

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

В НОМЕРЕ:

Внутрисердечный эхинококкоз

Специфика ранних фаз клинических исследований: от науки к человеку

Биопсихосоциальный подход: новое требование междисциплинарности

Электрокардиограмма покоя в 12-ти общепринятых отведениях. Настоящее и будущее

Клиническое течение синкопе в дифференциальной диагностике синкопальных состояний

Метаболический синдром и риск развития острого повреждения почек у больных, подвергшихся АКШ

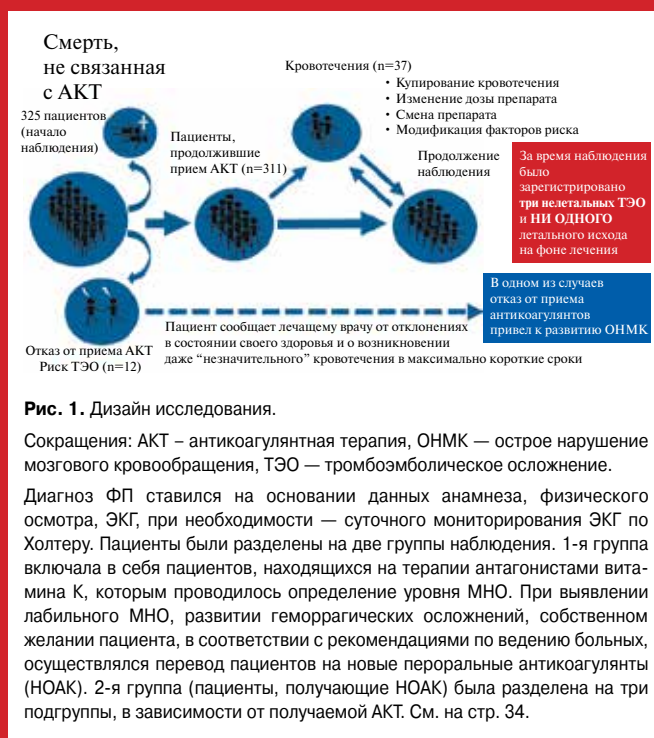
Практические аспекты применения антикоагулянтной терапии

Новый дополнительный тест диагностики острой ишемии миокарда

Многофакторное прогнозирование отдаленных исходов ОКСпST

В ФОКУСЕ:

- Совершенствование кардиологической помощи
- Фундаментальные исследования
- Фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний
- Хирургические методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний
- Проблемы реабилитации кардиологических больных
- Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний



ВЕНАРУС®

Препарат, которому доверяют!*



ПРАВИЛЬНЫЙ ВЫБОР В ЛЕЧЕНИИ ВАРИКОЗА

Показания:

- ☑ Венозная недостаточность нижних конечностей функциональной и органической природы (ощущение тяжести в ногах, боль, судороги, трофические нарушения)
- ☑ Острый и хронический геморрой

Режим дозирования:

- ☑ При венозно-лимфатической недостаточности: по 2 таблетки в сутки**
- ☑ При остром геморрое: по 6 таблеток в сутки - 4 дня, затем по 4 таблетки в сутки - 3 дня

* Препарат Венарус® лауреат общенационального рейтинга народного доверия Марка № 1 в России 2014

** Приказ МЗ и СР РФ от 14 мая 2007 г. № 333 об утверждении стандарта медицинской помощи больным с варикозным расширением вен нижних конечностей без язвы и воспаления (при оказании специализированной помощи).

ВЕНАРУС® на основе биофлавоноидов — диосмина и гесперидина

Рег. уд.: ЛСР-002282/08 от 01.04.2008
На правах рекламы.

ЗАО «ФП «ОБОЛЕНСКОЕ»
www.obolensk.ru

СООТВЕТСТВУЕТ ТРЕБОВАНИЯМ GMP



obl pharm

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ У СПЕЦИАЛИСТА



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

Зарегистрирован Комитетом РФ по печати
06.04.1998 г. Регистрационный № 017388

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

Журнал включен в Перечень ведущих научных
журналов и изданий ВАК

Журнал включен в SCOPUS

Российский индекс научного цитирования: 2,124
импакт-фактор (РИНЦ 2014) 0,926

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

Архив номеров: www.rosocardio.ru, cardio.medi.ru/66.htm

Правила публикации авторских материалов:
www.rosocardio.ru/ru/information-for-authors-rjc.html

Информация о подписке:

www.rosocardio.ru/ru/subscription.html
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 "MK-Periodica"
in your country or to JSC "MK-Periodica"
directly: 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

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

Ответственный переводчик Таратухин Е. О.

Дизайн, верстка Андреева В. Ю.,
Иванова А. Е.

Отпечатано: типография "OneBook",
ООО "Сам Полиграфист",
129090, Москва, Протопоповский пер., 6.
www.onebook.ru

© Российский кардиологический журнал

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 9 (125) 2015

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)
Галайчик 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)
Дупляков Д. В. (Самара)
Искендеров Б. Г. (Пенза)
Караськов А. М. (Новосибирск)
Колпаков 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

Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург)

Лопатин Ю. М. (Волгоград)
Мареев В. Ю. (Москва)
Недошивин А. О. (Санкт-Петербург)
Оганов Р. Г. (Москва)
Ревинский 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)

Таратухин Е. О. (Москва)

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)
Периуков И. В. (Воронеж)
Протасов К. В. (Иркутск)
Тюрин Т. В. (Ленинградская область)
Худеева Е. А. (Владивосток)
Шульман В. А. (Красноярск)
Шекотов В. В. (Пермь)

Стивен Ленц (США)

Жильбер Массад (Франция)

Маркку Ниеминен (Финляндия)

Питер Нильсон (Швеция)

Джанфранко Парати (Италия)

Михаил Поповичи (Молдова)

Адам Торбицки (Польша)

Ярле Вааге (Норвегия)

Маркус Виигимаа (Эстония)

Издательство:

ООО "Силица-Полиграф"
e-mail: 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 — 7 000 copies

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

The Journal is included in SCOPUS

Russian Citation Index (SCIENCE INDEX): 2,124
Impact-factor (RCI-2014) 0,926

Complete versions of all issues are published:
www.elibrary.ru

Archive: www.rosocardio.ru, cardio.medi.ru/66.htm

Instructions for authors:
www.rosocardio.ru/ru/information-for-authors-rjc.html

Subscription: www.rosocardio.ru/ru/subscription.html
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

**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 Leontyeva Elena
tel.: +7 (499) 323—53—88,
e-mail: leontyeva.silicea@yandex.ru

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

Senior translator Taratukhin E. O.

Design, desktop publishing Andreeva V. Yu.,
Ivanova A. E.

Printed: OneBook, Sam Poligrafist, Ltd.
129090, Moscow, Protopopovsky per., 6.
www.onebook.ru

© Russian Journal of Cardiology

RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

№ 9 (125) 2015

founded in 1996

EDITOR-IN-CHIEF

ASSOCIATE EDITORS

Alekyan B. G. (Moscow)
At'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)
Kozjolova 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)
Dzgemeshkevich S. L. (Moscow)
Dovgalevskiy P. Ja. (Moscow)
Dupljakov D. V. (Samara)
Iskenderov B. G. (Moscow)
Karaskov A. M. (Novosibirsk)
Kolpakov E. V. (Moscow)
Kontseva 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

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)

Taratukhin E. O. (Moscow)

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

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Обращение к читателям

5 Address to the readers

НОВОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

CLINICAL MEDICINE NEWS

Обзор зарубежных новостей клинической медицины

6 Clinical medicine updates: a review of international news

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

Маликова М. С., Фролова Ю. В., Раскин В. В.,
Дземешкевич А. С., Домбровская А. В., Мершина Е. А.,
Синицин В. Е., Дземешкевич С. Л.
Внутрисердечный эхинококкоз

7 *Malikova M. S., Frolova Yu. V., Raskin V. V.,
Dzemeshevich A. S., Dombrovskaya A. V., Merzhina E. A.,
Sinitsin V. E., Dzemeshevich S. L.*
Intracardiac echinococcosis

Гринштейн Ю. И., Суховольский В. Г., Андина Л. А.,
Гринштейн И. Ю., Ковалев А. В.
Диэлектрические особенности крови у больных
нестабильной стенокардией: новый дополнительный тест
диагностики острой ишемии миокарда

12 *Grinshtein Yu., Soukhovolsky V. G., Andina L. A.,
Grinshtein I. Yu., Kovalev A. V.*
Dielectric specifics of the blood in unstable angina:
new additional test for acute myocardial ischemia diagnostics

Батюшин М. М.
Проспективное исследование влияния порога вкусовой
чувствительности к поваренной соли на сердечно-
сосудистые осложнения

19 *Batyushin M. M.*
Prospective study of table salt taste sensitivity threshold
influence on cardiovascular complications

Ложкина Н. Г., Максимов В. Н., Рагино Ю. И., Куимов А. Д.,
Воевода М. И.
Многофакторное прогнозирование отдаленных исходов
острого коронарного синдрома со стойким подъемом
сегмента ST

25 *Lozhkina N. G., Maksimov V. N., Ragino Yu., Kuimov A. D.,
Voevoda M.*
Multifactor prediction of long-term outcomes of acute
coronary syndrome with sustained ST segment elevation

Соколова А. А., Жиленко А. В., Царев И. Л., Напалков Д. А.,
Сулимов В. А.
Практические аспекты применения антикоагулянтной
терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий
неклапанной этиологии: данные регистра
университетской клиники

32 *Sokolova A. A., Zhilenko A. V., Tsarev I. L., Napalkov D. A.,
Sulimov V. A.*
Practical concerns of anticoagulation in nonvalvular atrial
fibrillation: a university clinics registry

Ротарь О. П., Бояринова М. А., Могучая Е. В.,
Колесова Е. П., Ерина А. М., Солнцев В. Н., Конради А. О.
Ассоциация компонентов метаболического синдрома
с маркерами субклинического поражения органов-
мишеней при динамическом наблюдении работников
умственного труда

38 *Rotar O. P., Boyarinova M. A., Moguchaya E. V.,
Kolesova E. P., Erina A. M., Solntsev V. N., Konradi A. O.*
Association of the metabolic syndrome constituents with
markers of subclinical target organ damage during follow-up
of intellectual laborers

Искендеров Б. Г., Сисина О. Н.
Метаболический синдром и риск развития острого
повреждения почек у больных, подвергшихся
аортокоронарному шунтированию

44 *Iskenderov B. G., Sisina O. N.*
Metabolic syndrome and the risk of acute kidney damage
development after coronary artery bypass procedure

Сергиенко В. А., Сергиенко А. А.
Сахарный диабет 2-го типа с кардиоваскулярной
автономной нейропатией

51 *Serhiyenko V. A., Serhiyenko A. A.*
Diabetes mellitus 2nd type with cardiovascular autonomic
neuropathy

Piotr J. Stryjewski, Agnieszka Kuczaj, Ryszard Braczowski,
Jadwiga Nessler, Ewa Nowalany-Kozielska
Клиническое течение синкопе в дифференциальной
диагностике синкопальных состояний

55 *Piotr J. Stryjewski, Agnieszka Kuczaj, Ryszard Braczowski,
Jadwiga Nessler, Ewa Nowalany-Kozielska*
The clinical course of presyncope in the differential diagnosis
of syncope

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

CLINIC AND PHARMACOTHERAPY

Андреичева Е. Н.
Применение фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина при гипертонической болезни II стадии

59 Andreicheva E. N.
The use of fixed combination of perindopril and amlodipine in 2nd stage arterial hypertension

Корнеева Е. В.
Эффект длительного воздействия орлистата на пищевое поведение у пациентов с ожирением

65 Korneeva E. V.
Long-term effects of orlistat on eating behavior of obesity patients

Вышков Е. В., Баталов Р. Е., Марков В. А., Попов С. В.
Сравнительная эффективность ферментного препарата с тромболитическим действием при внутрипредсердном тромбозе и спонтанном эхоконтрастировании у больных с фибрилляцией предсердий

71 Vyshlov E. V., Batalov R. E., Markov V. A., Popov S. V.
Comparative efficacy of enzyme medication with thrombolytic effect in atrium thrombosis and spontaneous echo-contrast phenomenon in patients with atrial fibrillation

МНЕНИЕ ПО ПРОБЛЕМЕ

OPINION ON A PROBLEM

Гордеев И. Г., Таратухин Е. О.
Специфика ранних фаз клинических исследований: от науки к человеку

76 Gordeev I. G., Taratukhin E. O.
Specifics of the early phases of clinical trials: from science to person

Таратухин Е. О.
Биопсихосоциальный подход — новое требование междисциплинарности

80 Taratukhin E. O.
Biopsychosocial approach — a modern demand for interdisciplinarity

Земцовский Э. В., Абдалиева С. А., Баллюзек М. Ф., Ким А. В., Морозова Н. Н.
Электрокардиограмма покоя в 12-ти общепринятых отведениях. Настоящее и будущее

84 Zemtsovsky E. V., Abdaliev S. A., Balluzek M. F., Kim A. V., Morozova N. N.
Resting electrocardiography in 12 common leads: the present and the future

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

LITERATURE REVIEWS

Мардаян Г. В., Абугов С. А.
Использование фондапаринукса при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST

88 Mardaryan G. V., Abugov S. A.
Fondaparinux usage in non-ST-elevation acute coronary syndrome

Шайдюк О. Ю., Таратухин Е. О.
Плейотропные эффекты небиволола: новые данные

92 Shaydyuk O. Yu., Taratukhin E. O.
Pleiotropic effects of nebivolol: recent data

Драпкина О. М., Деева Т. А.
Галектин-3 — биомаркер фиброза у пациентов с метаболическим синдромом

96 Drapkina O. M., Deeva T. A.
Galectin-3 — biomarker of fibrosis in patients with metabolic syndrome

Шайдюк О. Ю., Таратухин Е. О.
Блокада адренорецепторов: современные данные по применению урапидила

103 Shaydyuk O. Yu., Taratukhin E. O.
Adrenoreceptors blocking: recent data on urapidil usage

Уважаемые читатели!

С большой радостью от имени редакции и редколлегии представляю вам очередной номер Российского кардиологического журнала. Как обычно, к выходу номера издания, совпадающему с проведением Конгресса кардиологов, предъявляются особые требования: мы хотим, чтобы в него попали наиболее актуальные и интересные материалы. Сохранять тематическую монофонию в такой ситуации непросто, да и не нужно.

В этот номер вошли разные статьи. Он открывается описанием редких случаев внутрисердечного эхинококкоза. Авторы обобщили опыт успешной работы с несколькими больными этим заболеванием, который будет полезен всем практикующим кардиологам. Другая статья наших коллег из Польши, на английском языке, посвящена пресинкопальным состояниям, их дифференциальному диагнозу на основе клинических примеров.

Ряд текстов посвящён фармакотерапии: приводятся обзоры современной литературы и оригинальные исследования препаратов, применяемых в кардиологии. Среди них антикоагулянты и ферментный препарат тромбовазим, аденоблокаторы, гипотензивные средства, связанный с лечением ожирения препарат орлистат.

Две статьи посвящены фундаментальным аспектам и могут быть причислены к трансляционному полю медицинской науки: работы о галектине-3 и о значении электрокардиографии покоя в современных технических условиях. Несколько статей затрагивают эпидемиологические вопросы острого коронарного синдрома, метаболического синдрома, мерцательной аритмии.

Пользуясь возможностью составлять номер журнала, я хотел бы обратить внимание читателей на междисциплинарные вопросы, всё острее возникающие в медицинской науке и врачебной практике. Совместно с профессором И. Г. Гордеевым мы публикуем



статью о клинических исследованиях ранних фаз, в которой заостряем некоторые этические аспекты, часто затмеваемые рутинной работой по скринингу, подписанию информированных согласий, оформлению первичной документации и взаимодействию с контролирующими органами. Клинические исследования при всей такой жёсткой регламентации их ведения, отнюдь не противоречивы в своей сути. Мы надеемся, что статья оживит размышления по данному вопросу. Кроме того, специально в этом номере я предлагаю обобщённое видение междисциплинарного, а именно, биопсихосоциального подхода к работе с больными как в практике, так и в медицинской науке. Только интегральный взгляд может охватить всю суть объекта медицины — человека, личности. Только с такой точки зрения возможна эффективная и полноценная медицинская помощь.

Желаю интересного чтения!

к.м.н., Master of Arts, доцент кафедры
госпитальной терапии №1 РНИМУ им. Н. И. Пирогова
Таратухин Евгений Олегович

ОБЗОР ЗАРУБЕЖНЫХ НОВОСТЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Сообщается о пилотном исследовании колхицина как противовоспалительного средства при остром инфаркте миокарда (ИМ). Deftereos et al. (2015) назначали это средство в сравнении с плацебо у пациентов с ИМ с подъёмом сегмента ST в течение 12 часов от начала болевого синдрома. Длительность применения составляла 5 дней. Всего включён 151 пациент. По данным магнитно-резонансной томографии с гадолинием, в группе терапии площадь инфаркта была значительно меньше — на 21%, как и отношение площади инфаркта к общему объёму миокарда левого желудочка — на 44%. Авторы заключают, что колхицин может стать эффективным средством улучшения течения и прогноза острого ИМ, однако нужны широкомасштабные исследования.

(По данным: *Circulation*, 2015)

Вопрос того или иного типа диеты в отношении сердечно-сосудистой патологии хотя и кажется решённым, по-прежнему обсуждается. Shikany et al. (2015) подходят к нему с социогеографической точки зрения. Они представляют данные лонгитудного исследования REGARDS, в которое было включено 17418 человек старше 45 лет в период с 2003 по 2007 гг. Среди прочих данных изучены паттерны питания: обычная диета, растительная, углеводистая (“сладкая”), южная, а также “алкоголь и зелень”. “Южная” диета как стиль питания, характерный для юга США, привлекла особое внимание. Она характеризуется повышенным потреблением сладких напитков, яиц, жареного и мясного. После статистической обработки оказалось, что на 56% более высокий риск острых событий коронарной болезни сердца имели именно эти исследуемые. Авторы заключают, что географический аспект факторов риска, хотя и зависит от тех или иных компонентов, сам по себе может оказаться важным компонентом профилактической работы.

(По данным: *Circulation*, 2015)

Немецкие авторы Böttger et al. (2015) провели анализ предпочтений пациентов при назначении постоянной терапии “новыми” антикоагулянтами. Они включили 486 больных с мерцательной аритмией, средний возраст которых 73,9 лет, среднее значение по CHA₂DS₂-Vasc = 3,7. Среди атрибутов важности на первом месте оказался приём один раз в день, за которым следовали “отсутствие контроля МНО” и “отсутствие взаимодействия с пищей”, а также фактор удалённости проживания от лечебного учреждения. Эти вполне логичные результаты позволяют посмотреть на терапию неврачебным взглядом и при работе с пациентами учитывать подобные факторы.

(По данным: *J Thromb Thrombolysis*, 2015)

Оценка степени поражения микроваскулярного русла при артериальной гипертензии теперь возможна при помощи прямого измерения толщины стенок сосудов

и отношения просвет-стенка артериол сетчатки. Немецкие авторы Meixner & Michelson (2015) сообщают об испытании адаптивной оптической камеры для съёмки сетчатки. Вариабельность результатов между операторами составила всего 6%, а данные об увеличении отношения стенка-просвет были значимо ассоциированы с наличием у пациентов гипертензии, ожирения, а также со старшим возрастом.

(По данным: *Gr J Clin Exp Ophthalmol*, 2015)

Повышенный уровень адипонектина может быть маркером риска мерцательной аритмии. Авторы Macheret et al. (2015) указывают, что обычно это вещество рассматривается как кардиопротекторный фактор: его низкие уровни при ожирении и диабете связаны с сердечно-сосудистым риском. Они провели 11-летнее наблюдение 886 случаев фибрилляции предсердий. При обработке данных и уравнивании по другим переменным, оказалось, что при более высокой концентрации адипонектина у пациентов старшего возраста растёт риск мерцательной аритмии. Авторы отмечают, что необходимо выяснить, отражением какого именно фактора, влияющего на нарушение ритма, являются такие изменения.

(По данным: *Heart*, 2015)

Американские авторы предлагают ряд маркеров для оценки рисков смерти и нежелательных событий у пациентов после протезирования клапана при декомпенсированном аортальном стенозе. В качестве факторов оценки предложены GDF15 (фактор роста-дифференцировки 15), sST2 (растворимый ST2) и NT-proBNP (N-терминальный про-натрийуретический пептид). Показано, что в случае повышения уровней всех трёх факторов смертность в течение одного и двух лет составляет 34% и 43%, соответственно, тогда как при отсутствии повышения даже одного — 4%. Использование несложных в определении биомаркеров может помочь в стратификации рисков данной категории пациентов.

(По данным: *Heart*, 2015)

Толщина жировой ткани эпикарда может оказаться независимым маркером прогноза при манифестирующей коронарной болезни сердца. Tanindi et al. (2015) исследовали этот показатель у пациентов со стабильной и нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда. Наблюдение проводилось в течение 26 (5–30) месяцев. Обнаружено, что толщина жировой ткани эпикарда более 7 мм служила сильным предиктором сердечно-сосудистой смерти. Течение заболевания без нежелательных событий за время наблюдения было у 97,9% лиц с толщиной жировой ткани менее 7 мм, а при толщине более 7 мм — у 90,7% лиц ($p=0,021$). Авторы заключают, что такой простой для измерения показатель может служить ориентиром в работе.

(По данным: *Coron Artery Dis*, 2015)

ВНУТРИСЕРДЕЧНЫЙ ЭХИНОКОККОЗ

Маликова М. С.¹, Фролова Ю. В.¹, Раскин В. В.¹, Дземешкевич А. С.¹, Домбровская А. В.¹, Мершина Е. А.², Синицин В. Е.², Дземешкевич С. Л.¹

Цель. Представить уникальные наблюдения и успешность хирургического лечения внутрисердечной локализации эхинококкоза.

Материал и методы. За период 2011-2015 гг. успешно прооперировано 3 пациента с внутрисердечной локализацией эхинококка. Перед операцией всем пациентам проводили ЭхоКГ, МРТ/КТ. Операции выполняли в условиях искусственного кровообращения и фармакоологической кардиopleгии. В обязательном порядке во время операции использовали ЧПЭхоКГ диагностику.

Результаты. У всех пациентов выполнено успешное радикальное удаление эхинококковых кист из сердца, в одном случае параллельно удалена киста из правого легкого.

Заключение. При эхинококкозе любой локализации необходимо в обязательном порядке выполнять трансторакальное ЭхоКГ для исключения внутрисердечных кист. При выявлении внутрисердечного эхинококкоза следует оперировать в условиях ИК для наиболее полной радикализации операции. Рекомендуем обязательное проведение МРТ/КТ до операции, что позволит детально оценить анатомическую картину сердца и составить полный и детальный план операции, а во время операции с этой же целью использовать чреспищеводную ЭхоКГ.

Российский кардиологический журнал 2015, 9 (125): 7–11

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-09-7-11>

Ключевые слова: эхинококкоз сердца, хирургическое лечение, диагностика.

¹ФГБУ Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского, Москва; ²ФГБУ Лечебно-реабилитационный центр МЗ РФ, Москва, Россия.

Маликова М. С.* — к.м.н., н.с. отделения хирургического лечения дисфункции миокарда, Фролова Ю. В. — к.м.н., в.н.с. отделения хирургического лечения дисфункции миокарда, Раскин В. В. — к.м.н., с.н.с. отделения хирургического лечения дисфункции миокарда, Дземешкевич А. С. — н.с. отделения хирургического лечения дисфункции миокарда, Домбровская А. В. — врач, сердечно-сосудистый хирург отделения хирургического лечения дисфункции миокарда, Мершина Е. А. — к.м.н., врач-рентгенолог отделения функциональных методов лучевой диагностики, Синицин В. Е. — д.м.н., профессор, Дземешкевич С. Л. — д.м.н., профессор отделения хирургического лечения дисфункции миокарда.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

malikova_ms@mail.ru

ЭхоКГ — эхокардиография, МРТ — магнитно-резонансная томография, КТ — компьютерная томография, ЧПЭхоКГ — чреспищеводная эхокардиография.

