продемонстрировала преимущество данного режима антигипертензивной терапии в улучшении прогноза больных АГ [12].

Цель исследования — изучить эффективность фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина в достижении целевых уровней артериального давления у больных с ХОБЛ в сочетании с АГ.

### Материал и методы

В исследование были включены 28 пациентов, из них 17 мужчин и 11 женщин, с установленным диагнозом ХОБЛ II-III, в сочетании с артериальной гипертензией II стадии, 2 степени. Средний возраст больных составил  $51,42 \pm 1,45$  лет. Критериями включения в исследование были:

- отсутствие достижения целевых уровней АД на монотерапии продолжительностью не менее 1 месяца любым из препаратов, относящихся к основным антигипертензивным группам;
- отсутствие достижения целевых уровней АД при использовании комбинации ингибитора АПФ и диуретика.

Всем пациентам, включенным в исследование, была использована фиксированная антигипертензивная комбинация ингибитора АПФ периндоприла и блокатора кальциевых каналов амлодипина (Престанс, “Лаборатория Сервье”, Франция), в стартовой дозе 5/5 мг. Все пациенты также получали серетид 50/500 и аторвастатин 20 мг в сутки.

До включения в исследование и через 30 дней оценивали показатели “офисного АД”, параметры суточного мониторирования АД (СМАД) (аппарат СМАД и ЭКГ АВРМ LAVTECH). В эти же сроки на основании спирографического исследования (аппарат Спироком) анализировали состояние функции внешнего дыхания, оценивали наличие побочных эффектов. Пациентам, не достигшим через 30 дней целевых уровней АД, в дальнейшем проводилось лечение с увеличением дозы препарата. Отдаленные результаты исследования через 3 месяца лечения были прослежены у 22 (78,5%) пациентов.

### Результаты и обсуждение

Уровень исходного “офисного” АД в группе пациентов с сочетанием ХОБЛ и АГ составлял  $167,04 \pm 1,58$  мм рт.ст. для систолического артериального давления (САД) и  $103,26 \pm 0,9$  мм рт.ст. для диастолического артериального давления (ДАД). Через 30 дней наблюдалось достоверное снижение средних показателей “офисного АД” в группе наблюдения. Уровень САД достиг среднего показателя  $147,35 \pm 1,68$  мм рт.ст., ДАД —  $89,41 \pm 0,98$  мм рт.ст., при этом у 24 (85,7%) больных отмечалось достижение целевых уровней АД.

При анализе динамики СМАД было выявлено значимое снижение среднесуточных показателей систолического артериального давления. Так, среднесуточный показатель САД до лечения составлял  $153,24 \pm 2,5$  мм рт.ст., ДАД —  $94,47 \pm 0,93$  мм рт.ст. На фоне лечения эти показатели достоверно снизились ( $p < 0,05$ ) до  $129,74 \pm 1,19$  мм рт.ст. и  $87,39 \pm 1,26$  мм рт.ст., соответственно. Положительная динамика средних уровней АД отмечалась как в дневное, так и в ночное время суток. Наблюдалось снижение среднего показателя САД в дневное время на 21,3 мм рт.ст., ДАД — на 8,6 мм рт.ст. Ночью данные показатели СМАД уменьшились в среднем на 18,5 и 7,4 мм рт.ст.

У больных с ХОБЛ при анализе суточного профиля АД до включения в исследование обращало на себя внимание преобладание пациентов с повышением или отсутствием снижения АД в ночной период (night-peaker — 9 пациентов (32,1%), non-dipper — 15 (53,5%), dipper — 5 (17,8%)), что может быть обусловлено активацией нейрогуморальных систем и усугублением бронхиальной обструкции в ночные часы. При повторном исследовании СМАД отмечалось снижение количества больных с патологическим суточным ритмом (night-peaker — до 6

# ВЫРАЖЕННОЕ СНИЖЕНИЕ АД ТОЧНОЕ ПОПАДАНИЕ В ЦЕЛЬ



# ПРЕСТАНС

**ПЕРИНДОПРИЛ АРГИНИН + АМЛОДИПИН**

**1 ТАБЛЕТКА В ДЕНЬ**



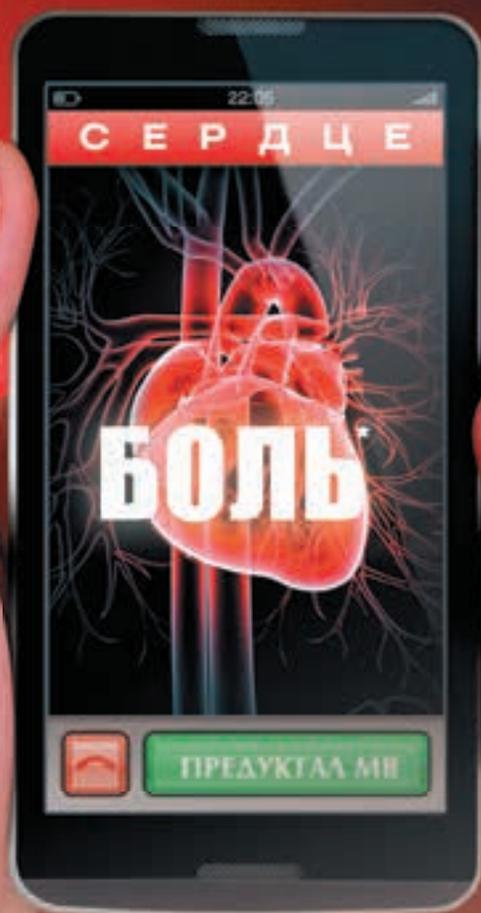
Рег. уд. N ЛСР-000836/10  
На правах рекламы

**СОСТАВ:** Престанс в таблетках 5 мг/5 мг, 5 мг/10 мг, 10 мг/5 мг, 10 мг/10 мг, содержащих, соответственно, периндоприла аргинина 5 мг / амлодипина 5 мг, периндоприла аргинина 5 мг / амлодипина 10 мг, периндоприла аргинина 10 мг / амлодипина 5 мг, периндоприла аргинина 10 мг / амлодипина 10 мг. Содержит лактозу в качестве вспомогательного вещества. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** Артериальная гипертензия и/или ишемическая болезнь сердца (ИБС): стабильная стенокардия напряжения у пациентов, которым требуется терапия периндоприлом и амлодипином. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** Внутрь по 1 таблетке 1 раз в сутки утром перед приемом пищи. Доза препарата подбирается после раннее проведенного титрования доз отдельных компонентов препарата. Пациенты пожилого возраста и пациенты с почечной недостаточностью: Необходимо регулярно контролировать концентрацию креатинина и калия в плазме крови. Противопоказан пациентам с клиренсом креатинина (КК) менее 60 мл/мин. Пациенты с печеночной недостаточностью: Поиск оптимальной начальной и поддерживающей дозы следует проводить индивидуально, применяя препараты амлодипина и периндоприла в монотерапии. Дети и подростки: Не следует назначать детям и подросткам до 18 лет. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** Гиперчувствительность к периндоприлу или другим ингибиторам АПФ, к амлодипину или другим производным дигидропиридина, или к любому вспомогательному веществу; ангионевротический отек в анамнезе на фоне терапии ингибитором АПФ; наследственной идиопатический ангионевротический отек; тяжелая артериальная гипотензия; шок, включая кардиогенный, обструкция выводящего тракта левого желудочка (напр., клинически значимый стеноз аорты); гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда; почечная недостаточность, возраст до 18 лет, наследственная непереносимость лактозы, лактазная недостаточность и глюкозо-галактозная мальабсорбция. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:** Повышенная чувствительность/ангионевротический отек. При появлении симптомов прием препарата должен быть немедленно прекращен, а пациент должен наблюдаться до полного исчезновения симптомов. Анафилактические реакции при проведении афереза ЛПНП или десенсибилизации. Следует временно прекратить терапию перед каждой процедурой. Нейтропения/агранулоцитоз/тромбоцитопения/анемия. С особой осторожностью следует применять у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, на фоне приема иммунодепрессантов, аллопуринола или прокаинамида, особенно у пациентов с нарушенной функцией почек. Таким пациентам рекомендуется контролировать лейкоциты в крови. Беременность. Необходимо прекратить лечение. При необходимости назначить другую гипотензивную терапию. Артериальная гипотензия. У пациентов с повышенным риском развития симптоматической артериальной гипотензии и у пациентов со стенокардией и цереброваскулярными заболеваниями необходимо тщательно контролировать АД, функцию почек и содержание калия в сыворотке крови. Продолжая артериальную гипотензию не является препятствием для дальнейшего приема препарата. После восстановления объема циркулирующей крови и АД лечение может быть продолжено. Митральный стеноз/аортальный стеноз/гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия. С осторожностью. Сердечная недостаточность. С осторожностью. Нарушение функции почек. Пациентам с почечной недостаточностью (КК менее 60 мл/мин) рекомендуется индивидуальный подбор доз периндоприла и амлодипина и необходим регулярный контроль содержания калия и креатинина в сыворотке крови. У пациентов с двусторонним стенозом почечной артерии или стенозом артерии единственной почки на фоне терапии ингибиторами АПФ возможно повышение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови. Наличие реноваскулярной гипертензии обуславливает повышенный риск развития тяжелой артериальной гипотензии и почечной недостаточности. Почечная недостаточность. Амлодипин не выводится из организма посредством диализа. Печеночная недостаточность. При появлении желтухи или значительного повышения активности печеночных ферментов следует прекратить прием препарата. Пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью повышать дозу следует постепенно, обеспечивая тщательный мониторинг клинического состояния. Этнические различия. У пациентов негроидной расы чаще, чем у представителей других рас развивается ангионевротический отек. Кашель. Сухой кашель. Хирургическое вмешательство/общая анестезия. Прекратить прием препарата за 24 ч до хирургического вмешательства. Гипокалиемия. Лечение должно проводиться на фоне регулярного контроля содержания калия в сыворотке крови у пациентов с почечной недостаточностью, в возрасте старше 70 лет, сахарным диабетом, некоторыми сопутствующими состояниями (дегидратация, острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности, метаболический ацидоз), одномоментным приемом калийсберегающих диуретиков, а также препаратов калия. Сахарный диабет. В течение первого месяца терапии необходимо контролировать концентрацию глюкозы в крови. Гипернатриемический криз. Эффективность и безопасность не установлены. Пожилые пациенты. Повышенные дозы с осторожностью. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ:** Нерекommendуемые сочетания: калийсберегающие диуретики, препараты калия или калийсодержащие заменители пищевой соли, препараты лития, эстрамустил, дантролен (внутривенное введение), грейпфрут или грейпфрутовый сок. Сочетания препаратов, требующие особого внимания: нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), включая ацетилсалициловую кислоту ≥3 г/сут; гипогликемические средства для приема внутрь, производные сульфонилмочевины и инсулин, индукторы и ингибиторы ферментов цитохрома СУ2А4, бекломет, Сочетания препаратов, требующие внимания: диуретики, симпатомиметические средства, препараты золота, гипотензивные средства, вазодилаторы, кортикостероиды, тетрациклин, с-азарноблокаторы (празозин, альфузозин, доксазозин, тамсулозин, терazosин), амифостил, антидепрессанты, нейролептики, средства для общей анестезии, аллопуринол, цитостатические и иммуносупрессивные средства, прокаинамид. **БЕРЕМЕННОСТЬ И КОРМЛЕНИЕ ГРУДЬЮ:** Препарат не рекомендуется применять в первом триместре беременности и при кормлении грудью. Препарат противопоказан во втором и третьем триместрах беременности. **ФЕРТИЛЬНОСТЬ:** Обратимое снижение подвижности сперматозоидов у некоторых пациентов, принимавших блокаторы кальциевых каналов. **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ АВТОМОБИЛЕМ И ВЫПОЛНЯТЬ РАБОТУ, ТРЕБУЮЩИЕ ПОВЫШЕННОЙ СКОРОСТИ ФИЗИЧЕСКИХ И ПСИХИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ:** Вследствие возможного развития головокружения, сонливости и других побочных реакций, следует соблюдать осторожность. **ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:** Часто: Сонливость, головокружение, головная боль, парестезия, вертиго, нарушения зрения, шум в ушах, сердцебиение, «приливы» крови к коже лица, артериальная гипотензия, одышка, кашель, боль в животе, тошнота, рвота, диспепсия, диарея, запор, зуд, сыпь, экзантема, отек голени, мышечные спазмы, отек, повышенная утомляемость, астения. Нечасто: аллергические реакции, бессонница, лабильность настроения, нарушение сна, ринит, бронхит, изменение ритма дыхания, сухость слизистой оболочки полости рта, тремор, гипестезия, дисперсия, обморок, ангионевротический отек лица, конечностей, губ, слизистой оболочки языка, глоточных спазмах и/или отеки, алоpecia, геморрагическая сыпь, изменение цвета кожи, повышенная потливость, крапивница, артериальная миалгия, боль в спине, нарушение мочеиспускания, никтурия, учащенное мочеиспускание, нарушение функции почек, импотенция, гинекомастия, боль в грудной клетке, одымогане, боли, увеличение массы тела, снижение массы тела. Редко: ступорность сознания, повышение концентрации билирубина. Очень редко: лейкопения/нейтропения, агранулоцитоз, панцитопения, тромбоцитопения, гемолитическая анемия у пациентов с врожденным дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, снижение гемоглобина и гематокрита, гипергликемия, периферическая нейропатия, гипертонус, стенокардия, инфаркт миокарда, аритмия, инсульт, васкулит, зоицинофильная пневмония, панкреатит, гиперплазия десен, гастрит, гепатит, желтуха, повышение активности «печеночных» ферментов, цитолитический или холестатический гепатит, отек Квинке, мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, экфолиативный дерматит, фотоувствительность, острая почечная недостаточность. Неутраченной частью: гипогликемия, повышение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови, гиперкалемия. Зарегистрированы отдельные случаи экстрапирамидного синдрома. **ПЕРЕДОЗИРОВАНИЕ:** **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Периндоприл – ингибитор фермента, превращающего ангиотензин II (ингибитор АПФ). Амлодипин – блокатор производное дигидропиридина, ингибирует трансмембранный переход ионов кальция в кардиомиоцитах и гладкомышечных клетках соседней стенок. **ФОРМА ВЫПУСКА:** Таблетки, содержащие 5 мг периндоприла аргинина + 5 мг амлодипина, 10 мг периндоприла аргинина + 10 мг амлодипина, 5 мг периндоприла аргинина + 10 мг амлодипина, 10 мг периндоприла аргинина + 5 мг амлодипина. По 30 таблеток во флакон из полипропилена, снабженный дозатором и пробкой, содержащий влагопоглощающий гель (силикагель). По 1 флакону с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия. При расфасовке (упаковке) на российском предприятии ООО «Серджио»: По 1 флакону с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия. Упаковка для стационаров: По 3 флаконов в картонном поддоне с ячейками для флаконов, с равным количеством инструкций по медицинскому применению в коробку картонную с контролем первого вскрытия. По 3 флакона с равным количеством инструкций по медицинскому применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия.



(\*) Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.  
Представительство АО «Лаборатории Сервь» (Франция), 115054, Москва, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3, тел. (495) 937-07-00, факс (495) 937-07-01, www.servier.ru

# ОТВЕТЬТЕ НА ЗОВ СЕРДЦА!



\* Приступы стабильной стенокардии

Триметазидин 35 мг

## ВАЖНЫЙ КОМПОНЕНТ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ



**КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению препарата ПРЕДУКТАЛ® МВ**

**СОСТАВ:** 1 таблетка с модифицированным высвобождением, покрытая пленочной оболочкой, содержит триметазидина дигидрохлорида 35 мг. Вспомогательные вещества: кальций гидрофосфат дигидрат, повидон, гипромеллоза, манния старат, кремния диоксид коллоидный, макрогол. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** кардиология: длительная терапия ишемической болезни сердца; профилактика приступов стабильной стенокардии в составе моно- или комбинированной терапии. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата; болезнь Паркинсона, симптомы паркинсонизма, тремор, синдром «беспокойных ног» и другие, связанные с ними двигательные нарушения; тяжелая почечная недостаточность (креатинин крови менее 30 мг/мл); и/или в отсутствие достаточного количества клинических данных пациентам до 18 лет назначение препарата не рекомендуется. С осторожностью: пациенты с тяжелой печеночной недостаточностью (клинические данные ограничены), пациенты с умеренной почечной недостаточностью. Беременность и период кормления грудью. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** таблетки следует принимать целиком, не разжевывая, запивая водой. Внутрь, по 1 таблетке 2 раза в сутки, утром и вечером, во время еды. Продолжительность лечения определяется врачом. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, рвота, астения, головокружение, головная боль, кожная сыпь, зуд, крапивница, ощущение сердцебиения, экстрасистолия, тахикардия, выраженное снижение АД, ортостатическая гипотензия, которая может сопровождаться общей слабостью, головокружением или потерей равновесия, особенно при одновременном приеме гипотензивных препаратов, «приливы» крови к коже лица. **ПЕРЕДОЗИРОВКА:** имеется лишь ограниченная информация о передозировке триметазидина. В случае передозировки следует проводить симптоматическую терапию. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ:** не наблюдалось. **ФОРМА ВЫПУСКА:** таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 35 мг. По 30 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). 1 блистер с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. При расфасовке (упаковке)/производстве на российском предприятии ООО «Серджио»: по 30 таблеток в блистер (ПВХ/Ал), 1 блистер с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. **УПАКОВКА ДЛЯ СТАЦИОНАРОВ:** по 30 таблеток в блистер (ПВХ/Ал), По 3 или 6 блистеров с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. По 10 блистеров по 30 таблеток в блистере помещают в пачку картонную (пачку не маркируют). По 3 пачки картонные с инструкциями по медицинскому применению в коробку картонную с контролем первого вскрытия.

(21,4%) и non-dipper — до 10 (35,7%) больных) и, соответственно, увеличилось количество пациентов с физиологическим ночным снижением АД — dipper — до 12 (42,8%) больных.

Больным, не достигшим на стартовых дозах целевых уровней АД через месяц лечения, была увеличена доза амлодипина до 10 мг (с использованием фиксированной комбинации периндоприл 5 мг/амлодипин 10 мг) с последующим контролем АД через 2 недели. При увеличении дозы амлодипина из четырех пациентов двое через две недели достигли целевых уровней АД. Одному пациенту в последующем была использована высоко-дозовая фиксированная комбинация периндоприл 10 мг/амлодипин 10 мг и одному больному аналогичная комбинация в сочетании с 2,5 мг индапамида. Таким образом, большинству больных ХОБЛ и АГ использование комбинации периндоприла и амлодипина в различных дозовых режимах позволило достигнуть уровня АД менее 140/90 мм рт.ст.

Анализируя переносимость проводимого лечения, мы не выявили побочных эффектов, потребовавших отмены препарата. Двое пациентов (7,1%) отмечали небольшое усиление кашля. При этом спирографиче-

ское исследование не выявило ухудшения состояния функции внешнего дыхания.

Отдаленные результаты были прослежены в течение 3 месяцев у 22 (78,5%) пациентов. У большинства из них сохранялся достаточный антигипертензивный эффект подобранной терапии. Одному пациенту потребовалось в дальнейшем увеличение дозы препарата.

### Заключение

Применение фиксированной комбинации ингибитора АПФ периндоприла и блокатора кальциевых каналов амлодипина (Престанс) обеспечило эффективное, зависимое от дозы, снижение АД и позволило у большинства больных ХОБЛ и АГ добиться целевого уровня АД. Лечение сопровождалось достоверным снижением как среднесуточных показателей СМАД, так и уровней САД и ДАД в дневное и ночное время суток. На фоне проводимой терапии отмечалось восстановление физиологического суточного ритма АД с достаточным снижением ночью. Возникновение возможного при применении ингибиторов АПФ побочного эффекта в виде сухого кашля наблюдалось редко и не сопровождалось ухудшением состояния функции внешнего дыхания.

### Литература

- Hurd SS, Lenfant C. COPD: good lung health is the key. Comment. *Lancet*. 2005; 366: 1832-34.
- WHO Key Facts COPD: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs315/en/index.html>.
- Hunninghake DB. Cardiovascular Disease in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. The Proceedings of the American Thoracic Society. 2005; 2: 44-9.
- Crisafulli E, Costi S, Luppi F, et al. Role of comorbidities in a cohort of patients with COPD undergoing pulmonary rehabilitation. *Thorax*. 2008; 63: 487-92.
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2007; 25: 1105-87.
- Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. 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). *European Heart Journal* 2013; 34: 2159-219.
- Zadionchenko VS, Adasheva TV, Fedorova IV, et al. Arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease - clinical-pathogenetic parallels and possibilities of therapy. *Russ J Cardiol* 2009; 6: 62-9. Russian (Задюнченко В.С., Адашева Т.В., Федорова И.В., и др. Артериальная гипертония и хроническая обструктивная болезнь легких — клиничко-патогенетические параллели и возможности терапии. *Российский кардиологический журнал* 2009; 6: 62-9).
- Caroli NA, Rebrov AP. Arterial hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Farmateka* 2010; 18-19: 62-9. Russian (Кароли Н.А., Ребров А.П. Артериальная гипертония у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Фарматека* 2010; 18-19: 62-9).
- Сіренко Ю. М. Артеріальна гіпертензія та супутня патологія / Ю. М. Сіренко. Донецьк: Издательский дом Заславский. 2010. 130 с.
- Bova AA. Modern approaches to antihypertensive therapy in patients with arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Medical news* 2010; 1: 15-7. Russian (Бова А.А. Современные подходы к антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертонией и хронической обструктивной болезнью легких. *Медицинские новости* 2010; 1: 15-7).
- Diagnosis and treatment of hypertension. National clinical guidelines. Compendium. Ed. RG Oganov. 3rd edition. M.: Izd-vo "Silicea-Poligraf", 2010. p. 491. Russian (Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Национальные клинические рекомендации. Сборник. Под. ред. Р.Г. Оганова. 3-е издание. М.: Изд-во "Силицея-Полиграф", 2010. с. 491).
- Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial — Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. Published online September 4, 2005.