Рукопись получена 15.06.2015

Рецензия получена 17.06.2015

Принята к публикации 24.06.2015

INTRACARDIAC ECHINOCOCCOSIS

Malikova M. S.¹, Frolova Yu. V.¹, Raskin V. V.¹, Dzemeshevich A. S.¹, Dombrovskaya A. V.¹, Merzhina E. A.², Sinitsyn V. E.², Dzemeshevich S. L.¹

Aim. To present the unique observations and success of the surgical treatment of intracardiac echinococcosis localization.

Material and methods. During the 2011-2015 period, we successfully operated 3 patients with intracardiac echinococcosis localization. Before the operation, all patients underwent EchoCG, MRT/CT. Operations were performed under the artificial circulation conditions and pharmacological cardioplegia. It was obligatory to use TEEchoCG during the operation.

Results. In all patients the removal of echinococcosis cysts from the heart was successful. In one case, we also removed the cyst from the right lung.

Conclusion. In echinococcosis of any localization, it is necessary to perform transthoracic EchoCG to rule out extracardiac cysts. In intracardiac echinococcosis it is recommended to operate off-pump with the aim of proper localization of the

operation. We recommend to perform CT/MRI before the operation which make it possible to evaluate the anatomy of the heart and to explicate full and detailed operation plan, and during the operation to use transesophageal EchoCG with the same aim.

Russ J Cardiol 2015, 9 (125): 7–11

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-09-7-11>

Key words: intracardiac echinococcosis, surgical treatment, diagnostics.

¹FSBSI Russian Scientific Center of Surgery n.a. Petrovsky, Moscow; ²FSBI Treatment-Rehabilitation Center of the Healthcare Ministry, Moscow, Russia.

Эхинококкоз — хроническое паразитарное заболевание с образованием эхинококковых кист и развитием серьезных нарушений функций пораженных органов. Наиболее частая локализация эхинококковых кист у человека — это печень (55–70%), несколько реже кисты встречаются в легких и очень редко — в других зонах локализации. Эхинококкоз сердца встречается всего в 0,4–2% от всех наблюдений эхинококкоза [1–4]. Грозным осложнением является разрыв внутрисердечной кисты, что может привести к массивной эмболии, анафилактическому шоку или внезапной смерти. Di Bello и Menendez сообщают о 104 спонтанных разрывах кист из 269 наблюдений внутрисердечного эхинококкоза, описанных

в современной литературе [5]. Пациенты попадают к кардиохирургу либо когда киста уже выросла настолько, что начинает влиять на работу сердца в той или иной степени, либо при разрыве кисты в полость перикарда, либо при прицельном обследовании пациента с эхинококкозом других органов. Сложность патологии в том, что клиническая картина, как правило, достаточно стерта и неспецифична, и от появления первых симптомов до клинической верификации проходит несколько лет. Пациентов могут беспокоить боли в груди, пароксизмальная тахикардия, но, как правило, все эти симптомы остаются без внимания. Однако, крайне важно как можно раньше выполнить эхино-

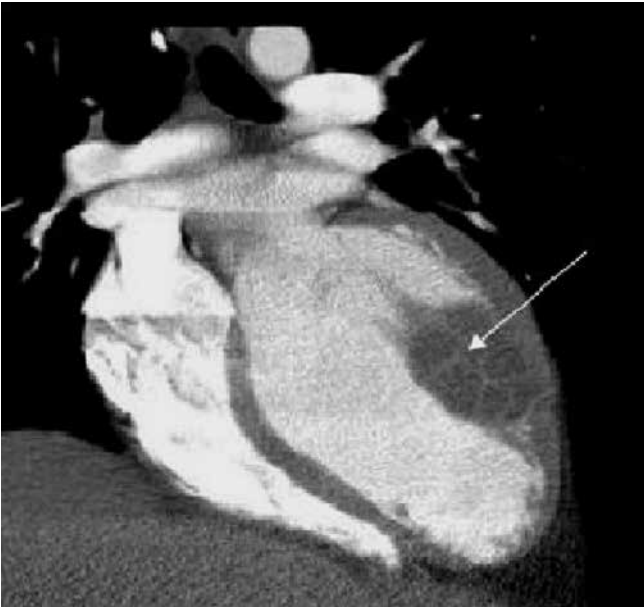


Рис. 1. Магнитно-резонансная томограмма: многокамерная эхинококковая киста (размером 49 x 32x35 мм) в полости расширенного ЛЖ заполняющая практически все основания передней папиллярной мышцы (указано стрелкой).



Рис. 2. Магнитно-резонансная томограмма: эхинококковые кисты в полости правого желудочка с локализацией в передней папиллярной мышце и мышце Лангиззи (указано стрелкой).

кокэктомии из полостей сердца для предотвращения развития различных осложнений.

Материал и методы

В нашем Центре за период с 2011-2015 гг мы успешно провели хирургическое лечение внутрисердечного эхинококка у трех пациентов (2 мужчины, 1 женщина) в возрасте 23, 24 и 37 лет. У двух пациен-

тов левожелудочковая локализация кисты сочеталась с эхинококкозом головного мозга и печени, у одного — правожелудочковая локализация кисты с эхинококкозом легких. Двое из этих пациентов первым этапом были прооперированы в институте им. акад. Н. Н. Бурденко по поводу эхинококкоза головного мозга (проф. А. А. Потапов).

Рутинным методом предоперационной диагностики является трансторакальная ЭхоКГ, которая применялась у всех наших пациентов. Это относительно недорогой метод диагностики, который может быть использован у пациентов, живущих в эндемичных районах, а также при любой другой манифестации эхинококковых кист для исключения внутрисердечной локализации.

Однако наиболее четкую анатомическую картину, более пригодную для планирования хирургической тактики, дает МРТ/КТ, что, безусловно, является важным основанием для успешного хирургического лечения (рис. 1-3).

Все операции проводили доступом через продольную срединную стернотомию в условиях искусственного кровообращения, при стандартной канюляции и холодовой кардиopleгии. Обязательное использование интраоперационной ЭхоКГ позволяет более детально оценить локализацию кист непосредственно во время операции и проконтролировать радикальность хирургического лечения. При локализации кист в левом желудочке доступ выполнен через левое предсердие — в одном случае мы обнаружили многокамерную кисту в передне-латеральной папиллярной мышце; при локализации кист в правых отделах доступ выполнен через правое предсердие; в одном случае две многокамерные кисты находились непосредственно под передней и септальной створками трикуспидального клапана, занимающие переднюю папиллярную мышцу и мышцу Лангиззи. У одного пациента мы были вынуждены дополнить левопредсердный доступ чрезаортальным, поскольку киста была локализована прямо под правой коронарной створкой в межжелудочковой перегородке. В одном наблюдении внутрисердечную эхинококкэктомию сочетали с одномоментной сублобарной резекцией нижней доли правого легкого.

Кисту пунктировали, удаляли жидкость; далее кисту вскрывали, удаляли ее содержимое (рис. 4) и в полость помещали салфетку с глицерином с экспозицией на 10 мин для стерилизации полости. В дальнейшем полость кист ушивали, восстанавливали нормальную анатомию папиллярных мышц. Контроль ЧПЭхоКГ после восстановления сердечной деятельности — обязательное условие радикальности операции.

Результаты и обсуждение

Всем пациентам выполнено радикальное удаление эхинококковых кист из полостей сердца с сохра-

нением всех внутрисердечных структур и без желудочковых дисфункций.

За период с 1974 по 2015 гг в Российском научном центре хирургии были успешно прооперированы 9 пациентов (6 мужчин и 3 женщины) с внутрисердечным эхинококкозом. Ранее было сообщено о 6 пациентах [1]. Изолированный эхинококкоз сердца выявлен у 3 пациентов, у 3 — эхинококкоз сердца и головного мозга, у 2 — сердца, легких, печени, у 1 — печени, сердца и ягодичной области.

Эхинококкоз достаточно распространен, и, несмотря на то, что поражение сердца при этой патологии является достаточно редким, необходимо полное обследование пациента с первичной локализацией кист в других областях. Именно поэтому в обязательном порядке необходимо выполнять трансторакальную ЭхоКГ как протокольный метод у всех пациентов с эхинококкозом любой локализации. Определенную сложность в диагностике представляет собой неспецифическая клиническая картина, которая не позволяет достоверно заподозрить диагноз эхинококкоза. Однако, сочетанные и, на первый взгляд, не связанные друг с другом жалобы: боли в грудной клетке вне нагрузки, утомляемость, дискомфорт, неврологическая симптоматика позволяет заподозрить множественность поражений различной локализации.

Левый желудочек поражается в 2-3 чаще, чем правый, что, возможно, обусловлено более богатым коронарным кровотоком [6]. Многие авторы склонны считать, что сердце поражается вторично, при разрыве материнской кисты любой другой, более характерной, локализации. После разрыва кисты, паразит попадает в капиллярный кровоток печени или легких и далее в камеры сердца и систему коронарного русла. Однако, некоторые авторы, указывая на сердца, пораженные изолированно, предлагают другое объяснение миграции паразита в камеры сердца — через лимфатическую систему (грудной лимфатический проток — подключичная вена — правое сердце — легочный капиллярный кровоток — левое сердце — коронарный кровоток). Одно из грозных осложнений эхинококкоза — разрыв кисты, которое может привести к анафилактическому шоку, эмболии и смерти [3, 6-12]. Такие спонтанные разрывы достаточно часты и достигают до 38%, при этом смерть наступает в 29% [5]. Если киста разрывается в полость перикарда это может привести к перикардиту с дальнейшим формированием “панцирного” сердца.

На сегодняшний день основными методами диагностики остаются ЭхоКГ, КТ/МРТ и комплекс серологических реакций.

Основным видом лечения является оперативное удаление кист, что следует делать как можно раньше для предотвращения такого осложнения, как разрыв кисты.



Рис. 3. Магнитно-резонансная томограмма. Многокамерное кистозное образование в базальном переднем сегменте ЛЖ. Кистозные образования в базальном передне-боковом сегменте ЛЖ и в средне-передне-боковом сегменте ЛЖ в проекции прикрепления передней папиллярной мышцы (указано стрелками).



Рис. 4. Удаленные эхинококковые кисты из передней папиллярной мышцы ЛЖ (тот же пациент, см. рис. 1).

Важной проблемой остается рецидив заболевания. На сегодняшний день современные методы диагностики не позволяют выявить небольшие по размерам кисты, что приводит к тому, что рецидив заболевания встречается у каждого третьего больного после первичного вмешательства и у каждого второго после повторного вмешательства [13]. По нашему мнению, для профилактики рецидивов нужно максимально стремиться к радикальности операции — в этом важную роль играет ЧП ЭхоКГ: тактикой в отношении кардиальных гидатид является эхинококкэктомия, сопровождающаяся вскрытием их просвета [14]. Для стерилизации полости вскрытой кисты, на наш

взгляд, наиболее выраженный антипаразитарный эффект в отношении протосколексов дают высококонцентрированный раствор глицерина, сохраняющий высокую активность даже при значительном разведении в отношении всех типов зародышевых элементов эхинококка и обладающий при этом невысокой токсичностью.

Не решен окончательно вопрос и о рациональной химиотерапии при сочетании внутрисердечного эхинококкоза и эхинококкоза других органов (мозга, печени, легких). При химиотерапии с локализацией эхинококка в других органах можно получить хороший результат, а в случае с внутрисердечной локализацией кист это значительно увеличивает риск разрыва кисты в результате ее гибели и деструкции стенок [8, 13, 15]. Поэтому при установленной внутрисердечной локализации мы придерживаемся тактики послеоперационного назначения химиопрепаратов, и после хирургии всем пациентам в обязательном порядке проводили несколько курсов химиотерапии.

Литература

1. Ivanov VA, Podchasov DA, Evseev EP, et al. Successful surgical treatment of echinococcosis of the heart. *Hirurgija* 2011; 4: 89. Russian (Иванов В.А., Подчасов Д.А., Евсеев Е.П., и др. Успешное хирургическое лечение эхинококкоза сердца. *Хирургия* 2011; 4: 89).
2. Dougenis D, Stavropoulos M, Patsalos C, et al. One stage surgical treatment of lung and liver hydatidosis. XVII International Congress of Hydatidology, Limassol, Cyprus. 1995; abstract book.
3. Miralles A, Bracamonte L, Pavie A, et al. Cardiac echinococcosis: surgical treatment and results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107: 184-90.
4. Uysalel A, Aral A, Atalay S et al. Cardiac echinococcosis with multivisceral involvement. *Pediatr Cardiol* 1996; 17: 268-70.
5. Di Bello R, Menendez H. Intracardiac Rupture of Hydatid Cysts of the Heart: A Study Based on Three Personal Observations and 101 Cases in the World Literature *Circulation*. 1963; 27: 366-74.
6. Vestri A, Nigri A, Massi L, et al. Electrocardiographic picture of myocardial infarct during echinococcosis of the heart. *Boll Soc Ital Cardiol* 1972; 17: 752-4.
7. Dighiero J, Canabal E J, Agirre C V, et al. Echinococcus Disease of the Heart *Circulation*. 1958; 17: 127-32, doi:10.1161/01.CIR.17.1.127.
8. Malikova MS, Frolova YV, Raskin VV, et al. The simultaneous surgery of heart and echinococcosis under artificial blood circulation. *Hirurgija* 2012; 2: 79. Russian (Маликова М.С., Фролова Ю.В., Раскин В.В. и др. Сочетанное хирургическое лече-

Заключение

Наш небольшой, но достаточно успешный опыт хирургического лечения эхинококка внутрисердечной локализации позволяет рекомендовать ряд эффективных тактических положений:

- при эхинококкозе любой локализации в обязательном порядке выполнять трансторакальное ЭхоКГ для исключения внутрисердечных кист;
- рекомендуем обязательное проведение МРТ/КТ до операции, что позволит детально оценить анатомическую картину сердца и составить полный план операции;
- при выявлении внутрисердечного эхинококкоза оперировать в условиях ИК для наиболее полной радикализации операции;
- во время операции использовать ЧП ЭхоКГ, что позволит контролировать течение и радикальность операции;
- после выполнения хирургического этапа обязательно рекомендовать всем пациентам профилактический курс химиотерапии.

- ние эхинококкоза сердца и легких в условиях искусственного кровообращения. *Хирургия* 2012; 2: 79).
9. Hazan E, Leblanc J, Robillard M, et al. Hydatid cyst of the right ventricle revealed by an acute complication: emergency exegesis with prosthetic replacement of the tricuspid valve. *Chirurgie* 1970; 96: 257-60.
10. Kopp CW, Binder T, Grimm M, et al. Left ventricular echinococcosis with peripheral embolization. *Circulation* 2002; 106: 1741-2.
11. Perez-Gomez F, Duran H, Taames S, et al. Cardiac Echinococcosis: clinical picture and complications. *Br Heart J* 1973; 35: 1326-31.
12. Unlu Y, Ceviz M, Karaoglanoglu N, et al. Arterial embolism caused by a ruptured hydatid cyst in the heart: report of a case. *Surg Today* 2002; 32: 989-91.
13. Giorgadze O, Nadareishvili A, Goziridze M et al. Unusual recurrence of hydatid cysts of the heart: report of two cases and review of the clinical and surgical aspects of the disease. *J Cardiac Surg* 2000; 15: 223-8.
14. Travin IO. Surgery echinococcosis of the heart and lungs: Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. M 2007. Russian (Травин И.О. Хирургия эхинококкоза сердца и легких: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М 2007).
15. Shevchenko JuL, Musaev GH, Borisov IA, et al. Echinococcosis of the heart. *Hirurgija*, 2006; 1. Russian (Шевченко Ю.Л. Мусаев Г.Х. Борисов И.А. и др. Эхинококкоз сердца. *Хирургия*, 2006; 1).

КСАРЕЛТО®. Международное непатентованное название: ривароксабан. Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит 15 или 20 мг ривароксабана микронизированного. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: — профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения; — лечение тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: повышенная чувствительность к ривароксабану или любым вспомогательным веществам, содержащимся в таблетке; клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечные кровотечения); повреждение или состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения (например, имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных опухолей с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, операции на головном, спинном мозге или глазах, внутричерепное кровоизлияние, диагностированный или предполагаемый варикоз вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или патология сосудов головного или спинного мозга); сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, апиксабан, дабигатран и др.), кроме случаев перехода с или на ривароксабан или при применении нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера; заболевания печени, протекающие с коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечения; беременность и период грудного вскармливания; детский и подростковый возраст до 18 лет; у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <15 мл/мин); врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы). С ОСТОРОЖНОСТЬЮ: — При лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровотечениям, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, бронхоэктазах или легочном кровотечении в анамнезе) — При лечении пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина 49-30 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие уровень ривароксабана в плазме крови; — При лечении пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина 29-15 мл/мин); — У пациентов, получающих лекарственные препараты, влияющие на гемостаз (например, НПВП, антиагреганты или другие антитромботические средства); — у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром) вследствие увеличения риска развития кровотечений. — Пациенты с почечной недостаточностью (клиренс креатинина 29-15 мл/мин) или повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечений. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: Учитывая механизм действия, применение Ксарелто® может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Геморрагические осложнения могут проявляться слабостью, бледностью, головокружением, головной болью, одышкой, а также увеличением конечности в объеме или шоком, которые невозможно объяснить другими причинами. В некоторых случаях вследствие анемии развивались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия. Также часто отмечаются анемия, кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), кровоизлияние десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боли в области желудочно-кишечного тракта, диспепсия, тошнота, диарея, рвота, периферические отеки, повышение активности трансаминаз, ухудшение общего самочувствия (включая слабость, астению), кровоизлияния после проведенных процедур (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), избыточная гематома при ушибе, головокружение, головная боль, кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию), почечная недостаточность (включая повышение уровня креатинина, повышение уровня мочевины), носовое кровотечение, зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), сыпь, экхимоз, гипотензия, гематома. Регистрационный номер: ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 10.02.2014. Производитель: Байер Фарма АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

1. IMS Health MIDAS, Database: Monthly Sales July 2014.
2. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al; ROCKET AF Investigators. Xarelto versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365:883-891. 3. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009;361(12):1139-51. 4. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV et al. 2011. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2011. 365:981-992. 5. Cappato R, Ezekowitz M.D., Klein A.L. et al. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. Eur Heart J. 6. Nelson WW, Song X, Coleman CI et al. Medication persistence and discontinuation of rivaroxaban versus warfarin among patients with non-valvular atrial fibrillation. Curr Med Res Opin. 2014 Jun 25:1-9. 7. Coleman CI, «Effect of dosing frequency on chronic cardiovascular disease medication adherence», Curr Med Res Opin. 2012 May;28(5):669-80. 8. Kreutz R., «A clinical and pharmacologic assessment of once-daily versus twice-daily dosing for rivaroxaban», J Thromb Thrombolysis. 2014 Aug;32(2):137-49.

НОАК — новые пероральные антикоагулянты.
*см. инструкцию по медицинскому применению лекарственного препарата Ксарелто®.



Ксарелто® — самый назначаемый новый пероральный антикоагулянт в мире¹

Доверие, основанное
на практике

1 таблетка Ксарелто® 1 раз в день:

- ◆ Безопасность Ксарелто® широко изучена у пациентов даже с высоким риском инсульта и кровотечений, в отличие от других НОАК^{2,3,4}
- ◆ 24-часовая высокоэффективная защита от инсульта, включая тех пациентов, которых обычно трудно лечить^{2,5}
- ◆ Высокая приверженность к терапии благодаря однократному приему^{6,7,8}
- ◆ Только у Ксарелто® есть специальная дозировка 15 мг для пациентов с нарушением функции почек^{2,3,4}

20 мг или 15 мг один раз в день*

ЗАО «БАЙЕР»
107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2.
Тел.: +7 (495) 231 1200, факс: +7 (495) 231 1202.
www.bayerpharma.ru

Ксарелто®
РИВАРОКСАБАН

ДИЭЛЕКТРИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ: НОВЫЙ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ ТЕСТ ДИАГНОСТИКИ ОСТРОЙ ИШЕМИИ МИОКАРДА

Гринштейн Ю. И.¹, Суховольский В. Г.², Андина Л. А.¹, Гринштейн И. Ю.¹, Ковалев А. В.²

Цель. Изучить диэлектрические особенности крови у больных нестабильной стенокардией (НС) для разработки нового дополнительного диагностического критерия острой ишемии миокарда.

Материал и методы. Обследован 61 пациент с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (ОКСбпST), из них 40 пациентов — имеющие на ЭКГ изменения ишемического характера, 21 пациент с ОКС без изменений на ЭКГ. У всех пациентов тропонин Т был отрицательным при неоднократном определении. Группа сравнения представлена пациентами со стабильной стенокардией напряжения II ФК (n=13). Контрольная группа состояла из 30 здоровых доноров центра переливания крови; 59% пациентов с предварительным диагнозом ОКСбпST (n=61) была проведена коронароангиография (КАГ). У всех пациентов выполнено изучение диэлектрических характеристик крови методом Фурье-спектроскопии.

Результаты. Диэлектрические параметры крови у пациентов с диагнозом ОКСбпST/НС, в первые часы от начала приступа достоверно отличаются от таковых при стабильной стенокардии и контрольных значений. У 26% пациентов диэлектрические показатели крови восстанавливаются позже по сравнению с положительной динамикой возвращения сегмента ST на изолинию.

Заключение. Предлагаемый диагностический тест острой ишемии миокарда, наряду с ЭКГ-диагностикой и клинической картиной позволит в короткие сроки, осуществлять экспресс-диагностику ишемии миокарда при подозрении на ОКСбпST/НС, особенно у коморбидных пациентов, имеющих исходную депрессию сегмента ST на ЭКГ, обусловленную гипертрофией ЛЖ.

Российский кардиологический журнал 2015, 9 (125): 12–18

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-09-12-18>

Ключевые слова: ОКСбпST, нестабильная стенокардия, ишемия миокарда, диэлектрическая Фурье-спектроскопия крови.

¹ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ, Красноярск; ²Международный научный центр исследований экстремальных состояний организма при Президиуме Красноярского научного центра Сибирского отделения РАН, Красноярск, Россия.

Гринштейн Ю. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии ИПО, Суховольский В. Г. — д.б.н., профессор, Андина Л. А. — к.м.н., ассистент кафедры терапии ИПО, Гринштейн И. Ю. — к.м.н., докторант кафедры поликлинической терапии, семейной медицины и ЗОЖ с курсом ПО, Ковалев А. В. — к.т.н., с.н.с.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
grinstein.yi@mail.ru

NYHA — New York Heart Association, АГ — артериальная гипертония, АД — артериальное давление, АКШ — коронарное шунтирование, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КА — коронарные артерии, КАГ — коронароангиография, ЛЖ — левый желудочек, НС — нестабильная стенокардия, ОКСбпST — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, ОВ ЛКА — огибающая ветвь левой коронарной артерии, ПМЖВ ЛКА — передняя межжелудочковая ветвь левой коронарной артерии, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭОС — электрическая ось сердца, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 13.01.2015

Рецензия получена 26.01.2015

Принята к публикации 02.02.2015

DIELECTRIC SPECIFICS OF THE BLOOD IN UNSTABLE ANGINA: NEW ADDITIONAL TEST FOR ACUTE MYOCARDIAL ISCHEMIA DIAGNOSTICS

Grinshtein Yu. I.¹, Sukhovolsky V. G.², Andina L. A.¹, Grinshtein I. Yu.¹, Kovalev A. V.²

Aim. To study blood dielectric properties of patients with unstable angina (UA) for the development of novel additional diagnostic criteria for acute myocardial ischemia.

Material and methods. Totally, 61 patient studied with non-ST-elevation acute coronary syndrome (NSTEMACS), of those 40 patients having on ECG the changes of ischemic type, 21 patient with ACS without ECG changes. In all patients troponin T was negative in single measurement. Comparison group consisted of the stable angina patients II FC (n=13). Controls consisted of 30 healthy donors of blood transfusion center; to 59% patients with preliminary diagnosis NSTEMACS (n=61) diagnostic coronary angiography was done (CAG). To all patients we performed study of dielectric properties of the blood by the Fourier-spectroscopy method.

Results. Dielectric properties of the blood in NSTEMACS/UA, during the first hours of pain onset significantly differ from those in stable angina and controls. In 26% of patients dielectric properties of the blood get back later than positive changes of ECG occur (ST return to isoline).

Conclusion. Diagnostic test for acute myocardial ischemia, together with ECG-diagnostics and clinical picture makes it possible, in short time, to perform express-diagnostics of myocardial ischemia when NSTEMACS/UA is suspected, especially in comorbidity patients having the same ST depression on ECG, caused by LV hypertrophy.

Russ J Cardiol 2015, 9 (125): 12–18

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-09-12-18>

Key words: NSTEMACS, unstable angina, myocardial ischemia, dielectric Fourier-spectroscopy of the blood.

¹SBEI HPE Krasnoyarsk State Medical University n.a. Voyno-Yasenetskiy V.F. of the HM, Krasnoyarsk; ²International Science Center for the Research of Extreme States of the Body at the Head of Krasnoyarsk Scientific Center of Siberian Department of RAS, Krasnoyarsk, Russia.

Патология сердечно-сосудистой системы является важной социальной и медицинской проблемой, что обусловлено, прежде всего, высокой распространенностью, тенденцией к росту числа больных

и высокой инвалидизацией населения [1, 2]. Несмотря на значительные достижения в разработке способов диагностики некроза миокарда, связанные с использованием высокочувствительных реактивов

для определения уровня тропонина в крови [3, 4], верификация острой ишемии миокарда при кардиалгиях до настоящего времени остается не вполне решенной. Это особенно касается коморбидных пациентов с депрессией сегмента ST и инверсией зубца Т не ишемического генеза (гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ)), когда на фоне дискомфорта в сердце, повышенного артериального давления и отсутствия предшествующих электрокардиограмм (ЭКГ) невозможно в экстренных условиях определить в отношении ишемического характера изменений конечной части желудочкового комплекса.

Хорошо известно, что кровь выполняет в организме человека целый ряд жизненно важных функций. Учитывая, что адаптационные механизмы и их нарушения в организме сопровождаются биохимическими, а также биофизическими сдвигами, можно полагать, что это отразится и на диэлектрических свойствах клеток и тканей крови [5]. Существуют разные подходы к измерению диэлектрических свойств биологических суспензий, определяемыми рабочими частотами. Большим преимуществом среди подобных методов обладает Фурье-спектроскопия, отличающаяся быстрым определением параметров биологического материала в широком диапазоне частот и автоматической обработкой полученных данных [6]. Диэлектрическая спектроскопия может выявить ряд важных биофизических свойств клетки и дать информацию о морфологии клеток, их физиологическом состоянии, жизнеспособности и идентичности через измерение емкости, проводимости, проницаемости мембран, цитоплазмы клеток и их окружения [7]. Известно, что при агрегации эритроцитов заметно изменяется диэлектрический спектр цельной крови [8]. Согласно нашей гипотезе, формирующийся стенозирующий атеротромбоз, сопровождающийся острой ишемией миокарда, может привести к изменению диэлектрических характеристик мембран клеток крови. Представлялось важным выяснить в какой мере острая ишемия миокарда приводит к изменению сопротивления клеточных мембран и изменяет диэлектрические свойства крови при острой ишемии миокарда.

Цель работы — изучить диэлектрические особенности крови у больных нестабильной стенокардией (НС) для разработки нового дополнительного диагностического критерия острой ишемии миокарда.

Материал и методы

Под нашим наблюдением находился 61 пациент с предварительным диагнозом ОКСбпST: 40 пациентов (16 мужчин и 24 женщины), имеющие по ЭКГ изменения ишемического характера (косонисходящая депрессия сегмента ST на ЭКГ ниже изолинии >1 -2 мм, снижение сегмента ST на 0,1 мВ в точке, отстоящей

на 80 мс от j) в первые 3-6 часов от начала болевого синдрома (средний возраст — $70,55 \pm 9,26$). У 21 пациента с кардиалгией изменений на ЭКГ не было (средний возраст — $69,47 \pm 7,64$) из них 15 мужчин и 6 женщин. Предварительный диагноз был установлен на основании российских [9] и европейских рекомендаций по диагностике и лечению ОКСбпST [4]. У всех пациентов маркер некроза миокарда (тропонин Т) был отрицательным при неоднократном определении, ввиду чего была диагностирована НС. Группа сравнения представлена пациентами со стабильной стенокардией напряжения II ФК ($n=13$), средний возраст — $62,72 \pm 10,22$. Контрольная группа состояла из 30 здоровых доноров центра переливания крови. Исследуемые были сопоставимы по возрасту с основными исследуемыми группами, средний возраст составил $51,87 \pm 6,24$. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом Красноярского государственного медицинского университета им. В.Ф. Войно-Ясенецкого. До включения в исследование все участники исследования предоставили информированное согласие.

В течение госпитализации пациенты проходили стандартное клиничко-инструментальное обследование, которое включало: сбор жалоб, анамнеза, физикальное обследование, лабораторные методы диагностики (определения в плазме крови активности тропонина Т — иммунохимическим методом, клинические и биохимические анализы крови, общий анализ мочи), инструментальные методы диагностики (ЭКГ, эхокардиография (ЭхоКГ), рентгенография легких, холтеровское мониторирование, тредмил тест/велозергметрия); 36 (59%) пациентам с предварительным диагнозом ОКС БП ($n=61$) была проведена КАГ.

В качестве дополнительного способа диагностики острой ишемии миокарда использовался метод диэлектрической Фурье-спектроскопии [10, 11]. У пациентов забирали кровь из кубитальной вены в объеме 1,0 мл, добавляли в качестве антикоагулянта 0,1 мл гепарина, пропускали через образец крови короткий (порядка 10^{-5} с) импульс тока с последующей регистрацией функции спада поляризации образца, а затем выполняли Фурье — преобразование этой функции и рассчитывали параметры импеданс-годографов. Диэлектрические характеристики крови были описаны с помощью трех, так называемых, “коуловских” параметров (r_0 , x_0 , y_0) [12]. “Коуловские” параметры импеданс-годографа отдельного образца крови вычислялись по данным измерений с использованием стандартного алгоритма метода наименьших квадратов — оценки параметров нелинейной регрессии [13].

Оригинальный диэлектрический Фурье-спектрометр состоял из специальной пластиковой кюветы,

Таблица 1

Параметры импеданс-годографов в усл. ед. и допустимые отклонения, рассчитанные для контрольной группы (n=30)

Параметр импеданс-годографа	Среднее значение и 95% ДИ отклонений от среднего
r0	4,309±0,079
x0	0,876±0,017
y0	-0,048±0,004

в которую помещался образец крови, взятой у пациента, электродной системы для пропускания импульса напряжения и регистрации изменения поляризации суспензии после импульсного воздействия, с помощью электронной системы, включающей генератор прямоугольных импульсов и усилитель (плата NI USB 6211 производства фирмы National Instruments). Регистрируемый сигнал подвергался Фурье-преобразованию и вычислялся диэлектрический спектр крови на различных частотах [10].

Для управления процессом измерений и обработки сигналов использовали программу, написанную в среде LabView 8.6. Процесс измерения и обработки был полностью автоматизирован и занимал не более 1 с. Так как значения проводимости и емкости суспензии крови нелинейно зависят от геометрических характеристик кюветы, то пересчет в абсолютные значения составляющих импеданса не производился и характеристики оценивались в условных единицах (усл. ед.). Характеристики диэлектрического спектра $F(\omega)$ использовались в качестве диагностических показателей ишемии миокарда у пациентов с болью в сердце и депрессией сегмента ST на ЭКГ при отрицательном тропониновом тесте. Полученные результаты подвергали статистической обработке: сравнение средних, оценку доверительных интервалов, вычисление ошибок первого и второго рода, сравнение теоретической и эмпирической функций плотности распределения, вычисление параметров нелинейных регрессионных уравнений. Достоверность различий между выборками оценивалась по t-критерию Стьюдента. Для выявления влияния расчетных параметров на итоговую классификацию применяли методы дисперсионного анализа (ANOVA — от англ. ANalysis Of VAriance). Связь признаков оценивалась по коэффициенту ранговой корреляции Спирмена. Острая ишемия миокарда диагностировалась, если значения хотя бы одного из параметров r0, x0, y0 импеданс-годографа образца крови выходили за пределы нормы [9].

Результаты и обсуждение

Характеристики импеданс-годографа для контрольной группы приведены в таблице 1.

Из таблицы 1 следует, что в контроле значения r0 в норме изменяются в пределах $\pm 0,079$ от среднего

Таблица 2

Диэлектрические показатели (усл. ед.) у пациентов с предварительным диагнозом ОКСбпST/NC (n=40)

Номер пациента	r0	x0	y0
1.	4,411**	0,89	-0,049
2.	4,038*	0,807*	-0,040**
3.	4,510**	0,939**	-0,065*
4.	4,102*	0,842*	-0,053*
5.	4,198*	0,849*	-0,046
6.	5,220**	0,950**	-0,051*
7.	4,231*	0,853*	-0,066*
8.	4,949**	1,017**	-0,064*
9.	4,166*	0,857*	-0,053*
10.	4,311	0,899**	-0,063*
11.	4,323	0,895**	-0,057*
12.	4,268	0,987**	-0,119*
13.	4,226*	1,016**	-0,143*
14.	2,931*	0,661*	-0,072*
15.	4,395**	0,884	-0,054*
16.	4,276	0,904**	-0,070*
17.	6,506**	1,370**	-0,107*
18.	4,046*	0,842*	-0,059*
19.	4,366	0,884	-0,047
20.	4,229*	0,852*	-0,065*
21.	3,953*	0,810*	-0,047
22.	4,310	0,871	-0,048
23.	4,057*	0,822*	-0,049
24.	3,921*	0,785*	-0,041**
25.	4,034*	0,859	-0,066*
26.	4,511**	0,916**	-0,055*
27.	3,756*	0,777*	-0,050
28.	4,107*	0,833*	-0,050
29.	4,283	0,859	-0,043**
30.	4,107*	0,853*	-0,055*
31.	4,382	0,881	-0,049
32.	4,355	0,882	-0,046
33.	4,328	0,875	-0,046
34.	4,392**	0,886	-0,046
35.	4,342	0,903**	-0,061*
36.	4,279	0,873	-0,049
37.	4,410*	0,889	-0,046
38.	4,344	0,877	-0,046
39.	4,426	0,878	-0,043**
40.	4,183*	0,833*	-0,040**

Примечание: * — значение диэлектрического параметра меньше 95% интервала нормы, ** — значение диэлектрического параметра больше 95% интервала нормы.

значения 4,309 усл. ед. (от 4,25 до 4,38 усл. ед.), для x0 в контроле изменяются в пределах $\pm 0,017$ от среднего значения 0,876 усл. ед. (от 0,86 до 0,89 усл. ед.), для y0 — в пределах $\pm 0,004$ от среднего значения — 0,048 усл. ед. (от -0,046 до -0,050 усл. ед.). Таким образом, можно полагать, что в контрольной группе доноров

диэлектрические характеристики суспензии крови изменяются в достаточно малом диапазоне значений. Анализ показывает, что отклонения от контроля для различных характеристик импеданс-годографов являются сопряженными для x_0 — 1,016 (норма от 0,86 до 0,89 усл. ед.); для y_0 — 0,143 усл. ед. (норма от — 0,046 до — 0,050 усл. ед.).

Если исходить из того, что у пациента можно диагностировать острую ишемию миокарда в случае, если хотя бы одна из трех интегральных характеристик импеданс-годографа выходит за пределы нормы, то, как это видно из таблицы 2, только у 7 из 40 пациентов все три характеристики импеданс-годографа не выходят за пределы нормы. В тоже время у 27 из 30 пациентов в контроле все характеристики импеданс-годографов не выходят за пределы нормы.

В группе пациентов наблюдаются три типа отклонений диэлектрических параметров крови, характеризующихся вектором (А, В, С), где каждый из компонентов может принимать одно из трех возможных значений -1 (меньше контроля), 0 (в пределах значений контроля) и +1 (больше контроля). Изменения различных диэлектрических характеристик крови при ОКСбпСТ/НС связаны друг с другом, что облегчает анализ полученных результатов и диагностику ишемии миокарда.

Как видно из таблиц 1 и 2, в норме диэлектрические характеристики крови изменяются в очень узких пределах, тогда как у больных наблюдаются значительные отклонения от нормы, по которым возможно очень быстро оценить степень выраженности острой ишемии миокарда.

При исследовании диэлектрических характеристик крови у здоровых доноров выяснено, что таковые значительно отличаются от диэлектрических показателей пациентов с ОКСбпСТ/НС (рис. 1).

Из 33 пациентов с ОКСбпСТ, отличающихся от контроля по диэлектрическим показателям, у 17 (51%) была проведена КАГ, по результатам которой у всех пациентов были выявлены гемодинамически значимые изменения коронарных артерий (КА), требующие эндопротезирования КА или аортокоронарного шунтирования (АКШ). Результаты КАГ убедительно подтвердили высокую значимость показателей диэлектрической активности крови как маркера острой ишемии миокарда, развивающейся на фоне формирующихся атеротромботических стенозов КА. Отличия показателей импеданс-годографов у пациентов, поступающих с предварительным диагнозом ОКСбпСТ, имеющих на ЭКГ депрессию сегмента ST в первые часы от начала болевого синдрома по сравнению с контролем представляют диагностическую ценность, особенно учитывая тот факт, что у пациентов из этой группы тропониновый тест дал отрицательный результат. Особенно это касается пациентов с сопутствующей артериальной гипертензией и изме-

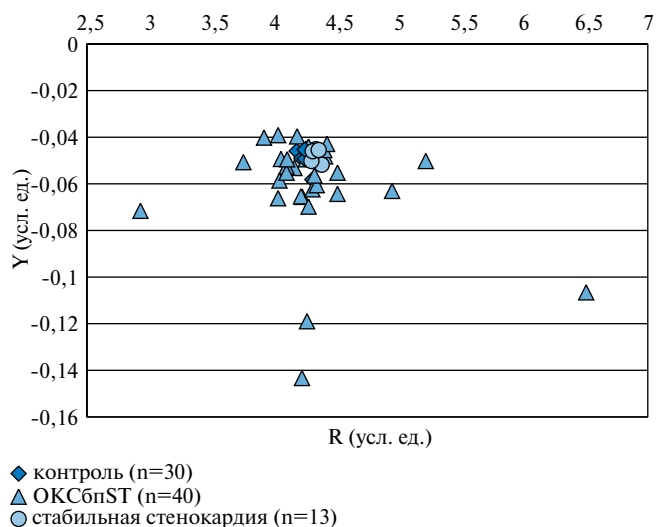


Рис. 1. Сравнение диэлектрических показателей крови (усл. ед.) пациентов с ОКСбпСТ на ЭКГ (n=40), пациентов со стабильной стенокардией (n=13) и контролем (n=30).

Примечание: R — радиус импеданс-годографа на плоскости, Y — центр импеданс-годографа на плоскости.

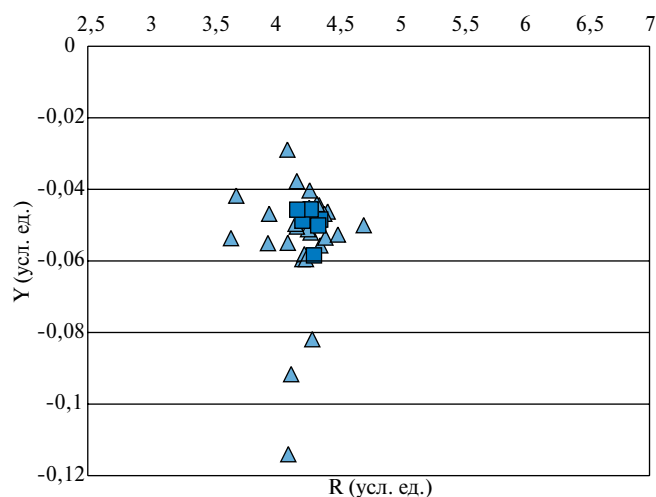


Рис. 2. Сравнение диэлектрических показателей крови (усл. ед.) пациентов с ОКС БП ST без изменений на ЭКГ (n=21) и контролем (n=30).

Примечание: R — радиус импеданс-годографа на плоскости, Y — центр импеданс-годографа на плоскости.

нениями конечной части желудочкового комплекса за счет ГЛЖ.

Из 7 (18%) пациентов, кровь которых не отличалась от контроля по диэлектрическим показателям, 5 была проведена КАГ: в 4 случаях стенты оказались проходимы, а в одном случае КА не изменены. Диагноз ОКСбпСТ и впоследствии НС не был подтвержден. Причиной дискомфорта в грудной клетке у 5 пациентов было повышение артериального давления (АД), сопровождающееся кардиалгиями, при интактных КА. В последующем при проведении

велоэргометрической пробы с адекватной нагрузкой стенокардии и депрессии сегмента ST не было, что позволило исключить микроваскулярную стенокардию. Как выяснилось при дальнейшем наблюдении за пациентами, депрессия сегмента ST в пределах 1-1,5 мм сохранялась на ЭКГ и была обусловлена значительной ГЛЖ на фоне плохо контролируемой АГ. Очевидно, что данная депрессия сегмента ST являлась не ишемической, а дискомфорт в области сердца был обусловлен повышением АД. У этих пациентов при госпитализации систолическое АД было >160-170 мм рт.ст. Однако дискомфорт за грудиной и небольшая депрессия сегмента ST послужили поводом для первичной диагностики ОКСбпST, а при отрицательном тропониновом тесте — НС, что, как показали последующие события, не соответствует действительности. Выявление не отличающихся от контрольных значений диэлектрических показателей крови позволяет наряду с общепризнанной диагностикой своевременно исключить острую ишемию миокарда у данной категории пациентов.

При исследовании диэлектрических характеристик крови у здоровых доноров контрольной группы и больных стабильной стенокардией напряжения II ФК, подтвержденной ВЭМ и КАГ, было выяснено, что диэлектрические показатели этих групп значимо не отличаются, в то же время присутствуют убедительные отличия диэлектрических показателей от пациентов с НС (рис. 1). Складывается впечатление, что именно острая, а не хроническая ишемия при ИБС приводит к изменению диэлектрических параметров крови. Вместе с тем, чтобы убедительно исключить изменение диэлектрических параметров крови при более выраженной хронической ИБС (стенокардии III-IV ФК) требуются дальнейшие исследования.

Особый интерес представляют результаты исследования диэлектрических показателей крови у пациентов, поступивших с диагнозом ОКСбпST, но не имевших изменений на ЭКГ. У 18 (86%) из 21 пациентов диэлектрические показатели крови значимо отличались от нормы, и у 3 (14%) — не отличались от нормы (рис. 2). Из 18 пациентов, отличающихся от нормы по диэлектрическим показателям крови, у 12 была проведена КАГ, по результатам которой у 11 человек (91%) были выявлены гемодинамически значимые изменения КА, требующие эндопротезирования КА или АКШ. Из 3 пациентов, не отличающихся от нормы по диэлектрическим показателям, 2 была проведена КАГ, в том и другом случае ранее имплантированные стенты были проходимы, гемодинамически значимых стенозов КА нет. У двух пациентов, не имевших изменений на ЭКГ, учитывая клиническую картину, данные КАГ и результаты диэлектрического спектра крови, предварительный диагноз ОКСбпST/НС был пересмотрен.

Важным представлялось оценить динамику изменений диэлектрических показателей крови у пациентов с НС. Из 33 пациентов у 13 (39%) удалось зарегистрировать динамику диэлектрических показателей крови через 24, 48, 36 ч, а также у 23 (69%) пациентов через 5-8 дней проводимой терапии. Таким образом, пациенты условно разделились на две группы. Было установлено, что из 13 пациентов у 7 (54%) диэлектрические показатели нормализовались в первые 4 суток, причем у 2 (15%) — через 24 часа, еще у 2 (15%) — через 36 часов, у 2 (15%) пациентов — через 48 часов и у 1 (7%) пациента — через 72 часа. У остальных 6 (46%) наблюдались изменения диэлектрических показателей крови в течение 2-7 суток, свидетельствующие о сохраняющейся ишемии миокарда. В 76% случаев изменения диэлектрических параметров крови коррелировали с клинической картиной и изменениями ЭКГ.

При исследовании динамики изменений диэлектрических свойств форменных элементов крови на фоне проводимой терапии НС на 5-8 сутки выяснилось, что изменения диэлектрических показателей сохранялись к 7-8 суткам у 11 пациентов (47%), у 4 (17%) показатели нормализовались на 5 сутки и у 7 (30%) — на 7-8 сутки (рис. 2). В 74% случаев изменения диэлектрической активности крови коррелировали с клинической картиной и изменениями ЭКГ, причем у 26% пациентов диэлектрические показатели крови достигали нормы позже восстановления сегмента ST на изолинии.

Анализ полученных результатов показывает, что диэлектрические показатели крови отражают обратное развитие острой ишемии миокарда на фоне проводимой терапии и в то же время являются более чувствительным маркером ишемии миокарда, чем традиционная ЭКГ-диагностика, основанная на изменении конечной части желудочкового комплекса (депрессия сегмента ST, инверсия зубца T).

Приводим клинические примеры пациентов, поступивших с предварительным диагнозом ОКСбпST и последующим уточненным диагнозом нестабильной стенокардии.

Пример 1. Пациент, 79 лет. Диагноз при поступлении: ИБС, ОКСбпST/НС. Постоянная форма фибрилляции предсердий. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) II А ст. (III ФК по New York Heart Association (NYHA)). Гипертоническая болезнь (ГБ) III, риск 4.

Жалобы на боль за грудиной в течение 2 часов. Тропонин T отрицательный при поступлении и через 12-24 часа. ЭКГ при поступлении: ритм фибрилляция предсердий частота сердечных сокращений (ЧСС) 78 уд./мин. Депрессия сегмента ST по горизонтальному типу V2-V6 до 1,5 мм, (-) T в I, II, III, AVF; ЭхоКГ — признаки ГЛЖ (межжелудочковая перегородка (МЖП) 1,4 мм, задняя стенка левого желудочка (ЗСЛЖ) 1,3 мм).

При экспресс-диагностике диэлектрического спектра крови параметры r_0 , x_0 импеданс-годографа образца крови выходят за пределы нормы, для r_0 составляет 4,226 усл. ед. (норма от 4,25 до 4,38 усл. ед.); для x_0 — 1,016 (норма от 0,86 до 0,89 усл. ед.); для y_0 — 0,143 усл. ед. (норма от -0,046 до -0,050 усл. ед.).

На КАГ — сбалансированный тип кровоснабжения миокарда. Критический стеноз 1/3 передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии (ПМЖВ ЛКА) 70%, стеноз средней трети ПМЖВ ЛКА 90%. Стеноз правой коронарной артерии (ПКА) в месте перехода в горизонтальную часть 50%.

Таким образом, данные диэлектрических показателей крови наряду с клиникой стенокардии и ЭКГ-диагностикой подтверждают наличие острой ишемии миокарда. Последующая КАГ и выявленные значимые для гемодинамики стенозы КА указывают на причину данной ишемии миокарда.

Пример 2. Пациентка, 73 г. Диагноз при поступлении: ИБС, ОКСбпСТ/НС. Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий. ХСН II А (III ФК). ГБ III ст., риск 4. Кризовое течение.

Жалобы на умеренные давящие боли в области сердца в течение 1 часа. Тропонин Т отрицательный. ЭКГ при поступлении: ритм синусовый, ЧСС 60 в минуту. Электрическая ось сердца (ЭОС) отклонена влево. Депрессия сегмента ST до 1 мм в V2-V6, II, III, AVF с (-) Т. Положительной динамики сегмента ST за период начального наблюдения на проводимой терапии нет. ЭхоКГ — признаки ГЛЖ (МЖП 1,2 мм, ЗСЛЖ 1,3 мм).

Наличие ГЛЖ и отсутствие динамики на ЭКГ в первые часы наблюдения не позволяет однозначно связать небольшую депрессию сегмента ST с ишемией миокарда. Тест на тропонин Т (-). Однако, на фоне отрицательного тропонинового теста и не вполне убедительной ЭКГ, определяется изменение диэлектрического спектра крови по сравнению с контролем, что не исключает наличие острой ишемии миокарда.