## РОЛЬ ИНДУЦИРУЕМОГО ГИПОКСИЕЙ ФАКТОРА-1 (HIF-1) В РЕАЛИЗАЦИИ ЦИТОПРОТЕКТИВНОГО ЭФФЕКТА ИШЕМИЧЕСКОГО И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ПОСТКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ

Щербак Н. С.<sup>1,2</sup>, Галагудза М. М.<sup>1,2</sup>, Шляхто Е. В.<sup>1,2</sup>

В обзоре проанализированы результаты экспериментальных исследований, направленных на изучение влияния ишемического и фармакологического посткондиционирования печени, головного мозга, миокарда и скелетной мышцы на экспрессию и активность индуцируемого гипоксией фактора-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) у различных видов лабораторных животных.

Российский кардиологический журнал 2014, 11 (115): 70–75  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-11-70-75>

**Ключевые слова:** посткондиционирование, индуцируемый гипоксией фактор (HIF), ишемия-реперфузия, сердце, печень, головной мозг.

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург; <sup>2</sup>Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия.

Щербак Н. С.\* — к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории неотложной кардиологии Института сердечно-сосудистых заболеваний, Галагудза М. М. — д.м.н., профессор кафедры патофизиологии, руководитель Института экспериментальной медицины, Шляхто Е. В. — д.м.н., профессор, академик РАМН, директор ФГБУ, заведующий кафедрой факультетской терапии ГБОУ.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
 shcherbakns@yandex.ru

Рукопись получена 07.09.2013  
 Рецензия получена 29.10.2013  
 Принята к публикации 05.11.2013

## THE ROLE OF HYPOXIA-INDUCED FACTOR-1 (HIF-1) IN CYTOPROTECTION EFFECT IN ISCHEMIC AND PHARMACOLOGIC POSTCONDITIONING

Shcherbak N. S.<sup>1,2</sup>, Galagudza M. M.<sup>1,2</sup>, Shlyakhto E. V.<sup>1,2</sup>

The review concerns on the experimental studies results of the influence of ischemic and pharmacological post conditioning of the liver, brain, myocardium and skeletal muscle on the expression and activity of the hypoxia-induced factor-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) in various types of lab animals.

Russ J Cardiol 2014, 11 (115): 70–75  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-11-70-75>

**Key words:** postconditioning, hypoxia-induced factor (HIF), ischemia-reperfusion, heart, liver, brain.

<sup>1</sup>SBEI HPE The First Saint-Petersburg State Medical University n.a. Academician I. P. Pavlov, Saint-Petersburg; <sup>2</sup>Federal Centre of the Heart, Blood and Endocrinology n.a. V. A. Almazov, Saint-Petersburg, Russia

### Концепция ишемического посткондиционирования (ИПостК)

ИПостК — один из способов эндогенной цитопротекции, позволяющий защитить клетку от ишемического-реперфузионного повреждения. Протективный эффект ИПостК реализуется за счет выполнения коротких ишемических эпизодов, выполненных в реперфузионном периоде после продолжительной ишемии [1-4]. Впервые цитопротективный эффект ИПостК был обнаружен в экспериментальных исследованиях на сердце. Было установлено, что 3 эпизода ишемии по 30 секунд, разделенные 30-секундными эпизодами реперфузии, при выполнении непосредственно после 60-минутной ишемии позволяют уменьшить степень необратимого повреждения миокарда [4]. Позднее протективный эффект ИПостК был описан и при воспроизведении ишемии-реперфузии других органов, включая головной и спинной мозг, печень, почку, легкое, тонкую кишку [1, 3, 5-7]. При дальнейшем изучении феномена ИПостК было показано, что цитопротективным действием обладают ишемические стимулы различной кратности и длительности, выполненные в разные сроки после прекращения тестовой (продолжительной) ишемии.

При этом выраженность цитопротективного эффекта ИПостК во многом определяется видом экспериментального животного, а также зависит от экспериментальной модели или способа моделирования ишемии-реперфузии [8]. Несмотря на достаточное количество исследований, механизмы реализации протективного потенциала ИПостК в различных органах и тканях остаются малоизученными.

### Индукцируемый гипоксией фактор-1 (HIF-1)

Гипоксия и связанный с ней клеточный энергодефицит являются главным звеном патогенеза необратимого ишемического повреждения клетки. Хорошо известно, что индуцируемый гипоксией фактор-1 (HIF-1) является важнейшим транскрипционным фактором, отвечающим за регуляцию экспрессии генов при гипоксии и ишемии. Поскольку уменьшение реперфузионного повреждения при ИПостК происходит за счет выполнения коротких ишемических стимулов, можно предполагать участие HIF-1 в реализации протективного эффекта ИПостК. К настоящему моменту существует достаточное количество исследований, в которых изучалось изменение экспрессии гена или белка HIF-1 при различных видах посткондиционирования (ПостК)

на различных экспериментальных моделях (табл. 1). Несмотря на то, что механизмы цитопротективного действия ПостК в целом наиболее интенсивно изучались при ишемии-реперфузии миокарда и головного мозга, наибольшее количество работ по оценке роли HIF-1 в механизмах ПостК на сегодняшний день выполнено на моделях ишемии-реперфузии печени и головного мозга (табл. 1).

Одним из наиболее хорошо изученных ключевых транскрипционных факторов, вовлеченных в формирование ишемической толерантности, является HIF-1. Впервые HIF-1 был выделен из опухолевых клеток печени человека в 1995 году [9]. Транскрипционный фактор HIF-1 — это фактор, регулирующий экспрессию более чем 200 генов, играющих важную роль в формировании устойчивости к ишемии и гипоксии [10]. Молекула транскрипционного фактора HIF-1 представляет собой гетеродимер, состоящий из двух субъединиц —  $\alpha$  и  $\beta$ . При нормоксии ( $pO_2 \sim 100$  мм рт.ст.)  $\alpha$ -субъединица HIF-1 подвергается быстрой (в течение 26 секунд) деградации под действием убиквитин-протеасомной системы, что делает активацию HIF-1 $\alpha$ -зависимых генов невозможной. Однако при понижении напряжения кислорода в тканях происходит усиление синтеза шаперонов Hsp70 и Hsp90, которые защищают HIF-1 $\alpha$  от убиквитин-протеасомной деградации [10]. При достижении определенной концентрации в клетке, активный димер HIF-1 $\alpha$  транслоцируется в ядро, где активирует экспрессию целого ряда кислород-чувствительных генов [11-13]. Происходит повышение синтеза гликолитических ферментов, таких как фосфофруктокиназа, пируваткиназа, глицеральдегид-3-фосфат дегидрогеназа, фосфоглицераткиназа и др., усиливается экспрессия мембранных транспортеров глюкозы (GLUT1 и GLUT3), генов индуцибельной NO-синтазы и циклооксигеназы-2, генов факторов роста, в частности, сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и многих других [10, 12-17]. Возможно, что посткондиционирующие ишемические стимулы, выполненные в реперфузионный период, способствуют изменению экспрессии генов, в результате чего уменьшается степень повреждения при действии ишемии-реперфузии. В данном обзоре мы подробно проанализируем исследования, в которых изучалось изменение активности HIF-1 $\alpha$  под действием различных режимов ПостК.

#### **Участие HIF-1 $\alpha$ в защитном эффекте ПостК различных органов**

**Головной мозг.** На модели постоянной фокальной ишемии головного мозга у крыс был изучен нейропротективный эффект применения фармакологического ПостК путем эндотрахеальной вентиляции с 1,4% изофлюраном в течение 30 минут с последую-

щим анализом через 24 часа [18]. Было показано, что ПостК изофлюран приводит к уменьшению зоны некроза головного мозга и уменьшению выраженности неврологического дефицита. При этом у животных с фокальной ишемией не было обнаружено изменения экспрессии мРНК гена HIF-1 $\alpha$ , но произошло увеличение экспрессии мРНК гена индуцибельной NO-синтазы (iNOS). Применение ПостК изофлюрана способствовало увеличению экспрессии мРНК генов HIF-1 $\alpha$  и iNOS. При проведении полуквантитативного вестерн-блот анализа было обнаружено, что ишемия способствует увеличению экспрессии белков HIF-1 $\alpha$  и iNOS при сравнении с ложноперированными животными. Применение изофлюрана после постоянной окклюзии средней мозговой артерии приводило к еще большему увеличению экспрессии белка HIF-1 $\alpha$  и iNOS, причем это увеличение было обнаружено как в ядре ишемии, так и в зоне пенумбры. Был сделан вывод о том, что ишемия регулирует HIF-1 $\alpha$  на посттрансляционном уровне, а применение изофлюрана регулирует HIF-1 $\alpha$  через механизмы транскрипции и трансляции. Двойное флуоресцентное окрашивание образцов головного мозга в группе с применением ПостК изофлюраном обнаружило совместную локализацию HIF-1 $\alpha$  и iNOS позитивных нейронов, как в зоне ядра ишемии, так и в перифокальной области. Был сделан вывод о том, что HIF-1 $\alpha$  участвует в регуляции iNOS при формировании толерантности к ишемии, индуцируемой ПостК изофлюраном [18]. Однако необходимо отметить, что в данном исследовании не было изучено влияние изофлюрана при реперфузионном повреждении, поскольку была использована модель постоянной фокальной ишемии. В другом исследовании изучались механизмы нейропротективного влияния ПостК севофлюраном на модели фокальной ишемии-реперфузии головного мозга крысы, индуцируемой 60-минутной окклюзией общих сонных артерий в комбинации с постоянной окклюзией средней мозговой артерии [19]. Применение ингаляционно 2,5% севофлюрана в течение 60 минут после моделирования постоянной окклюзии средней мозговой артерии и завершения 60-минутной окклюзии общих сонных артерий с последующим 24- и 72-часовым реперфузионным периодом приводило к достоверному уменьшению числа поврежденных нейронов в гистологических образцах ипсилатеральной области головного мозга, окрашенных по методу Ниссля, при сравнении с группой контроля [19]. Было установлено, что ПостК севофлюраном приводит к достоверному увеличению экспрессии мРНК генов HIF-1 $\alpha$  и гемоксигеназы-1 (HO-1) в пенумбре к 6 и 24 часам реперфузионного периода при сравнении с группой без применения ПостК севофлюраном. В то же время, к 72 часам реперфузионного периода различий в экспрессии мРНК генов HIF-1 $\alpha$  и HO-1 между группами

Таблица 1

**Влияние ишемического и фармакологического посткондиционирования на экспрессию белка и мРНК гена HIF-1 $\alpha$**

Протокол посткондиционирования	Вид животных	Орган/ткань/клетки	Действие	Ссылка
Фармакологическое: 1,4% изофлюран	крысы линии Sprague-Dawley	головной мозг	увеличение экспрессии мРНК гена HIF-1 $\alpha$ ; увеличение экспрессии белка HIF-1 $\alpha$ ;	18
Фармакологическое: 2,5% севофлюран	крысы линии Sprague-Dawley	головной мозг	увеличение экспрессии мРНК гена HIF-1 $\alpha$ к 6 и 24 часам реперфузионного периода; увеличение синтеза белка HIF-1 $\alpha$ при длительности реперфузии 72 часа;	19
Ишемическое: 90 минут в течение 3-х дней	крысы линии Sprague-Dawley	нейроны гиппокампа	достоверное увеличение экспрессии белка HIF-1 $\alpha$ в поле CA3 гиппокампа;	23
Ишемическое: (0,1%, 1%, 2% O <sub>2</sub> ) гипоксия в течение 1 часа	мыши	клеточная культура нейронов	увеличение экспрессии белка HIF-1 $\alpha$ при 0, 1% O <sub>2</sub> ;	24
Ишемическое: 3 эпизода 10сек реперфузия/ 10сек реокклюзия	крысы линии Wistar	миокард	отсутствие изменения в экспрессии мРНК гена HIF-1 $\alpha$ ; увеличение экспрессии белка HIF-1 $\alpha$ ;	27
Ишемическое: 3 эпизода 30сек реперфузия/ 30сек ишемия	крысы линии Wistar	печень	тенденция к снижению экспрессии мРНК гена HIF-1 $\alpha$ ;	28
Ишемическое: 1) 3 эпизода 10сек реперфузия/ 10сек ишемия 2) 3 эпизода 30сек реперфузия/ 30сек ишемия 3) 3 эпизода 60сек реперфузия/ 60сек ишемия	мыши	печень	1) — 2) увеличение экспрессии гена HIF-1 $\alpha$ ; 3) —	29
Ишемическое: 3 эпизода 10сек реперфузия/ 10сек ишемия	мыши	печень	увеличение экспрессии белка HIF-1 $\alpha$ ;	30
Фармакологическое: гинзенозид РБ 1 в дозе 20 мг/кг	мыши	печень	увеличение синтеза белка HIF-1 $\alpha$ ;	31
Ишемическое: 3 эпизода 30сек реперфузия/ 30сек реокклюзия	крысы линии Wistar	желудок	уменьшение экспрессии белка HIF-1 $\alpha$ ;	38
Ишемическое: 3 эпизода 60сек реперфузия/ 60сек ишемия	кролики	скелетная мышца	уменьшение экспрессии мРНК HIF-1 $\alpha$ .	39

с применением ПостК и без него обнаружено не было. Уровень белков HIF-1 $\alpha$  и NO-1 в группах с применением и без применения ПостК севофлюраном был достоверно выше к 6, 24 и 72 часам реперфузионного периода, с максимальным увеличением при 24-часовой реперфузии при сравнении с ложнооперированными животными. Однако статистически более высокий уровень экспрессии белков HIF-1 $\alpha$  и NO-1 обнаруживался в группе с применением ПостК севофлюраном при длительности реперфузии 72 часа при сравнении с группой без ПостК [19]. Известно, что NO-1 превращает гем в биливердин, причем

в результате этого превращения высвобождается железо и монооксид углерода [20-22]. Основываясь на полученных результатах, авторы исследования предположили, что ПостК севофлюраном регулирует HIF-1 $\alpha$  и NO-1 как на уровне транскрипции, так и на уровне трансляции [19]. Применение эпизодов нормобарической гипоксии (9% кислорода, 91% азота) длительностью 90 минут в течение 3-х дней после моделирования экспериментальной эпилепсии у крыс приводило к достоверному увеличению экспрессии белка HIF-1 $\alpha$  в зоне CA3 гиппокампа при выраженном уменьшении морфологического повре-

ждения нейронов зоны СА3 гиппокампа и улучшения физиологических функций [23]. Авторы исследования предложили рассматривать мягкую, непродолжительную гипоксию как перспективный способ лечения эпилепсии [23]. На клеточной культуре нейронов в качестве тестового повреждающего воздействия применяли депривацию кислорода/глюкозы, а в качестве посткондиционирующего стимула — часовую гипоксию различной степени (0,1%, 1%, 2% кислорода). При проведении количественного колориметрического иммунологического анализа было обнаружено увеличение уровня белка HIF-1 $\alpha$  в ядрах нейронов после применения ПостК 0,1% O<sub>2</sub>, в то время как в контроле не наблюдалось увеличения экспрессии белка HIF-1 $\alpha$ . Был сделан вывод о том, что, несмотря на повреждающее действие депривации, нейроны еще сохраняют достаточный потенциал, чтобы изменить паттерн экспрессии HIF-1 $\alpha$  в ответ на действие гипоксии [24]. Таким образом, в указанном исследовании умеренная гипоксия, выступающая в качестве посткондиционирующего фактора, стимулировала нейропротективный ответ.

**Миокард.** Сегодня существует единственная экспериментальная работа, посвященная изучению HIF-1 $\alpha$  при ИПостК миокарда. Основываясь на результатах исследований, демонстрирующих увеличение экспрессии гена HIF-1 $\alpha$  в миокарде при атеросклерозе и гиперхолестеринемии [25, 26], было изучено влияние гиперлипидемии на экспрессию гена HIF-1 $\alpha$  при экспериментальном инфаркте миокарда у крыс [27]. Детекцию экспрессии белка HIF-1 $\alpha$  проводили при помощи вестерн-блоттинга, при котором было установлено, что ишемическое и реперфузионное повреждение миокарда приводит к увеличению экспрессии белка HIF-1 $\alpha$  при сравнении с ложнооперированными животными, а применение ИПостК способствует увеличению HIF-1 $\alpha$  при сравнении с животными без применения ИПостК. В группах животных с гиперлипидемией экспрессия белка HIF-1 $\alpha$  была существенно выше, чем в соответствующих экспериментальных группах без гиперлипидемии. Однако при проведении анализа экспрессии мРНК гена HIF-1 $\alpha$  методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), различий между ложнооперированной группой, группой с ишемией-реперфузией, а также с применением ИПостК, у интактных животных и у животных с гиперлипидемией обнаружено не было [27].

**Печень.** Изучению действия посткондиционирующих стимулов на HIF-1 $\alpha$  в ткани печени посвящен ряд экспериментальных исследований, но полученные результаты весьма противоречивы. На модели ишемии-реперфузии печени крысы изучали влияние ИПостК на экспрессию генов HIF-1 $\alpha$ , сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и трансформирующего фактора роста  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) [28]. Приме-

нение трех ишемических стимулов по 30 секунд реперфузии/реокклюзии приводило к некоторому снижению экспрессии мРНК гена HIF-1 $\alpha$ , однако достоверных различий с группой без применения ИПостК обнаружено не было. Также не было обнаружено достоверных различий в экспрессии генов VEGF и TGF- $\beta$ 1 между группами с применением и без применения ИПостК. Длительность ишемического повреждения печени составляла 30 минут, и анализ экспрессии генов проводился через 30 минут реперфузионного периода. Авторы исследования предположили, что в реализацию эффекта ИПостК не вовлекается HIF-1 $\alpha$ , и что, в то же время, уровень ответа HIF-1 $\alpha$  может быть маркером степени повреждения печени при ишемии-реперфузии различной длительности [28]. В аналогичном исследовании, после 30-минутной ишемии печени у мышей применяли три различных варианта протокола ИПостК: 3 эпизода по 10, 30 либо 60 секунд реперфузии/ишемии с последующим реперфузионным периодом длительностью 1 час [29]. Результаты показали, что протективным эффектом обладают протоколы, включавшие 30- и 60-секундные эпизоды реперфузии/ишемии, с максимально выраженным положительным эффектом при 30-секундных ишемических стимулах. Методом ПЦР было установлено, что при протоколе ИПостК, включавшем 3 эпизода 30-секундной ишемии, достоверно увеличивается экспрессия генов HIF-1 $\alpha$ , VEGF и пролингидроксилазы, а также происходит увеличение общей антиоксидантной активности, повышение активности супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, каталазы, разных изоформ синтазы оксида азота и, в частности, iNOS, а также понижение концентрации малонового диальдегида, регистрируемого в сыворотке крови после 1 часа реперфузии [29]. В другом исследовании изучали влияние 10-секундных ишемических стимулов, выполненных после моделирования 60-минутного ишемического повреждения печени. Анализ функциональных и морфологических повреждений оценивали спустя 2, 4 и 12 часов реперфузии [30]. Было показано, что ИПостК обладает протективным эффектом, который ассоциируется с повышением NO, эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), супероксиддисмутазы, с увеличением экспрессии белков p-Akt и HIF-1 $\alpha$  в ткани печени, а также с понижением активных форм кислорода (АФК) и уменьшением экспрессии фактора некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ) и молекул клеточной адгезии (ICAM-1). Авторы следующим образом сформулировали выводы произведенного исследования: ИПостК в период реперфузии приводит к повышению продукции NO и экспрессии белка HIF-1 $\alpha$  с последующей активацией p-Akt и ингибированием образования АФК [30]. При фармакологическом ПостК гинзенозидом РБ 1 (20 мг/кг внутривенно), было обнаружено уменьшение

морфологического и функционального повреждения печени мышцей, вызванного 60-минутной ишемией с последующим 2-х часовым реперфузионным периодом. Также в ткани печени было обнаружено увеличение концентрации белка HIF-1 $\alpha$ , увеличение продукции NO и повышение фосфорилирования Akt при сравнении с тканью печени без фармакологического ПостК. В исследовании было выдвинуто предположение, что повышенная экспрессия белка HIF-1 $\alpha$  связана с концентрацией NO [31]. Известно, что при повышении концентрации NO в аэробных условиях происходит блокирование активности пролилгидроксилазы, ведущее к стабилизации HIF-1 $\alpha$  и его аккумуляции, сопровождающейся повышением его функциональной активности [32–34]. В свою очередь, хорошо известно, что HIF-1 $\alpha$  увеличивает активность индуцибельной NO синтазы [35]. Авторами исследования было выдвинуто предположение, что повышенная продукция NO, индуцируемая введением гинзенозида РБ1 к концу 2-х часового реперфузионного периода, может способствовать увеличению стабильности HIF-1 $\alpha$ , что, в свою очередь, также приводит к увеличению уровня iNOS и NO [31]. Кроме того, известно, что NO может регулировать уровень синтеза HIF-1 $\alpha$  путем активации сигнального пути “фосфатидилинозитол-3 киназа (PI3K) — митоген-активируемая протеинкиназа” [36]. Также известно, что NO индуцирует фосфорилирование Akt, экспрессию HIF-1 $\alpha$ , а также транскрипционную активность HIF-1 $\alpha$  [37]. Авторы предположили, что ПостК гинзенозидом РБ1 индуцирует повышение NO, что может увеличивать экспрессию p-Akt, а далее происходит повышение уровня синтеза HIF-1 $\alpha$ . Таким образом, реализация протективного эффекта фармакологического ПостК печени гинзенозидом РБ1 реализуется через PI3K/Akt путь [31].

**Желудок.** В исследовании на желудке крыс было установлено, что три эпизода по 30 секунд реперфузии/реокклюзии, выполненные после 30-минутной ишемии, приводят к уменьшению повреждения слизистой оболочки желудка. В группе без применения посткондиционирующих стимулов отмечалось повышение малонового диальдегида (MDA), ксантиноксидазы (ХОД), миелопероксидазы (МРО), экспрессии белка HIF-1 $\alpha$ , и понижение образования АФК. При этом в группе с применением ИПостК наблюдалось понижение MDA, ХОД, МРО, экспрессии белка HIF-1 $\alpha$  и повышение АФК. Авторы предположили, что ИПостК уменьшает постишемический оксидативный стресс и экспрессию белка HIF-1 $\alpha$  в ткани

желудка. Предположительно, АФК могут модулировать экспрессию белка HIF-1 $\alpha$  в ткани желудка в зависимости от ишемического состояния через активацию путей PI3K/Akt и p42/p44MAPK [38]. Принимая во внимание результаты других исследований и полученные результаты, был сделан вывод о том, что эффекты АФК на HIF-1 $\alpha$  могут зависеть от трех моментов: степени гипоксии, внутриклеточной локализации продукции АФК и молекулярного микроокружения клеток [38].

**Скелетная мышца.** Ишемическое повреждение скелетной мышцы у кроликов в течение 5 часов с последующим реперфузионным периодом длительностью 12 часов приводило к морфологическим изменениям в скелетной мышце, характеризующимся рабдомиолизом и некрозом, а также к увеличению мРНК гена HIF-1 $\alpha$ , определенного при помощи ПЦР. Применение трех посткондиционирующих стимулов длительностью 60 сек реперфузии/реокклюзии приводило к уменьшению повреждения скелетной мышцы, а также к уменьшению экспрессии в ней мРНК гена HIF-1 $\alpha$  [39].

### Заключение

Таким образом, проанализировав ряд экспериментальных исследований, можно сделать вывод о том, что изменение экспрессии белка и мРНК гена HIF-1 $\alpha$  под действием различных посткондиционирующих стимулов носит разнонаправленный характер. Это явление может объясняться различной степенью ишемического и реперфузионного повреждения, видоизменением и особенностями экспериментальной модели, а также способом ПостК, использованного в исследовании. Тем не менее, в подавляющем большинстве проведенных исследований было отмечено увеличение экспрессии белка HIF-1 $\alpha$ , которое может частично объяснять цитопротективный эффект ПостК, реализующийся в позднем реперфузионном периоде. Дальнейшее исследование и понимание механизмов вовлеченности HIF-1 $\alpha$  в ИПостК поможет в разработке новых лекарственных препаратов, направленных на борьбу с реперфузионным повреждением, а также широкому внедрению различных видов ПостК в клиническую практику в рамках трансляционной медицины.

**Благодарности.** Работа выполнена при поддержке гранта Президента РФ по государственной поддержке ведущих научных школ (НШ-2359.2012.7) и гранта РФФИ № НК 13-04-00793/13.

### Литература

1. Shlyakhto EV, Galagudza MM, Syrenskij AV, et al. Ischemic postconditioning infarction: a new way to protect the heart from reperfusion injury. *Terapevticheskij arhiv*. 2005; 77(5): 77–80. Russian (Шляхто Е. В., Галагудза М. М., Сыренский А. В. и др. Ишемическое посткондиционирование миокарда: новый способ защиты сердца от реперфузионного повреждения. *Терапевтический архив*. 2005; 77(5): 77–80).
2. Maslov LN, Mrochek AG, Hanush L, et al. The phenomenon of ischemic postconditioning of the heart. *Rossijskij fiziologicheskij zhurnal im. I. M. Sechenova*. 2012; 98(8): 943–61. Russian (Маслов Л. Н., Мрочек А. Г., Хануш Л., и соавт. Феномен ишемического посткондиционирования сердца. *Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова*. 2012; 98(8): 943–61).

3. de Rougemont O, Lehmann K, Clavien PA. Preconditioning, organ preservation, and postconditioning to prevent ischemia-reperfusion injury to the liver. *Liver Transpl.* 2009; 15(10): 1172-82. doi: 10.1002/lt.21876.
4. Zhao ZQ, Corvera JS, Halkos ME, et al. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003; 285: 579-88.
5. Huang H, Zhang L, Wang Y, et al. Effect of ischemic post-conditioning on spinal cord ischemic-reperfusion injury in rabbits. *Can J Anaesth.* 2007; 54: 42-8.
6. Santos CHM, Gomes OM, Pontes JCDV, et al. The ischemic preconditioning and postconditioning effect on the intestinal mucosa of rats undergoing mesenteric ischemia/reperfusion process. *Acta Cir Bras.* 2008; 23: 22-8.
7. Zhang WL, Zhao YL, Liu XM, et al. Protective role of mitochondrial K-ATP channel and mitochondrial membrane transport pore in rat kidney ischemic postconditioning. *Chin Med J (Engl).* 2011; 124(14): 2191-5.
8. Shcherbak N, Popovetsky M, Galagudza M, et al. The infarct-limiting effect of cerebral ischemic postconditioning in rats depends on the middle cerebral artery branching pattern. *Int J Exp Pathol.* 2013; 94(1): 34-8.
9. Wang GL, Jiang BH, Rue EA, et al. Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loop-helix-PAS heterodimer regulated by cellular O<sub>2</sub> tension. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1995; 92(5): 510-4.
10. Loor G, Schumacker PT. Role of hypoxia-inducible factor in cell survival during myocardial ischemia-reperfusion. *Cell Death Differ.* 2008; 15(4): 686-90.
11. Correia SC, Carvalho C, Cardoso S, et al. Mitochondrial preconditioning: a potential neuroprotective strategy. *Front Aging Neurosci.* 2010; 26(2): 138.
12. Hollmann M, Hartley M, Heinemann S. Ca<sup>2+</sup> permeability of KA-AMPA-gated glutamate receptor channels depends on subunit composition. *Science.* 1991; 252(5007): 851-3.
13. Iyer NV, Kotch LE, Agani F, et al. Cellular and developmental control of O<sub>2</sub> of hypoxia-inducible factor 1. *Genes & Dev.* 1998; 12: 149-62.
14. Masson N, Ratcliffe PJ. HIF prolyl and asparaginyl hydroxylases in the biological response to intracellular O<sub>2</sub> levels. *J Cell Sci.* 2003; 116(Pt 15): 3041-9.
15. Plamondon H, Blondeau N, Heurteaux C, et al. Mutually protective actions of kainic acid epileptic preconditioning and sublethal global ischemia on hippocampal neuronal death: involvement of adenosine A1 receptors and KATP channels. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1999; 19: 1296-308.
16. Pugh CW, Ratcliffe PJ. Regulation of angiogenesis by hypoxia: role of the HIF system. *Nat Med.* 2003; 9(6): 677-84.
17. Tanaka H, Grooms SY, Bennett MV, et al. The AMPAR subunit GluR2: still front and center-stage. *Brain Res.* 2000; 886(1-2): 190-207.
18. Fang LQ, Xu H, Sun Y, et al. Induction of inducible nitric oxide synthase by isoflurane post-conditioning via hypoxia inducible factor-1 $\alpha$  during tolerance against ischemic neuronal injury. *Brain Res.* 2012; 1451: 1-9. doi: 10.1016/j.brainres.2012.02.055.
19. Ye Z, Guo Q, Xia P, et al. Sevoflurane postconditioning involves an up-regulation of HIF-1 $\alpha$  and HO-1 expression via PI3K/Akt pathway in a rat model of focal cerebral ischemia. *Brain Res.* 2012; 1463: 63-74. doi: 10.1016/j.brainres.2012.04.050.
20. Panahian N, Yoshiura M, Maines MD. Overexpression of heme oxygenase-1 is neuroprotective in a model of permanent middle cerebral artery occlusion in transgenic mice. *J Neurochem.* 1999; 72: 1187-203.
21. Stocker R, Yamamoto Y, McDonagh AF, et al. Bilirubin is an antioxidant of possible physiological importance. *Science.* 1987; 235: 1043-6.
22. Volti GL, Sacerdoti D, Sangras B, et al. Carbonmonoxide signaling in promoting angiogenesis in human microvessel endothelial cells. *Antioxid. Redox Signal.* 2005; 7: 704-10.
23. Yang Y, Chen J, Li L, et al. Effect of different mild hypoxia manipulations on kainic acid-induced seizures in the hippocampus of rats. *Neurochem Res.* 2013; 38(1): 123-32. doi: 10.1007/s11064-012-0899-6.
24. Leconte C, Tixier E, Freret T, et al. Delayed hypoxic postconditioning protects against cerebral ischemia in the mouse. *Stroke.* 2009; 40(10): 3349-55.
25. Lee M, Ryu JK, Piao S, et al. Efficient gene expression system using the RTP801 promoter in the corpus cavernosum of high-cholesterol diet-induced erectile dysfunction rats for gene therapy. *J Sex Med.* 2008; 5: 1355-64.
26. Zhu XY, Rodriguez-Porcel M, Bentley MD, et al. Antioxidant intervention attenuates myocardial neovascularization in hypercholesterolemia. *Circulation* 2004; 109: 2109-15.
27. Zhao H, Wang Y, Wu Y, et al. Hyperlipidemia does not prevent the cardioprotection by postconditioning against myocardial ischemia/reperfusion injury and the involvement of hypoxia inducible factor-1 $\alpha$  upregulation. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai).* 2009; 41(9): 745-53.
28. Knudsen AR, Kannerup AS, Grønbaek H, et al. Effects of ischemic pre- and postconditioning on HIF-1 $\alpha$ , VEGF and TGF- $\beta$  expression after warm ischemia and reperfusion in the rat liver. *Comp Hepatol.* 2011; 10(1): 3. doi: 10.1186/1476-5926-10-3.
29. Song X, Zhang N, Xu H, et al. Combined preconditioning and postconditioning provides synergistic protection against liver ischemic reperfusion injury. *Int J Biol Sci.* 2012; 8(5): 707-18. doi: 10.7150/ijbs.4231.
30. Guo JY, Yang T, Sun XG, et al. Ischemic postconditioning attenuates liver warm ischemia-reperfusion injury through Akt-eNOS-NO-HIF pathway. *J Biomed Sci.* 2011; 18: 79. doi: 10.1186/1423-0127-18-79.
31. Yingjia G, Tong Y, Jun L, et al. Rb1 postconditioning attenuates liver warm ischemia-reperfusion injury through ROS-NO-HIF pathway. *Life Sciences.* 2011; 88: 598-605.
32. Li F, Sonveaux P, Rabbani ZN, et al. Regulation of HIF-1 $\alpha$  stability through S-nitrosylation. *Mol Cell.* 2007; 26: 63-74.
33. Mateo J, Garcia-Lecea M, Cadenas S, et al. Regulation of hypoxia-inducible factor-1 and independent pathways. *Biochem J* 2003; 376: 537-44.
34. Metzzen E, Zhou J, Jelkmann W, et al. Nitric oxide impairs normoxic degradation of HIF-1 $\alpha$  by inhibition of prolyl hydroxylases. *Mol Biol Cell.* 2003; 14: 3470-81.
35. Lefer DJ. Induction of HIF-1 $\alpha$  and iNOS with siRNA: a novel mechanism for myocardial protection. *Circ Res.* 2006; 98: 10-1.
36. Kasuno K, Takabuchi S, Fukuda K, et al. Nitric oxide induces hypoxia-inducible factor 1 activation that is dependent on MAPK and phosphatidylinositol 3-kinase signaling. *J Biol Chem.* 2004; 279: 2550-8.
37. Sandau KB, Faus HG, Brune B. Induction of hypoxia-inducible-factor 1 by nitric oxide is mediated via the PI 3 K pathway. *Biochem Biophys Res Commun.* 2000; 278: 263-7.
38. Wang T, Leng YF, Zhang Y, et al. Oxidative stress and hypoxia-induced factor 1 $\alpha$  expression in gastric ischemia. *World J Gastroenterol.* 2011; 17(14): 1915-22.
39. Liang H, Yu F, Tong Z, et al. Effect of ischemia post-conditioning on skeletal muscle oxidative injury, mTOR, Bax, Bcl-2 proteins expression, and HIF-1 $\alpha$ / $\beta$ -actin mRNA, IL-6/ $\beta$ -actin mRNA and caveolin-3/ $\beta$ -actin mRNA expression in ischemia-reperfusion rabbits. *Mol Biol Rep.* 2013; 40(1): 507-14. doi: 10.1007/s11033-012-2087-9.

**СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПЕРИПАРТАЛЬНОЙ КАРДИОМИОПАТИИ — ОПРЕДЕЛЕНИЕ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ (ЧАСТЬ I)**

Ватутин Н. Т., Тарадин Г. Г., Корниенко С. М., Тараторина А. А., Кетинг Е. В.

В первой части обзора, посвященного перипартальной кардиомиопатии, обсуждаются вопросы определения заболевания, его распространенности по данным различных эпидемиологических исследований, проведенных в различных странах. Подробное внимание уделено факторам риска заболевания, в частности возрастному акушерскому анамнезу, беременностью двойней и более, токолитической терапии, курению, артериальной гипертензии и др. Обсуждаются сложные вопросы этиопатогенеза заболевания, включая миокардит, роль системы пролактин-катепсин-пролактин 16 kDa, нарушение питания, дефицит селена, генетическую предрасположенность на фоне патологического ответа на гемодинамический стресс во время беременности.

**Российский кардиологический журнал 2014, 11 (115): 76–82**  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-11-76-82>

**Ключевые слова:** перипартальная кардиомиопатия, определение, эпидемиология, факторы риска, патогенез, пролактин.

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецк, Украина.

Ватутин Н. Т. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренней медицины №1, Тарадин Г. Г.\* — к.м.н., доцент кафедры внутренней медицины №1, Корниенко С. М. — к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФИПО, Тараторина А. А. — студентка 6 курса, 2 медицинский факультет, Кетинг Е. В. — к.м.н., доцент кафедры внутренней медицины №1.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
 taradin@inbox.ru

ПКМП — перипартальная кардиомиопатия, СН — сердечная недостаточность, ЛЖ — левый желудочек, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ИЛ — интерлейкин, STAT-3 — сигнальный белок и активатор транскрипции-3.

Рукопись получена 29.06.2014  
 Рецензия получена 24.07.2014  
 Принята к публикации 31.07.2014

**CONTEMPORARY VIEWS ON PERIPARTUM CARDIOMYOPATHY — DEFINITION, EPIDEMIOLOGY, PATHOGENESIS (PART I)**

Vatutin N. T., Taradin G. G., Kornienko S. M., Taratorina A. A., Keting E. V.

The first part of the review of peripartum cardiomyopathy concerns on the disease itself, its prevalence by the data from various epidemiologic studies in different countries. More detailed the risk factors are discussed, especially age-related obstetrics anamnesis, double pregnancy or more, tocolytic therapy, smoking, arterial hypertension etc. Complicated questions of the etiopathogenesis are discussed, including myocarditis, the role of prolactine-catepsine-prolactine 16kDa system, nutrition disorders, selenium deficiency, genetic predisposition at the background of pathologic response on hemodynamic stress during pregnancy.

**Russ J Cardiol 2014, 11 (115): 76–82**  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-11-76-82>

**Key words:** peripartum cardiomyopathy, definition, epidemiology, risk factors, pathogenesis, prolactine.

Donetsk National Medical University n.a. M. Gorky, Donetsk, Ukraine.

Сердечно-сосудистые осложнения, развивающиеся примерно у 1-3% беременных, в 10-15% случаев становятся причиной материнской смертности [1, 2]. Даже в экономически развитых странах уровень такой летальности в последние годы имеет парадоксальную тенденцию к возрастанию [3, 4]. Так, в США материнская смертность, обусловленная сердечно-сосудистыми заболеваниями, в 1987-1990гг составила 3%, 1991-1997гг — 7%, а в 1998-2005гг — 13% [5]. По сообщению “The UK Confidential Enquiries into Maternal and Child Health” (2011г) (Конфиденциальные расследования Материнского и Детского Здоровья в Объединенном Королевстве), сердечно-сосудистая патология рассматривается как ведущая причина непрямой материнской смертности [1].

В Нидерландах за последние годы сердечно-сосудистые заболевания поднялись с четвертого на второе место среди причин летальности матерей, уступая лишь пре- и эклампсии [6]. Настораживает, что высокий риск развития патологии сердца и сосу-

дов сохраняется и после родов. Так, в Швеции сердечно-сосудистая патология в 11,9% случаев является причиной смертности женщин в послеродовом периоде, уступая лидерство лишь злокачественным новообразованиям (30,6%) [7].

Более половины летальных исходов, обусловленных кардиальными причинами, наступают вследствие ишемической болезни сердца, перипартальной кардиомиопатии (ПКМП) и расслаивающей аневризмы аорты [1]. Несмотря на относительно редкую частоту ПКМП (менее 0,1%), уровень летальности при этом заболевании достаточно высок и варьирует от 7 до 56% [8].

Настоящий обзор посвящен обсуждению вопросов, касающихся определения, эпидемиологии, факторов риска, этиологии и патогенеза ПКМП на основе анализа последних литературных данных.

**Определение**

Существует несколько определений ПКМП [9, 10]. Эксперты Национального Института Сердца, Легких

и Крови и Отдела Редких Заболеваний США (National Heart Lung and Blood Institute and the Office of Rare Diseases) предложили следующую формулировку ПКМП [10]:

- Развитие сердечной недостаточности в последний месяц беременности или в течение 5 месяцев после родов;
- Отсутствие идентифицируемой причины сердечной недостаточности (СН);
- Отсутствие выявленного заболевания сердца до последнего месяца беременности;
- Классические эхокардиографические признаки систолической дисфункции левого желудочка (снижение фракции укорочения или фракции изгнания).

Согласно определению экспертов Рабочей Группы по изучению ПКМП Ассоциации по Сердечной Недостаточности Европейского Общества Кардиологов 2010г, “перипартальная кардиомиопатия является идиопатической кардиомиопатией, представленной СН вследствие систолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ), развившейся к концу беременности или в течение нескольких месяцев после родов, если не определена иная причина СН” [9]. Диагноз ПКМП является диагнозом исключения. Полость ЛЖ может быть не дилатирована, но почти всегда фракция выброса ниже 45% [9].

Вполне приемлемо замечание В.И. Медведь и Ю.В. Давыдовой, предлагающих заменить мягкое определение “к концу беременности”, подразумевающее нормально протекающую беременность, более точным сроком “после 36” и даже “после 32 недель беременности” [11]. Авторы также полагают, что вместо указания “в течение месяцев” корректнее употреблять “до полугода после родов”. Нам представляется, что несколько упрощенная формулировка “к концу беременности или в течение нескольких месяцев после родов” (буквально: *in the months after delivery*) в определении экспертов Рабочей Группы более приемлема с позиции оценки и диагностики всех возможных случаев обсуждаемой патологии, что, видимо, найдет поддержку и со стороны специалистов стран СНГ. В самом деле, если патология регистрируется позже шестимесячного срока, а при осмотре и уточнении анамнеза нередко обнаруживается, что признаки СН отмечались задолго до постановки точного диагноза, правомочно ли исключить ПКМП только на основании того факта, что срок после родов формально превышает 5 или 6 месяцев?

Следует отметить, что СН, развившаяся до 36 недели беременности, формально не рассматривается как ПКМП, а считается “кардиомиопатией, ассоциированной с беременностью”, хотя, по мнению U. Elkayam et al. (2005), оба заболевания, вероятно, “представляют различные части спектра одного и того же состояния” [12]. Проведенное исследование 23 случаев кардиомиопатии, ассоциированной с беременностью, выявленной от 17 до 36 недели гестации, не обнаружило каких-либо

отличий от клинического статуса 100 женщин с классическими критериями ПКМП [12].

В настоящее время принято считать, что ПКМП не развивается как обострение имевшейся дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) из-за перегрузки объемом, обусловленной беременностью, поскольку такой гемодинамический стресс достигает своего пика до родов, а нагрузка объемом резко снижается сразу после них.

Заболевание впервые описано С. Richie в 1849 [13], а более детально, в качестве самостоятельной нозологической формы, в 1937 году [14, 15].

### Эпидемиология

К сожалению, имеется ограниченное число сведений о распространенности ПКМП в различных странах, особенно Европы и странах бывшего Советского Союза. Заболеваемость рассчитывается исходя из одного случая на количество родов или количества больших на 100 тыс. родов.

Данные распространенности варьирует в зависимости от географического положения. Так, в США частота развития ПКМП колеблется в пределах 1 случай на 1149 — 4350 рожденных детей. С учетом того, что ежегодная рождаемость в этой стране превышает 4 млн. детей, расчетная заболеваемость ПКМП составляет от 1000 до 3500 случаев в год. В Японии распространенность ПКМП составляет 1:6000 родов, а в Южной Индии — 1:1374 [16]. Заболевание наиболее распространено в странах Южной Африки и Гаити и особенно в Нигерии — 1:100 (1%) [16, 17]. Высокий уровень заболевания в развивающихся странах возможно объясняется этнической предрасположенностью, условиями окружающей среды и особенностями ведения женщин во время беременности, в родовом и послеродовом периоде.

При презентации данных о заболеваемости, выраженной в количестве случаев на 100 тыс. родов, информативным является график, оценивающий частоту ПКМП в различных континентах, представленный L. Blauwet и С. Oakley (рис. 1) [18]. Очевидна существенная вариация частоты случаев заболевания в США, в то время как заболеваемость в странах Азии и Африки находится примерно на одинаковом уровне — 73-140 случаев/100 тыс. родов.

Приходится признать, что уровень диагностики этого заболевания в странах постсоветского пространства чрезвычайно низкий. В Украине диагноз ПКМП ежегодно выставляется менее десяти пациенткам, хотя количество родов превышает 500 тыс. в год [11]. Если взять минимальный уровень заболевания, оцениваемый в США — 18 случаев, а максимальный в континентальном штате — 185 случаев на 100 тыс. родов, то реальное количество заболеваний только в Украине может колебаться в интервале от 100 до 900 случаев в год. Крайний низкий уровень выявления этой патологии

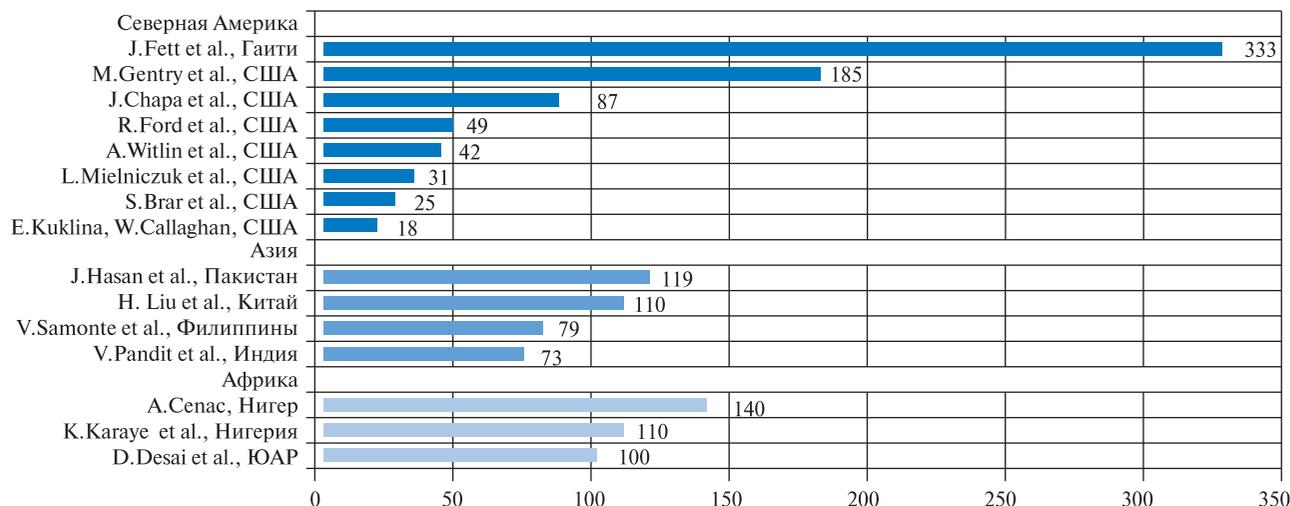


Рис. 1. Частота перипартальной кардиомиопатии (случаев на 100 тыс. родов).