При экспресс-диагностике диэлектрического спектра крови параметры r_0 , x_0 импеданс-годографа образца крови выходят за пределы нормы, для r_0 составляют 4,19 усл. ед.; для x_0 — 0,84 усл. ед., что позволяет подтвердить острую ишемию миокарда.

На фоне проводимой терапии сегмент ST вернулся на третьи сутки на изолинию.

На КАГ: правый тип кровоснабжения миокарда. Стеноз проксимального сегмента ПМЖВ ЛКА 15%, стеноз ПМЖВ 90% после отхождения 1 диагональной ветви. Диффузные изменения ПКА.

Пример 3. Пациент, 80 лет. Диагноз при поступлении: ИБС, ОКСбпСТ/НС. ХСН II А ст. (II ФК. по NYHA). ГБ III, риск 4.

Жалобы на выраженное чувство тяжести за грудиной и в области сердца. Тропонин Т в крови отрицательный. ЭКГ при поступлении: ритм синусовый,

ЧСС 73 уд./мин. ЭОС отклонена влево, ГЛЖ. Нарушение процессов реполяризации по передне-боковой стенке (-) Т в II, III, AVF, V4-V6. Депрессия ST в V4-V6 до 2 мм.

По результатам ЭхоКГ признаки ГЛЖ (МЖП 1,3 мм, толщина ЗСЛЖ 1,4 мм).

Экспресс-диагностика диэлектрического спектра крови пациента. Параметры r_0 , x_0 , y_0 импеданс-годографа образца крови пациента не выходят за пределы нормы, для r_0 составляет 4,31 усл. ед. (норма от 4,25 до 4,38 усл. ед.); для x_0 составляет 0,871 (норма от 0,86 до 0,89 усл. ед.); для y_0 — 0,049 усл. ед. (норма от -0,046 до -0,050 усл. ед.), что не позволяет уверенно диагностировать НС. Высказано предположение, что (-) зубец Т и депрессия сегмента ST обусловлены ГЛЖ, а не ишемией миокарда. При контроле ЭКГ через 5 дней и через 1 месяц динамики на ЭКГ нет.

По результатам КАГ: правый тип кровоснабжения миокарда. Выраженные диффузные изменения, извитость, без гемодинамически значимых стенозов КА. Стеноз средней трети ПМЖВ ЛКА 40-50%. Стеноз ПКА от средней трети — 40%.

Таким образом, результаты экспресс-диагностики диэлектрического спектра крови позволили исключить острую ишемию миокарда. Изменения конечной части желудочкового комплекса обусловлены гипертрофией миокарда. Дискомфорт в области сердца при поступлении носил не ишемический характер и, вероятно, был обусловлен повышением АД до 175/100 мм рт.ст.

Пример 4. Пациент, 59 лет. Диагноз при поступлении: ИБС, ОКСбпСТ/НС. Постинфарктный кардиосклероз (2010г) Состояние после эндопротезирования ОВ ЛКА (август 2008г), ПМЖВ ЛКА (апрель 2009г). Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий. ХСН II А ст. (III ФК по NYHA). ГБ III ст., риск 4.

Отмечаются тупые боли в области сердца, повышение АД до 170/110 мм рт.ст. ЭКГ при поступлении — ритм синусовый, ЧСС 50 уд./мин, ЭОС отклонена влево, ГЛЖ, диффузные изменения в миокарде. Тропонин Т отрицательный.

По результатам ЭхоКГ признаки ГЛЖ (МЖП 1,2 мм, ЗСЛЖ 1,2 мм).

Экспресс-диагностика диэлектрического спектра крови пациента. Параметры r_0 , x_0 , y_0 импеданс-годографа образца крови пациента выходят за пределы нормы, для r_0 составляет 3,944 усл. ед. (норма от 4,25 до 4,38 усл. ед.); для x_0 составляет 0,803 (норма от 0,86 до 0,89 усл. ед.); для y_0 — 0,055 усл. ед. (норма от -0,046 до -0,050 усл. ед.), что позволяет диагностировать острую ишемию миокарда.

По результатам КАГ: Рестеноз ОВ ЛКА 75%. Проксимальный рестеноз ПМЖВ ЛКА 80%, средней трети 50%. Проксимальный стеноз ПКА 40%, окклюзия

горизонтальной части ПКА. Таким образом, результаты экспресс-диагностики диэлектрического спектра крови позволили подтвердить острую ишемию миокарда.

Проведенное исследование показало, что диэлектрические характеристики крови изменяются в условиях острой ишемии миокарда, вероятно на фоне формирующегося не окклюзирующего атеротромбоза, проявляющегося клиникой стенокардии и изменениями конечной части желудочкового комплекса на ЭКГ или без изменений на ЭКГ. Следует отметить, что изменения диэлектрического спектра крови при ишемии миокарда носят острофазовый характер и подвергаются обратному развитию на фоне терапии наряду с обратным развитием депрессии сегмента ST на ЭКГ [12].

Предлагаемый способ экспресс-диагностики ишемии миокарда позволяет более надежно выявлять ишемию миокарда, либо отсутствие таковой у пациентов с дискомфортом в области сердца при подозрении на ОКСбпST. Для выполнения теста требуется малый объем забираемой для исследования крови и минимальные требования к квалификации исполнителя. Тест чувствителен в ранние сроки появления коронарной боли.

Заключение

Диэлектрические параметры крови, определенные методом Фурье-спектроскопии, у пациентов с диагнозом ОКСбпST, в первые три-шесть часов

от начала приступа стенокардии, достоверно отличаются от контрольных значений. Изменения диэлектрических параметров крови являются маркером острой ишемии миокарда у пациентов, поступивших с диагнозом ОКСбпST/НС и отрицательным тропонином Т. Изменение диэлектрических параметров крови является дополнительным критерием диагностики острой ишемии миокарда у пациентов с гипертонической болезнью и изначальной депрессией сегмента ST, обусловленной ГЛЖ. Анализ характера динамических изменений диэлектрических параметров крови позволяет оценить выраженность обратного развития ишемии миокарда на фоне проводимой антиангинальной терапии у пациентов с НС. У части пациентов диэлектрические показатели крови восстанавливаются позже по сравнению с положительной динамикой возвращения сегмента ST на изолинию. Изучение диэлектрических параметров крови позволяет определить динамику обратного развития ишемии миокарда при НС, что, наряду с клинической картиной и ЭКГ мониторингом, дает надежду на улучшение как диагностики, так и оценки эффективности проводимой терапии.

Предлагаемый диагностический тест острой ишемии миокарда, наряду с ЭКГ-диагностикой и клинической картиной позволит в короткие сроки осуществлять экспресс-диагностику ишемии миокарда при подозрении на ОКСбпST, особенно у коморбидных пациентов, а также своевременно начинать оказание неотложной помощи.

Литература

- Oganov RG, Koncevaja AV, Kalinina AM. Economic Burden of Cardiovascular Diseases in the Russian Federation. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2011; 10 (4): 4-9. Russian (Оганов Р.Г., Концевая А.В., Калинина А.М. Экономический ущерб от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011, 10 (4): 4-9).
- Braunwald E., Morrow D.A. Unstable angina: is it time for a requiem? *Circulation* 2013; 127: 2452-7.
- Vel'kov W. Highly sensitive measurement of cardiac troponin: test which saves lives. Clinical and laboratory consultation. *Scientific journal* 2012; 1 (41): 47-52. Russian (Вельков В.В. Высоочувствительное измерение кардиальных тропонинов: тест, который спасает жизни. Клинико-лабораторный консилиум. Научно-практический журнал 2012, 1 (41): 47-52).
- Hamm CW, Bassand JP, 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). *European Heart Journal* 2011; 32: 2999-3054.
- Malahov MV, Mel'nikov AA, Nikolaev DV, et al. Correlation of bioimpedance spectroscopy of blood with her staff. Materials XII scientific and practical conference "Diagnosis and treatment of disorders of the regulation of the cardiovascular system" Moscow: 2010. p. 224-6. Russian (Малахов М.В., Мельников А.А., Николаев Д.В. и др. Взаимосвязь показателей биоимпедансной спектроскопии крови с ее составом. Мат. XII научно-практ. конф. "Диагностика и лечение нарушений регуляции сердечно-сосудистой системы". НТЦ Медасс. ГКГ МБД РФ. Москва; 2010. с. 224-6).
- Nicolson AM, Ross GF. Measurement of the Intrinsic Properties of Materials by Time-Domain Technique//*IEEE Transaction*. 1970; 19: 377-82.
- Vykoukal DM, Gascoyne PR, Vykoukal J. Dielectric characterization of complete mononuclear and polymorphonuclear blood cell subpopulations for label-free discrimination. *Integr.Biol. (Camb)*. 2009; 7: 477-484.
- Asami K, Sekine K. Dielectric modelling of erythrocyte aggregation in blood. *J. Phys.* 2007; 40: 2197-204.
- National guidelines for treatment of acute coronary syndromes without persistent ST elevation on ECG. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2006; 8(5), Suppl. 1. Russian (Лечение острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ. Российские рекомендации. 2006; 8(5), Приложение 1).
- Patent RF № 2012108346/15, 05.03.2012 Grinshtein Yul, Andina LA, Suhovol'skij VG, et al. A method for diagnosing acute coronary syndromes without ST-segment elevation on the ECG. Patent Rossii № 2482488, 2013, Bjul. № 14. Russian (Патент РФ № 2012108346/15, 05.03.2012 Гринштейн Ю.И., Андина Л.А., Суховольский В.Г. Способ диагностики острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST на ЭКГ. Патент России № 2482488. 2013; Бюл. № 14).
- Andina LA, Kovalev AV, Grinshtein Yul, et al. Dielectric Fourier-spectroscopy in the express-diagnosis of acute coronary syndrome without ST-segment elevation on ECG at negative troponin test. *Siberian Medical Review* 2013, 1: 32-6. Russian (Андина Л.А., Ковалев А.В., Гринштейн Ю.И. и др. Диэлектрическая Фурье-спектроскопия в экспресс-диагностике острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST на ЭКГ при отрицательном тропониновом тесте. Сибирское медицинское обозрение 2013, 1: 32-6).
- Koul KS. The nerve impulse (theory and experiment). The theoretical and mathematically biology. M.: Mir; 1968. pp. 154-93. Russian (Коул К.С. Нервный импульс (теория и эксперимент). Теоретическая и математическая биология. М.: Мир, 1968; 154-93).
- Pollard Dzh. Handbook of computational methods of statistics. Moscow: JoJo Media; 2012. p. 173. Russian (Поллард, Дж. Справочник по вычислительным методам статистики. М.: ЕЭ Медиа; 2012. с. 173).

ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ПОРОГА ВКУСОВОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К ПОВАРЕННОЙ СОЛИ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

Батюшин М. М.

Цель. Оценка прогностической значимости ПВЧПС в развитии сердечно-сосудистых осложнений.

Материал и методы. Было обследовано 162 человека, из которых 67 больных артериальной гипертензией (АГ) и 95 их кровных родственников 1 степени родства, здоровых на момент первого обследования в 1998г. Повторное обследование группы проводилось спустя 16 лет в 2014 году. Всего было обследовано 28 семей. Спустя 16 лет наблюдения АГ страдал 101 обследованный, при этом у 34 она развилась в течение периода наблюдения. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) была диагностирована у 38 обследованных, сахарный диабет (СД) — у 21 обследованного (у всех — СД 2 типа). За 16 лет мозговой инсульт (МИ) развился у 15 обследованных, в 6 случаях он оказался фатальным, инфаркт миокарда (ИМ) — у 13 обследованных, в 10 случаях он оказался фатальным. Таким образом, умерло 15 пациентов (9,3%), один — не от сердечно-сосудистых осложнений (меланома). Обследованным исходно осуществлялось определение ПВЧПС по методике Henkin R. J., в модификации Константинова Е. Н. Для повторного исследования спустя 16 лет был составлен протокол, включавший в себя результаты исследования антропометрических и гемодинамических данных, а также случаев АГ, ИБС, МИ, ИМ и смерти от них.

Результаты. В группе умерших пациентов по сравнению с остальными исходно наблюдались более высокие значения ПВЧПС ($2,52 \pm 0,39$ против $1,38 \pm 0,16$, $p < 0,05$). В течение 16 лет наблюдения из 54 обследованных с высоким ПВЧПС (более 0,64) умерло 14 — 25,9%, из 47 обследованных с нормальным ПВЧПС умер 1 — 2,13%.

При анализе влияния уровня ПВЧПС на сердечно-сосудистые исходы было показано, что риск фатальных и нефатальных случаев МИ повышался по мере увеличения ПВЧПС, тогда как риск ИМ достоверно не изменялся. Оказалось, что выживаемость больных была достоверно ниже в случае высокого ПВЧПС как при МИ, так и при ИМ.

При проведении анализа выживаемости с оценкой влияния ПВЧПС на развитие нефатальных случаев МИ и ИМ такого влияния показано не было.

Заключение. Высокий ПВЧПС у больных АГ повышает риск развития фатальных и нефатальных случаев МИ, фатальных случаев ИМ на протяжении 16 лет наблюдения. Высокий ПВЧПС сопровождается повышением риска новых случаев АГ, а также более высокими значениями АД у больных АГ. Снижение общей выживаемости и выживаемости в 16-летний период наблюдения больных АГ вследствие развития фатальных случаев МИ и ИМ обусловлено высоким ПВЧПС.

Российский кардиологический журнал 2015, 9 (125): 19–24
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-09-19-24>

Ключевые слова: порог вкусовой чувствительности к поваренной соли, мозговой инсульт, инфаркт миокарда.

ГОБУ ВПО Ростовский государственный медицинский университет МЗ РФ, Ростов-на-Дону, Россия.

Батюшин М.М. — профессор кафедры внутренних болезней с основами общей физиотерапии № 2, заведующий нефрологическим отделением.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
 batjushin-m@rambler.ru

АГ — артериальная гипертензия, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, МИ — мозговой инсульт, ПВЧПС — порог вкусовой чувствительности к поваренной соли, ПД — пульсовое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет.

Рукопись получена 13.10.2014

Рецензия получена 21.11.2014

Принята к публикации 28.11.2014

PROSPECTIVE STUDY OF TABLE SALT TASTE SENSITIVITY THRESHOLD INFLUENCE ON CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS

Batyushin M. M.

Aim. To evaluate prognostic significance of TSTST in cardiovascular complications development.

Material and methods. Totally 162 persons studied, of those 67 with arterial hypertension (AH) and 95 their close relatives of the 1 grade of relativity, healthy at the moment of the first examination in 1998. Second study of the group has been done in 16 years, in 2014. Totally 28 families studied. In 16 years, 101 person had arterial hypertension, and in 34 it had been developed during the observation period. Ischemic heart disease (IHD) was diagnosed in 38 patients, diabetes (DM) — in 21 (all had 2nd type). For 16 years, the brain stroke (BS) developed in 15 participants, in 6 cases it was fatal, and myocardial infarction (MI) — in 13 participants, in 10 cases fatal. Totally 15 patients died (9,3%), one — from melanoma. The participants at the baseline were studied for the TSTST by Henkin R. J. method under Konstantinov E. N. modification. For the second study in 16 years a protocol was created included the results of anthropometric and hemodynamic data, and the cases of AH, IHD, MI and BS, and the death.

Results. In the group of those died comparing to the others, were higher levels of TSTST at the baseline ($2,52 \pm 0,39$ vs $1,38 \pm 0,16$, $p < 0,05$). During 16 years among 54 participants with high TSTST (more than 0,64) died 14 — 25,9%, and from 47 participants with normal TSTST died 1 — 2,13%.

In analysis of the influence of TSTST on cardiovascular outcomes, it was shown that the risk of fatal and nonfatal cases of BS increased with TSTST, but the risk of MI did not differ significantly. In addition, the survival of the patients was significantly lower in the case of higher TSTST in BS, as in MI.

In survival analysis for the influence of TSTST on nonfatal cases of MI and BS there were no such influence.

Conclusion. High TSTST in AH patients increases the risk of fatal and nonfatal cases of BS, fatal MI during 16 years of study. High TSTST is followed by the increase of the risk of new onset of AH, and higher mean values of BP in AH. The decrease of general survival and 16-year survival of AH patients due to fatal cases of BS and MI is caused by higher TSTST.

Russ J Cardiol 2015, 9 (125): 19–24
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-09-19-24>

Key words: table salt taste sensitivity threshold, brain stroke, myocardial infarction.

SBEI HPE Rostov State Medical University of the HM RF, Rostov-na-Donu, Russia.

Роль повышенного потребления поваренной соли в развитии артериальной гипертензии (АГ) и ее осложнений в виде мозгового инсульта, инфаркта миокарда, почечной недостаточности, хронической сердечной недостаточности широко исследуется в последние десятилетия [1, 2]. Разрабатываются прогностические модели риска прогрессирования хронических неинфекционных заболеваний [3-5]. Следствием их применения, в частности, относительного солевого статуса пищи является внедрение технологий ограничения соли в производимых продуктах массового потребления [6-7]. В качестве удобного валидизированного теста косвенной оценки уровня потребления поваренной соли с пищей в последние годы широко применяется тест на определение порога вкусовой чувствительности к поваренной соли (ПВЧПС). Тест был разработан Henkin R. J. et al. еще в 1963г и успешно адаптирован Константиновым Е. Н. и соавт. в 1983г [8-9]. Показано, что ПВЧПС является отражением уровня потребления поваренной соли с пищей и выделения хлорида натрия с мочой и, по мере увеличения значений этих параметров, происходит повышение ПВЧПС [10]. Ранее нами проводилось одномоментное исследование по изучению роли порога вкусовой чувствительности к поваренной соли (ПВЧПС) в АГ и ее осложнений, в котором было показано, что высокие значения ПВЧПС ассоциируются с более высокими значениями артериального давления, избыточным весом, а также в своем формировании зависят не только от средовых влияний, но и имеют генетическую основу [11-13]. В отечественных исследованиях последних лет показано влияние высоких значений ПВЧПС на ремоделирование миокарда левого желудочка, тяжесть течения АГ, а также эффективность антигипертензивной терапии [14-16]. Определена роль высокого ПВЧПС в развитии некоторых патогенетических форм АГ, а также его взаимосвязь с компонентами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и маркерами сосудистого воспаления (С-реактивный протеин) [17-18]. Не потеряли своей актуальности и крупные когортные исследования, продемонстрировавшие взаимосвязь повышенного ПВЧПС с АГ [19]. Вместе с тем, на не удалось обнаружить проспективных исследований, направленных на оценку прогностической значимости ПВЧПС в развитии сердечно-сосудистых осложнений. Это и явилось целью настоящего исследования.

Материал и методы

Группа проспективного наблюдения включала в себя 162 обследованных, из которых было 67 больных АГ и 95 их кровных родственников 1 степени родства, здоровых на момент первого обследования в 1998г. Повторное обследование группы проводилось спустя 16 лет в 2014г.

Всего было обследовано 28 семей от 4 до 20 членов в каждой, в среднем — 5,8 членов в семье. Возраст больных АГ колебался от 17 до 86 лет и составил, в среднем, $59,4 \pm 1,9$ лет (1998г). Родственники были в возрасте от 17 до 88 лет (средний возраст — $41,6 \pm 1,7$ лет в 1998г). Средний возраст больных был достоверно выше среднего возраста родственников ($p < 0,001$). Среди больных было 23 мужчины (34,3%) и 44 женщины (65,7%), среди родственников было 47 мужчин (49,5%) и 48 женщин (50,5%). Достоверных отличий в соотношении обследованных мужчин и женщин между больными и их родственниками не было.

Спустя 16 лет наблюдения АГ страдал 101 обследованный, при этом у 34 она развилась в течение периода наблюдения. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) была диагностирована у 38 обследованных, сахарный диабет (СД 2 типа) — у 21 обследованного. За 16 лет мозговой инсульт (МИ) развился у 15 обследованных, в 6 случаях он оказался фатальным, инфаркт миокарда (ИМ) — у 13 обследованных, в 10 случаях он оказался фатальным. Таким образом, умерло 15 пациентов (9,3%), причем один — не от сердечно-сосудистых осложнений (меланома).

Диагноз первичной АГ ставился на основании исключения АГ симптоматического генеза. Верификация диагноза осуществлялась в стационарных условиях с использованием клинических и лабораторно-инструментальных методов в соответствии с рекомендациями экспертов ВОЗ, действовавшими на тот момент (Национальные рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии, 2004).

Исходно длительность АГ колебалась от 1 до 30 лет (в среднем $9,9 \pm 0,84$ года).

В соответствии с классификацией АГ I степень АГ встречалась у 16 больных (23,9%), II степень — у 26 больных (38,8%), III степень — у 13 больных (19,4%). Кризовое течение болезни отмечалось у 55 больных (82%). Оптимальное АД в 1998г было зарегистрировано у 16 родственников (16,8%), нормальное — у 37 родственников (38,9%), повышенное нормальное — у 42 (44,3%).

Исходно больным проводилось определение масс-ростовых показателей, измерение артериального давления, изучение липидного спектра крови. Обследованным осуществлялось также определение ПВЧПС по методике Henkin R. J. в модификации Константинова Е. Н. [6, 7]. Для тестирования использовался набор разведений хлорида натрия в дистиллированной воде в концентрациях от 0,0025 до 5,12% с увеличением концентрации в каждой следующей пробирке в два раза. Исследование проводилось с 8:00 до 12:00 часов не ранее, чем через полтора часа после приема пищи и курения. Исследование откладывалось, если обследуемые находились в состоянии нервно-психи-

ческого перенапряжения или употребления накануне спиртных напитков. Раствор наносили на переднюю треть языка по одной капле в порядке возрастания концентрации. Тест повторяли трижды. За порог чувствительности принимали наименьшую концентрацию (%), при которой исследуемый ощущал вкус соли.

Для повторного исследования спустя 16 лет был составлен протокол, включавший в себя результаты исследования антропометрических и гемодинамических данных, а также случаев АГ, ИБС, МИ, ИМ и смерти от них. Откликнулось на повторное исследование 147 лиц, сведения об умерших были получены от их родственников. Отклик составил 90,7%.

Результаты и обсуждение

Высокие значения ПВЧПС (более 0,64%) исходно наблюдались у 54% больных АГ. Крайне высокие значения ПВЧПС зарегистрированы у 12 пациентов (рис. 1). В среднем ПВЧПС составил $1,5 \pm 0,15\%$.

В группе умерших пациентов по сравнению с остальными исходно наблюдались более высокие значения ПВЧПС ($2,52 \pm 0,39$ против $1,38 \pm 0,16$, $p < 0,05$). Повышенный ПВЧПС был исходно зарегистрирован в 93,3% в группе умерших, тогда как в группе выживших он составлял 46,5%. В течение 16 лет наблюдения из 54 обследованных с высоким ПВЧПС (более 0,64) умерло 14 — 25,9%, из 47 обследованных с нормальным ПВЧПС умер 1 — 2,13%. Таким образом, высокие значения ПВЧПС у больных АГ определяют высокие показатели смертности от сердечно-сосудистых осложнений (рис. 2). Данный вывод базируется на том, что среди умерших только один пациент скончался от малигнизации, все остальные умерли от последствий МИ и ИМ.

Следует отметить, что влияние высокого ПВЧПС на сердечно-сосудистую смертность анализировалось в группе больных АГ без анализа ситуации в группе здоровых родственников, тем самым не анализировалось влияние ПВЧПС на смертность относительно наличия или отсутствия АГ. Однако появление в группе родственников новых случаев АГ при исходно известных значениях ПВЧПС у них позволило установить влияние ПВЧПС на риск развития АГ. Было показано, что по мере повышения исходного ПВЧПС в течение 16 лет наблюдается достоверный рост новых случаев АГ (рис. 3).

При анализе влияния уровня ПВЧПС на сердечно-сосудистые исходы было показано, что риск фатальных и нефатальных случаев МИ повышался по мере увеличения ПВЧПС, тогда как риск ИМ достоверно не изменялся (рис. 4, а, б). Таким образом, влияние повышенного ПВЧПС на сердечно-

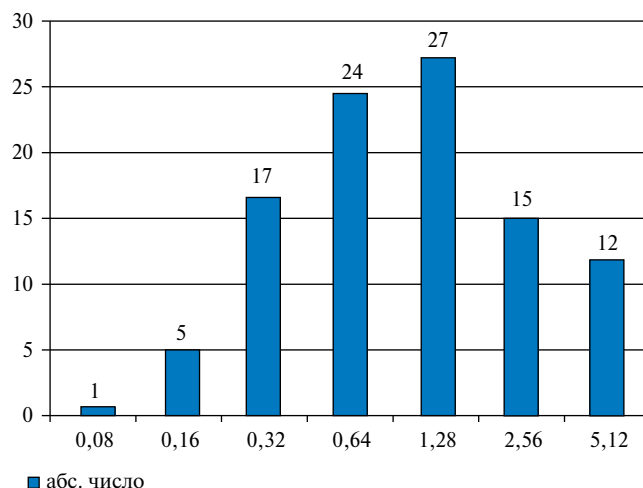


Рис. 1. Значения ПВЧПС в группе больных с АГ.

Примечание: $n=101$.

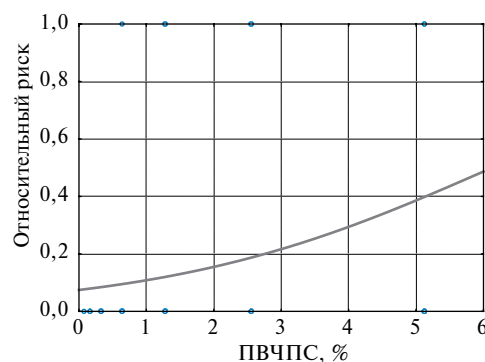


Рис. 2. 16-летний относительный риск смерти больных АГ в зависимости от уровня ПВЧПС.

Примечание: Chi-square=6,28, df=1, $p=0,01$.

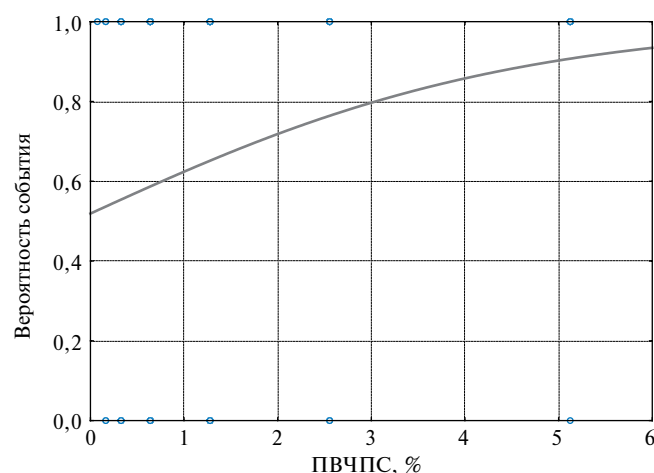


Рис. 3. Вероятность развития АГ в течение 16 лет в зависимости от уровня ПВЧПС.

Примечание: Chi-square=25,85, df=1, $p < 0,001$.

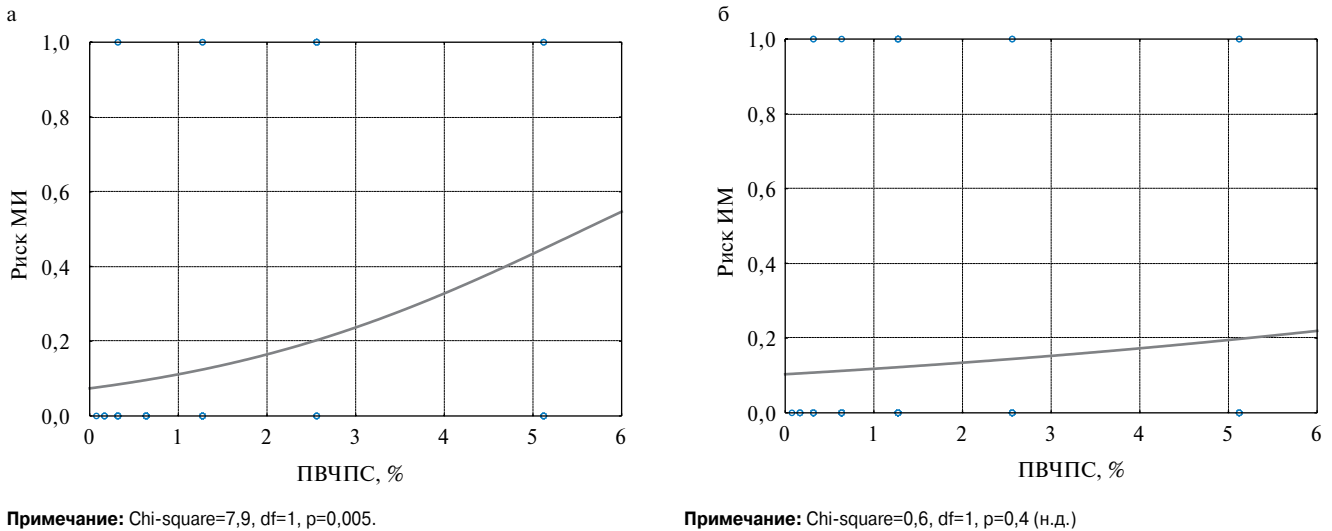
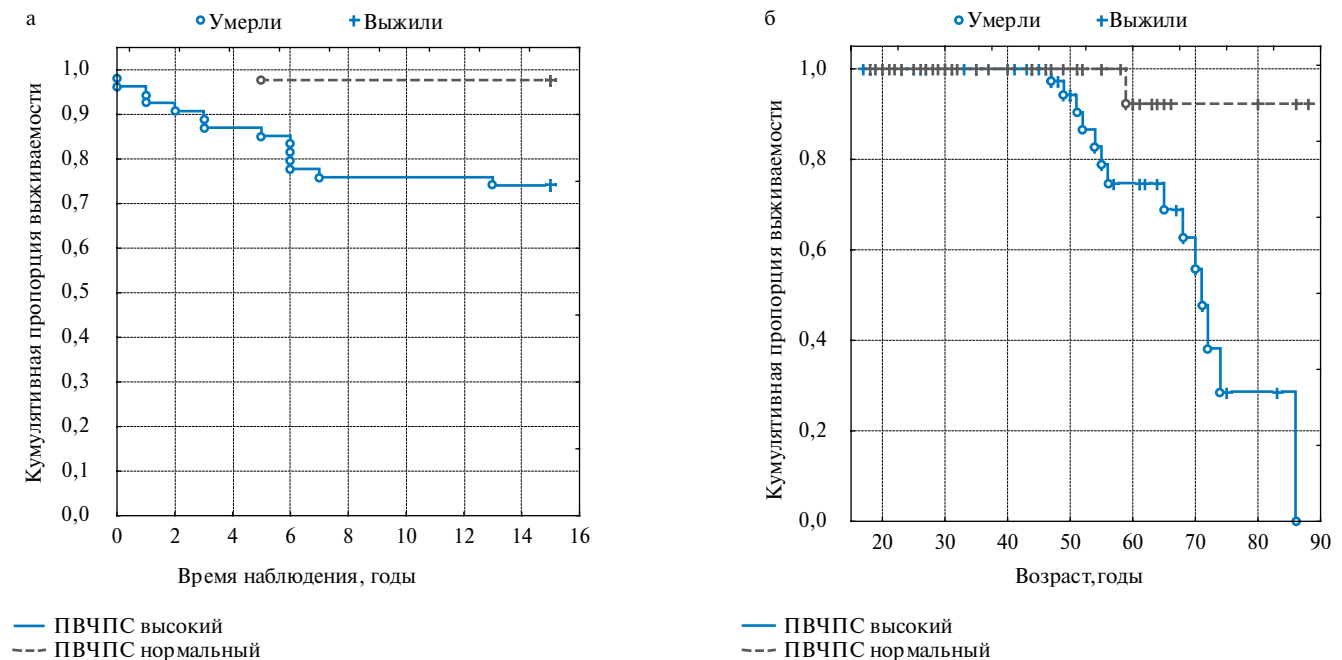


Рис. 4. Риск развития фатальных и нефатальных случаев МИ (а) и ИМ (б) в зависимости от уровня ПВЧПС.



Примечание: Cox-Mantel Test: I=3,7, U=-6,4, Test statistic=-3,3, p=0,0009, Log-Rank Test: WW=6,4, Sum=14,6, Var=3,7, Test statistic=3,3, p=0,0009.

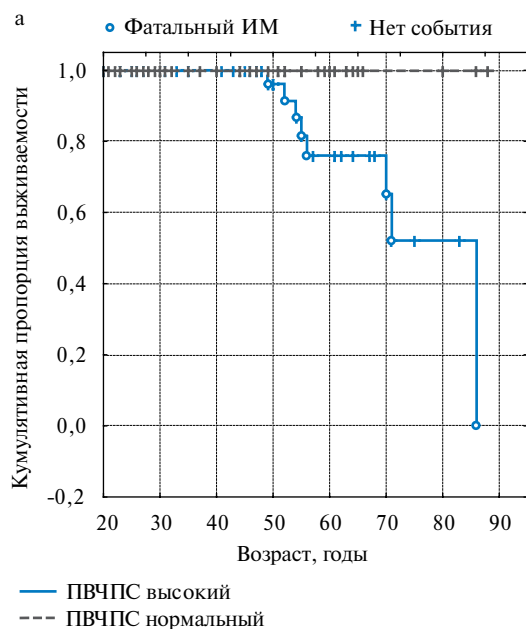
Примечание: Cox-Mantel Test: I=19,7, U=9,9, Test statistic=2,2, p=0,03, Log-Rank Test: WW=-9,9, Sum=80,2, Var=20,2, Test statistic=-2,2, p=0,03.

Рис. 5. Анализ выживаемости в зависимости от уровня ПВЧПС в период наблюдения (а), в период жизни (б).

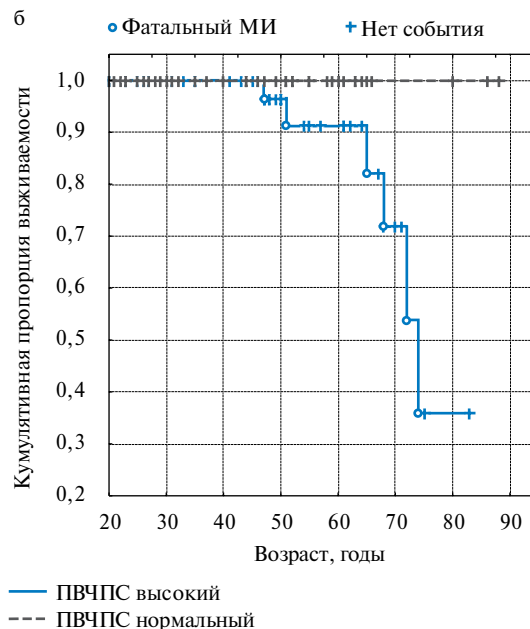
сосудистые события реализовывалось, в основном, за счет воздействия на риск развития МИ.

Учитывая результаты крупных эпидемиологических исследований, в которых повышение уровней САД и/или ДАД сопровождалось ростом сердечно-сосудистой смертности, в нашем исследовании также было проанализировано это влияние. Было показано, что по мере того, как возрастали исходные значения САД (Chi-square=10,3, df=1, p=0,001), ДАД (Chi-square=10,5, df=1, p=0,001) и ПД (Chi-square=5,1, df=1, p=0,02), увеличивался риск смерти в когорте.

Однако учитывая разнородность семейной группы по возрасту, было проведено выравнивание с целью исключения влияния возрастного показателя на уровни АД. После этого достоверного влияния САД (Chi-square=3,1, df=1, p=0,08), ДАД (Chi-square=3,3, df=1, p=0,07) и ПД (Chi-square=3,1, df=1, p=0,08) на сердечно-сосудистую смертность показано не было, что объясняется, вероятно, небольшим объемом выборки и относительно небольшой продолжительностью наблюдения. В случае, если такая связь была установлена, возникла бы необходи-



Примечание: Cox-Mantel Test: $I=1,9$, $U=-3,6$, Test statistic=-2,6, $p=0,008$, Log-Rank Test: $WW=3,6$, $Sum=7,3$, $Var=1,8$, Test statistic=2,7, $p=0,007$.



Примечание: Cox-Mantel Test: $I=1,4$, $U=-2,5$, Test statistic=-2,1, $p=0,04$, Log-Rank Test: $WW=2,5$, $Sum=5,5$, $Var=1,4$, Test statistic=2,1, $p=0,03$.

Рис. 6. Анализ выживаемости в зависимости от уровня ПВЧПС в период наблюдения (а), в период жизни (б).

мость ограничить влияние на сердечно-сосудистую смертность ПВЧПС и параметров гемодинамики, взаимосвязанных друг с другом. Тем более, что определены корреляционные связи между ПВЧПС и САД ($r=0,28$, $p=0,04$), ДАД ($r=0,27$, $p=0,07$), ПД ($r=0,21$, $p=0,04$). Выравнивания по возрасту ПВЧПС нами не проводилось, так как было показано отсутствие достоверных изменений ПВЧПС по мере изменения возраста обследованных ($r=0,15$, н.д.).

Далее нами был проведен анализ выживаемости по Kaplan-Meier, позволивший установить влияние высокого ПВЧПС на кумулятивные пропорции выживаемости. Было показано, что высокий ПВЧПС приводит к снижению общей выживаемости как в 16-летний период наблюдения, так и в целом, если в качестве временного критерия выбирается возраст пациента (рис. 5, а, б).

Поскольку в анализ выживаемости включались все случаи смерти больных, интересным является изучение влияния ПВЧПС на выживаемость отдельно при МИ и ИМ (рис. 6, а, б).

Оказалось, что выживаемость больных была достоверно ниже в случае высокого ПВЧПС как при МИ, так и при ИМ. Последнее не согласуется с данными логистического регрессионного анализа, в котором влияние ПВЧПС на риск развития ИМ не было показано. Однако в регрессионном анализе

в качестве критерия риска были определены все случаи ИМ — фатальные и нефатальные. Таким образом, после исключения из анализа нефатальных случаев, влияние ПВЧПС становится достоверным.

Действительно, при проведении анализа выживаемости с оценкой влияния ПВЧПС на развитие нефатальных случаев МИ и ИМ такого влияния показано не было (Cox-Mantel Test: $I=3,5$, $U=-2,56$, Test statistic=-1,4, $p=0,16$; Log-Rank Test: $WW=2,6$, $Sum=13,5$, $Var=3,4$, Test statistic=1,4, $p=0,16$).

Таким образом, влияние ПВЧПС на риск развития фатальных сердечно-сосудистых осложнений определяет значимость данного фактора риска в системе прогнозирования течения и исходов АГ.

Заключение

Высокий ПВЧПС у больных АГ повышает риск развития фатальных и нефатальных случаев МИ, фатальных случаев ИМ на протяжении 16 лет наблюдения.

Высокий ПВЧПС сопровождается повышением риска новых случаев АГ, а также более высокими значениями АД у больных АГ.

Снижение общей выживаемости и выживаемости в 16-летний период наблюдения больных АГ вследствие развития фатальных случаев МИ и ИМ обусловлено высоким ПВЧПС.

Литература

1. Agranovich NV, Timofeeva TA, Kozachenko OA, et al. Assessment of economic losses from disability and premature mortality in patients with chronic renal failure in the Stavropol region. Russian Academy of Medical Sciences. Bjulleten' Nacional'nogo nauchno-issledovatel'skogo instituta obshhestvennogo zdorov'ja 2006; 4: 108-12. Russian (Агранович Н.В., Тимофеева Т.А., Козаченко О.А. и др. Оценка экономических потерь от инвалидности и преждевременной смертности больных с ХПН в Ставропольском крае. Российская академия медицинских наук. Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья 2006; 4: 108-12).
2. Agranovich NV. Prospects for the development of prevention in reducing the incidence of kidney and urinary tract. Rossijskaja akademija medicinskih nauk. Bjulleten' Nacional'nogo nauchno-issledovatel'skogo instituta obshhestvennogo zdorov'ja. 2005; 4: 10-4. Russian (Агранович Н.В. Перспективы развития профилактики в снижении заболеваемости почек и мочевыводящих путей. Российская академия медицинских наук. Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья 2005; 4: 10-4).
3. Dzgoeva FU, Gatagonova TM, Kochisova ZH, et al. Left ventricular hypertrophy in end-stage renal failure and its prospects for the return of the result of correction of anemia and hypertension. Terapevitcheskij arhiv 2011; 6: 42-6. Russian (Дзгоева Ф.У., Гатагонова Т.М., Кочисова З.Х. и др. Гипертрофия левого желудочка в терминальной стадии почечной недостаточности и возможности её обратного развития в результате коррекции анемии и артериальной гипертензии. Терапевтический архив 2011; 6: 42-6).
4. Ermolaev AA, Plavunov NF, Spiridonova EA, et al. Predictive model for the diagnosis of pulmonary embolism in the prehospital. Vestnik intensivnoj terapii 2012; 2: 53-63. Russian (Ермолаев А.А., Плавун Н.Ф., Спиридонова Е.А., и др. Прогнозная модель для диагностики тромбоэмболии лёгочной артерии на догоспитальном этапе. Вестник интенсивной терапии 2012; 2: 53-63).
5. Shul'ga AS, Butenko EV, Aleksandrova AA, et al. Assessment of changes in ghrelin levels, growth hormone, insulin-like growth factor-1, insulin, leptin, thyroid hormones in maternal and cord blood in physiological pregnancy with fetal macrosomia and normosomley. Klinicheskaja laboratornaja diagnostika. 2013; 2: 16-8. Russian (Шульга А.С., Бутенко Е.В., Александрова А.А., и др. Оценка изменений уровней грелина, соматотропина, инсулиноподобного фактора роста-1, инсулина, лептина, тиреоидных гормонов в материнской и пуповинной крови при физиологической беременности с нормосомией и макросомией плода. Клиническая лабораторная диагностика 2013; 2: 16-8).
6. Kim MK, Lee KG. Consumer awareness and interest toward sodium reduction trends in Korea. J. Food Sci. 2014; 79(7): 1416-23.
7. Quilez J, Salas-Salvado J. Salt in bread in Europe: potential benefits of reduction. Nutr. Rev. 2012; 70(11): 666-78.
8. Konstantinov EN, Nekrasova AA, Gundarov IA, et al. Determination of taste sensitivity to salt in the population-based study. Bjulleten' VKNC AMN SSSR 1983; 1: 30-5. Russian (Константинов Е.Н., Некрасова А.А., Гундаров И.А. и др. Определение порогов вкусовой чувствительности к поваренной соли в популяционном исследовании. Бюллетень ВКНЦ АМН СССР 1983; 1: 30-5).
9. Henkin RJ, Gill JR, Bartter FC. Studies on taste thresholds in normal man and in patients with adrenal cortical insufficiency: the role of adrenal cortical steroids and of serum concentration. J. of Clinical Investigation 1963; 42: 727-35.
10. Azing EC, Sofola OA, Silva BO. Relationship between salt intake, salt-taste threshold and blood pressure in Nigerians. West Afr. J. Med. 2011; 30(5): 373-6.
11. Terent'ev VP, Batyushin MM, Shlyk SV, et al. Population-genetic study of taste threshold for salt. Russ J Cardiol 1999; 6: 30. Russian (Терентьев В.П., Батюшин М.М., Шлык С.В. и др. Популяционно-генетическое исследование порога вкусовой чувствительности к поваренной соли. Российский кардиологический журнал 1999; 6: 30).
12. Batyushin MM, Terent'ev VP, Mihajlov NV. Genetic counseling and metabolic syndrome. Izvestija vysshih uchebnyh zavedenij. Severo-Kavkazskij region. Serija: Estestvennye nauki 2003; 3: 97-102. Russian (Батюшин М.М., Терентьев В.П., Михайлов Н.В. Медико-генетическое консультирование при метаболическом синдроме. Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки 2003; 3: 97-102).
13. Batyushin MM. Upgrading the system for prediction of cardiovascular disease. Severo-Kavkazskij region. Serija: Estestvennye nauki 2005; 12: 68-74. Russian (Батюшин М.М. Модернизация системы прогнозирования сердечно-сосудистых заболеваний. Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки 2005; 12: 68-74).
14. Vinogradova TS, Rokkina SA, Nilova SA, et al. Gustatory sensitivity to salt hypertensive patients. Voprosy pitaniya 2009; 4: 37-40. Russian (Виноградова Т.С., Роккина С.А., Нилова С.А. и др. Вкусовая чувствительность к поваренной соли у больных артериальной гипертензией. Вопросы питания 2009; 4: 37-40).
15. Volkov VS, Poseljugina OB, Nilova SA. Remodeling of the left ventricle in hypertensive patients who consume large amounts of salt. Cardiovascular Therapy and Prevention 2010; 4: 32-5. Russian (Волков В.С., Поселюгина О.Б., Нилова С.А. Особенности ремоделирования левого желудочка сердца у больных артериальной гипертензией, потребляющих большое количество поваренной соли. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2010; 4: 32-5).
16. Petrova TS, Bazhenov ND, Mazur VV, et al. aste sensitivity to salt and effectiveness of the treatment of newly diagnosed hypertension. Klinicheskaja medicina 2012; 4: 32-4. Russian (Петрова Т.С., Баженов Н.Д., Мазур В.В. и др. Порог вкусовой чувствительности к поваренной соли и эффективность лечения впервые выявленной артериальной гипертензии. Клиническая медицина 2012; 4: 32-4).
17. Rabin M, Poli de Figueiredo CE, et al. Salt taste sensitivity threshold and exercise-induced hypertension. Appetite 2009; 52(3): 609-13.
18. Diaz JJ, Málaga I, Argüelles J, et al. Blood pressure elevation in obese descendants of parents with essential arterial hypertension and its relation to the renin-angiotensin axis, C-reactive protein, and saline taste sensitivity. Nefrologia. 2006; 26(1): 148-50.
19. Liubchenko PN, Atamanchuk AA. State of taste sensitivity to table salt in male workers with high blood pressure and in normotensive ones. Med. Tr. Prom Ekol. 2013; 2: 44-8.

МНОГОФАКТОРНОЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ОТДАЛЕННЫХ ИСХОДОВ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА СО СТОЙКИМ ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST

Ложкина Н. Г.¹, Максимов В. Н.^{1,2}, Рагино Ю. И.², Куимов А. Д.¹, Воевода М. И.²

Цель. Прогнозирование отдаленных (годовых) неблагоприятных и благоприятных исходов острого коронарного синдрома со стойким подъемом сегмента ST (ОКСнСТ) для оптимизации реабилитации, вторичной профилактики и персонализированного подхода к лечению.

Материал и методы. В исследование были включены 145 больных ОКСнСТ (106 мужчин и 39 женщин), госпитализированных в ГКБ № 1 г. Новосибирска в течение 2010 г. Средний возраст больных составил 59,1±6,1 лет. Диагноз ОКС устанавливался по совокупности критериев, разработанных Европейским обществом кардиологов и Американской коллегией кардиологов (2000 г.). Всем пациентам было проведено клинико-инструментальное исследование по следующей программе: клинический осмотр, электрокардиография, эхокардиография, холтеровское мониторирование, исследование воспалительных цитокинов и молекулярно-генетические исследования. Методами факторного и корреляционного анализа в работе было определено влияние каждого из исследованных показателей на вероятность неблагоприятного годового прогноза.

Результаты. Результатом исследования явилась инновационная методика многофакторного прогнозирования отдаленных (годовых) неблагоприятных и благоприятных исходов острого коронарного синдрома со стойким подъемом сегмента ST. Модель включает в себя определение наличия или отсутствия у пациента сахарного диабета (СД), величины фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), концентрации высокочувствительного С-реактивного протеина в сыворотке крови (всСРП), генотипа по полиморфному варианту rs1376251 гена *TAS2R50*. Чувствительность предлагаемого способа по прогнозированию неблагоприятных исходов составила 82%, благоприятных исходов — 80%.

Заключение. Предложенная модель разработана на основе исследования показателей у российских пациентов и учитывает активность атеросклеротического воспалительного процесса и генотип пациента. Формула расчета вероятности неблагоприятного исхода показывает, с каким весовым множителем тот или иной фактор влияет на вероятность неблагоприятного исхода. Модель проста в использовании и позволяет индивидуализировать вторичную профилактику у данной категории пациентов.