Примечание: указан первый автор проведенного исследования, полные исходные данные публикации приведены в статье L. Blauwet и C. Oakley [18].

Таблица

**Факторы риска перипартальной кардиомиопатии**

Вероятные факторы риска:
• Двое и более родов в анамнезе;
• Беременность двойней;
• Возрастные беременные;
• Длительная токолитическая терапия;
Предполагаемые факторы риска:
• Курение;
• Артериальная гипертензия;
• Нарушение питания матери;
• Употребление кокаина;
• Африканская этничность;
• Низкий социально-экономический статус
Обсуждаемые факторы риска:
• Генетическая предрасположенность;
• Преэклампсия;
• Ожирение;
• Выраженная анемия;
• Кесарево сечение.

связан, на наш взгляд, с двумя существенными проблемами: незнанием врачами акушерами-гинекологами и кардиологами самого заболевания, а также отсутствием своевременного и полноценного кардиологического обследования больных во время беременности, в ранний послеродовой период и, что немаловажно, в течение года после родов.

**Факторы риска**

Развитие ПКМП не ограничивается каким-либо порогом детородного возраста, но в 58% случаев возраст пациенток на момент проявления заболевания превышает 30 лет, а примерно треть заболевших (27-37%) являются первородящими [12, 19]. Наиболее высокая частота ПКМП отмечена среди представителей африканского континента, афроамериканок США, мини-

мальная — у латиноамериканок [19]. Тем не менее, эта патология регистрируется практически во всех этнических группах.

По результатам проведенных крупных исследований, посвященных изучению этой патологии, определены следующие факторы риска: повторнородящие женщины в возрасте старше 30 лет, дву- или многоплодная беременность, и применение токолитической терапии ( $\beta_2$ -адреномиметиков) (табл. 1) [20, 21]. Среди возможных факторов риска рассматривают афроамериканскую этничность, артериальную гипертензию беременных в анамнезе, токсикоз, курение, употребление кокаина или алкоголя матерью, недостаточность питания [22, 23]. Обсуждается также влияние ожирения, преэклампсии, родоразрешения путем кесарева сечения и генетической предрасположенности [18]. В свою очередь, по результатам исследования E. Gunderson et al., наименьший риск ПКМП отмечен у матерей младше 24 лет, латиноамериканок, при одноплодной беременности, не осложненной артериальной гипертензией и/или анемией во время беременности [24].

**Этиология и патогенез**

Несмотря на обширные исследования, направленные на изучение причин ПКМП, в настоящее время принято рассматривать это заболевание как кардиальную патологию неизвестной этиологии [12, 19]. Ряд авторов предполагает воспалительную природу заболевания — миокардит, вызванный инфекционными (в основном, вирусными) возбудителями, либо обусловленный аутоиммунным механизмом. Другими возможными причинами развития ПКМП являются спазм коронарных артерий, поражение сосудов микроциркуляторного русла, нарушения антиоксидантной защитной системы [23].

**Миокардит**

Морфологические изменения, характерные для миокардита, находят у 10-75%, а в некоторых исследованиях - у 100% больных ПКМП [10, 23]. В биоптатах миокарда нередко обнаруживаются участки лимфоцитарной инфильтрации, интерстициального отека, очаги некроза и фиброза [8, 17]. Обсуждается роль провоспалительных цитокинов в их формировании, в частности, фактора некроза опухоли,  $\gamma$ -интерферона, интерлейкинов (ИЛ): ИЛ-1, ИЛ-6, а также Fas/Apo-1 (CD-95 — маркера апоптоза) [8, 17-19]. В исследовании K. Sliwa et al. уровень Fas/Apo-1 — лиганда, обнаруживаемого на белках клеточных мембран и играющего ключевую роль в апоптозе, был выше у больных ПКМП по сравнению со здоровыми лицами. Более того, уровни Fas/Apo-1 у пациенток, умерших в результате ПКМП, превышали значения среди выживших больных [25].

По мнению ряда ученых, истинная частота миокардита, наблюдаемого у больных с ПКМП, может быть гораздо выше в связи с возможным естественным его разрешением у части больных, наличием фокального воспаления, что, естественно, обуславливает ложноотрицательные результаты эндомикардиальной биопсии. Кроме того, часто отмечаемые жалобы в конце беременности на одышку и появление отеков на ногах, не всегда расцениваются беременными и врачами как проявления миокардиальной патологии. Почему так широко варьирует частота морфологических признаков в пользу миокардита до конца неизвестно, что подтверждает теорию мультифакторного генеза заболевания. Возможно, что такой разброс морфологических данных отчасти обусловлен вероятностью различных сроков выполнения эндомикардиальной биопсии, частым отсутствием контроля с помощью магнитно-резонансной томографии и получением биоптатов неповрежденных участков миокарда [20].

**Аутоиммунный фактор**

Возможно, что в качестве пускового фактора играет роль молекулярный микроиммеризм, вследствие попадания эмбриональных клеток гемопоэтического происхождения в кровотоки матери. Эмбриональные клетки, попадая в кровоток во время беременности, обычно уничтожаются иммунной системой матери. Однако, некоторые из клеток, имеющие слабый отцовский гаплотип, не распознаются иммунной системой матери и “оседают” в кардиальной ткани [26]. С нормализацией иммунного ответа после родов образуются высокие титры антител против тяжелых цепей кардиального миозина матери, что способствует развитию ПКМП в послеродовом периоде. У большинства женщин с ПКМП обнаружены высокие титры аутоантител, направленных против некоторых белков кардиальных тканей [9]. Исследовательская группа S. Lamparter et al. идентифицировала циркулирующие аутоантитела к разнообразным типам кардиальной ткани во всех 10 случаях обследованных больных ПКМП [27].

R. S. Warrach et al. обнаружили более высокие титры антител (класса IgG и подклассов IgG<sub>1,2,3</sub>) против тяжелых цепей кардиального миозина у этих больных в сравнении с результатами обследования пациентов с ДКМП. Более того, уровни титров коррелировали с выраженностью клинических проявлений ПКМП и функциональными классами СН по NYHA [28].

**Роль вирусов**

Частота выявления вирусов в биоптатах миокарда беременных, страдающих ПКМП, колеблется в широких пределах: от 10% до 70% и существенно не отличается от группы контроля [29]. Вместе с тем, экспериментальные модели на мышах свидетельствуют, что вирусная инфекция может увеличивать тяжесть миокардиального повреждения у родивших мышечей в сравнении с нерожавшими. Результаты одних клинических исследований указывают на связь энтеровирусов с ПКМП, других — не подтверждают этого [30].

В. Bultmann et al. (2005) обнаружили в эндомикардиальных биоптатах у 8 из 26 женщин ПКМП (31%) частицы парвовируса-B19, вируса Эпштейн-Барра или ДНК-материал цитомегаловируса [29]. Первичная вирусная инфекция, переносимая обычно в детском и юношеском возрасте, вероятно, может приводить к длительной персистенции вируса и его реактивации в период беременности (из-за ослабления иммунитета), что приводит к тяжелому поражению миокарда.

**Пролактин, пролактин 16 кДа, катепсин**

Полученные экспериментальные данные показали роль пролактина массой 16 кДа в патогенезе ПКМП [31]. Известно, что пролактин существует, как минимум, в двух биологически активных формах с противоположными эффектами. Физиологический полноразмерный пролактин массой 23 кДа ускоряет ангиогенез и оказывает протективное влияние на эндотелиальные клетки [32]. Окислительный стресс, являясь триггером, активирует катепсин D в кардиомиоцитах, который, в свою очередь, расщепляет физиологический пролактин на ангиостатические и проапоптотные субфрагменты [33]. В свою очередь, окислительный стресс может быть результатом пониженной концентрации сигнального белка и активатора транскрипции-3 (STAT-3) и супероксиддисмутазы в митохондриях, являющихся акцепторами радикалов кислорода. В дальнейшем свободные радикалы кислорода наряду с матриксными металлопротеиназами либо ускоряют конверсию прокатепсина D в активную форму катепсина D, либо напрямую участвуют в расщеплении полноразмерного пролактина 23 кДа [18, 33].

Полагают, что производная форма пролактина 16 кДа, наоборот, обладает кардиотоксическим, провоспалительными, антиангиогенным и проапоптотным эффектами, которые могут ухудшать метаболические процессы и сократимость кардиомиоцитов [33]. У больных острой ПКМП отмечено повышение сыровоточных уровней окисленных липопротеидов низкой плот-

ности, означающее усиленный системный окислительный стресс, а также увеличение концентрации активированного катепсина D, общего пролактина и расщепленного, ангиостатического фрагмента пролактина 16 кДа [33, 34].

На мышинных моделях удалось установить, что фрагмент пролактина 16 кДа обладает разрушительным воздействием на сердечно-сосудистую систему, что может играть определенную роль в патогенезе ПКМП. Пролактин 16 кДа ингибирует пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток, вызывает их апоптоз и разрывает ранее сформированные капиллярные структуры, усиливает вазоконстрикцию и ухудшает функцию кардиомиоцитов.

Эта теория в дальнейшем получила подтверждение на основании результатов небольших клинических исследований у женщин с ПКМП в послеродовом периоде с клиническим улучшением заболевания при лечении препаратами, вызывающими снижение секреции пролактина гипофизом или выступающих в качестве антагонистов рецепторов дофамина D2 — таких, как бромокриптин и каберголин [32, 34–36].

В исследовании J. Halkein et al. было установлено, что эффектором 16 кДа пролактина является эндотелиальная микроРНК-146а, активация которой запускает каскад реакций, ведущих к нарушению обмена веществ и функции кардиомиоцитов. Открытие эффектора может также изменить терапевтическую тактику, которая позволит оставить синтез пролактина на уровне, достаточном для продолжения лактации. Кроме того, микроРНК-146а может служить весьма специфическим биомаркером в диагностике и стратификации риска СН вследствие ПКМП [37].

На основании оригинального исследования, выполненного K. Walenta et al., установлено, что уровни клеточных микрочастиц, а именно эндотелиального и тромбоцитарного генеза, у больных ПКМП существенно повышены по сравнению с женщинами в послеродовом периоде, здоровыми беременными, больными ишемической болезнью сердца [38]. Учитывая негативное влияние 16 кДа пролактина на сердечно-сосудистую систему и результаты полученных данных, свидетельствующих об активации/апоптозе клеток эндотелия и тромбоцитов при их воздействии, авторы полагают, что основной патогенетический механизм ПКМП характеризуется повреждением эндотелия, воспалением миокарда и окислительным стрессом, что приводит к развитию дисфункции миокарда [38, 39].

#### **Генетическая предрасположенность**

Имеется ряд сообщений о развитии ПКМП у женщин, чьи матери или сестры страдали этой патологией. Так, только за последние годы описано несколько случаев ПКМП у женщин, являющихся ближайшими родственницами [40, 41]. Существует неопределенность в отношении трактовки подобных случаев: рассматривать ли их просто как формально подходящие под соот-

ветствующие критерии (в частности, отсутствие предшествующей кардиальной патологии), либо, наоборот, как наследственную ДКМП, развитие которой инициируется гемодинамическим стрессом при беременности [9].

В этой связи представляются интересными результаты исследования, проведенного в Нидерландах K. van Spaendonck et al. [42]. При детальном анализе анамнестических и клинических данных 90 семей больных ДКМП, авторы обнаружили в 5 семьях (6%) случаи ПКМП, что существенно выше частоты этой патологии в общей популяции. В свою очередь, недиагностированная ДКМП была выявлена в 3 семьях больных ПКМП, у которых не было отмечено клинического улучшения. Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что часть случаев ПКМП является начальным проявлением наследственной ДКМП.

В одной семье при проведении тщательного анализа ДНК исследователи обнаружили идентичную мутацию кардиального тропонина-С у 30-летней женщины, страдающей ПКМП и у ее 63-летней тети с ДКМП. Примечательно, что в обследованной семье отмечены: внезапная сердечная смерть у 26-летней девушки, ДКМП — у 4 родственников, ПКМП — у одной роженицы. Авторы предполагают, что у женщин с семейной предрасположенностью к ДКМП окислительный стресс, ассоциированный с дородовым и послеродовым периодами, является пусковым фактором развития заболевания. И, тем не менее, подчеркивается, что указанный механизм может быть ответственным лишь за часть случаев ПКМП [42].

Аналогичные результаты были получены A. Morales et al., выявивших при обследовании 4110 женщин 45 случаев ПКМП, либо кардиомиопатии, ассоциированной с беременностью, но являвшихся дебютом ДКМП [43]. Несмотря на обнаруженные в некоторых случаях общие генетические мутации у больных ПКМП и ДКМП, K. Sliwa et al. не рекомендуют проведение массового генетического тестирования в качестве обязательной процедуры, оставляя это исследование для научных проектов [9].

#### **Патологический ответ на гемодинамический стресс во время беременности**

Было высказано предположение, что ПКМП может быть обусловлена, по крайней мере отчасти, выраженным снижением систолической функции ЛЖ вследствие гемодинамических изменений при беременности [18]. Во время беременности объем циркулирующей плазмы увеличивается до 50% от исходных параметров, а эритроцитарная масса — лишь на 20%, что приводит к анемии “разведения”. Артериальное давление при этом снижается за счет вазодилатации, что, естественно, сопровождается увеличением частоты сердечных сокращений. Сердечный выброс увеличивается до 50%, достигая пиковых значений к 32–36 недели гестации [44]. Физиологические изменения максимально выражены в течение второго и третьего триме-

стра беременности и могут сохраняться до 12 недель в послеродовом периоде. Эхокардиографические исследования выявили увеличение конечно-диастолического объема левого желудочка до 10%, его ремоделирование приводит к транзиторной гипертрофии стенок и обратной систолической дисфункции как раз во время второго и третьего триместра и раннем послеродовом периоде [18, 45]. G. Pearson et al. предполагают, что ПКМП может быть частично обусловлена ухудшением систолической функции, хотя, возможно, гемодинамические изменения вызывают усиление миокардиального стресса, предрасполагающего к развитию или усугублению заболевания [10].

#### Другие факторы

Кроме указанных возможных причин развития этой патологии рассматривают также влияние дефицита микроэлементов (селена), воздействие факторов окружающей среды, этнических привычек, особенностей ухода за роженицами. Дефицит селена повышает предрасположенность сердечно-сосудистой системы к вирусной инфекции, артериальной гипертензии и приводит к гипокальциемии [8, 46]. Однако, J. Fett et al. пришли к выводу, что ни низкие концентрации сывороточного селена, ни дефицит других микроэлементов, витаминов А, В<sub>12</sub>, С, Е, β-каротина не играли существенную роль в развитии ПКМП, в частности, у женщин Гаити [47].

Среди возможных многочисленных нарушений питания в качестве причины заболевания лишь избыточное употребление поваренной соли получило подтверждение в качестве предрасполагающего фактора. Так, в странах африканского континента, где отмечается высокая частота ПКМП, в послеродовом периоде (в первые 40 дней) часто используют разнообразные

“лечебные” приемы например, употребление озерной каменной соли — “kanwa” — богатой натрием и калием для усиления образования грудного молока. Еще один прием, применяемый африканскими женщинами в этих же целях — нагревание тела с положением на глиняные ложи с подогревом снизу огнем, также может являться дополнительным провоцирующим фактором развития этой тяжелой сердечной патологии [16, 19].

Более двадцати лет назад была обнаружена взаимосвязь между использованием токолитической терапии и развитием отека легких у беременных и высказано мнение о её возможном влиянии на развитие ПКМП. Так как среди токолитиков частота побочных эффектов наиболее высока у β-симпатомиметиков [48, 49], их применения необходимо, вероятно, избегать, в частности у беременных с факторами риска развития такой кардиомиопатии.

В целом, на сегодняшний день патогенез ПКМП представляется как сложное сочетание воспалительных изменений в миокарде с участием кардиотоксического субфрагмента — пролактина 16 kDa, вызывающего поражение и дисфункцию эндотелия при гемодинамическом стрессе на фоне возможных генетических изменений, что приводит к повреждению кардиомиоцитов и снижению сократительной способности миокарда [22]. При анализе факторов риска развития этой кардиомиопатии, следует отметить, что все они так или иначе связаны с возрастом матери и количеством беременностей, а также оказывают негативное влияние на эндотелий и циркуляторное русло в целом. Вполне вероятно, что более старший возраст или длительный акушерский анамнез обуславливает снижение компенсаторных механизмов сердечно-сосудистой системы женщины, предрасполагая к развитию ПКМП.

### Литература

- Lewis GE. Saving mothers' lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006–2008. The Eighth Report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. *BJOG*. 2011; 118: 1–203.
- Huisman CM, Zwart JJ, Roos-Hesselink JW, et al. Incidence and predictors of maternal cardiovascular mortality in the Netherlands: a prospective cohort study. *PLoS ONE*. 2013; 8: e56494. doi:10.1371/journal.pone.0056494.
- Roos-Hesselink JW, Duvekot JJ, Thorne SA. Pregnancy in high risk cardiac conditions. *Heart*. 2009; 95: 680–6. doi: 10.1136/hrt.2008.148932.
- Gelson E, Gatzoulis M, Steer P, et al. Heart disease — why is maternal mortality increasing? *BJOG*. 2009; 116: 609–611. doi: 10.1111/j.1471-0528.2008.02082.x.
- Berg CJ, Chang J, Callaghan WM, et al. Pregnancy-related mortality in the United States, 1998 to 2005. *Obstet. Gynecol.* 2010; 116: 1302–9.
- Schutte JM, Steegers EA, Schuitemaker NW, et al. Rise in maternal mortality in the Netherlands. *BJOG*. 2010; 117: 399–406. doi: 10.1111/j.1471-0528.2009.02382.x.
- Esscher A, Högberg U, Haglund B, et al. Maternal mortality in Sweden 1988–2007: more deaths than officially reported. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2013; 92: 40–6. doi: 10.1111/aogs.12037.
- Johnson-Coyle L, Jensen L, Sobey A. Peripartum cardiomyopathy: review and practice guidelines. *Amer. J. Crit. Care*. 2012; 21: 89–98. doi: 10.4037/ajcc2012163
- Sliwa K, Hilfiker-Kleiner D, Petrie MC, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of peripartum cardiomyopathy: a position statement from Heart Failure Association of European Society of Cardiology Working Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur. J. Heart Failure*. 2010; 12: 767–78.
- Pearson GD, Veille JC, Rahimtoola S, et al. Peripartum cardiomyopathy: National Heart, Lung, and Blood Institute and Office of Rare Diseases (National Institutes of Health) workshop recommendations and review. *JAMA* 2000; 283: 1183–8.
- Медведь В.И., Давыдова Ю.В. Перипартальная кардиомиопатия как бидисциплинарная проблема. Серцева недостатність. 2011; 1: 94–7.
- Elkayam U, Akhter M.W, Singh H, et al. Pregnancy-associated cardiomyopathy. Clinical characteristics and a comparison between early and late presentation. *Circulation*. 2005; 111: 2050–5.
- Richie C. Clinical contribution to the pathology, diagnosis and treatment of certain chronic diseases of the heart. *Edinb. Med. Surg. J.* 1849; 2: 333–42.
- Gouley BA, McMillan TM, Bellet S. Idiopathic myocardial degeneration associated with pregnancy and especially the puerperium. *Amer. J. Med. Scien.* 1937; 19: 185–99.
- Hull E, Hafkesbring E. “Toxic” postpartum heart disease. *New Orleans Med. Surg. J.* 1937; 89: 550.
- Mishra VN, Mishra N, Devanshi. Peripartum cardiomyopathy. *JAPI*. 2013; 61: 268–73.
- Okeke TC, Ezenyeaku CCT, Ikeako LC. Peripartum cardiomyopathy. *Ann. Med. Health Sci. Res.* 2013; 3(3): 313–9.
- Blauwet LA, Cooper LT. Diagnosis and management of peripartum cardiomyopathy. *Heart*. 2011; 97: 1970–1981. doi: 10.1136/heartjnl-2011-300349.
- Pyatt JR, Dubey G. Peripartum cardiomyopathy: current understanding, comprehensive management review and new developments. *Postgrad. Med. J.* 2010; 87: 34–9.
- Bhattacharyya A, Basra SS, Sen P, et al. Peripartum cardiomyopathy: a review. *Tex. Heart Inst. J.* 2012; 39(1): 8–16.
- Zhang F. The research into the clinical characteristics of peripartum cardiomyopathy. *Heart*. 2012; 98: 165–6. doi:10.1136/heartjnl-2012-302920j.17
- Lok SI, Kirkels JH, Klöpping C, et al. Peripartum cardiomyopathy: the need for a national database. *Neth. Heart J.* 2011; doi 10.1007/s12471-011-0083-7.
- Givertz MM. Peripartum cardiomyopathy. *Circulation*. 2013; 127: e622–e626. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001851.