Российский кардиологический журнал 2015, 9 (125): 25–31

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-09-25-31>

Ключевые слова: острый коронарный синдром, высокочувствительный С-реактивный протеин, генетические маркеры, многофакторное прогнозирование.

¹ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Новосибирск; ²ФГБУ НИИ терапии и профилактической медицины СО РАМН, Новосибирск, Россия.

Ложкина Н. Г. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, Максимов В. Н. — к.м.н., зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, Рагино Ю. И. — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории клинических, биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, Куимов А. Д. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, Воевода М. И. — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАМН, директор.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

lozhkina.n@mail.ru

ИМ — инфаркт миокарда, НС — нестабильная стенокардия, ОКС — острый коронарный синдром, ОКСнСТ — острый коронарный синдром со стойким подъемом сегмента ST, ОНП — однонуклеотидные полиморфизмы, СН — сердечная недостаточность, САД — систолическое артериальное давление.

Рукопись получена 14.05.2015

Рецензия получена 03.06.2015

Принята к публикации 10.06.2015

MULTIFACTOR PREDICTION OF LONG-TERM OUTCOMES OF ACUTE CORONARY SYNDROME WITH SUSTAINED ST SEGMENT ELEVATION

Lozhkina N. G.¹, Maksimov V. N.^{1,2}, Ragino Yu. I.², Kuimov A. D.¹, Voevoda M. I.²

Aim. Prediction of long-term (annual) adverse and benefit outcomes of acute coronary syndrome with sustained ST elevation (STEMI) for the improvement of rehabilitation, secondary prevention and personalized approach to treatment.

Material and methods. Totally 145 patients included with STEMI (106 men, 39 women), hospitalized to the CCH №1 of Novosibirsk during the year 2010. Mean age of the patients was 59,1±6,1 y. Diagnosis of ACS was set by a collection of criteria developed by European Society of Cardiology and American Heart Association (2000). All patients underwent clinical and instrumental investigation as following: clinical examination, electrocardiography, echocardiography, Holter monitoring, measurement of the inflammatory cytokines and molecular-genetic test. By the methods of factor and correlation analysis, the study made it to define the influence of the each of the factors studied on probability of adverse annual prognosis.

Results. As the result of the study, we invented a brand new method of multifactor prediction of long-term (annual) adverse and positive outcomes of the acute coronary syndrome with sustained ST elevation. The model includes the check for the absence or existence in the patient of diabetes mellitus (DM), ejection fraction of the left ventricle (EF LV), ultrasensitive C-reactive protein concentration (hsCRP), and genotype for polymorphism rs1376251 of the gene *TAS2R50*. Sensitivity of the

proposed method of prediction for adverse outcomes was 82%, positive outcomes — 80%.

Conclusion. The model proposed was created on the basis of the parameters measured in Russian patients and includes the activity of atherosclerotic inflammation and the patient's genotype. An equation for the probability calculation of an adverse outcome shows, what is the weight multiplier of one or another factor to influence the probability of adverse outcome. The model is simple in use and makes it possible to individualize secondary prevention for this type of patients.

Russ J Cardiol 2015, 9 (125): 25–31

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-09-25-31>

Key words: acute coronary syndrome, hi-sensitive C-reactive protein, genetic markers, multifactorial prediction.

¹SBEI HPE Novosibirsk State Medical University of the Healthcare Ministry, Novosibirsk, Russia; ²FSBI SRI of Therapy and Prevention Medicine of SD RAMS, Novosibirsk, Russia.

Острый коронарный синдром (ОКС) является одной из основных причин сердечно-сосудистой смертности в современном мире. Согласно данным регистра MANTRA [1], смертность больных с ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСпST) во время пребывания в стационаре составляла 4,2%. В то же время в течение 6 мес после ОКС смертность увеличивалась до 7,8%, что подчеркивает важность прогнозирования как раннего периода ОКС, так и отдаленных исходов. При наличии стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ, когда у пациента имеется острая окклюзия крупного коронарного сосуда, врачу необходимо в течение нескольких минут сориентироваться в выборе технологии лечения — инвазивная, неинвазивная и фармакоинвазивная [2]. Для решения этих вопросов в нашей стране и за рубежом широко применяется подход оценки риска ближайших (госпитальных) исходов при помощи шкал TIMI и GRACE [3-5]. Для острого периода заболевания подобная рискметрия достаточно эффективна, учитывает основные факторы, предшествовавшие ОКС и возникшие вследствие ОКС [6].

Прогнозирование отдаленных исходов острого коронарного синдрома является более серьезной задачей, так как в данном случае речь идет не только об острых изменениях в сердечно-сосудистой системе и ранней компенсации состояния больного организма, но и в целом о прогнозе течения ишемической болезни сердца и атеросклеротического процесса у конкретного индивидуума. Для долгосрочного прогноза используются как учет некоторых отдельных факторов, так и прогностические шкалы. При анализе информативности отдельных прогностических показателей было установлено, что наибольшее значение имеют маркеры некроза миокарда, многососудистый характер поражения коронарного русла, стойкая элевация сегмента ST на ЭКГ при поступлении больного в стационар, пожилой возраст, снижение функции левого желудочка, инфаркт миокарда в анамнезе, ожирение, сахарный диабет, показатели активности воспалительного ответа, сниженная функция почек [7, 8]. Данные маркеры входят также в состав многих прогностических шкал.

Из шкал оценки риска отдаленных неблагоприятных исходов наиболее удобными являются CADILLAC и GRACE. Шкала CADILLAC (the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications) учитывает 7 предикторов годичной летальности: фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) менее 40% (сила 4 балла), почечная недостаточность — скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин (3 балла), класс тяжести ИМ по Killip 2/3 (3 балла), кровоток по шкале TIMI после процедуры коронароангиопластики 0-2 (2 балла), возраст старше 65 лет (2 балла), анемия (2 балла) и трехсосудистое поражение коронарных артерий

(2 балла). Шкала риска была разработана в результате исследования CADILLAC, в которое вошли 2082 пациента западноевропейского происхождения с ИМ без кардиогенного шока [9]. Из наиболее существенных недостатков ее можно назвать следующие: она учитывает факторы, определяемые у пациента при поступлении, и не оценивает маркеры прогрессирования атеросклероза, в частности, генетические и воспалительные. При ее разработке в исследование включались пациенты с первичной ангиопластикой, а доля таковых в России в удаленных от сосудистых центров регионах не превышает 50%.

Шкала GRACE включает 8 переменных: возраст, класс сердечной недостаточности (СН) по классификации Killip, уровень систолического артериального давления (САД), число сердечных сокращений (ЧСС), уровень креатинина, диагностический уровень биомаркеров некроза миокарда, динамику сегмента ST, остановку сердца [10]. Подсчет баллов осуществляется либо вручную, либо с помощью онлайн-калькулятора.

Обе шкалы прогнозируют только кардиоваскулярную смертность и нефатальные ИМ и не учитывают такие нефатальные сердечно-сосудистые осложнения, как инсульт, госпитализацию в связи с повторной ишемией, внеплановую коронарную и некоронарную реваскуляризацию, которые имеют общие патофизиологические механизмы развития, а, значит, схожие методы вторичной профилактики.

Многофакторное прогнозирование отдаленных исходов ОКСпST с помощью формулы логистической регрессии с целью дифференцированного подхода к реабилитации и вторичной профилактике у этих больных является целью данного исследования.

Материал и методы

В исследование были включены 145 больных ОКСпST (106 мужчин и 39 женщин), госпитализированных в ГКБ № 1 г. Новосибирска в течение 2010г. Средний возраст больных составил $59,1 \pm 6,1$ лет. Диагноз ОКС устанавливался по совокупности критериев, разработанных Европейским обществом кардиологов и Американской коллегией кардиологов (2000г), включающих: а) типичный болевой приступ; б) изменения ЭКГ в 2-х и более последовательных отведениях (высокоамплитудный Т, отрицательный Т, подъем сегмента ST, патологический Q, депрессия сегмента ST, наличие QR); в) динамические изменения в уровне ферментов (КФК, КК-МВ, ТнТ, ТнИ). Всем пациентам было проведено клинико-инструментальное исследование по следующей программе: клинический осмотр, электрокардиография, эхокардиография, холтеровское мониторирование ЭКГ. Кроме того, методом иммуноферментного анализа у пациентов определяли концентрацию вЧСРП в сыворотке крови; интерлейкинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-

1-бета); фактора некроза опухоли (ФНО-альфа); липидограмму: концентрацию липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в сыворотке крови, липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), общий холестерин, триглицериды; оценивали генетические маркеры: различные варианты генотипов по полиморфным вариантам rs499818 (хр. 6), rs619203 гена *ROS1*, rs10757278 и rs1333049 (хр. 9), rs1376251 гена *TAS2R50*, rs2549513 (хр. 16), rs4804611 гена *ZNF627* и rs17465637 гена *MIAF3*. Генетические маркеры были отобраны по результатам международных полногеномных ассоциативных исследований, подтвердивших ассоциацию этих ОНП с ИБС [11, 12].

Результаты и обсуждение

При разработке математической модели прогнозирования вероятности наступления неблагоприятного годового исхода ИМ с подъемом сегмента ST в качестве факторов, влияющих на вероятность наступления неблагоприятного годового исхода использовали следующие показатели: возраст, пол, класс СН по классификации Killip, уровень креатинина, диагностический уровень биомаркеров некроза миокарда: МВ креатинкиназы и тропонина, белка, связывающего жирные кислоты (БСЖК), индекс массы тела, окружность талии, концентрацию С-пептида в сыворотке крови, перенесенный ИМ в анамнезе, диагностированный ранее стеноз коронарных сосудов, превышающий 50%, курение, наличие сахарного диабета в анамнезе, артериальную гипертензию, инсульт в анамнезе, застойную хроническую СН в анамнезе, уровень гликемии при поступлении и выписке, уровень гемоглобина крови при поступлении и выписке, локализацию изменений на электрокардиограмме, систолическое и диастолическое артериальное давление при поступлении, частоту сердечных сокращений при поступлении, величину фракции выброса левого желудочка по эхокардиографии, чрескожное коронарное вмешательство с реперфузией симптом-зависимой артерии, обнаруживаемое при поступлении пациента в клинику, эффективную тромболитическую терапию, время от начала ангинозных болей до реваскуляризации, концентрацию вЧСРП в сыворотке крови, интерлейкинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-1-бета), фактора некроза опухоли (ФНО-альфа), липидограмму: концентрацию липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в сыворотке крови, липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), общий холестерин, триглицериды. Оценивали генетические маркеры: различные варианты генотипов по полиморфным вариантам rs499818 (хр. 6), rs619203 гена *ROS1*, rs10757278 и rs1333049 (хр. 9), rs1376251 гена *TAS2R50*, rs2549513 (хр. 16), rs4804611 гена *ZNF627* и rs17465637 гена *MIAF3*.

Для исследования влияния перечисленных выше факторов (показателей) на вероятность неблагоприятного

Таблица 1
Значения коэффициентов парной корреляции
между зависимой (Y-исход)
и независимыми переменными $X_1, X_2, \dots, X_5$

	Y	X_1	X_2	X_3	X_4	X_5
Y	1					
X_1	0,375	1				
X_2	0,313	0,032	1			
X_3	0,45	0,077	-0,077	1		
X_4	0,272	-0,110	-0,008	-0,036	1	
X_5	0,346	0,082	0,035	-0,003	-0,039	1

ятного годового прогноза использовали данные 122 больных, для которых имелись данные по всем из вышеприведенных исследованных показателей (возраст, пол и т.д.). Средний возраст больных в данной группе составил $60,1 \pm 5,4$ лет; мужчин было 89, женщин — 33.

Применяя методы факторного и корреляционного анализа, в работе было определено влияние каждого из исследованных показателей на вероятность неблагоприятного годового прогноза. Из всех показателей были отобраны 5 следующих показателей: возраст, ФВ ЛЖ, наличие СД, концентрация вЧСРП и генотип *ct* по полиморфному варианту rs1376251 гена *TAS2R50*. Эти показатели имели значимые высокие коэффициенты парной корреляции с неблагоприятным исходом и слабую корреляцию между собой. Остальные показатели не были включены в модель в силу их слабого влияния на вероятность неблагоприятного исхода или из-за значимой статистической зависимости с уже введенными в модель переменными. В дальнейшем будут использоваться следующие обозначения переменных модели и соответствующее им смысловое содержание:

X_1 — возраст пациента в годах;

X_2 — ФВ ЛЖ (при величине ФВ ЛЖ у пациента менее 45% значение X_2 равно 1, а при величине ФВ ЛЖ более 45% X_2 равно 0);

X_3 — СД (при наличии сахарного диабета у пациента значение X_3 равно 1, а при отсутствии СД X_3 равно 0);

X_4 — концентрация СРП в сыворотке крови мг/дл;

X_5 — генотип *ct* rs1376251 гена *TAS2R50* (при наличии этого варианта генотипа значение X_5 равно 1, а при других вариантах генотипов (cc или tt) X_5 равно 0).

В таблице 1 приведены значения коэффициентов парной корреляции между зависимой (обозначается Y) и независимыми переменными $X_1, X_2, \dots, X_5$. Темным фоном выделены значимые коэффициенты. Данные таблицы иллюстрируют хорошую корреляцию независимых переменных с зависимой переменной.

ной Y и слабую корреляцию независимых переменных между собой.

При выборе вида регрессионной модели учитывалось то обстоятельство, что зависимая переменная Y в имеющейся пространственной выборке принимает только два значения состояния пациента: 0 — отсутствие каких-либо неблагоприятных событий и 1 — присутствие любых неблагоприятных событий. Поэтому в качестве регрессионной модели была принята логистическая модель, у которой зависимая переменная принимает значение только в интервале $[0,1]$ и эти значения можно трактовать как вероятности значения переменной Y , а для перехода к бинарным значениям 0 или 1 можно использовать некоторое решающее правило.

С учетом вышесказанного прогнозная вероятность $p(X)$ неблагоприятного годового прогноза ОКСпСТ вычисляется по формуле логистической регрессии:

$$p(X) = 1 / (1 + \exp(-z(X))) \quad (1)$$

где

$$z(X) = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 (1 - X_2) + \beta_3 (1 - X_3) + \beta_4 X_4 + \beta_5 (1 - X_5), \quad (2)$$

$\beta_0, \beta_1, \dots, \beta_5$ — неизвестные коэффициенты, для которых необходимо построить оценки. На рисунке 1 показан график зависимости $p(X)$ от величины $z(X)$.

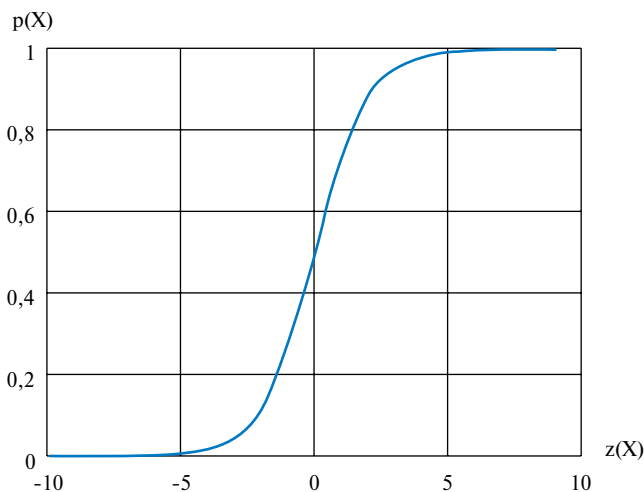


Рис. 1. График вероятности неблагоприятного исхода.

Видно, что значения $p(X)$ меняются в интервале от 0 до 1 (именно в этих пределах меняется вероятность случайного события) и поэтому $p(X)$ интерпретируется как вероятность неблагоприятного годового прогноза. Для перехода к значениям зависимой переменной Y , характеризующей исход (благоприятный исход $Y=0$, неблагоприятный — $Y=1$) использовалось следующее решающее правило (строчные буквы означают конкретные значения переменных):

$$Y(x)=0, \text{ если } p(X) \leq C_p \text{ и } Y(x)=1, \text{ если } p(X) > C_p \quad (3)$$

где C_p величина порога ($0 < C_p < 1$), определение которой излагается ниже.

Для нахождения оценок $b_0, b_1, \dots, b_5$ для неизвестных коэффициентов $\beta_0, \beta_1, \dots, \beta_5$ использовался метод максимального правдоподобия. В качестве оценок принимались такие значения $b_0, b_1, \dots, b_5$, при которых функционал метода максимального правдоподобия достигает максимального значения. В качестве вычислительного инструментария нахождения оценок $b_0, b_1, \dots, b_5$ использовался модуль Регрессия статистического пакета SPSS (версия 17). Объем пространственной выборки был равен 122.

В таблице 2 приведены значения коэффициентов $b_0, b_1, \dots, b_5$, а также их характеристики, а именно p — величины (значение меньше 0,05 говорит о значимости соответствующего коэффициента регрессии), нижняя и верхняя границы доверительного интервала (доверительная вероятность 0,95).

При этих коэффициентах функция (2) принимает вид:

$$\hat{z}(x) = -0,156 + 0,084x_1 - 3,638(1 - x_2) - 1,886(1 - x_3) + 0,108x_4 - 1,353(1 - x_5),$$

а вероятность неблагоприятного исхода определяется выражением:

$$\hat{p}(x) = 1 / (1 + \exp(0,156 - 0,084x_1 + 3,638(1 - x_2) + 1,886(1 - x_3) - 0,108x_4 + 1,353(1 - x_5))) \quad (4)$$

Величина порога C_p (см. (3)) находилась из условия максимума числа совпадений исходных значений переменной Y и прогнозных значений переменной Y , вычисленных по формуле (3). Величина порога C_p была определена как $C_p = 0,4$.

Заметим, что предложенная модель прогнозирования достаточно просто реализуется на практике: у пациента определяют значения указанных 5 пара-

Таблица 2

Значения коэффициентов $\beta_0, \beta_1, \dots, \beta_5$ и их характеристики

Коэффициенты регрессии	Значение	Р-величина	Доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
b_1	0,084	0,002	0,042	0,126
b_2	-3,638	0,001	-5,663	-1,613
b_3	-1,886	0,014	-3,090	-0,682
b_4	0,108	0,005	0,062	0,154
b_5	-1,353	0,004	-2,086	-0,620
b_0	-0,156	0,038		

метров, а затем эти значения подставляют в соответствующие формулы, реализованные либо в табличном процессоре Excel, либо в каком-нибудь инженерном калькуляторе. На рисунке 2 показан калькулятор прогноза, реализованный в табличном процессоре Excel.

Хотя приведенные в таблице 2 значения величины r говорят о значимости вычисленных коэффициентов, была выполнена проверка адекватности построенного уравнения регрессии (4) двумя способами.

В первом способе проверяли по данным, которые использовались для вычисления коэффициентов регрессии. При этом вычислялись вероятности $p(x)$, которые затем в соответствии с предложенным правилом (3) преобразовывались в значения зависимой переменной 0 или 1 ($C_p = 0,4$). В таблице 3 приведены количество исходных значений переменной Y и количество вычисленных (прогнозируемых) значений, а также процент совпадений этих значений. Видно достаточно хорошее совпадение как значения 1, так и значения 0.

Данные таблицы позволяют сделать вывод о том, что предлагаемый способ прогноза характеризуется высокой чувствительностью (коэффициент равен 0,82) и высокой специфичностью (коэффициент равен 0,80). Из 122 обследованных пациентов с ОКСпСТ неблагоприятные события в течение 12 месяцев с даты ОКСпСТ реально имели место у 51 человека (из них согласно прогнозу по предлагаемому способу они должны были наступить у 42 человек), отсутствовали неблагоприятные события у 71 пациента (из них согласно прогнозу по предлагаемому способу их не должно было быть у 57 человек). Таким образом, чувствительность предлагаемого способа по прогнозированию неблагоприятных исходов составила 82%, благоприятных исходов — 80%.

Во втором способе проверялась пригодность построенного уравнения регрессии для прогнозирования

исходов по данным, которые не использовались для вычисления коэффициентов регрессии. Была взята группа пациентов из 54 человек и по значениям независимых переменных этих пациентов были вычислены прогнозируемые значения исходов. Результаты занесены в таблицу 4, структура которой аналогична таблице 3. Меньшие проценты совпадений значений 0 и 1 отчасти можно объяснить меньшим объемом выборки. Тем не менее, результаты второго проверочного способа позволяют утверждать, что построенное уравнение регрессии можно эффективно использовать для многофакторного прогнозирования отдаленных благоприятных и неблагоприятных исходов у пациентов, перенесших ОКСпСТ. Коэффициенты чувствительности и специфичности равны 0,76.

Вышеприведенные результаты двух выполненных тестов позволяют сделать общий вывод о возможности успешного использования построенного уравнения для прогнозирования исходов. Это уравнение включает большее число значимых (для диагностики и прогнозирования) факторов и, соответственно, с большей точностью прогнозирует благоприятный или неблагоприятный отдаленный исход для того или иного пациента.

	A	B	C	D	E	F	G
1							
2		Для прогноза задайте значения 5 переменных в соответствующих ячейках					
3							
4		Возраст	52		Значение формы Z(x)	Вероятность	Прогноз
5		ФВ1	0		-1,7327	0,1502	0
6		СД	0				
7		CRP1	8,8				
8		rs137ct	0				
9							
10		β04	Коэфф. B1				
11		-3,638	Коэфф. B2				
12		-1,886	Коэфф. B3				
13		1,168	Коэфф. B4				
14		-1,353	Коэфф. B5				
15		-1,156	Коэфф. B0				

Рис. 2. Калькулятор прогноза в документе Excel.

Таблица 3

Исходные и прогнозируемые значения переменной Y по исходной выборке

	Прогнозируемые (вычисленные) значения переменной Y		Процент совпадений
Наблюдаемые (исходные) значения переменной Y	0	1	
0	57	14	80
1	9	42	82
Общая процентная доля совпадений			81

Таблица 4

Исходные и прогнозируемые значения переменной Y по независимой выборке

	Прогнозируемые (вычисленные) значения переменной Y		Процент совпадений
Наблюдаемые (исходные) значения переменной Y	0	1	
0	25	8	76
1	5	16	76
Общая процентная доля совпадений			76

Таблица 5
Сравнение результатов рискметрии
по GRACE с фактическими исходами
отдаленного периода ОКСпСТ

Фактический исход	GRACE	Фактический исход	GRACE
0	2	0	2
1	3	1	2
0	2	1	2
1	3	0	3
1	3	0	2
1	3	0	3
1	2	1	2
1	2	1	2
0	2	0	2
0	2	0	3

Примечание: 0 — благоприятный исход, 1 — неблагоприятный исход.

Преимуществами предложенного способа прогнозирования перед способами TIMI и GRACE являются следующие: способ разработан в результате исследования российских пациентов, перенесших ОКСпСТ; учитывает 5 факторов для построения прогноза: возраст, величину ФВ ЛЖ у пациента, наличие/отсутствие у пациента СД, концентрацию вЧСРП, генотип пациента по полиморфному варианту rs1376251 гена *TAS2R50*; в качестве неблагоприятных исходов этим способом прогнозируются не только летальный исход, но и не сопровождающиеся смертью случаи инфаркта миокарда или инсульта, или нестабильной стенокардии (НС), или внеплановой коронарной реваскуляризации; прогноз по данному способу охватывает период, равный 12 месяцам с даты ОКСпСТ; характеризуется высокой чувствительностью: 82% по прогнозированию неблагоприятных исходов и 80% — по прогнозированию благоприятных исходов; по сравнению со шкалой TIMI предлагаемый способ не связан с использованием данных коронарографии, что делает его доступным не только для специализированных сосудистых центров; определение концентрации вЧСРП в сыворотке крови позволяет учесть активность атеросклеротического воспалительного процесса; способ позволяет индивидуализировать прогноз за счет исследования генетического маркера — генотипа СТ по полиморфному варианту rs1376251 гена *TAS2R50*; предлагаемая формула расчета вероятности неблагоприятного исхода показывает, с каким весомым множителем тот или иной фактор влияет на вероятность неблагоприятного исхода. Это позволяет ранжировать факторы (с учетом их размерности и величины) по степени их влияния на вероятность неблагоприятного исхода.