24. Gunderson EP, Croen LA, Chiang V, et al. Epidemiology of peripartum cardiomyopathy. 2011; 118 (3): 583-591. doi: 10.1097/AOG.0b013e318229e6de.
25. Sliwa K, Förster O, Libhaber E, et al. Peripartum cardiomyopathy: inflammatory markers as predictors of outcome in 100 prospectively studied patients. Eur. Heart J. 2006; 27: 441-6.
26. Lapaire O, Hosli I, Zanetti-Daellenbach R, et al. Impact of fetal-maternal microchimerism on women's health - a review. J. Matern. Fetal Neonatal. Med. 2007; 20(1): 1-5.
27. Lamparter S, Pankuweit S, Maisch B. Clinical and immunological characteristics in peripartum cardiomyopathy. Int. J. Cardiol. 2007; 118: 14-20.
28. Warraich RS, Sliwa K, Damasceno A, et al. Impact of pregnancy-related heart failure on humoral immunity: clinical relevance of G3-subclass immunoglobulins in peripartum cardiomyopathy. Amer. Heart J. 2005; 150: 263-9.
29. Bultmann BD, Klingel K, Nabauer M, et al. High prevalence of viral genomes and inflammation in peripartum cardiomyopathy. Amer. J. Obstet. Gynecol. 2005; 193: 363-5.
30. Fett JD. Viral infection as a possible trigger for the development of peripartum cardiomyopathy. Int. J. Gynaecol. Obstet. 2007; 97: 149-50.
31. Hilfiker-Kleiner D, Sliwa K, Drexler H. Peripartum cardiomyopathy: into recent insight its pathophysiology. Trends Cardiovasc. Med. 2008; 18: 173-9.
32. Hilfiker-Kleiner D, Meyer GP, Schieffer E, et al. Recovery from postpartum cardiomyopathy in 2 patients by blocking prolactin release with bromocriptine. J. Amer. Coll. Cardiol. 2007; 50: 2354-5.
33. Hilfiker-Kleiner D, Kaminski K, Podewski E, et al. A cathepsin derived 16kDa form of prolactin mediates postpartum cardiomyopathy. Cell. 2007; 128: 589-600.
34. Yamac H, Bultmann I, Sliwa K, et al. Prolactin: a new therapeutic target in peripartum cardiomyopathy. Heart. 2010; 96: 1352-7.
35. Habedank D, Kuhenle Y, Elgeti T, et al. Recovery from peripartum cardiomyopathy after treatment with bromocriptine. Eur. J. Heart Failure. 2008; 10: 1149-51.
36. De Jong JS, Rietveld K, Van Lochem LT, et al. Rapid left ventricular recovery after cabergoline treatment in a patient with peripartum cardiomyopathy. Eur. J. Heart Failure. 2009; 11: 220-2.
37. Halkein J, Tabruyn SP, Ricke-Hoch M, et al. MicroRNA-146a is a therapeutic target and biomarker for peripartum cardiomyopathy. J. Clin. Invest. 2013; 123(5): 2143-54. doi:10.1172/JCI64365.
38. Walenta K, Schwarz V, Schrimmer SH, et al. Circulating microparticles as indicators of peripartum cardiomyopathy. Eur. Heart J. 2012; 33(12): 1469-79. doi: 10.1093/eurheartj/ehr485.
39. Wu Z-H, Ji C-L, Li H, et al. Membrane microparticles and diseases. Eur. Rev. Med. Pharm. Scien. 2013; 17: 2420-7.
40. Fett JD, Sundstrom JB, Etta King M, et al. Mother-daughter peripartum cardiomyopathy. Inter. J. Cardiol. 2002; 86: 331-2.
41. Meyer GP, Labidi S, Podewski E, et al. Bromocriptine treatment associated with recovery from peripartum cardiomyopathy in siblings: two case reports. J. Med. Case Reports. 2010; 4: 80.
42. Van Spaendonck-Zwarts KY, van Tintelen JP, van Veldhuisen DJ, et al. Peripartum cardiomyopathy as a part of familial dilated cardiomyopathy. Circulation. 2010; 121: 2169-75.
43. Morales A, Painter T, Li R, et al. Rare variant mutations in pregnancy-associated or peripartum cardiomyopathy. Circulation. 2010; 121: 2176-82.
44. Karamermer Y, Roos-Hesselink JW. Pregnancy and adult congenital heart disease. Expert Rev. Cardiovasc. Ther. 2007; 5: 859-69.
45. Geva T, Mauer MB, Striker L, et al. Effects of physiologic load of pregnancy on left ventricular contractility and remodeling. Amer. Heart J 1997; 133: 53-9.
46. Cénac A, Simonoff M, Moretto P, et al. A low plasma selenium is a risk factor for peripartum cardiomyopathy: a comparative study in Sahelian Africa. Int. J Cardiol. 1992; 36(1): 57-9.
47. Fett J, Ansara A, Sundstrom J, et al. Peripartum cardiomyopathy: a selenium disconnection and an autoimmune connection. Int. J Cardiol. 2002; 86(2): 311-6.
48. Ntusi NB, Mayosi BM. Aetiology and risk factors of peripartum cardiomyopathy: a systematic review. Int J Cardiol. 2009; 131(2): 168-79.
49. Schleißner E. The prevention, diagnosis and treatment of premature labor. Dtsch. Arztebl. Int. 2013; 110(13): 227-36.



# 3-й МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ

Российские дни сердца | Центр Международной Торговли, (Москва, Краснопресненская наб., 12), подъезд №4

**15-17 Апреля,**  
Москва  
2015



РОССИЯ

При поддержке



Европейского кардиологического общества

### > Сопредседатели:

Michel Komajda (Франция), Евгений Шляхто (Россия)

### > Члены научного комитета:

Michael Bohm (Германия), John Samm (Великобритания), Альберт Галявич (Россия), Александра Конради (Россия), Юрий Карпов (Россия), Gabriel Steg (Франция)

### > Оргкомитет

121087, Москва, Багратионовский проезд, д. 12А, оф. 10  
info@scardio.ru, congress@scardio.ru, www.scardio.ru

### Глубокоуважаемые коллеги!

Мы рады объявить о проведении III Международного образовательного форума «Российские дни сердца», который состоится в Москве 15-17 апреля 2015 года. Форум, который проводится Российским кардиологическим обществом при поддержке Европейского кардиологического общества, посвящен интерактивному обсуждению клинических случаев в свете последних европейских рекомендаций. Лекции будут представлены ведущими российскими и зарубежными специалистами. В рамках форума будет проходить сессия постерных докладов.

Для удобства всех участников на пленарных заседаниях организован синхронный перевод.

I и II Форумы, которые состоялись в Москве в 2013 году и в Санкт-Петербурге в 2014 году, собрали около 2000 участников из 27 стран.

В ходе предстоящего мероприятия в 2015 году лекции и клинические разборы будут посвящены новым подходам к лечению сердечной недостаточности, хронической ишемической болезни сердца, тромбозомболии легочной артерии и фибрилляции предсердий.

Мы надеемся, что III Международный образовательный форум будет представлять интерес для широкого круга практикующих врачей.

С наилучшими пожеланиями,  
Сопредседатели научного комитета:

Профессор  
Michel Komajda  
(Франция)



Профессор  
Евгений Шляхто  
(Россия)



### Докладчики:

О. Аверков (Россия)  
J. Вах (Нидерланды)  
M. Воейт (Германия)  
J. Samm (Великобритания)  
M. Komajda (Франция)  
A. Конради (Россия)

P. Lerpínsce (Франция)  
Ю. Лопатин (Россия)  
Е. Михайлов (Россия)  
G. Steg (Франция)  
А. Сусевков (Россия)  
Е. Шляхто (Россия)

## ЭНДОТЕЛИНЫ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ПАТОЛОГИЯ

Алиева А. М.<sup>1,2</sup>, Чиркова Н. Н.<sup>2</sup>, Пинчук Т. В.<sup>3</sup>, Андреева О. Н.<sup>3</sup>, Пивоваров В. Ю.<sup>3</sup>

Многие исследования последних лет были посвящены изменениям в системе эндотелина, как одному из ключевых звеньев эндотелиальной дисфункции. Активация эндотелиновой системы, маркером которой является повышение уровня эндотелина и его предшественника, наблюдается при многих сердечно-сосудистых заболеваниях. Доказано достоверное повышение уровня эндотелина-1 и Big-эндотелина при атеросклерозе, стенокардии, остром инфаркте миокарда, гипертонической болезни и легочной гипертензии.

**Российский кардиологический журнал** 2014, 11 (115): 83–87  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-11-83-87>

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, левый желудочек, фракция выброса, эндотелин.

<sup>1</sup>ГБУЗ Научный центр сердечно-сосудистой хирургии имени А. Н. Бакулева РАМН, Москва; <sup>2</sup>ГБУЗ Центральная клиническая больница РАН, Москва; <sup>3</sup>ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия.

Алиева А. М.\* — к. м. н., врач-терапевт, отделения неинвазивной аритмологии 6-го терапевтического отделения, врач-терапевт, Чиркова Н. Н. — 6-е терапевтическое отделение, врач-терапевт, Пинчук Т. В. — ассистент кафедры факультетской терапии педиатрического факультета, Андреева О. Н. — к. м. н., доцент кафедры факультетской терапии педиатрического факультета, Пивоваров В. Ю. — к. м. н., доцент кафедры факультетской терапии педиатрического факультета.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
 amisha\_alieva@mail.ru

ЭТ-1 — эндотелин-1, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭТ-2 — эндотелин-2, ЭТ-3 — эндотелин-3, Big-ET — Big-эндотелин, ИМ — инфаркт миокарда, ЭхоКГ — эхокардиография, ЛЖ — левый желудочек, ФВ — фракция выброса, СИ — сердечный индекс, КДО — конечно-диастолический объем.

Рукопись получена 16.03.2014  
 Рецензия получена 29.05.2014  
 Принята к публикации 12.06.2014

## ENDOTHELINES AND CARDIOVASCULAR PATHOLOGY

Alieva A. M.<sup>1,2</sup>, Chirkova N. N.<sup>2</sup>, Pinchuk T. V.<sup>3</sup>, Andreeva O. N.<sup>3</sup>, Pivovarov V. Yu.<sup>3</sup>

Many studies of the last years were concerned the changes in endothelium system as one of the chains in endothelial dysfunction. Activation of endothelium system, which is marked by the increase of endothelium level and its predecessor, is common for many cardiovascular diseases. The significant increase of endothelium-1 and Big-endothelium is shown in atherosclerosis, angina, acute myocardial infarction, hypertensive disease and pulmonary hypertension.

**Russ J Cardiol** 2014, 11 (115): 83–87  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-11-83-87>

Самостоятельная роль сосудистого эндотелия в регуляции сосудистого тонуса впервые была освещена в опубликованной в начале 80-х годов статье Furchgott R. et al. [1]. Была доказана способность артерий к самостоятельному изменению мышечного тонуса в ответ на действие ацетилхолина без участия центральных механизмов. По мнению авторов, это происходит благодаря эндотелиальным клеткам, которые были охарактеризованы как “сердечно-сосудистый эндокринный орган, осуществляющий связь в критических ситуациях между кровью и тканями”.

В 1985г после публикации данных о коронарной констрикции, обусловленной секрецией эндотелием неизвестного на тот момент фактора, началось более детальное изучение эндотелина (ЭТ) [2]. В 1986г установили, что данный фактор является пептидом [3], а позже, в 1988г, Yanagisawa M. et al. из культуры эндотелиальных клеток аорты свиньи идентифицировали 21-аминокислотный пептид-эндотелин, позже названный эндотелин-1 (ЭТ-1) [4].

**Key words:** chronic heart failure, ischemic heart disease, myocardial infarction, left ventricle, ejection fraction, endothelium.

<sup>1</sup>SBHI Scientific Centre of Cardiovascular Surgery n.a. A. N. Bakulev of RAMS, Moscow; <sup>2</sup>SBHI Central Clinical Hospital of RAS, Moscow; <sup>3</sup>SBEI HPE Russian National Research Medical University n.a. N. I. Pirogov, Moscow, Russia.

Последующие исследования также доказали, что эндотелий — это не пассивный барьер между кровью и тканями, а активный орган, дисфункция которого является обязательным компонентом патогенеза практически всех сердечно-сосудистых заболеваний, включая атеросклероз, гипертонию, ишемическую болезнь сердца (ИБС), хроническую сердечную недостаточность (ХСН), а также участвующий в воспалительных реакциях и аутоиммунных процессах [5].

Регуляция сосудистого тонуса эндотелием осуществляется путем образования и высвобождения им вазодилаторных и вазоконстрикторных субстанций: ЭТ, эндотелин-зависимого расслабляющего фактора и простаглицина. Эндотелин-зависимый расслабляющий фактор и простаглицин, вырабатываемый эндотелием, вызывают расслабление гладкомышечных клеток, в то время как ЭТ обладает противоположным действием [6].

Как было отмечено выше, ЭТ-1 представляет собой крупный бициклический полипептид, состоящий из комбинации 21 аминокислоты. Помимо эндоте-

лина-1 выделены и изучены две его изоформы — эндотелин-2 (ЭТ-2) и эндотелин-3 (ЭТ-3) [7]. Все изоформы ЭТ отличаются друг от друга небольшими вариациями последовательности аминокислот. Так, ЭТ-2 имеет очень близкую гомологию с ЭТ-1, отличаясь по структуре лишь по 2 аминокислотным остаткам. Синтез всех трех ЭТ кодируется различными генами [7].

Эндотелины идентифицированы в различных органах и тканях. Так, ЭТ-1 в большинстве случаев образуется в эндотелиальных клетках, но, в отличие от других эндотелинов, также может синтезироваться в гладкомышечных клетках сосудов, астроцитах, нейронах, гепатоцитах, эндометрии, клетках Сертоли, мезангиоцитах, эндотелиоцитах молочных желез, тканевых базофилах [8].

Подобно другим пептидным гормонам, эндотелины образуются при протеолитической обработке специфического препроэндотелина. Этот полипептид, известный под названием Big-эндотелин (Big-ET), состоит из 38 аминокислотных остатков. Процесс превращения Big-ET в эндотелин осуществляется под действием мембран-связанной металлопротеиназы-эндотелинпревращающего фермента. Физиологическое значение расщепления Big-ET в эндотелин состоит в том, что вазоконстрикторная активность эндотелина в 140 раз выше по сравнению с активностью Big-ET. ЭТ имеет очень короткий период полураспада (около 40 секунд), в то время как период полураспада Big-ET намного больше [7].

Регуляция биосинтеза ЭТ осуществляется сложным комплексом взаимозависимых физико-химических и нейрогуморальных факторов. Основными индукторами продукции ЭТ-1 в организме являются гипоксия, ишемия, гемодинамическая перегрузка, изменение кислотно-щелочного равновесия, гипергликемия, гиперлипидемия, острый стресс [9]. Эти факторы активируют транскрипцию информационной РНК, синтез предшественников ЭТ, превращение их в ЭТ-1 и его секрецию за несколько минут. Активаторами синтеза эндотелина также являются вазоконстрикторы, факторы роста, цитокины, тромбин, молекулы адгезии. Эти факторы активируют внутриклеточные механизмы синтеза ЭТ-1 без взаимодействия с рецепторами плазмолеммы путем непосредственного влияния на протеинкиназу С и высвобождение кальция из саркоплазматического ретикула [10]. Ингибиторами синтеза ЭТ-1 являются оксид азота, простаглицлин, эстрогены, предсердный натрийуретический пептид [7].

Связывание ЭТ-1 со специфическими рецепторами запускает ряд реакций, ответ на которые формируется непосредственно или в сопряжении с высвобождением “вторичных” вазоактивных субстанций, цитокининов и факторов роста [3]. В гладкой мускулатуре сосудов обнаружены два вида рецептора ЭТ. Рецепторы ЭТ типа А локализованы преимуще-

ственно в гладкомышечных клетках сосудов. Данный вид рецепторов селективен к ЭТ-1, опосредует вазоконстрикцию и гипертрофию гладкомышечных клеток сосудов и кардиомиоцитов [3]. Тип В не имеет предпочтительности по отношению к изоформам ЭТ [5]. Существует 2 подтипа рецепторов ЭТ В-В1 и В2. Рецепторы типа В 1 обнаруживаются в эндотелиальных клетках сосудов, рецепторы В 2 типа присутствуют в гладкой мускулатуре. Активация эндотелиальных рецепторов В типа способствует высвобождению из эндотелия вазорелаксирующих веществ (оксида азота, адренормедулина, предсердного натрийуретического пептида и простаглицлина) [3]. За счет рецепторов В типа осуществляется подавление апоптоза, активация данного типа рецепторов также определяет возможность обратной регуляции процесса биосинтеза ЭТ-1 посредством подавления экспрессии эндотелин-превращающего фермента в клетках эндотелия [6]. Относительно недавно идентифицирован еще один вид рецепторов ЭТ-С, и существует предположение, что эффекты ЭТ-3 осуществляются именно через данный вид рецепторов [3] (рис. 1).

Современные методы исследований конкретизировали тканевую локализацию подтипов рецепторов ЭТ. Показано что рецепторы ЭТ типа А локализованы в гладкомышечных клетках венечных артерий, кардиомиоцитах, мозжечке, гладкомышечных клетках желудка и циркулярной пластинке мышечного слоя слепой кишки. Рецепторы ЭТ типа В присутствуют в гладкомышечных клетках сосудов, кардиомиоцитах, дистальной части венечных сосудов, клетках юкстагломерулярного аппарата, продольной пластинке мышечного слоя подвздошной кишки [11]. Оба типа рецепторов экспрессируются в кардиомиоцитах [3].

В экспериментальных работах показано, что ЭТ-1 вызывает системную, почечную и коронарную вазоконстрикцию, действуя за счет связывания со специфическими рецепторами гладкомышечных клеток сосудов, а также обладает митогенной активностью, что свидетельствует о значении его как пролиферативного фактора при заболеваниях, характеризующихся, кроме вазоспастических реакций, ремоделированием сердечно-сосудистой системы [6]. Кроме непосредственного эффекта сужения артерий, ЭТ-1 имеет положительное миогенное свойство, обладает антидиуретическим действием, усиливает периферическую и центральную симпатическую активацию, способствует действию вазоконстрикторных нейроэндокринных механизмов при ХСН вследствие стимуляции продукции ренина, ангиотензина 2, альдостерона и адреналина. ЭТ-1 обладает отрицательным инотропным действием на миокард из-за увеличения постнагрузки и сужения коронарных артерий с ишемией миокарда и кардиодепрессией; он снижает

также диастолическое заполнение желудочков сердца [5]. К тому же в пороговых и субпороговых концентрациях ЭТ-1 усиливает контрактильный ответ миокарда и сосудов на другие вазоконстрикторы, такие как норадреналин и серотонин [10].

Данные о концентрации ЭТ в плазме крови крайне противоречивы. Рядом авторов показано, что концентрация ЭТ-1 в крови крайне мала (не превышает 0,1-1,0 фмоль/мл) или он может совсем не определяться [12].

Наиболее высокий уровень ЭТ отмечен при мультифокальном атеросклерозе, неспецифическом аортоартериите, облитерирующем тромбангиите, т.е. при заболеваниях, протекающих с повреждением эндотелия [3]. Рядом исследователей было установлено, что старение организма является одним из факторов, приводящих к дисфункции эндотелия, при этом отмечено увеличение ЭТ с возрастом [13]. Установлено, что уровень ЭТ-1 и его предшественника повышается у больных с гипертонической болезнью 2-3 стадии [14]. Концентрация ЭТ-1 в плазме крови наиболее высока у больных с артериальной гипертензией, сочетающейся с атеросклеротическим поражением артерий, а также у больных, перенесших мозговой инсульт или транзиторные ишемические атаки [15].

При острой ишемии миокарда уровень ЭТ-1 в крови значительно повышается [16]. Показано, что при неосложненном течении инфаркта миокарда (ИМ) концентрация ЭТ-1 уже в первые сутки заболевания значительно повышается и сохраняется на этом уровне до конца острого периода [17]. В подострый период концентрация уровня ЭТ-1 несколько снижается, но по-прежнему значительно превышает уровень в контрольной группе. При осложненном ИМ уровень данного пептида в плазме крови постепенно повышается с первых суток острого периода без последующего снижения концентрации в подостром периоде [5].

По данным ряда исследований, у пациентов с острым ИМ содержание ЭТ-1 служит предиктором годичной смертности, более значимым, чем содержание норадреналина, натрийуретического пептида и показателей ЭхоКГ [18].

Отмечено наличие достоверной взаимосвязи между концентрацией ЭТ-1 в плазме крови и выраженностью симптомов при стенокардии напряжения [5]. При стабильной стенокардии уровень ЭТ-1 оказался значительно выше, чем в группе контроля. В исследовании Шелеста А. Н. и соавт., обследовавших 69 пациентов с ИБС, показано, что повышение содержания ЭТ-1 связано с клиническими проявлениями заболевания и возникновением ишемии миокарда [6].

Повышение уровня ЭТ-1 в плазме крови при ХСН было выявлено в многочисленных эксперименталь-

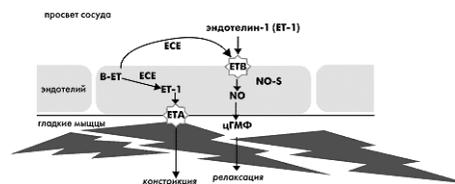


Рис. 1. Двойной эффект эндотелия.

**Сокращения:** ЕСЕ — эндотелин-превращающий фермент, ЕТВ и ЕТА — подтипы рецепторов, В-ЕТ — большой предшественник эндотелина, NO-S — синтаза оксида азота.

ных и клинических исследованиях [3, 5, 6, 11, 19-21]. ХСН, являющаяся исходом большинства сердечно-сосудистых заболеваний, представляет собой многокомпонентный синдром, включающий как гемодинамические, так и нейрогуморальные сдвиги. Структурная перестройка и дилатация отделов сердца, уменьшение растяжимости миоцитов и подвижности стенок левого желудочка (ЛЖ), задержка натрия, воды, системная вазоконстрикция и сосудистое ремоделирование, повышающее постнагрузку на ЛЖ, нейрогуморальная активация — это звенья одной цепи, представляющей известную “замкнутый круг” патогенеза ХСН [6].

В начале 90-х годов нашего столетия Sakai S. et al. [22], Margulies K. et al. [23] в ходе экспериментальных исследований доказали повышение уровня ЭТ плазмы на моделях сердечной недостаточности. В последующих работах была показана активация эндотелиновой системы у больных с тяжелой ХСН, маркером чего явилось повышение плазменного уровня ЭТ и его предшественника (Big-ЕТ) [24, 25]. При этом не было отмечено статистически достоверной связи между уровнем ЭТ-1 и Big-ЕТ с этиологией сердечной недостаточности [26]. Следует подчеркнуть, что достоверное повышение ЭТ и его предшественника у здоровых людей, пациентов с бессимптомной дисфункцией ЛЖ и начальными стадиями сердечной недостаточности выявлено не было [6]. Была показана положительная корреляция между ЭТ-1 и его предшественником с функциональным классом (ФК) ХСН. Так, по данным Магдалиц Т. И. и соавт., ХСН характеризуется прогрессирующим увеличением содержания ЭТ-1 в периферической крови, степень которого максимальна при IV ФК недостаточности кровообращения [17]. Аналогичные данные были получены и Wei S. et al., обследовавших 542 пациента с ХСН различных ФК [20]. В исследовании Карсанова Н. В. и соавт. показано, что при ХСН I ФК на фоне мерцательной аритмии содержание ЭТ-1 повышается на 47%, при 2 ФК — на 82%, при 3 ФК — на 165%, при 4 ФК — на 288% относительно нормальных значений [27].

Многими исследователями показано наличие корреляционных связей уровня ЭТ-1 и его предшественника с показателями ЭхоКГ: фракцией выброса (ФВ) левого желудочка, ударным объемом, сердечным индексом (СИ), конечно-диастолическими объемами (КДО) и другими параметрами [5, 6, 19, 21]. Так, по данным Slatineanu L. et al., обследовавших 71 пациента с ишемической кардиомиопатией, установлено наличие отрицательной корреляционной связи уровня ЭТ-1 с ФВ и укорочения ЛЖ, его конечно-диастолическими показателями [28]. Wei C. et al. обнаружили отрицательную корреляцию уровня ЭТ-1 с ФВ ЛЖ и СИ, а также положительную корреляцию пептида с индексированным КДО ЛЖ [20]. Сходные данные были получены Thompson L. O. et al. при определении уровня Big-ЭТ у больных с ХСН 3-4 ФК [29]. В то же время, по данным Ludka O. et al., обследовавших 99 пациентов с ХСН различных ФК, обнаружено наличие зависимости уровня Big-ЭТ только от показателя кардиоторакального индекса [30].

В настоящее время доказана значимая связь между уровнем ЭТ и гемодинамическими показателями малого круга кровообращения. Shao D. et al. [31] при обследовании больных с сердечной недостаточностью обнаружили статистически достоверную связь уровня ЭТ с давлением в легочной артерии и легочным сосудистым сопротивлением. Аналогичные данные в последующем были обнаружены и при определении уровня Big-ЭТ: по данным Montani D. et al. у больных с тяжелой ХСН существует прямая корреляционная связь уровня Big-ЭТ с давлением в правых отделах сердца и легочной артерии [25].

Как уже было отмечено, плазменный уровень ЭТ-1 и его предшественника является диагностически значимым предиктором смерти при ХСН. В ряде работ показано, что ЭТ-1 является более значимым предиктором неблагоприятного прогноза при недостаточности кровообращения ишемической и неишемической этиологии, чем уровень норадреналина, натрийуретических пептидов, показателей ЭхоКГ и ФК [25, 32, 33]. При определении однолетней выживаемости у больных с тяжелой ХСН (ФВ менее 20% по данным радионуклидной вентрикулографии) была доказана независимая прогностическая значимость концентрации Big-ЭТ [6]. При использовании многофакторного регрессионного анализа большинство гемодинамических и нейрогуморальных показателей, оказывающих влияние на прогноз (в том числе давление в правом предсердии и легочной артерии, фракция выброса ЛЖ, СИ, частота сердечных сокращений, артериальное давление, концентрация предсердного натрийуретического пептида, норадреналина, ренина, альдостерона, ежедневная потребность в диуретиках), не имели дополнительной прогностической значимости в определении выживаемости на поздних стадиях

ХСН, если в модель включались ФК ХСН и концентрация Big-ЭТ. При длительном проспективном наблюдении 452 пациентов с ХСН Berger R. et al. показали, что наиболее сильным показателем неблагоприятного прогноза при тяжелой ХСН является Big-ЭТ, в то время как на ранних стадиях ХСН более точными показателями оказались натрийуретические пептиды [33, 34]. Beneden R. et al., при обследовании 47 пациентов с сердечной недостаточностью 3-4 ФК (ФВ в среднем 20% по данным ЭхоКГ) пришли к выводу, что ЭТ-1 и Big-ЭТ являются более сильными независимыми предикторами 5-летней выживаемости, чем натрийуретическими пептиды и их предшественники [35].

Быстрое повышение содержания ЭТ-1 в коронарном русле приводит к изменению ритма сердца. Так, в экспериментальной работе Luster T. et al. было показано, что экспрессия больших доз ЭТ-1 приводит к возникновению желудочковой тахикардии, а ингибитор эндотелин-превращающего фермента фосфорамидона предотвращает нарушения сердечного ритма [36].

В доступной нам литературе приведены данные о том, что нарушения функции почек, сопровождающие хроническую артериальную гипертензию, обусловлены повышенным образованием и экскрецией ЭТ-1. Больные, чувствительные к потреблению поваренной соли, имеют более высокий уровень пептида в крови и в моче [37]. Диастолическая гипертензия, развивающаяся у больных после трансплантации почки, по данным Sainani G. et al. обусловлена эндотелин-зависимой вазоконстрикцией, связанной с гиперактивностью трансформирующего фактора роста b и гиперренинемией [38].

Поскольку эндотелин-1 играет важную роль в регуляции легочного кровотока, вазоконстрикторное действие пептида, образующегося в больших количествах в кровеносном русле или в ткани, может быть причиной развития легочной гипертензии. Такая посылка нашла немало подтверждений клинического и экспериментального характера [39]. Например, в биоптатах легких и в венозной крови, взятых у больных с легочной гипертензией, обнаружено увеличение содержания эндотелина-1 соответственно в 3 и в 2 раза [40]. Наряду с этим при легочной гипертензии выявлена повышенная активность эндотелин-превращающего фермента в легочном эпителии, гладкомышечных клетках и макрофагах, а активность NO-синтазы — фермента, ответственного за синтез оксида азота — была одинаковой у здоровых и у больных [40].

Таким образом, определение уровня эндотелина и его предшественника на сегодняшний день является надежным скрининговым тестом для диагностики ХСН, стратификации риска развития ХСН и ее прогноза [41-45].

## Литература

- Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of the endothelial cells in relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288: 373-6.
- Hickey KA, Rubanyi GM, Paul RJ, et al. Characterization of a coronary vasoconstrictor produced by cultured endothelial cells. *Amer J Physiology* 1985; 248: 550-6.
- Bras-Silva C, Leite-Moreira AF. Myocardial effects of endothelin-1. *Pev Port Cardiol* 2008; 27: 925-51.
- Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988; 332: 411-5.
- Barton M, Yanagisawa M. Endothelin: 20 years from discovery to therapy. *Can J Physiol Pharmacol* 2008; 86: 485-98.
- Ol'binskaja LI, Najmann Jul. Aggression endothelin in the pathogenesis of chronic heart failure and therapeutic approaches to its correction. *Therapeutic Archives* 2005; 9: 88-93. Russian. (Л.И., Ольбинская, Ю.И. Найманн Ю.И. Эндотелиновая агрессия в патогенезе хронической сердечной недостаточности и подходы к ее терапевтической коррекции. *Тер архив* 2005; 9: 88-93).
- Bhandari SS, Davies JE, Struck J, Ng LL. Plasma C-terminal proEndothelin-1 is affected by age, renal function, left atrial size and diastolic blood pressure in healthy subjects. *Peptides*. 2014; 52: 53-7.
- Compeer MG, Suylen DP, Hackeng TM, et al. Endothelin-1 and -2: two amino acids matter. *Life Sci*. 2012; 91: 607-12.
- Capone C, Faraco G, Coleman C, et al. Endothelin-1-dependent neurovascular dysfunction in chronic intermittent hypoxia. *Hypertension*. 2012; 60: 106-13.
- Horinouchi T, Terada K, Higashi T, et al. Endothelin receptor signaling: new insight into its regulatory mechanisms. *J Pharmacol Sci*. 2013; 123: 85-101.
- Yokoyama Y, Osano A, Hayashi H, et al. Endothelin-1 receptors in rat tissues: characterization by bosentan, ambrisentan and CI-1020. *Biol Pharm Bull*. 2014; 37: 461-5.
- Stauffer BL, Westby CM, De Souza CA. Endothelin-1, aging and hypertension. *Curr Opin Cardiol*. 2008; 23: 350-5.
- Van Guilder GP, Westby CM, Greiner JJ, et al. Endothelin-1 vasoconstrictor tone increases with age in healthy men but can be reduced by regular aerobic exercise. *Hypertension*. 2007; 50: 292-3.
- Kawanabe Y, Nauli SM. Endothelin. *Cell Mol Life Sci*. 2011; 68: 195-203.
- Trampatty BR, Sherwood PR, Galler MJ, et al. Role of endothelin-1 in human aneurysmal subarachnoid hemorrhage: association with vasospasm and delayed cerebral ischemia. *Neurocrit care*. 2011; 15: 19-27.
- Tamarelle S, Terwelp M, Amira J, et al. Endothelin-1 release during the early phase of reperfusion is a mediator of myocardial reperfusion injury. *Cardiology*. 2013; 125: 242-9.
- Knjaz'kova II, Cyganok AI, Dalashzade SR. Effect of captopril on endothelial change factors in patients with acute myocardial infarction. *Ukrainian Journal of Cardiology*. 2004; 7: 34-8. Russian (И.И. Князькова, А.И. Цыганок, С.Р. Далашзаде. Влияние каптоприла на изменение эндотелиальных факторов у больных с острым инфарктом миокарда. *Украинский кардиологический журнал*. 2004; 7: 34-8).
- Almazov VA, Berkovich OA, Sitnikova MJu, et al. Endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease debut at different ages. *Cardiology*; 2001; 5: 26-29. Russian (В.А. Алмазов, О.А. Беркович, М.Ю. Ситникова и соавт. Эндотелиальная дисфункция у больных с дебютом ишемической болезни в разном возрасте. *Кардиология*; 2001; 5: 26-29).
- Shan NR, Bieniarz MC, Basra SS. Serum biomarkers in severe refractory cardiogenic shock. *JACC Heart Fail*. 2013; 3: 200-06.
- Kaoukis A, Delftereos S, Raisakis K, et al. The role of endothelin system in cardiovascular disease and the potential therapeutic perspectives of its inhibition. *Curr Top Med Chem*. 2013; 13:95-114.
- Sikkeland LI, Dahi CP, Ueland T, et al. Increased levels of inflammatory cytokines and endothelin-1 in alveolar macrophages from patients with chronic heart failure. *Plos One*. 2012; 7:36-81.
- Sakai S, Miyauchi T, Sakurai T, et al. Endogenous endothelin-1 participates in the maintenance of cardiac function in rats with congestive heart failure: marked increase in endothelin-1 production in the failing heart. *Circulation*. 1996; 93: 1214-22.
- Margulies K, Hildebrand F, Lerman A, et al. Increased endothelin in experimental heart failure. *Circulation*. 1990; 82: 2226-30.
- Boyer B, Hart KW, Sperling MI, et al. Biomarker changes during acute heart failure treatment. *Congest Heart Fail*. 2012; 18: 91-7.
- Montani D, Souza R, Binkert C, et al. Endothelin-1/endothelin-3 ratio: a potential prognostic factor of pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2007; 131: 101-8.
- Mayyas F, Niebauer M, Zurick A, et al. Association of left atrial endothelin-1 with atrial rhythm size and fibrosis in patients with structural heart disease. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010; 4: 369-79.
- Korsanov NV, Sukojan GV, Kavazde IK, et al. Endothelial dysfunction, redox potential energy supply system and aldosterone synthesis in chronic heart failure with atrial fibrillation and without it. *Russ J Cardiol*. 2003; 4: 72-7. Russian (Н.В. Корсанов, Г.В. Сукоян, И.К. Кавадзе и др. Эндотелиальная дисфункция, редокс-потенциал системы энергетического обеспечения и синтез альдостерона при хронической сердечной недостаточности с мерцательной аритмией и без нее. *Российский кардиологический журнал*. 2003; 4: 72-7).
- Slatineanu L, Aursulesei V, Pertis A, et al. Correlation between plasma level of endothelin-1 and heart remodeling in dilated cardiomyopathy. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2007; 111: 345-51.
- Thompson L, Skrabal C, Loebe M, et al. Plasma neurohormone levels correlate with left ventricular functional and morphological improvement in LVAD patients. *J Surg Res*. 2005; 123: 25-32.
- Ludka O, Spinar J, Vitovcova L, et al. The importance of determination of Nt-proBNP and big endothelin in diagnosing chronic heart failure in patients on regular haemodialysis treatment. *Vnitř Lek*. 2007; 53: 38-45.
- Shao D, Park JE, Wort SJ. The role of endothelin-1 in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. *Pharmacol Res*. 2011; 63: 504-11.
- Van Beneden R, Gurne O, Selvais PL. Superiority of big endothelin-1 and endothelin-1 over natriuretic peptides in predicting survival in severe congestive heart failure: a 7 year follow-up study. *J Card Fail*. 2004; 10: 490-5.
- Berger R, Strecker K, Huelsmann M, et al. Prognostic power of neurohumoral parameters in chronic heart failure depends on clinical stage and observation period. *J Heart Lung Transplant*. 2003; 22: 1037-45.
- Reshia NS, Dhalla NS. Potential of endothelin-1 and vasopressin antagonists for the treatment of congestive heart failure. *Heart fail Rev*. 2010; 15: 85-101.
- Van Beneden R, Gurne O, Selvais P, et al. Superiority of big- endothelin and endothelin-1 over natriuretic peptides in predicting survival in severe congestive heart failure: a 7-year follow-up study. *J Card Fail*. 2004; 10: 490-5.
- Luster T, Barton M. Endothelins and endothelin receptor antagonists: therapeutic considerations for a novel class of cardiovascular drugs. *Circulation*. 2000; 102: 2434-40.
- Zatejnikov DA, Minushkina LO, Kudrjashova OJu, et al. The functional state of endothelium in patients with arterial hypertension and ischemic heart disease. *Cardiology*. 2000; 6: 14-7. Russian (Зат ейников Д.А., Минушкина Л.О., Кудряшова О.Ю. и др. Функциональное состояние эндотелия у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. *Кардиология*. 2000; 6: 14-7).
- Sainani G, Maru V. Role of endothelial cell dysfunction in essential hypertension. *J. Assoc. Physicians India*. 2004; 52: 966-9.
- Vatunin NT, Kalinkina NV, Demidova AL. Endothelins and cardiovascular disease. *Ukrainian Journal of Cardiology*. , 2006; 1: 101-6. Russian. (Н.Т. Ватунин, Н.В. Калинкина, А.Л. Демидова. Эндотелины и сердечно-сосудистая патология. *Украинский кардиологический журнал*. 2006; 1: 101-6).
- Rosello-Lleti E, Rivera M, Miro V, et al. Prognostic value of big endothelin-1 prognostic value in patients with heart failure and moderately symptomatic functional class. *Rossero-Lliti E., Rivera M., Miro V. et al. Med clin (Barc)*. 2009; 133: 173-6.
- Adibrecht C, Hulsmann M, Strunk G, et al. Prognostic value of plasma midregional pro-adrenomedullin and C-terminal-pro-endothelin-1 in chronic heart failure out-patients. *Eur J Heart fail*. 2009; 11: 361-6.
- Jankowska E, Filippatos G, Haehling S, et al. Identification of chronic heart failure patients with a high 12-month mortality risk using biomarkers including plasma C-terminal pro-endothelin-1. *Plos One*. 2011; 17: 14506.
- Celinski R. Usefulness of endothelin-1 determinations in the diagnosis of cardiovascular diseases. *Pol Mercur Lekarski*. 2010; 28: 220-2.
- Boyer B, Hart K, Sperling M, et al. Biomarker changes during acute heart failure treatment. *Congest Heart Fail*. 2012; 18:91-7.
- Kohan DE. Role of collecting duct endothelin in control of renal function and blood pressure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2013; 305: 659-68.

## РЕЦЕПТОРЫ, АКТИВИРУЕМЫЕ ПРОЛИФЕРАТОРАМИ ПЕРОКСИСОМ, И ИХ КОАКТИВАТОР — PGC-1 $\alpha$ — В ФИЗИОЛОГИИ И ПАТОЛОГИИ МИОКАРДА

Расин М. С.

Рецепторы, активируемые пролифераторами пероксисом (PPAR)  $\alpha$  и  $\beta/\delta$  управляют экспрессией генов окисления жирных кислот (ЖК), являющихся источником 70-90% АТФ в миокарде. PPAR $\alpha$  контролирует окисление ЖК и влияет на энергетический гомеостаз миокарда, главным образом, через поставку циркулирующих ЖК из печени, а PPAR $\gamma$  предохраняет миокард от избытка ЖК и липотоксичности путем перераспределения потоков ЖК в адипоциты. PPAR $\beta/\delta$  является главным регулятором липидного обмена в мышцах, составляющих до 50% массы тела. Система PPAR/PGC-1 $\alpha$  (главным образом, PPAR $\alpha$ /PGC-1 $\alpha$ ) контролирует биогенез митохондрий и, таким образом, обеспечивает возможность приспособления миокарда к внезапно возникающей (стрессорной) нагрузке. Экспрессия PPAR $\alpha$ /PGC-1 $\alpha$  увеличивается при физиологических формах гипертрофии миокарда: в постнатальном развитии и физической тренировке и уменьшается при патологических формах гипертрофии миокарда и сердечной недостаточности. Дисфункция регуляторной системы — PPAR/PGC-1 $\alpha$  может быть одним из патогенетических механизмов развития кардиомиопатий, а сигнальные пути этой системы — объектом терапевтических воздействий.

Российский кардиологический журнал 2014, 11 (115): 88–92  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-11-88-92>

**Ключевые слова:** рецепторы, активируемые пролифераторами пероксисом; жирные кислоты; энергетический гомеостаз миокарда; сердечная недостаточность.

## PEROXYSOME PROLIFERATOR-ACTIVATED RECEPTORS AND THEIR COACTIVATOR — PGC-1 $\alpha$ — IN PHYSIOLOGY AND PATHOLOGY OF MYOCARDIUM

Rasin M. S.

The receptors, activated by peroxysome proliferators (PPAR)  $\alpha$  and  $\beta/\delta$  do rule the gene expression of fatty acids (FA), that are the source of 70-90% ATP in myocardium. PPAR  $\alpha$  controls FA oxydation and influences myocardial energy metabolism homeostasis, mostly through the supplement of circulating FA from the liver, and PPAR $\gamma$  prevent the excess of FA in myocardium with lipotoxicity prevented by switching the flow of FA to adipocytes. PPAR $\beta/\delta$  is the main regulator of lipid metabolism on muscles, that are 50% of body mass. The PPAR/PGC-1 $\alpha$  system (mostly PPAR $\alpha$ /PGC-1 $\alpha$ ) controls the biogenesis of mitochondria and hence makes available the possibility to adaptate myocardium for sudden (stress) exertion. Expression of PPAR $\alpha$ /PGC-1 $\alpha$  increases in physiologic forms of myocardial hypertrophy: in postnatal period and physical entraining, and decreases in pathological forms of myocardial hypertrophy and heart

Миокард нуждается в постоянном притоке АТФ, которая генерируется либо в цитоплазме путем анаэробного гликолиза, либо в митохондриях путем окисления жирных кислот (ЖК) или пирувата. Аэробный процесс дает во много раз больше энергии, чем анаэробный, однако зависит от постоянного притока кислорода и ЖК. И то, и другое постоянно меняется, как и энергетическая потребность миокарда. Сердце обладает удивительной пластичностью в координации и переключении производства энергии с одного пути на другой. Это обеспечивается как аллостерической регуляцией активности ферментов гликолиза и окисления ЖК, так и транскрипционной регуляцией их активности. Последняя находится под

ВГУЗ Украинская медицинская стоматологическая академия, Полтава, Украина.

Расин М. С. — профессор кафедры внутренней медицины №3.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
[profirasin@gmail.com](mailto:profirasin@gmail.com)

АТФ — аденозинтрифосфорная кислота, ЖК — жирные кислоты, РАПП — рецепторы, активируемые пролифераторами пероксисом, ЯТФ — ядерные транскрипционные факторы, ЯФкВ (NF $\kappa$ B) — ядерный фактор каппа В, RXR — ЯТФ ретиноид-Х-рецептор, ТГ — триглицериды, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ТЗД — тиазолидиноны, ФНО- $\alpha$  — фактор некроза опухоли - альфа, ИЛ-1,6 — Интерлейкин-1,6, CD — кластерный дифференциатор, ПАИ-1 — активатор ингибитора плазмينا-1, ОФ — окислительное фосфорилирование.

Рукопись получена 08.01.2014

Рецензия получена 20.01.2014

Принята к публикации 27.01.2014

failure. Dysfunction of regulatory system PPAR/PGC-1 $\alpha$  might be one of the pathogenetic mechanisms of cardiomyopathy development, and signal pathways for the system - the object for therapeutic interventions.

Russ J Cardiol 2014, 11 (115): 88–92

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-11-88-92>

**Key words:** receptors, activated by peroxysome proliferators; fatty acids; energy homeostasis of myocardium; heart failure.

SHI Ukraine Medical Stomatology Academy, Poltava, Ukraine.

контролем ядерных транскрипционных факторов (ЯТФ) — рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом (РАПП) [1].