Для демонстрации преимущества предложенной модели перед GRACE приведена случайная выборка

из обследованных пациентов. Показано, что процент совпадений прогнозируемого высокого риска с фактическими неблагоприятными исходами 56%, пациенты с промежуточным риском в 46% имели благоприятный исход, а в 56% — неблагоприятный. Пациентов низкого риска не было в этой выборке, и при ОКСпСТ в остром периоде низкий риск встречается крайне редко. Получается, что GRACE вообще не предсказала отдаленные благоприятные исходы.

Сравнение результатов рискметрии по GRACE с фактическими исходами отдаленного периода ОКСпСТ представлено в таблице 5.

Приведем конкретный пример использования построенной модели.

Пациентка Ш., 59 лет, женщина, пенсионерка, вес — 82 кг, рост — 165 см, поступила в приемное отделение. Жалобы при поступлении на жжение за грудиной волнообразного характера, которое появилось накануне, повторялось в день поступления дважды, длительность каждого эпизода более 5-10 минут, эффект от нитроглицерина был. Когда у пациентки возникло ощущение сердцебиения, сопровождавшееся одышкой, она вызвала “скорую помощь”. В анамнезе имеется артериальная гипертензия. Наследственность отягощена по матери (артериальная гипертензия, СД II типа). Сахарный диабет у пациентки имеется, регулярно соблюдает диету, лекарственные препараты не назначались. При поступлении артериальное давление 120/80 мм рт.ст., ЧСС — 120 уд. в минуту. На ЭКГ у пациентки определялась тахиформа фибрилляции предсердий (ЧЖС 100-120 уд./мин) и гипертрофия левого желудочка. Тяжесть СН расценена как Killip II (аускультативно выявлялись хрипы в нижних отделах легких и рентгенологически также имелись признаки гипертензии малого круга кровообращения). Концентрация креатинина в сыворотке крови при поступлении — 86 мкмоль/л, при выписке — 79 мкмоль/л, концентрация общей креатинкиназы — 190 Е/л, изоформы МВ креатинкиназы — 11 Е/л. Коронарография пациентке проведена на следующие сутки (в соответствии с международным протоколом ведения таких пациентов), хирургически значимых стенозов не выявлено. По данным ЭхоКГ, которую выполняли на 8-е сутки от поступления в стационар, фракция выброса левого желудочка составляла 49%. В сыворотке крови методом иммуноферментного анализа на анализаторе Multiscan (TermoLabsystems) с использованием тест систем ELISAs (BCM Diagnostics, Biomerica) определена концентрация вЧСРП (в остром периоде она составила 8 мг/дл).

Геномную ДНК выделяли из венозной крови методом фенол-хлороформной экстракции. Генотипирование проводилось методом Real time PCR (зонды TaqMan, Applied Biosystems, USA) на приборе ABI 7900HT в соот-

ветствии с протоколом фирмы-производителя. У пациентки выявлен генотип СТ по полиморфному варианту rs1376251. В течение госпитального периода рецидивов коронарных болей не было, по результатам ХМ-ЭКГ эпизодов ишемической депрессии сегмента ST не было, выявлен один эпизод краткосрочной суправентрикулярной тахикардии. Пациентка выписана со стандартной двойной антитромбоцитарной терапией в сочетании со статинами, бета-блокаторами и ингибиторами АПФ. Пациентка регулярно принимала назначенное лечение в течение всего постгоспитального периода наблюдения (12 месяцев). В течение года у нее было три госпитализации, из них две по поводу НС и одна — в связи с острым ИМ без зубца Q по передней стенке левого желудочка. Проведена внеплановая ангиопластика со стентированием передней нисходящей артерии.

Для определения прогноза наступления неблагоприятного события у данной пациентки в течение 12 месяцев с даты ОКСбпСТ учитываем возраст данной пациентки (59 лет), Killip II, ЧСС при поступлении (120 уд./мин), пароксизмальная тахикардия-пароксизм фибрилляции предсердий при поступлении и наличие эпизода краткосрочной суправентрикулярной тахикардии при ХМ-ЭКГ в период госпитализации, концентрацию вЧСРП (8 мг/дл), СТ по полиморфному варианту rs1376251. Значения переменных X1-X6 у данной пациентки равны следующим величинам: X1=55, X2=1, X3=1, X4=1, X5=8 мг/дл, X6=1.

Вычислим вероятность неблагоприятного исхода, используя для этого построенную регрессионную модель. Подставив значения переменных X1=55, X2=1, X3=1, X4=1, X5=8 мг/дл, X6=1 в формулу (4) для $\hat{Z}(x)$, получаем:

$$\hat{Z}(x) = 0,133 \cdot 55 - 1,375(1-1) - 6,810(1-1) - 1,262(1-1) + 0,207 \cdot 8 - 1,086(1-1) = 8,968$$

Далее подставляем это значение в выражение (4): $\hat{p}(x) = 1/(1 + \exp(-8,968)) = 0,99987$

Так как вычисленная вероятность больше 0,4, то прогнозируемое значение Y равно 1, т.е. прогнозируется неблагоприятный исход.

Заметим, что данная пациентка исходно имела следующую сумму баллов по шкалам: TIMI — 4 (промежуточный риск), GRACE — 126 (из 263 возможных), что определяло низкую вероятность развития у нее как летального исхода, так и нефатальных сердечно-сосудистых событий в ранние и отдаленные сроки. Однако у пациентки выявлялась высокая вероятность развития неблагоприятного исхода, что и реализовалось в развитии 2 эпизодов нестабильной стенокардии и острого ИМ, хотя предикторов развития такового по традиционным шкалам не было. В то же время использование построенной модели позволило прогнозировать наблюдаемый неблагоприятный исход с высокой вероятностью, равной 0,999994, т.е. неблагоприятный исход являлся практически достоверным событием.

Заключение

Предложенная модель многофакторного прогнозирования отдаленных исходов ОКСбпСТ более эффективна, чем GRACE, так как разработана на основе исследования показателей у российских пациентов и учитывает активность атеросклеротического воспалительного процесса и генотип пациента. Формула расчета вероятности неблагоприятного исхода показывает, с каким весовым множителем тот или иной фактор влияет на вероятность неблагоприятного исхода. Модель проста в использовании и позволяет оптимизировать и индивидуализировать вторичную профилактику, что будет способствовать снижению частоты сердечно-сосудистой смертности, нефатальных ИМ, инсультов, НС и внеплановой коронарной реваскуляризации у данной категории пациентов.

Литература

- Casella G, Di Pasquale G, Oltrona VL, et al. Management of patients with acute coronary syndromes in real-world practice in Italy: an outcome research study focused on the use of AntiThrombotic Agents: the MANTRA registry. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2013; 2(1): 27-34.
- ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur. Heart J*. 2012; 33.: P. 2569-619.
- Carmo P, Ferreira J, Aguiar C, et al. Does continuous ST-segment monitoring add prognostic information to the TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores? *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2011; Jul; 16(3): 239-49.
- Damman P, Woudstra P, Kuijt WJ, et al. Short- and long-term prognostic value of the TIMI risk score after primary percutaneous coronary intervention for ST segment elevation myocardial infarction. *J Interv Cardiol* 2013; Feb; 26(1): 8-13.
- Fox KA, Fitzgerald G, Puymirat E, et al. Should patients with acute coronary disease be stratified for management according to their risk? Derivation, external validation and outcomes using the updated GRACE risk score. *BMJ Open*. 2014 Feb 21; 4(2): e004425.
- Raposeiras-Roubin S, Abu-Assi E, Cabanas-Grandio P, et al. Walking beyond the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) model in the death risk stratification during hospitalization in patients with acute coronary syndrome: what do the AR-G (ACTION [Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network]) Registry and GWTG [(Get With the Guidelines) Database], NCDR (National Cardiovascular Data Registry), and EuroHeart Risk Scores Provide? *JACC Cardiovasc Interv* 2012; Nov; 5(11): 1117-25.
- Bluzhas I, Buivydaite K, Domarkiene S, et al. Dynamics of acute myocardial infarction morbidity and risk of acute ischemic syndrome among population of Kaunas in 1986–2001. *Kardiologija* 2006; 46(4): 52-3. Russian (Блужас И., Буйвидайте К., Домаркене С. и др. Динамика заболеваемости острым инфарктом миокарда и риска острого коронарного синдрома среди населения Каунаса в 1986–2001 гг. *Кардиология* 2006; 46(4): 52-3).
- Fuente RL, Naesgaard PA, Nilsen ST, et al. B-type natriuretic peptide and high sensitive C-reactive protein predict 2-year all cause mortality in chest pain patients: a prospective observational study from Salta, Argentina. *BMC Cardiovasc Disord* 2011; 11: 57.
- CADILLAC (controlled abciximab and device investigation to lower late angioplasty complications.) *Clinical Cardiology*. 2000; Jan; 23(1): 57.
- Wauters E, Carruthers KF, Buyschaert I, et al. Influence of 23 coronary artery disease variants on recurrent myocardial infarction or cardiac death: the GRACE Genetics Study. *Eur Heart J* 2013; Apr; 34(13): 993-1001.
- Maksimov VN, Kulikov IV, Orlov PS, et al. Checking the relationship between the eight SNPs and myocardial infarction in the Siberian population. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Scientists* 2012; 5: 24-9. Russian (Максимов В.Н., Куликов И.В., Орлов П.С. и др. Проверка взаимосвязи между восемью однонуклеотидными полиморфизмами и инфарктом миокарда на сибирской популяции. *Вестник Российской академии медицинских наук* 2012; 5: 24-9).
- Virani SS, Brautbar A, Lee VV, et al. Chromosome 9p21 single nucleotide polymorphisms are not associated with recurrent myocardial infarction in patients with established coronary artery disease. *Circ J* 2012; 76(4): 950-6.

ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ НЕКЛАПАННОЙ ЭТИОЛОГИИ: ДАННЫЕ РЕГИСТРА УНИВЕРСИТЕТСКОЙ КЛИНИКИ

Соколова А. А., Жиленко А. В., Царев И. Л., Напалков Д. А., Сулимов В. А.

Цель. Оценить возможности повышения эффективности и безопасности использования антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) неклапанной этиологии в рамках функционирования кабинета контроля антикоагулянтной терапии на базе университетской клинической больницы.

Материал и методы. Наблюдательное проспективное исследование (регистр), включающий 325 пациентов с неклапанной ФП, получающих различную антикоагулянтную терапию для профилактики тромбоэмболических осложнений (ТЭО). Средняя продолжительность наблюдения 24 ± 12 мес.

Результаты. В настоящее время более 95% пациентов продолжают прием антикоагулянтов и наблюдение в кабинете контроля антикоагулянтной терапии. Всего в исследовании было зафиксировано 37 кровотечений, из которых 19 "малых" и 18 "больших". По общему числу кровотечений у пациентов, включенных в регистр, достоверных различий между варфарином и НОАК не отмечается ($p > 0,05$). Количество больших кровотечений у пациентов, получающих терапию варфарином достоверно больше, чем у пациентов на НОАК ($p < 0,05$), а число малых — достоверно меньше на варфарине ($p < 0,05$). По общему числу кровотечений антикоагулянты расположились следующим образом: дабигатран (у 5,13% пациентов), варфарин с временем пребывания в целевом МНО 40% и более (у 10,34%), ривароксабан (у 14,3%) и апиксабан (у 26,9%). Большую частоту кровотечений на апиксабане можно объяснить достоверно большим средним возрастом пациентов ($p < 0,05$), что само по себе является дополнительным фактором риска геморрагических событий. Следует отметить, что по частоте больших кровотечений варфарин оказался достоверно хуже, чем любой из представителей НОАК — дабигатран, ривароксабан и апиксабан. За время наблюдения тромбоэмболические осложнения были отмечены только у 3 пациентов (0,9% от общего числа получающих антикоагулянты).

Заключение. Проведение антикоагулянтной терапии в рамках работы специализированного кабинета по ее контролю достаточно эффективно и безопасно для пациентов с неклапанной ФП. На терапии антагонистами витамина К (даже при неплохом контроле МНО) достоверно чаще происходят крупные (потенциально жизнеугрожающие) кровотечения, в то время как

на фоне приема НОАК чаще регистрируются малые кровотечения, требующие зачастую лишь непродолжительной отмены препарата.

Российский кардиологический журнал 2015, 9 (125): 32–37

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-09-32-37>

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, кабинет контроля антикоагулянтной терапии, новые пероральные антикоагулянты, антагонисты витамина К, регистр.

ГБОУ ВПО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова, Москва, Россия.

Соколова А. А. — н.с. НИО аритмологии НИЦ, Жиленко А. В. — н.с. НИО аритмологии НИЦ, Царев И. Л. — студент 6 курса ЦИОП "Медицина будущего", Напалков Д. А.* — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета, Сулимов В. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии № 1 лечебного факультета.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

dminap@mail.ru

ГБ — гипертоническая болезнь, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, МНО — международное нормализованное отношение, НОАК — новые пероральные антикоагулянты, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, СД — сахарный диабет, ТЭО — тромбоэмболические осложнения, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХПН — хроническая почечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиография, TTR — Time in Therapeutic Range.

Рукопись получена 03.08.2015

Рецензия получена 05.08.2015

Принята к публикации 12.08.2015

PRACTICAL CONCERNS OF ANTICOAGULATION IN NONVALVULAR ATRIAL FIBRILLATION: A UNIVERSITY CLINICS REGISTRY

Sokolova A. A., Zhilenko A. V., Tsarev I. L., Napalkov D. A., Sulimov V. A.

Aim. To evaluate the possibility to increase the effectiveness and safety of anticoagulation therapy in nonvalvular atrial fibrillation (AF) under the circumstances of an office for anticoagulation control located at the University Clinics.

Material and methods. Observational prospective study (registry), included 325 patients with nonvalvular AF, taking various anticoagulation drugs for the prevention of thromboembolic complications (TEC). Mean duration of follow-up is 24 ± 12 months.

Results. At the current moment about 95% of patients continue taking anticoagulants and follow-up in the office of anticoagulation control. Totally there were 37 bleedings marked, of those 19 minor and 18 major. By the general quantity of bleeding cases there is no significance in the difference between warfarin and "novel" anticoagulants (NOAC) ($p > 0,05$). Major bleedings significantly more common in warfarin group than in NOAC ($p < 0,05$), and absolute number of minor is lower in warfarin group ($p < 0,05$). By the total number of bleedings anticoagulants ranged as following: dabigatran (in 5,13% of patients), warfarin with time in target INR more than 40% (10,34%), rivaroxaban (14,3%), apixaban (26,9%). Higher rate in apixaban can be explained by older mean age of the patients taking it ($p < 0,05$),

that is itself a risk factor for hemorrhagic complications. It should be marked that by the rate of major bleedings warfarin was significantly worse, than any NOAC. During follow-up time thromboembolic complications were found just in 3% (0,9% of all taking anticoagulants).

Conclusion. Anticoagulation control under the conditions of specialized office is effective and safe for the patients with nonvalvular AF. On vitamin K antagonists (even in good INR control) there are significantly more common major (potentially life-threatening) bleedings, though in NOAC treatment there are more minor bleedings that require only short interruption of drug intake.

Russ J Cardiol 2015, 9 (125): 32–37

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-09-32-37>

Keywords: atrial fibrillation, anticoagulation control office, novel oral anticoagulants, vitamin K antagonists, registry.

SBEI HPE First MSU n.a. I. M. Sechenov, Moscow, Russia.

Прадакса® – лучшая защита от инсульта, которой Вы можете доверять¹⁻⁶



Только Прадакса®
150 мг снижает риск
ишемического инсульта
лучше, чем варфарин¹

Высокий уровень
безопасности Прадакса®
подтвержден в реальной
клинической практике
(более 200 000 пациентов)²⁻⁶

В настоящее время все больше возрастает актуальность исследований, направленных на изучение эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии у больных фибрилляцией предсердий (ФП) в реальной клинической практике. Во-первых, требуется соблюдать баланс между эффективностью и безопасностью, поскольку смещение этого равновесия грозит жизнеугрожающими состояниями: тромбоэмболическими осложнениями или массивными кровотечениями. Во-вторых, реалии клинической практики весьма далеки от “идеальных” условий наблюдений за пациентами в рамках рандомизированных клинических исследований (РКИ) и зачастую не в полной мере отражают истинную картину происходящего. Антикоагулянтная терапия у пациентов с ФП в России пока представляет собой, в целом, неутешительную картину: в ряде регионов профилактика инсульта и системных эмболий проводится лишь у 5-10% от общего числа тех, кому она показана в соответствии с клиническими рекомендациями [1-3]. В подавляющем большинстве в качестве антикоагулянтов назначаются антагонисты витамина К [4]. Для оценки возможности повышения эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии на базе УКБ №1 Первого МГМУ им. И. М. Сеченова был создан кабинет контроля антикоагулянтной терапии и организован регистр пациентов с ФП неклапанной этиологии.

Материал и методы

В регистр RAFAC (Registry of patients with non-valvular Atrial Fibrillation on AntiCoagulant treatment) на данный момент включены 325 пациентов с ФП неклапанной этиологии. Продолжительность наблюдения составляет 24±12 месяцев. Всем пациентам, включенным в исследование, проводились стандартное обследование с изучением анамнеза жизни и заболевания (возраст, пол, индекс массы тела, анамнез, фоновые заболевания: ГБ, ИБС, ХСН, ИМ, ХПН СД 1 и 2 типа, перенесенные ранее инсульт/ТИА), физический осмотр, оценивалась и корректировалась медикаментозная терапия, осуществлялись подбор и коррекция доз пероральных антикоагулянтов. Также у всех пациентов оценивались риски развития тромбоэмболических осложнений по шкале CHA₂DS₂-VASc, кровотечений по шкале HAS-BLED и скорость клубочковой фильтрации (по формуле Кокрофта-Голта).

У пациентов, находящихся на терапии варфарином, многократно определялся показатель МНО с помощью прибора CoaguChek XS Plus в кабинете контроля и подбора антикоагулянтной терапии Первого МГМУ им. И. М. Сеченова и в условиях клинико-диагностической лаборатории при стационаре.

Кратность наблюдения для пациентов, получающих новые пероральные антикоагулянты (НОАК),

«Я хочу быть активной и не нуждаться в помощи других людей»

Литература:

1. Connolly SJ et al. N Engl J Med 2009;361:1139-1151; Connolly SJ et al. N Engl J Med 2010;363:1875-1876. 2. Graham DJ et al. Circulation 2014;doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012061. 3. Seeger JD et al. Presented at AHA 2014; Villines TC et al. Presented at AHA 2014. 4. Larsen TB et al. Am J Med 2014;127:650-656. doi:10.1016/j.amjmed.2014.01.031. 5. Larsen TB et al. Am J Med 2014;127:329-336. doi:10.1016/j.amjmed.2013.12.005. 6. Ezekowitz M et al. Presentation #10884 at AHA Scientific sessions; 16-20 Nov 2013; Dallas; available at <http://www.abstractsonline.com/FullViewAbstract.aspx?mId=32818&key=dddc6e-d1db-467b-8a5f-368a9286458&key=c6d15f70-c15-4b03-a538-a0e2b8f910>

Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Прадакса® (Pradaxa®)⁴

Регистрационный номер: ЛСР-007065/09 (для дозировок 75 мг и 110 мг); ЛП-000872 (для дозировки 150 мг). МНН: дабигатран этексилат. Лекарственная форма: капсулы. Состав: одна капсула содержит 86,48 мг, 126,83 мг или 172,95 мг дабигатрана этексилата мезлата, что соответствует 75 мг, 110 мг или 150 мг дабигатрана этексилата. Показания: профилактика венозных тромбоэмболий у больных после ортопедических операций; профилактика инсульта, системных тромбоэмболий и снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий; лечение острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и профилактика смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями. Противопоказания: известная гиперчувствительность к дабигатрану, дабигатрану этексилату или к любому из вспомогательных веществ; тяжелая степень почечной недостаточности (КК менее 30 мл/мин); активное клинически значимое кровотечение, геморрагический диатез, спонтанное или фармакологически индуцированное нарушение гемостаза; поражение органов в результате клинически значимого кровотечения, включая геморрагический инсульт в течение 6 месяцев до начала терапии; существенный риск развития большого кровотечения из имеющегося или недавнего источника ЖКТ, наличие злокачественных образований с высоким риском кровотечения, недавнее повреждение головного или спинного мозга, недавняя операция на головном или спинном мозге или ортотомическая операция, недавнее внутримозговое кровоизлияние, наличие или подозрение на варикозно расширенные вены пищевода, врожденные артериовенозные дефекты, сосудистые аневризмы или большие внутримозговые или внутримозговые сосудистые нарушения; одновременное назначение любых других антикоагулянтов, в том числе нефракционированного гепарина, низкомолекулярных гепаринов (НМГ) (эноксапарин, далтепарин и др.), производных гепарина (фондапаринукс и др.), пероральных антикоагулянтов (варфарин, ривароксабан, апиксабан и др.), за исключением случаев перехода лечения с или на препарат ПРАДАКСА или в случае применения нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для поддержания центрального венозного или артериального катетера; одновременное назначение кетоконазола для системного применения, циклоспорина, итраконазола, такролимуса и дронадрона; нарушения функции печени и заболевания печени, которые могут повлиять на выживаемость; наличие протезированного клапана сердца; возраст до 18 лет (клинические данные отсутствуют). Способ применения и дозы:

капсулы следует принимать внутрь, 1 или 2 раза в день независимо от времени приема пищи, запивая стаканом воды для облегчения прохождения препарата в желудок. Не следует вскрывать капсулу. Особые указания при извлечении капсул из блистера: вынуть капсулу из блистера, отслоив фольгу; не выдавливайте капсулы через фольгу; удаляйте фольгу настолько, чтобы удобно вынуть капсулы. Побочные эффекты. Побочные эффекты, выявленные при применении препарата: с целью профилактики БТЗ после ортопедических операций; для профилактики инсульта и системных тромбоэмболий у пациентов с фибрилляцией предсердий; для лечения острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и профилактики смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями. Часто (от 1/10 до 1/10 случаев): анемия, носовое кровотечение, желудочно-кишечные кровотечения, респираторные кровотечения, боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, нарушение функции печени, кожный геморрагический синдром, ургентальные кровотечения, гематурия. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. Особые указания. Риск развития кровотечений. Применение препарата ПРАДАКСА, так же как и других антикоагулянтов, рекомендуется с осторожностью при состояниях, характеризующихся повышенным риском кровотечений. Во время приема препарата ПРАДАКСА возможно развитие кровотечений различной локализации. Снижение концентрации гемоглобина и/или гематокрита в крови, сопровождающееся снижением АД, является основанием для поиска источника кровотечения. Лечение препаратом ПРАДАКСА не требует контроля антикоагулянтной активности. Тест для определения МНО применяться не должен, поскольку эти данные о ложном завышении уровня МНО. Для выявления чрезмерной антикоагулянтной активности дабигатрана следует использовать тесты для определения тромбоинового или экаринового времени свертывания. В случае, когда эти тесты недоступны, следует использовать тест для определения АЧТВ. В исследовании RE-LY у пациентов с фибрилляцией предсердий превышение уровня АЧТВ в 2-3 раза выше границы нормы перед приемом очередной дозы препарата было ассоциировано с повышенным риском кровотечения. Условия хранения: в сухом месте, при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности: 3 года. Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.