Все три изотипа РАПП: РАПП $\alpha$ , РАПП $\beta/\delta$  и РАПП $\gamma$  представлены в миокарде. Наиболее экспрессированы РАПП $\alpha$  и РАПП $\beta/\delta$ . Они полностью контролируют окисление ЖК. Все три типа РАПП обладают противовоспалительной активностью. Многие формы кардиомиопатии сопровождаются сдвигом метаболизма энергии в миокарде в сторону преобладания окисления ЖК, что, по ряду данных, играет важную роль в их патогенезе [2]. Большую роль в патологии миокарда играют функциональные и структурные изменения митохондрий. Экспери-

ментальные данные последних лет указывают на роль коактиватора РАПП — PGC-1 $\alpha$  в физиологии и патологии митохондрий [1].

#### **Молекулярный механизм действия, распространение в тканях изомеров РАПП**

РАПП принадлежат к суперсемейству из 48 гормональных ЯТФ, осуществляющих транскрипционный контроль внутриклеточного метаболизма и энергетического гомеостаза [3]. Имеется три изомера: РАПП $\alpha$ , РАПП $\gamma$  и РАПП $\beta/\delta$ , кодируемые различными генами и имеющие различное представительство в тканях. В противоположность другим гормональным ЯТФ, имеющим строго специфичные лиганды (например, глюкокортикоиды, тиреоидные гормоны), РАПП активируются широким спектром метаболитов и синтетических активаторов с различной структурой и в большей концентрации (2-50 мкмоль/л). Природными лигандами РАПП являются нативные и окисленные жирные кислоты (ЖК) и их производные [3]. РАПП могут изменять синтез белков, действуя непосредственно на ДНК, а также путем трансрепрессии, подавляя активность других ЯТФ, в частности, основного провоспалительного ЯТФ — каппа В (ЯФкВ), активирующего протеин-1 (AT-1) и других, с чем связывают их противовоспалительный эффект. Функциональная активность всех изомеров РАПП осуществляется после их димеризации с внутриядерным протеином — ретиноид-Х-рецептором (RXR). После стимуляции лигандами от димера отщепляется корепрессор и присоединяется коактиватор. Комплекс РАПП/RXR, присоединяясь к специфическим участкам в промотерах генов, активирует транскрипцию множества генов, участвующих в жировом, углеводном обмене, процессах воспаления и пролиферации [3].

#### **РАПП $\alpha$**

РАПП $\alpha$  наиболее распространены в печени, кардиомиоцитах, корковом веществе почек, скелетных мышцах, ЖКТ — тканях с высокой способностью к окислению ЖК. Лигандами РАПП $\alpha$  являются ненасыщенные ЖК с длинной цепью: линолевая, линоленовая и арахидоновая (больше, чем у остальных двух типов РАПП), в концентрациях, близких к физиологическим, и медиаторы воспаления: лейкотриен В<sub>4</sub> и 8(S)-гидрокси-эйкозотетраеновая кислота и, в меньшей степени, насыщенные ЖК, нестероидные противовоспалительные средства и фибраты. Способность последних вызывать бурную пролиферацию пероксисом у грызунов явилась причиной открытия РАПП $\alpha$  [3]. РАПП $\alpha$  контролирует экспрессию наиболее важных, лимитирующих ферментов митохондриального окисления ЖК. Жизненно важная роль РАПП $\alpha$  проявляется при голодании. Голодание у мышцей с удаленным геном РАПП $\alpha$  сопровождается

тяжелой гипогликемией, гипокетонемией и повышенным уровнем неэстерифицированных ЖК в крови, а при питании жирной пищей они накапливают огромное количество жиров в печени, что указывает на дисрегуляцию поглощения и окисления ЖК. РАПП $\alpha$  также увеличивает экспрессию аполипоротеида А1, главного белка ЛПВП. Митохондриальная ГМГ-КоА-синтаза, аполипопротеиды А1 и А2 увеличиваются при активации РАПП $\alpha$ . Это приводит к увеличению ЛП высокой плотности и снижению уровня триглицеридов (ТГ), что является основой позитивного эффекта фибратов у пациентов с гипертриглицеридемией. РАПП $\alpha$  регулирует гомеостаз холестерина, ингибируя его эстерификацию и стимулируя поглощение неэстерифицированного холестерина макрофагами. Исследования при экспериментальном атеросклерозе подтверждают антиатерогенную роль РАПП $\alpha$  [3], что соответствует данным рандомизированных клинических испытаний гемифиброзила у мужчин, страдающих ИБС, выявивших значительное уменьшение инцидентов фатального и нефатального инфаркта миокарда. Этот эффект лишь частично связан с повышением уровня липопротеидов высокой плотности и больше коррелирует с действием РАПП $\alpha$  в макрофагах. Фибраты снижают уровень системного воспаления, уменьшая продукцию провоспалительных цитокинов клетками иммунной системы. В культурах клеток РАПП $\alpha$  угнетает транскрипцию провоспалительных генов путем трансрепрессии NF $\kappa$ B и AT-1. Таким образом, и на системном, и на тканевом, и на клеточном уровнях РАПП $\alpha$  демонстрируют противовоспалительную активность [4].

#### **РАПП $\alpha$ в сердечной мышце**

Добавление к культуре миоцитов агонистов РАПП $\alpha$  или инициация с помощью аденовируса гиперэкспрессии РАПП $\alpha$  индуцирует экспрессию множества генов, вовлеченных в катаболизм ЖК [5], включая транспортеры, эстерификаторы и ферменты бета-окисления. Однако *in vivo* агонисты РАПП $\alpha$  оказывают незначительное влияние на уровень ферментов в миокарде или даже снижают уровень окисления ЖК, что свидетельствует об их действии, главным образом, в печени и влиянии на метаболизм миокарда путем изменения циркулирующих в крови субстратов [6]. Трансгенные мыши с гиперэкспрессией РАПП $\alpha$  демонстрируют активность многих генов и увеличение поглощения и утилизации ЖК [7]. Эти метаболические сдвиги сопровождалась гипертрофией и умеренной систолической дисфункцией и резко увеличивались при инсулинорезистентности (ИР) или богатой жирами диете: стимулах, увеличивающих циркулирующие липиды. Отмечался стеатоз и накопление перекисных продуктов в миокарде, что свидетельствовало о липотоксическом компоненте

кардиомиопатических изменений. Неконтролируемое окисление ЖК, накопление токсических продуктов и перекисей является причиной кардиомиопатии [8]. Мыши с удаленным геном РАПП $\alpha$  демонстрируют ранний миокардиофиброз. Экспрессия ферментов окисления ЖК уменьшена и дальнейшее их падение отмечается при голодании и диабете. Увеличивается также активация транспортера глюкозы (GLUT-4), поглощение глюкозы и ее использование для генерации АТФ. Миокард, интактный у молодых мышей в покое, не способен справляться с нагрузками [9]. Сопоставление гиперэкспрессии и удаления гена РАПП $\alpha$  приводит к заключению, что этот транскрипционный фактор контролирует выбор субстратов, поставляющих миокарду энергию.

### РАПП $\gamma$

РАПП $\gamma$  имеет две изоформы — РАПП $\gamma$ 1 и РАПП $\gamma$ 2, отличающиеся наличием у последней 30 дополнительных аминокислот в N-терминале. РАПП $\gamma$ 2 экспрессированы почти исключительно в жировой ткани, тогда как РАПП $\gamma$ 1 находятся в макрофагах, эндотелии сосудов, толстом кишечнике и селезенке, найдены также в скелетной и сердечной мышце, печени, мочевом пузыре. Основное место действия РАПП $\gamma$  — жировая ткань и макрофаги [3]. Физиологическая роль состоит в контроле над адипогенезом, кругооборотом ЖК и воспалением. При избыточном питании РАПП $\gamma$  стимулируют образование новых адипоцитов и направляют избыток ЖК в подкожную, метаболически мало активную жировую ткань. Тем самым они снижают содержание нативных и окисленных ЖК в мышечной ткани и печени, уменьшают липотоксичность, что приводит к восстановлению чувствительности к инсулину [10].

Агонисты РАПП $\gamma$  — тиазолидиноны (ТЗД) увеличивают экспрессию генов преимущественно в адипоцитах. Активация РАПП $\gamma$  увеличивает реализацию ЖК из хиломикронных и ЛПОНП в жировой ткани, активирует экспрессию генов транспорта ЖК, их синтез и эстерификацию и продукцию адипонектина. ТЗД снижают уровень ЛПНП, особенно малых плотных частиц [3]. Распространенный мононуклеотидный полиморфизм РАПП $\gamma$  Pro12Ala с пониженной транскрипционной активностью парадоксально, не только не увеличивает риск развития сахарного диабета 2 типа и атеросклероз, но и частично (на 25%) предохраняет носителей 12Ala аллеля от этих заболеваний [11]. Этот парадокс был отмечен давно и, по мнению ряда авторов, объясняется наличием оптимального диапазона реакции РАПП $\gamma$  на стимуляцию с одинаковым эффектом как полного прекращения функции, так и чрезмерной стимуляции [12].

РАПП $\gamma$  угнетает продукцию жировой тканью и макрофагами провоспалительных цитокинов: ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, резистина и других провоспалительных

цитокинов [13]. ТЗД, как и фибраты, обладают противовоспалительной активностью как на системном, так и на локальном уровнях [14]. РАПП $\gamma$  экспрессированы во всех клетках иммунной системы. Согласно данным, приведенным К. Oshima et al. [14] лиганды РАПП $\gamma$  снижают экспрессию провоспалительных цитокинов Т-лимфоцитами, увеличивают апоптоз В-лимфоцитов и клеток В-лимфомы. Лиганды РАПП $\gamma$  угнетают продукцию ИЛ-12 и других цитокинов и хемокинов СХСЛ1, ингибируют созревание дендритных клеток и уменьшают экспрессию CD1a, CD40, CD80, CD83 и хемокинов, что уменьшает способность ДК стимулировать пролиферацию лимфоцитов и их антиген-специфический ответ при воспалении. В многочисленных исследованиях показано, что РАПП $\gamma$  экспрессированы в нейтрофилах и подавляют их воспалительную миграцию и инфильтрацию в зоны воспаления, в том числе, в зоны атеросклеротического поражения эндотелия [15].

### РАПП $\gamma$ в сердечной мышце

Хотя РАПП $\gamma$  экспрессированы в сердце незначительно, однако мыши с удаленным геном этого ЯТФ демонстрируют умеренную гипертрофию миокарда без нарушения систолической функции. То же наблюдается и при введении ТЗД [16].

Агонисты РАПП $\gamma$  не влияют на экспрессию генов окисления ЖК и в культуре миоцитов, и введение их *in vivo* уменьшает их экспрессию в миокарде [17]. РАПП $\gamma$  оказывает противовоспалительный эффект.

### РАПП $\beta/\delta$

РАПП $\beta/\delta$  в отличие от РАПП альфа и гамма, имеющих ограниченные зоны распределения в тканях, широко распространены. РАПП $\beta/\delta$  является главным регулятором липидного обмена в мышцах, составляющих до 50% массы тела. Активация РАПП $\beta/\delta$  в мышцах, жировой ткани и печени ведет к улучшению липидного профиля и снижению жировых отложений механизмом, аналогичным действию РАПП $\gamma$  [18]. Селективный агонист РАПП $\beta/\delta$  GW501516 увеличивает уровень циркулирующих ЛПВП, снижает уровень ТГ и инсулина у мышей с СД и макак-резус с ожирением [18]. Это исследование, наряду с другими, стимулирует продвижение GW501516 в клинику для лечения дислипотеидемии и атеросклероза у больных сахарным диабетом 2 типа [18]. РАПП $\beta/\delta$  контролируют воспалительный статус моноцитов/макрофагов частично путем ассоциации/диссоциации с транскрипционным ко-репрессором В-клеточной лимфомы-6 (BCL-6) [19]. В моделях экспериментального АС показано подавление РАПП(ом) $\beta/\delta$  многих провоспалительных факторов и цитокинов: интерферона- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$ , моноцитарного хемоаттрактивного протеина-1, СС-хемокинового

рецептора-2, VCAM-1, ICAM-1, ИЛ-1 и ИЛ-6, интерферона стимулирующего гена 20, CXС-хемокина лиганда-7 и -21, резистина, RGS4, RGS5, тканевого ингибитора металлопротеаз-3, ПАИ-1, лептина и остеопоэтина [5]. РАПП  $\beta/\delta$  осуществляют противовоспалительный эффект путем трансрепрессии активности основных провоспалительных ЯТФ — NF $\kappa$ B и AT1, подобно их действию в макрофагах [20].

#### **РАПП $\beta/\delta$ в сердечной мышце**

РАПП $\beta/\delta$  значительно экспрессированы в миокарде. Введение специфических лигандов или гиперэкспрессия с помощью аденовируса приводит к увеличению генов окисления ЖК [21]. РАПП $\beta/\delta$  предохраняет миоциты от индуцируемого окислительным стрессом апоптоза путем экспрессии каталазы [22]. У мышей, лишенных гена РАПП $\beta/\delta$ , отмечается снижение экспрессии генов окисления ЖК, снижение уровня окисления ЖК, увеличение накопления жиров в миокарде и липотоксичность [22]. Тяжелая кардиомиопатия и сердечная недостаточность ведут к преждевременной смерти. Учитывая, что РАПП $\alpha$  у этих мышей остается интактной, следует признать, что РАПП $\alpha$  не может компенсировать дефекта РАПП $\beta/\delta$ , который является критическим регулятором, контролирующим метаболизм энергии в миокарде.

#### **Роль коактиватора РАПП — PGC-1 $\alpha$ в физиологии и патологии сердца**

Процесс активации транскрипции требует присоединения к РАПП коактиваторов и отщепления корепрессоров. Существует много коактиваторов, но PGC-1 $\alpha$  занимает особое место, так как, помимо участия в транскрипционной активности, РАПП способен индуцировать биогенез митохондрий и разобщать окислительное фосфорилирование (ОФ). Благодаря этой особенности он был открыт в дрожжах, а затем — в бурой жировой ткани [23]. PGC-1 $\alpha$  в сердечной и скелетной мышцах способен индуцировать биогенез митохондрий с высоким уровнем ОФ и продукции АТФ. Экспрессия PGC-1 $\alpha$  резко увеличивается при физиологических состояниях, требующих повышенной продукции митохондриями АТФ: охлаждении, физической активности и голодании [23].

В кардиомиоцитах активация PGC-1 $\alpha$  вызывает мощную индукцию генов, контролируемых РАПП $\alpha$  [24]. PGC-1 $\alpha$  также активирует другие транскрипционные факторы: относящиеся к эстрогену факторы и ядерный респираторный фактор (NRF-1), стимулирующий митохондриальный биогенез и увеличивающий экспрессию компонентов электронной транспортной цепи [4]. Гиперэкспрессия PGC-1 $\alpha$  ведет к профузной пролиферации митохондрий, кардиомиопатии и преждевременной смерти от сердечной

недостаточности. Эти явления на другой модели показали, что гиперэкспрессия PGC-1 $\alpha$  приводит к таким последствиям только у взрослых животных. Две линии мышей с удаленным геном PGC-1 $\alpha$  продемонстрировали значительные пертурбации в митохондриальном окислении ЖК и кардиомиопатическом ремоделировании сердца [5]. Таким образом, PGC-1 $\alpha$  играет ключевую роль в метаболизме энергии в миокарде и нарушения в PGC-1 $\alpha$  предрасполагают к кардиомиопатии.

Активность PGC-1 $\alpha$  осуществляется путем взаимодействия с другими транскрипционными факторами, среди которых РАПП $\alpha$  и рецептор, относящийся к эстроген рецептору (ERR) имеют наибольшее значение. Комплекс ERR/PGC-1 $\alpha$  индуцирует транскрипцию РАПП $\alpha$ , генов образования митохондрий, активации окисления ЖК, ОФ и окисления глюкозы [21]. Опыты с гиперэкспрессией и удалением гена PGC-1 $\alpha$  у мышей показали, что PGC-1 $\alpha$  могут вызвать значительное увеличение количества и активности митохондрий и являются критическим фактором быстрой адаптации сердечной и скелетных мышц к нагрузкам, требующим повышенного количества АТФ [22]. Экспрессия PGC-1 $\alpha$  увеличивается при физиологических формах гипертрофии миокарда: в постнатальном развитии и физической тренировке [23] и уменьшается при патологических формах гипертрофии миокарда и сердечной недостаточности [23]. Мыши, лишенные гена PGC-1 $\alpha$ , не обладают способностью быстро адаптироваться к нагрузкам и демонстрируют нарушения в структуре и функциях митохондрий, свойственные сердечной недостаточности [24]. Длительная гиперэкспрессия PGC-1 $\alpha$  также сопровождается нарушением биогенеза митохондрий и развитием сердечной недостаточности, ведущей к смерти животных [25].

#### **Система РАПП — PGC-1 $\alpha$ при приобретённых формах кардиомиопатии как цель для терапевтического вмешательства**

Изменения энергетического метаболизма миокарда характерны для многих форм приобретенных кардиомиопатий: гипертрофии, ишемии, сердечной недостаточности, окислительного стресса. В большинстве случаев речь идет о снижении митохондриального окисления ЖК и увеличении анаэробного гликолиза [26]. Эти изменения частично или полностью связаны с ферментами окисления ЖК и окислительного фосфорилирования, контролируруемыми системой РАПП — PGC-1 $\alpha$  [8]. Экспрессия или активность этого комплекса значительно снижается при гипоксии, ишемической болезни сердца и гипертонической кардиомиопатии, а также при экспериментальной кардиомиопатии [27]. Снижение активности РАПП $\alpha$  отмечено при сердечной недостаточности

у людей, что указывает на общность изменений у животных и людей и необходимости поиска путей контроля системы РАПП — PGC-1 $\alpha$ . Последствием деактивации этого комплекса и увеличение анаэробного гликолиза является адаптивным механизмом экономии потребления кислорода. В подтверждение этого, частичное угнетение митохондриального окисления ЖК является одним из подходов к лечению болезней сердца [28]. В экспериментальных моделях агонисты РАПП $\alpha$  и РАПП $\gamma$  уменьшали размеры инфаркта миокарда, что связывают с их противовоспалительным эффектом и увеличением утилизации глюкозы [29]. Положительный эффект фенофибратов был зарегистрирован в клиническом исследовании (FIELD), а также ряде преклинических исследований [30]. Пиоглитазон в исследовании PROactiv также оказывал позитивный эффект на функции миокарда,

общую и сердечно-сосудистую смертность [31]. Гиперактивность системы РАПП — PGC-1 $\alpha$  отмечена при сахарном диабете 2 типа (СД2).

### Заключение и перспективы дальнейших исследований

Метаболизм энергии в миокарде тесно связан с его структурой и функцией. Кардиомиопатии возникают при деактивации окислительного энергоснабжения и при избыточном окислении ЖК. РАПП и PGC-1 $\alpha$  контролируют производство энергии, и регуляторные пути этих рецепторов и их коактиваторов могут служить терапевтическим целям в лечении кардиомиопатий и сердечной недостаточности. Необходимы дальнейшие исследования роли РАПП — PGC-1 $\alpha$  в развитии хронической патологии сердца человека.

### Литература

- Fink BN. The PPAR regulatory system in cardiac physiology and disease. *Cardiovascular research*.-2007; 73: 269-77.
- Davila-Roman VG, Vedala G, Herrero P, et al. Altered myocardial fatty acid and glucose metabolism in idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 271-7.
- Desvergne B, Wahli W. Peroxisome proliferator-activated receptors: nuclear control of metabolism. *Endocr Rev* 1999; 20: 649-88.
- Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 410-8.
- Huss JM, Levy FH, Kelly DP. Hypoxia inhibits the peroxisome proliferator-activated receptor alpha/retinoid X receptor gene regulatory pathway in cardiac myocytes: a mechanism for O<sub>2</sub>-dependent modulation of mitochondrial fatty acid oxidation. *J Biol Chem* 2001; 276: 27605-12.
- Aasum E, Cooper M, Severson DL, et al. Effect of BM 17.0744, a PPARalpha ligand, on the metabolism of perfused hearts from control and diabetic mice. *Can J Physiol Pharmacol*. 2005; 83: 183-90.
- Park SY, Cho YR, Finck BN, et al. Cardiac-specific overexpression of peroxisome proliferator-activated receptor-alpha causes insulin resistance in heart and liver. *Diabetes* 2005; 54: 2514-24.
- Finck BN., Kelly DP. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor  $\gamma$  Coactivator-1 (PGC-1) Regulatory Cascade in Cardiac Physiology and Disease. *Circulation*.-2007; 115: 2540-8.
- Luptak I, Balschi JA, Xing Y, et al. Decreased contractile and metabolic reserve in peroxisome proliferator-activated receptor-alpha-null hearts can be rescued by increasing glucose transport and utilization. *Circulation* 2005; 112: 2339-46.
- Kaydashev IP. NF- $\kappa$ B-signaling as a basis for the development of systemic inflammation, insulin resistance, lipotoxicity, diabetes type 2 and atherosclerosis *International Journal of Endocrinology* 2011; 3 (35): 35-40. Russian (Кайдашев И.П. NF- $\kappa$ B-сигнализация как основа развития системного воспаления, инсулинорезистентности, липотоксичности, сахарного диабета 2-го типа и атеросклероза. *Международный эндокринологический журнал* 2011; 3(35): 35-40).
- Rasin OM, Kaydashev IP, Rasin MS. Molecular mechanisms of anti-inflammatory action of statins and glitazones: the role of PPAR- $\gamma$ . *International Journal of Endocrinology* 2007; 6 (12): 71-6. Ukrainian (Расин О.М., І.П. Кайдашев, М.С. Расин. Молекулярні механізми протизапальної дії глітазонів та статинів: роль PPAR- $\gamma$ . *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2007;6 (12): 71-6).
- Walczak R, Tontonoz P. PPARadigms and PPARadoxes: expanding roles for PPAR $\gamma$  in the control of lipid metabolism. *J Of Lipid Research*.-2002; 43: 176-85.
- Karagiannis E, et al. The IRIS V study: pioglitazone improves systemic chronic inflammation in patients with type 2 diabetes under daily routine conditions. *Diabetes Technol Ther* 2008;10(3):P. 1206-59.
- Ohshima K, Mogi M, Horiuchi M. Role of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- $\gamma$  in Vascular Inflammation. *Int J Vasc Med*. 2012; 2012: 508416. doi: 10.1155/2012/508416.
- Hirabara SM, Gorião R, Vinolo MA, et al. Molecular Targets Related to Inflammation and Insulin Resistance and Potential Interventions. *Journal of Biomedicine and Biotechnology Volume* 2012 (2012), Article ID 379024, doi:10.1155/2012/37902420.
- Duan SZ, Ivashchenko CY, Russell MW, et al. Cardiomyocyte-specific knockout and agonist of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma both induce cardiac hypertrophy in mice. *Circ Res* 2005; 97: 372-9.
- Cabrero A, Jove M, Planavila A, et al. Down-regulation of acyl-CoA oxidase gene expression in heart of troglitazone-treated mice through a mechanism involving chicken ovalbumin upstream promoter transcription factor II. *Mol Pharmacol* 2003; 64:764-72.
- Bishop-Bailey D, Bystrom O. Emerging roles of peroxisome proliferator-activated receptor- $\beta/\delta$  in inflammation. *Pharmacology & Therapeutics* 2009; 124: 141-50.
- Lee CH, Chawla A, Urbiztondo N, et al. Transcriptional repression of atherogenic inflammation: modulation by PPARdelta. *Science* 2003; 302(5644): 453-7.
- Gilde AJ, van der Lee KA, Willemsen PH, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) alpha and PPARbeta/delta, but not PPARgamma, modulate the expression of genes involved in cardiac lipid metabolism. *Circ Res* 2003;92: 518-24.
- Pesant M, Sueur S, Dutarte P, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor delta (PPARdelta) activation protects H9c2 cardiomyoblasts from oxidative stress-induced apoptosis. *Cardiovasc Res* 2006; 69: 440-9.
- Cheng L, Ding G, Qin Q, et al. Cardiomyocyte-restricted peroxisome proliferator-activated receptor-delta deletion perturbs myocardial fatty acid oxidation and leads to cardiomyopathy. *Nat Med* 2004; 10: 1245-50.
- Lehman JJ, Barger PM, Kovacs A, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 promotes cardiac mitochondrial biogenesis. *J Clin Invest* 2000; 106: 847-56.
- Russell LK, Mansfield CM, Lehman JJ, et al. Cardiac-specific induction of the transcriptional coactivator peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 alpha promotes mitochondrial biogenesis and reversible cardiomyopathy in a developmental stage-dependent manner. *Circ Res* 2004; 94: 525-33.
- Leone TC, Lehman JJ, Finck BN, et al. PGC-1alpha deficiency causes multi-system energy metabolic derangements: muscle dysfunction, abnormal weight control and hepatic steatosis. *PLoS Biol* 2005; 3: e10-e15.
- van der Vusse GJ, van Bilsen M, Glatz JF. Cardiac fatty acid uptake and transport in health and disease. *Cardiovasc Res* 2000; 45: 279-29.
- Dewald O, Sharma S, Adroque J, et al. Downregulation of peroxisome proliferator-activated receptor-alpha gene expression in a mouse model of ischemic cardiomyopathy is dependent on reactive oxygen species and prevents lipotoxicity. *Circulation* 2005; 112: 407-15.
- Rupp H, Zarain-Herzberg A, Maisch B. The use of partial fatty acid oxidation inhibitors for metabolic therapy of angina pectoris and heart failure. *Herz* 2002; 27: 621-36.
- Bao W, Jucker BM, Gu JL, et al. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor-alpha protects the heart from ischemia/reperfusion injury. *Circulation* 2003;108: 2393-9.
- Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005. 366:1849-61.
- Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1279-89.

**ИНТЕРВЬЮ ПРЕЗИДЕНТА РОССИЙСКОГО КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА, АКАДЕМИКА РАН, ПРОФЕССОРА, Д.М.Н., ДИРЕКТОРА ФЕДЕРАЛЬНОГО ЦЕНТРА СЕРДЦА, КРОВИ И ЭНДОКРИНОЛОГИИ ИМ. В. А. АЛМАЗОВА Е. В. ШЛЯХТО**



**Уважаемый Евгений Владимирович, добрый день. По данным исследований, в развитых европейских странах сердечной недостаточностью (СН) страдает около 28 миллионов человек. Известно, что в России число пациентов с диагностированным заболеванием составляет 5,1 миллиона человек, но реальные показатели значительно выше — около 9 миллионов человек, причем, 2,4 миллиона человек имеют терминальную стадию заболевания, часто сопровождающуюся декомпенсацией. Как Президент Российского кардиологического общества можете рассказать, насколько актуальны эти цифры к настоящему моменту?**

Сердечно-сосудистые заболевания являются проблемой номер один в России, и составляют 57-58% в общей структуре смертности. Среди этой группы заболеваний СН, с точки зрения важности для общества, очень значимая патология. Расходы, повторные госпитализации, потеря трудоспособности, инвалидизация и смертность, особенно при III и IV функциональном классе, очень высокие. И самое важное, какие бы меры не предпринимались в последние годы, переломить эту ситуацию у данной категории больных пока не удается.

**Какие пациенты входят в группу риска?**

Больные с тяжелой стадией заболевания (III и IV функциональный класс), как правило, имеют сопутствующие патологии, например, нарушение функции

почек и печени, часто сахарный диабет, ожирение. Таким образом, поражение является системным: заболевание сердца, влечет за собой поражение почек и печени, поэтому существуют разные рекомендации для лечения пациентов с кардиоренальной патологией и с кардиоцеребральной.

**Каковы же основные причины заболевания СН в России?**

Если говорить о Российской Федерации, то основные причины — ишемическая болезнь сердца, тяжелое поражение коронарных артерий, инфаркт миокарда с развитием кардиосклероза. Однако, в общемировом масштабе ситуация меняется. Мы стали лучше лечить ишемическую болезнь сердца, своевременно используем лекарственные препараты, также используем реваскуляризацию, в связи с этим, количество больных, у которых СН связана с ишемической болезнью сердца, уменьшается. Но на первое место в мире (и в нашей стране) выходят кардиомиопатии и дегенеративно-дистрофические поражения клапана аппарата аорты. В ближайшее десятилетие, к сожалению, количество пациентов с некоронарогенной патологией будет увеличиваться.

**Существует ли какая-то связь между экономическим уровнем пациентов и развитием заболевания СН?**

У отдельных категорий пациентов такая связь существует, но вот прямой связи между уровнем экономики в государстве и заболеваемостью в целом — нет. Можно привести примеры очень многих стран, где валовой национальный продукт и доходы на душу населения значительно меньше, чем в развитых странах, однако, заболеваемость ниже. Например, по последним данным, Российская Федерация по уровню развития здравоохранения стоит на 51-м месте, а 44-е место занимают Соединенные Штаты Америки, где гигантские расходы на здравоохранение. А кто в десятке? Азербайджан, Куба — в этих странах расходы на здравоохранение значительно меньше. Поэтому важным фактором, на мой взгляд, является и социальный план.

**Своевременная диагностика, диспансеризация, бытовые привычки, насколько значительный вклад они вносят в развитие СН?**

Не столько привычки, сколько правильный образ жизни, уверенность в завтрашнем дне, отсутствие депрессий и тревоги — вносят огромный вклад в снижение уровня заболеваемости сердечно-сосудистыми заболеваниями в целом, а не только СН.

**Какова ситуация в регионах Российской Федерации? Какие из них более подвержены данному заболе-**

ванию — богатые регионы или, наоборот, сельские, далекие от центра? Может быть, в более бедных регионах люди просто не доживают до оказания своевременной медицинской помощи?

По тем же предварительным данным здесь нет связи с экономической ситуацией. Я думаю, что в этом случае нужно ставить вопрос о качестве организации медицинской помощи, проведении диспансеризации, выявлении групп риска, своевременном лечении, обеспеченности лекарственными препаратами и высокотехнологичной медицинской помощью. Даже те ресурсы, которые есть, можно использовать по-разному. Если вы посмотрите статистику, то увидите, что смертность от острого инфаркта миокарда в некоторых регионах различается в два раза, условно говоря, городах с населением больше миллиона и с одинаковым бюджетом. Это указывает на различие в организации медицинской помощи. Поэтому принятие специальной программы для выполнения стандартов в лечении, обеспечение тяжелых групп пациентов бесплатными лекарственными препаратами — все это, безусловно, влияет на ситуацию: в одних регионах смертность от инфаркта миокарда меньше на 8%, в других — на 12-14%.

**Можно ли говорить, что эти показатели искусственно занижены?**

Я не думаю, что это так: наши показатели смертности, по сравнению с Европейскими странами в разы выше, при этом структура факторов риска приблизительно одинаковая. В настоящее время больные достаточно обеспечены бета-блокаторами, статинами, ингибиторами АПФ. Лекарственные препараты вполне доступны по стоимости, поэтому многие пациенты их получают. Необходимо отметить, что лечение и обеспеченность высокими технологиями в нашей стране даже лучше, чем на Западе. Однако, подсчет показателя смертности, который значительно выше в нашей стране, зависит от статистического подхода: больные сахарным диабетом умирают не от этой патологии, а от сердечно-сосудистых заболеваний. В сердечно-сосудистую патологию также попадают все случаи внезапной сердечной смерти.

**Евгений Владимирович, Вы упомянули программу по ведению и лечению сердечно-сосудистых заболеваний. Эта программа касается именно СН, или она носит скорее общий характер?**

Нет, это общая программа, и она также касается больных с острым коронарным синдромом, острым нарушением мозгового кровообращения. Важность этой программы в том, что была создана инфраструктура и центры, где сконцентрированы люди и оборудование. Появилась возможность оказания помощи пациентам с внезапно развивающимися острыми состояниями, в том числе и с острой СН.

**Как часто в клинической практике удается диагностировать острую СН? Какие симптомы характеризуют развитие состояния острой декомпенсации?**

Стандартные симптомы это — одышка, отеки, снижение работоспособности, появление одышки в покое. Пациенты с острой декомпенсацией поступают в стационары достаточно часто. Например, из всех поступающих больных — 80% уже имеют хроническую СН, а поступают с обострением, 20% — с какими-то другими ситуациями, такими как повышение давления, нарушение ритма сердца. Но в чем основная проблема? Одни и те же пациенты поступают с известной периодичностью, что влечет гигантские расходы на их лечение. А чем чаще такие пациенты поступают в стадии декомпенсации, тем выше вероятность смертельного исхода. Условно говоря, при первом поступлении пациента в стационар смертность составляет 6%, а при четвертом — 25%.

**Насколько интенсивно ведется работа по профилактике СН? Могли бы улучшить ситуацию регулярные диспансеризации?**

В этом случае важна не столько профилактика, сколько работа врачей-специалистов в стационаре, которые используют новейшие технологии, чтобы стабилизировать состояние больного. Для этого существуют разные врачебные подходы. Например, в США тактика направлена на сокращение пребывания пациента в стационаре: проводится интенсивная терапия, назначаются мочегонные лекарственные препараты, быстро снимаются отеки, и больного выписывают домой. Но декомпенсация очень быстро возвращается обратно, что увеличивает расходы на лечение. Поэтому в Санкт-Петербурге, в нашем Федеральном центре сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова регулярно проводятся школы больных с СН. В нашем стационаре мы не стремимся к мгновенному, быстрому результату, устранению всех симптомов и быстрой выписке. Больной постоянно находится под наблюдением, при этом немаловажная роль отводится участию семьи пациента, что позволяет улучшить медикаментозную терапию и уменьшить возможность декомпенсации.

Диспансеризация же рассчитана на здоровых людей, которые еще не болеют. А главная проблема — это ведение больных с СН, поэтому мы стараемся совместно с органами управления здравоохранением выработать специальные технологии системы ведения этих сложных пациентов. Например, наблюдение вне стационара может вестись при помощи IT-технологий: больному не нужно лично посещать клинику, пользуясь телемедицинской технологией, он может передавать данные о себе, такие как — уровень артериального давления ЧСС, кардиограмму, объем жидкости в организме — в центр мониторинга. Наш центр уже обратился в Фонд обязательного медицинского страхования с предложением вклю-

чить в тариф по ОМС телемедицинскую услугу по ведению тяжелого больного с СН.

#### **Каковы возможности фармакотерапии СН?**

К сожалению, мы в последнее время уже вышли на плато фармакотерапии, и всяческие попытки использовать что-то новое для улучшения прогноза этих больных ничем убедительным не увенчались. Мы пробовали использовать при острых состояниях разные подходы: прекондиционирование, фармакологическое кондиционирование, кулинг при остром коронарном синдроме, использование механических устройств для поддержки кровообращения, контрпульсацию в частности. Но по всем данным видно, что какого-то радикального улучшения нет. Более трети больных уходит с листа ожидания пересадки сердца. Поэтому очень важно дать возможность больному пережить острую ситуацию. Это вопрос и в организации медицинской помощи, и в появлении новых препаратов, которые могут уменьшить число таких тяжелых пациентов.

#### **Насколько вообще эффективны вазодилататоры? Чем действие препарата Реасанз принципиально отличается от предыдущего поколения препаратов, предназначенных для лечения острой СН?**

Давно известен интерес к идее создания эффективной молекулярной структуры и аминокислотного состава эффективного препарата для использования при резистентной гипертонии. Реасанз (серелаксин) — это гормон релаксин, вырабатываемый женщиной во время беременности, который рекомбинантным способом синтезировали, воспроизвели и использовали для ведения больных с преэклампсией и эклампсией. Он воздействует не на женские гормональные рецепторы, а на эндотелиальный фактор, улучшая функцию эндотелия, поэтому с этой точки зрения, действие его молекулы является системным. Поэтому появился интерес к изучению препарата у кардиологических больных. Фармацевтическая компания “Новартис”, в настоящее время, сконцентрировалась на исследованиях применения препарата при СН, и два исследования, второй и третьей фазы\*, показали гигантский, я бы сказал, эффект

\* RELAX-AHF-2 и Паневропейское исследование с открытым дизайном

препарата в отношении конечных точек и в отношении улучшения функций печени, почек и сердца, при этом изучались маркеры функции печени, почек (уровень цистатина С), сердечной недостаточности (концевой натрийуретический пептид).

Препарат по механизму действия похож на вазодилататоры, влияет на эндотелий, улучшает системное кровообращение, что очень важно при стадии декомпенсации СН.

У препарата есть ограничения по его использованию у пациентов с нормальным артериальным давлением, поскольку по механизму действия он улучшает сосудистый тонус и функцию почек, вызывая расслабление, снижая артериальное давление. Но гипертоникам с СН, у которых есть тяжелые сердечные декомпенсированные состояния, такой препарат, как добавление к базовой терапии, крайне необходим.

#### **Как Вы оцениваете степень доступности препарата для тяжелобольных?**

31 марта 2014 года Реасанз зарегистрирован в России как лекарственный препарат. По мере накопления опыта его использования будут созданы региональные программы, по мере повышения доказательного уровня должна быть создана программа, где этот препарат будет оплачиваться по системе ОМС. Препарат, безусловно, попадет в “льготные списки”.

#### **И напоследок, Евгений Владимирович, чтобы вы пожелали Вашим коллегам, нашим читателям?**

Лучше быть здоровым и богатым, чем бедным и больным. Быть спокойным, наслаждаться жизнью, вовремя устранять факторы риска, не доводить состояние организма до болезни. Если есть порок сердца, то не надо ждать, пока придется делать ремоделирование. Если у Вас тяжелая ишемическая болезнь, не надо ждать инфаркта. Что касается качества лечения, то оно в нашей стране на очень приличном уровне, но для нас самое главное, для системы здравоохранения, это широкое использование регистра. Нам нужны инструменты для оценки качества и эффективности медицинской помощи, а также — инструменты для оценки распространенности заболеваний в популяции.

Министерство здравоохранения РФ, Российская академия наук, Всемирная Федерация Сердца, Департамент здравоохранения города Москвы, Министерство здравоохранения Московской области, Российское кардиологическое общество, Фонд содействия развитию кардиологии “Кардиопрогресс”

## IV международный форум кардиологов и терапевтов 24-26 марта 2015г, г. Москва

### Информационное письмо

#### Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в IV Международном Форуме кардиологов и терапевтов, который состоится 24–26 марта 2015 г. в г. Москва, в Новом здании Президиума Российской академии наук по адресу: Ленинский проспект, 32А; проезд: ст. метро “Ленинский проспект”.

#### Тематика Форума

- Совершенствование организации помощи кардиологическим и терапевтическим больным
- Неотложная и скорая помощь при сердечно-сосудистых и других соматических заболеваниях
- Новые медицинские технологии в диагностике, лечении, и реабилитации кардиологических больных
- Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний
- 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

Полная научная программа размещается на официальном сайте Форума за 1,5–2 месяца до начала мероприятия.

Информация о Международном форуме кардиологов и терапевтов размещена на официальном сайте Форума [www.cardioprogress.ru](http://www.cardioprogress.ru), а также на сайтах партнеров: [www.rosocardio.ru](http://www.rosocardio.ru), [www.rpcardio.ru](http://www.rpcardio.ru), [www.internist.ru](http://www.internist.ru), [www.bionika-media.ru](http://www.bionika-media.ru), [www.medvestnik.ru](http://www.medvestnik.ru), [www.pharmvestnik.ru](http://www.pharmvestnik.ru), [www.medtusovka.ru](http://www.medtusovka.ru).

#### Тезисы

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 Московского международного Форума кардиологов 2015.

**ВНИМАНИЕ!** Тезисы должны быть получены Оргкомитетом до 10 февраля 2015г. Убедительная просьба — заблаговременно предоставляйте ваши тезисы.

Тезисы, полученные позднее указанной даты, рассматриваться не будут.

#### Правила оформления тезисов

1. **Объем тезисов** — 1 страница (А4), 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 — фамилии и инициалы авторов, с новой строки — учреждение, город, страна.

3. **В содержании** тезисов должны быть отражены: цель, методы исследования, полученные результаты, выводы. В тексте тезисов не следует приводить таблицы, рисунки и ссылки на источники литературы. В названии тезисов не допускаются сокращения.

#### Последовательность действий для направления тезисов:

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.

Создать файл с контактной информацией **КонтактИвановИИМосква1**, где необходимо указать: название тезисов, авторы, учреждение, город, страна, Фамилия Имя Отчество одного из авторов для переписки, его адрес, телефон/факс, e-mail.

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)

### Регистрационная форма IV международный форум кардиологов и терапевтов Москва, 24–26 марта 2015г

Пожалуйста, заполняйте форму печатными буквами

Фамилия \_\_\_\_\_ Имя \_\_\_\_\_  
Отчество \_\_\_\_\_ Должность \_\_\_\_\_  
Ученая степень \_\_\_\_\_ Ученое звание \_\_\_\_\_  
Место работы \_\_\_\_\_  
Полный адрес места работы, включая почтовый индекс \_\_\_\_\_

Домашний адрес с индексом \_\_\_\_\_  
Телефон: служебный, с кодом города \_\_\_\_\_ домашний, с кодом города \_\_\_\_\_  
Факс с кодом города \_\_\_\_\_ E-mail \_\_\_\_\_

Просьба поставить отметку в соответствующих квадратах:

Нуждаетесь 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 3 марта 2015 г по электронному адресу: [registraciya.cardio@gmail.com](mailto:registraciya.cardio@gmail.com)

## УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

Приглашаем Вас на сайт издательства журнала — [www.rosocardio.ru](http://www.rosocardio.ru)  
Вашему вниманию мы можем предложить много новой и интересной информации:

## ПЛАН РАБОТЫ «РОССИЙСКОГО КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО ЖУРНАЛА» В 2015 ГОДУ

№ вы- пуска	Тема	Дополнительные материалы	Ответственный редактор
1	Острые и хронические формы ИБС	<b>Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: реабилитация и вторичная профилактика</b> Российские рекомендации	Карпов Ростислав Сергеевич
2	Интервенционная кардиология и кардиохирургия	<b>Рекомендации по реваскуляризации миокарда</b> 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI)	Алесян Баграт Гегамович
3	Атеротромбоз. ТЭЛА. Неотложная кардиология	<b>Рекомендации по диагностике и лечению острой тромбоземболии легочной артерии</b> 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Respiratory Society (ERS)	Панченко Елизавета Павловна
4	Артериальная гипертензия. Метаболический синдром		Недогода Сергей Владимирович, Чумакова Галина Александровна
5	Миокардиты, клапанные и некоронарогенные заболевания	<b>Рекомендации по диагностике и лечению гипертрофической кардиомиопатии</b> 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy The Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC)	Дземешкевич Сергей Леонидович
6	Профилактика и эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний		Бойцов Сергей Анатольевич
7	Клапанная болезнь сердца. Соединительнотканые дисплазии	<b>Рекомендации по диагностике и лечению заболеваний аорты</b> 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases. Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC)	Земцовский Эдуард Вениаминович, Гордеев Михаил Леонидович
8	Прогнозирование и профилактика кардиальных осложнений	<b>Рекомендации по определению и ведению сердечно-сосудистых заболеваний при внесердечных хирургических вмешательствах</b> 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management. The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA)	Шукин Юрий Владимирович, Дупляков Дмитрий Викторович
9	<b>КОНГРЕСС</b>	<b>Избранные статьи</b> <b>Team approach</b>	Таратухин Евгений Олегович
10	Генетика и фармакогенетика сердечно-сосудистых заболеваний		Затейщиков Дмитрий Александрович и Сычев Дмитрий Алексеевич
11	Аритмии		Лебедев Дмитрий Сергеевич
12	Визуализация. Функциональная диагностика		Васюк Юрий Александрович

## ПОДПИСКА НА ЖУРНАЛ 2015

Самая низкая стоимость подписки и удобное оформление:

1. Анкета читателя заполняется на сайте и автоматически отсылается.
2. Распечатывается готовый и заполненный бланк для оплаты.

## Стоимость электронной версии:

Журнал	Цена подписки на 2015 год	Способ оформления
Российский кардиологический журнал	1050,00 руб.	Выберите способ оплаты <input type="checkbox"/> Наличными в отделении Сбербанка <input type="checkbox"/> Электронным платежом через ROBOKASSA (Visa, Mastercard, мобильным телефоном- МТС, Мегафон, Билайн, всеми электронными валютами, наличными через сеть терминалов, через интернет-банки и другими способами)
Кардиоваскулярная терапия и профилактика	600,00 руб.	
Полный комплект подписки на Российский кардиологический журнал (12 номеров), журнал Кардиоваскулярная терапия и профилактика (6 номеров)	1800,00 руб.	

<http://www.rosocardio.ru/ru/subscription.html>