Boehringer
Ingelheim

ООО «Берингер Ингельхайм»

Россия, Москва, Ленинградское шоссе 16А, стр. 3,
телефон +7 495 544-50-44, факс +7 495 544-56-20

150 мг 2 раза в день

Прадакса®
дабигатран этексилат

Защита от инсульта, подтвержденная практикой**

Таблица 1

Характеристика пациентов всех групп

Факторы	Апиксабан (n=26)	Дабигатран (n=39)	Ривароксабан (n=28)	Варфарин (n=232)	p
Средний возраст	73 [51;90]	66,15 [43;86]	68,6 [47;84]	66,9 [33; 89]	0,019
Возраст ≥75 лет	12 (46,15%)	6 (15,3%)	4 (14,3%)	62 (26,7%)	<0,01
Женщины	16 (61,5%)	23 (59%)	15 (53,57%)	148 (63,8%)	нд
Мужчины	10 (38,5%)	16 (41%)	13 (46,42%)	84 (36,2%)	нд
ГБ	24 (92,3%)	36 (92,3%)	28 (100%)	204 (87,9%)	нд
ИБС	13 (50%)	18 (46,15%)	14 (50%)	79 (34,0%)	нд
СД	2 (7,7%)	7 (17,9%)	3 (10,7%)	39 (16,8%)	нд
ХСН	5 (27,03%)	7 (17,9%)	3 (10,7%)	69 (29,7%)	<0,05
ОНМК в анамнезе	5 (19,2%)	6 (15,4%)	6 (21,42%)	27 (11,6%)	нд
ИМ в анамнезе	2 (7,7%)	5 (12,8%)	4 (14,28%)	27 (11,6%)	нд
Риск кровотечений по шкале HAS-BLED (среднее значение)	1,2	1,4	1	1,2	нд
Риск ТЭО по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc (среднее значение)	4,1	3,6	3,8	3,8	нд

Таблица 2

Стратификация риска ТЭО во всех группах пациентов

Количество баллов	Варфарин (n=232)	Апиксабан (n=26)	Дабигатран (n=39)	Ривароксабан (n=28)
1	24 (10,34%)	1 (3,8%)	2 (5,12%)	0 (0%)
2	30 (12,9%)	4 (15,4%)	4 (10,24%)	7 (25%)
3	56 (24,1%)	5 (19,2%)	14 (35,9%)	8 (28,6%)
4	52 (22,4)	6 (23,1%)	11 (28,2%)	5 (17,9%)
5	35 (15,1)	6 (23,1%)	5 (12,8%)	3 (10,7%)
6	20 (8,6%)	1 (3,8%)	2 (5,12%)	3 (10,7%)
7	8 (3,4%)	2 (7,7%)	0 (0%)	2 (7,14%)
8	5 (2,2%)	1 (3,8%)	1 (2,56%)	0 (0%)
9	2 (0,9%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Таблица 3

Оценка пациентов по группам в зависимости от риска кровотечения по шкале HAS-BLED

Количество баллов	Варфарин (n=232)	Апиксабан (n=26)	Дабигатран (n=39)	Ривароксабан (n=28)
0	57 (24,6%)	5 (19,2%)	2 (5,13%)	9 (32,1%)
1	90 (38,8%)	11 (42,3%)	20 (51,3%)	11 (39,3%)
2	67 (28,9%)	10 (38,46%)	13 (33,3%)	7 (25,0%)
3	14 (6,0%)	0 (0%)	4 (10,3%)	1 (3,57%)
4	4 (1,7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

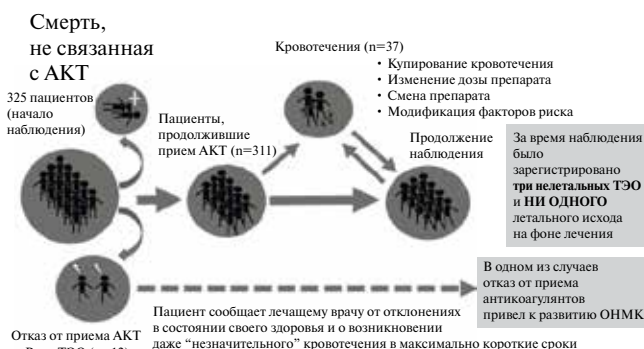


Рис. 1. Дизайн исследования.

составила 6 ± 2 посещений в год, для пациентов, получающих антагонисты витамина К, — 24 ± 8 посещений в год (с контролем МНО). Из исследования выбыло два человека по причине летального исхода (в обоих случаях — декомпенсация ХСН) — 0,62% от общего числа больных. 12 пациентов самостоятельно прекратили прием антикоагулянтов по разным причинам (3,7% от общего числа), но за ними было продолжено наблюдение. Таким образом, к настоящему моменту в исследовании на антикоагулянтной терапии из 325 остаются 311 пациентов — 95,7% от исходно включенного числа.

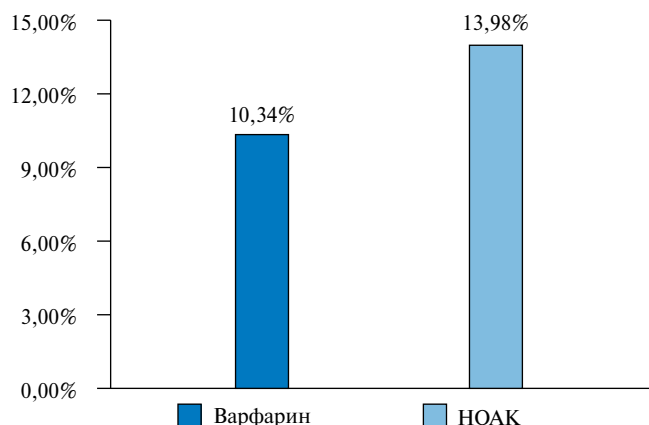


Рис. 2. Сравнительный анализ частоты общего числа кровотечений на различных антикоагулянтах ($p>0,05$).

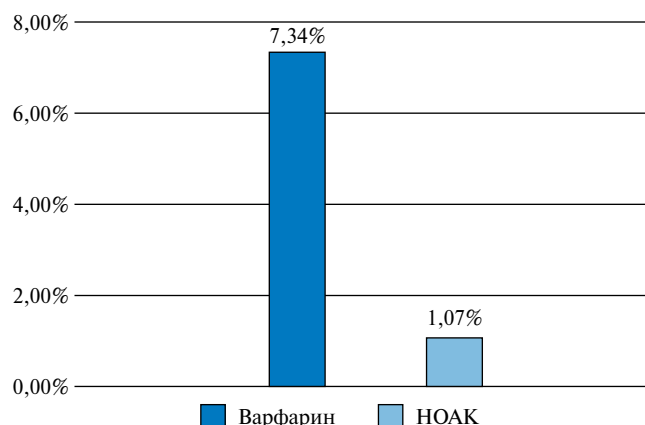


Рис. 3. Сравнительный анализ частоты больших кровотечений на различных антикоагулянтах ($p<0,05$).

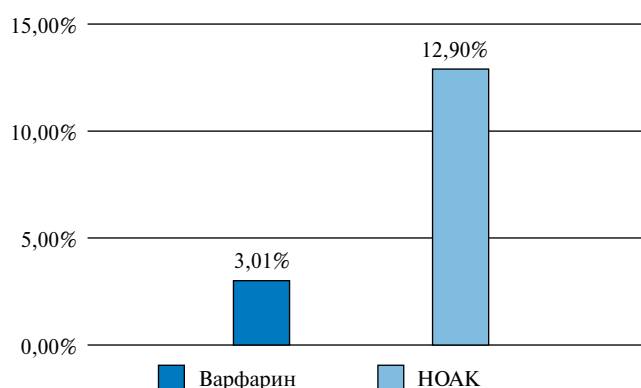


Рис. 4. Сравнительный анализ частоты малых кровотечений на различных антикоагулянтах ($p<0,05$).

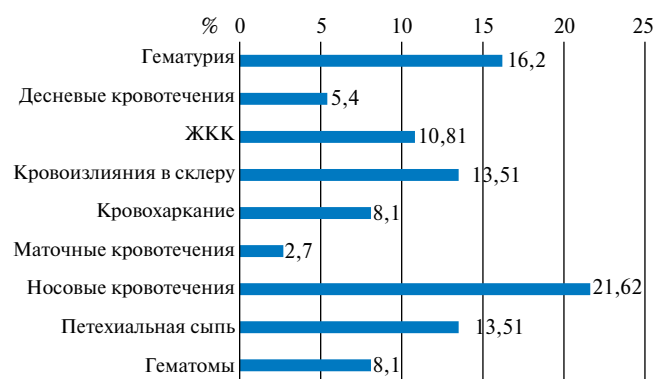


Рис. 5. Частота геморрагических событий в зависимости от их локализации у пациентов с ФП на различных антикоагулянтах.

Дизайн исследования можно представить следующим образом (рис. 1). Диагноз ФП ставился на основании данных анамнеза, физического осмотра, ЭКГ, при необходимости — суточного мониторингирования ЭКГ по Холтеру. Пациенты были разделены на две группы наблюдения. 1-я группа включала в себя пациентов, находящихся на терапии антагонистами витамина К, которым проводилось определение уровня МНО с помощью прибора CoaguChek XS Plus. При выявлении лабильного МНО, развитии геморрагических осложнений, собственном желании пациента в соответствии с рекомендациями по ведению больных осуществлялся перевод пациентов на новые пероральные антикоагулянты (НОАК). 2-я группа (пациенты, получающие НОАК) была разделена на три подгруппы, в зависимости от получаемой антикоагулянтной терапии (группа дабигатрана, группа ривароксабана и группа апиксабана). Выбор препарата мог быть сделан в стационаре, на предшествующей консультации кардиолога в любом медицинском учреждении города Москвы или (при отсутствии данной терапии) врачом кабинета контроля антикоагулянтной терапии.

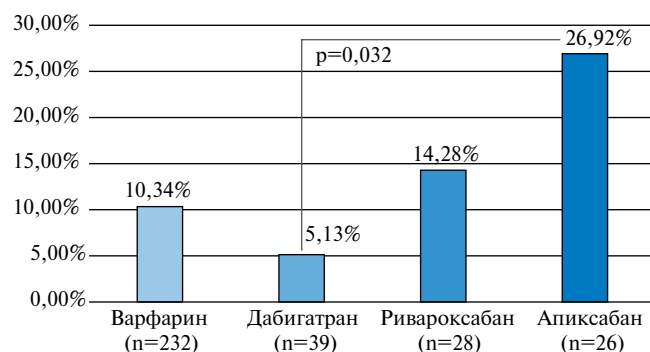


Рис. 6. Частота общего числа кровотечений на различных антикоагулянтах (в %).

Результаты

Характеристика пациентов всех подгрупп представлена в таблицах 1-3.

При проведении однофакторного дисперсионного анализа достоверных различий между группами пациентов (кроме среднего возраста, $p=0,019$ и систолической дисфункции левого желудочка, $p=0,029$) получено не было, хотя стоит отметить, что в группе апиксабана отмечался самый высокий (хотя и стати-

стически не достоверно) риск развития ТЭО по шкале CHA₂DS₂-VASc — 4,07 балла и самый большой средний возраст пациентов (73 года).

Структура распределения пациентов по уровню риска развития ТЭО во всех группах была равномерной; максимальное количество пациентов имело от 3 до 5 баллов риска развития ТЭО по шкале CHA₂DS₂-VASc.

При оценке риска развития кровотечения: большинство пациентов имело 0-2 балла по шкале HAS-BLED.

В настоящее время более 95% пациентов продолжают прием антикоагулянтной терапии и наблюдение в кабинете контроля антикоагулянтной терапии. Основной причиной для отказа от приема НОАК послужила их высокая стоимость; при приеме варфарина — невозможность и/или нежелание контролировать МНО. Число пациентов, самостоятельно отказавшихся от приема антикоагулянтов, не превышало 10% и достоверно между группами не различалось.

Эффективность антикоагулянтной терапии. Нахождение в целевом диапазоне МНО более 60% времени у пациентов, получающих терапию варфарином (показатель TTR), было достигнуто в 41% случаев. За время наблюдения тромбозомболические осложнения были отмечены всего у 3 пациентов: у 2 — в группе НОАК и у 1 — в группе варфарина (различия не достоверны).

Безопасность антикоагулянтной терапии. Всего в исследовании было зафиксировано 37 кровотечений: 18 — больших и 19 — малых. Достоверных различий по общему числу кровотечений на варфарине и НОАК отмечено не было, что можно объяснить более безопасным ведением пациентов на антагонистах витамина К в рамках функционирования кабинета контроля антикоагулянтной терапии (время пребывания в целевом диапазоне МНО в данной группе составило более 40%, что существенно выше, чем в обычной российской практике). Недостоверность различий также можно объяснить значимым численным преобладанием группы, получающей варфарин (рис. 2-4). Большие кровотечения достоверно чаще возникали на варфарине (7,54%), чем при приеме НОАК (1,07%; $p < 0,05$). А вот “расплачиваться” малыми кровотечениями пациентам чаще приходилось при приеме НОАК, чем на фоне терапии варфарином ($p < 0,05$).

Самыми распространенными видами геморрагических осложнений у пациентов в нашем регистре были носовые кровотечения (у 21,6% пациентов), гематурия (у 16,2%) и петехиальная сыпь (у 13,5%) (рис. 5). Следует отметить, что ни одного внутричерепного кровоизлияния за все время наблюдения зарегистрировано не было.

При проведении однофакторного дисперсионного анализа безопасности между различными представителями НОАК был отмечен больший процент (26,9%) кровотечений у пациентов, принимающих

апиксабан (рис. 6). Это, по-видимому, обусловлено наличием большего числа сопутствующей патологии, более старшим возрастом лиц, получающих терапию апиксабаном, и зачастую его назначением в таких клинических ситуациях, когда анамнестически был отмечен неблагоприятный исход приема какого-либо другого орального антикоагулянта. Тем не менее, при проведении анализа влияния возраста на частоту развития геморрагических осложнений в группе апиксабана кровотечения чаще встречались в возрастной группе 65-74 года, чем у пациентов старше 75 лет ($p = 0,04$). В ситуации с другими антикоагулянтами можно отметить преобладание геморрагических событий в трех возрастных группах 40-45 лет, 60-65 лет и 70-75 лет. По всем остальным факторам риска можно отметить, что не удалось получить достоверной корреляции с развитием кровотечений, кроме того, что в группе апиксабана у пациентов с гипертонической болезнью геморрагические осложнения встречались достоверно чаще ($p = 0,02$).

Значимое превосходство по сравнению с группой апиксабана в плане безопасности получила группа пациентов, получающих антикоагулянтную терапию дабигатраном ($p = 0,032$). У пациентов, находящихся на данном виде терапии, только в 5,1% случаев отмечались геморрагические осложнения. На втором месте по частоте возникновения кровотечений (10,3%) оказался варфарин, но по риску развития “больших” кровотечений он достоверно “проигрывает” НОАК. На ривароксбане геморрагические осложнения возникли у 14,3% пациентов, что незначительно выше, чем количество осложнений на фоне приема варфарина и ниже, чем число кровотечений на апиксабане.

Нами также был проведен сравнительный анализ пациентов, у которых на проводимой антикоагулянтной терапии возникли геморрагические осложнения и избежавших подобного рода событий. Оказалось, что у пациентов, перенесших в ходе наблюдения в рамках нашего регистра кровотечение, был достоверно более высокий ($p < 0,01$) балл по шкале HAS-BLED, что соответствует ранее доказанной прогностической ценности данной шкалы. Также в группе пациентов, у которых отмечались геморрагические осложнения, достоверно чаще ($p = 0,03$) в анамнезе было цереброваскулярное событие (ТИА или инсульт).

Обсуждение

Опыт работы кабинета контроля антикоагулянтной терапии продемонстрировал возможности улучшения качества наблюдения и ведения данной группы пациентов, большую приверженность к терапии, более низкое число геморрагических и тромбозомболических событий. Однако, к сожалению, пока данный опыт не отражает реальных возможностей рос-

сийского здравоохранения и показывает лишь модель, приближенную к идеальным условиям наблюдения за пулом пациентов с ФП, находящихся на антикоагулянтной терапии. Нами не было отмечено модифицируемых факторов, влияющих на развитие геморрагических осложнений. У пациентов с наличием немодифицируемых факторов риска, таких как пожилой возраст и перенесенные в прошлом цереброваскулярные события, кровотечения на фоне антикоагулянтной терапии достоверно чаще возникали. Нам представляется, что положительный опыт работы кабинета контроля антикоагулянтной терапии, подтвержденный данными регистра, дает надежду на возможное улучшение ситуации по стране в целом при создании сети кабинетов антикоагулянтной терапии, организации межрегионального взаимодействия и оказании специализированной помощи пациентам, находящимся на постоянном приеме антикоагулянтов.

По данным регистра, в группе варфарина нахождение в TTR более 60% времени достигнуто у 41% пациентов, что в два раза превосходит нахождение в терапевтическом окне среди пациентов в рутинной клинической практике (по данным ранее опубликованного нами ретроспективного исследования на 677 пациентах (n=677), находившихся на стационарном лечении в УКБ № 1 Первого МГМУ имени

И. М. Сеченова, этот показатель составил лишь 21%) Однако и этого недостаточно, по сравнению с данными ряда европейских исследований по реальной клинической практике, где до 75% пациентов находятся в TTR более 60% времени [5-7]. В нашей российской популяции пациентов с ФП более половины лиц, получающих терапию антагонистами витамина К, имеют высокий риск развития как геморрагических, так и тромбоэмболических осложнений, однако, несмотря на это, данные нашего регистра позволяют говорить о возможности достижения высокого уровня эффективности и безопасности как на фоне терапии варфарином, так и представителями класса новых пероральных антикоагулянтов.

Заключение

Проведение антикоагулянтной терапии в рамках работы специализированного кабинета по ее контролю достаточно эффективно и безопасно для пациентов с неклапанной ФП. На терапии антагонистами витамина К (даже при неплохом контроле МНО) достоверно чаще происходят крупные (потенциально жизнеугрожающие) кровотечения, в то время как на фоне приема НОАК чаще регистрируются малые кровотечения, требующие зачастую лишь непродолжительной отмены препарата.

Литература

1. Korennova OYu, Mal'tsev SN, Petrenko AV, Bulakhova EYu. Atrial Fibrillation in Clinical Practice: Lessons from a Regional Register. *Trudnyj pacient* 2015; 13 (4): 8-10. Russian (Кореннова О. Ю., Мальцев С. Н., Петренко А. В., Булахова Е. Ю. Фибрилляция предсердий в реальной клинической практике: уроки одного регионального регистра. *Трудный пациент* 2015; 13 (4): 8-10).
2. Martsevich SY, Navasardyan AR, Kutishenko NP, Zakharova AV, on behalf of the working group of the PROFIL register The assessment of compliance to the use of new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation according to the PROFILE register. *Ration Pharmacother Cardiol* 2014; 10 (6): 625-30. Russian (Марцевич С. Ю., Навасардян А. Р., Кутишенко Н. П., Захарова А. В. Оценка приверженности к приему новых пероральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий по данным регистра ПРОФИЛЬ. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2014; 10 (6): 625-30).
3. Loukianov MM, Boytsov SA, Yakushin SS, et al. Diagnostics, treatment, associated cardiovascular and concomitant non-cardiac diseases in patients with diagnosis of "atrial fibrillation" in real outpatient practice (according to data of registry of cardiovascular diseases, RECVASA). *Ration Pharmacother Cardiol* 2014; 10 (4): 366-77. Russian (Лукьянов М. М., Бойцов С. А., Якушин С. С., и др. Диагностика, лечение, сочетанная сердечно-сосудистая патология и сопутствующие заболевания у больных с диагнозом "фибрилляция предсердий" в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики (по данным регистра кардиоваскулярных заболеваний РЕКВАЗА). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2014; 10 (4): 366-77).
4. Sulimov VA, Napalkov DA, Sokolova AA, et al. Anticoagulant therapy in everyday clinical practice: data of the retrospective cross-sectional study. *Ration Pharmacother Cardiol* 2015; 11 (2): 116-23. Russian (Сулимов В. А., Напалков Д. А., Соколова А. А. и др. Антикоагулянтная терапия в реальной клинической практике: данные ретроспективного одномоментного исследования. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2015; 11 (2): 116-23).
5. Björck F, Sandén P, Renlund H, Svensson PJ, Sjölander A. Warfarin treatment quality is consistently high in both anticoagulation clinics and primary care setting in Sweden. *Thromb Res* 2015; Apr 22; doi: 10.1016/j.thromres.2015.04.016.
6. Wallvik J, Sjölander A, Johansson L, et al. Bleeding complications during warfarin treatment in primary healthcare centres compared with anticoagulation clinics. *Scand J Prim Health Care* 2007; 25 (2): 123-8.
7. Abohelaika S, Kamali F, Avery P, et al. Anticoagulation control and cost of monitoring of older patients on chronic warfarin therapy in three settings in North East England. *Age Ageing* 2014; 43 (5): 708-11.

АССОЦИАЦИЯ КОМПОНЕНТОВ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА С МАРКЕРАМИ СУБКЛИНИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ОРГАНОВ–МИШЕНЕЙ ПРИ ДИНАМИЧЕСКОМ НАБЛЮДЕНИИ РАБОТНИКОВ УМСТВЕННОГО ТРУДА

Ротарь О. П., Бояринова М. А., Могучая Е. В., Колесова Е. П., Ерина А. М., Солнцев В. Н., Конради А. О.

Цель. Оценить связь метаболического синдрома (МС) и его компонентов с маркерами субклинического поражения органов-мишеней (ПОМ) при динамическом наблюдении относительно здоровых работников умственного труда.

Материал и методы. Из выборки 1600 обследованных работников банка были отобраны случайным образом 383 участника с хотя бы одним компонентом МС без сердечно-сосудистых заболеваний, из которых на повторное исследование через 2 года пришли 331 пациент (отклик 86%). Средний возраст участников 46,6±9,0 лет, среди которых преобладали женщины (214 (64,6%)). Всем пациентам проводилась антропометрия, измерение артериального давления (АД), исследование липидов, креатинина и глюкозы натощак, эхокардиография с оценкой показателей гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), ультразвуковое исследование сонных артерий (оценка комплекса интима-медиа (КИМ) и атеросклеротических бляшек), оценка сосудистой жесткости, лодыжечно-плечевого индекса, концентрации альбумина в разовой порции мочи на обоих этапах наблюдения.

Результаты. При проведении множественной логистической регрессии наличие артериальной гипертензии (АГ) ассоциировалось с повышенной вероятностью ГЛЖ, утолщения КИМ и повышенной сосудистой жесткости при стандартизации на пол и возраст. Связи МС с маркерами ПОМ выявлено не было. Через 2 года наблюдения отмечается значимое нарастание количества пациентов с утолщением КИМ (с 81 (24,5%) до 146 пациентов (44,1%), $p < 0,001$) и снижение распространенности ГЛЖ (с 154 (46,7%) до 109 (32,9%), $p = 0,003$) на фоне значимого снижения уровня АД и общего холестерина в динамике.

Заключение. Наличие АГ ассоциировано с повышенной вероятностью наличия ГЛЖ и повышенной жесткости сосудов, а также атеросклеротических изменений сонных артерий. МС не был связан с вероятностью наличия ПОМ, основными определяющими факторами структурных изменений сердца, сосудов и почек были АГ, пол и возраст. За 2 года наблюдения отмечено значимое снижение количества пациентов с ГЛЖ и дисфункцией почек на фоне улучшения профиля АД, а также увеличение количества пациентов с утолщением КИМ, несмотря на уменьшение количества пациентов с гиперхолестеринемией. У пациентов с МС за время наблюдения чаще назначалась антигипертензивная терапия, что сопровождалось более значимым регрессом ГЛЖ.

Ключевые слова: субклиническое поражение органов-мишеней, метаболический синдром, гипертрофия левого желудочка, ожирение, артериальная гипертензия.

ФГБУ Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия.

Ротарь О. П.* — к.м.н., зав. научно-исследовательской лабораторией Эпидемиологии АГ, Бояринова М. А. — м.н.с. научно-исследовательской лаборатории Эпидемиологии АГ, Могучая Е. В. — м.н.с. научно-исследовательской лаборатории Эпидемиологии АГ, Колесова Е. П. — н.с. научно-исследовательской лаборатории Эпидемиологии АГ, Ерина А. М. — м.н.с. научно-исследовательской лаборатории Эпидемиологии АГ, Солнцев В. Н. — с.н.с. научно-исследовательской лаборатории математического моделирования, Конради А. О. — д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
rotar@almazovcentre.ru

АГ — артериальная гипертензия, АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, АСБ — атеросклеротическая бляшка, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, КИМ — комплекс интима-медиа, ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, МАУ — микроальбуминурия, МС — метаболический синдром, ОТ — окружность талии, ПОМ — поражение органов-мишеней, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СРПВ — скорость распространения пульсовой волны, ТГ — триглицериды, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Рукопись получена 20.04.2015
Рецензия получена 20.07.2015
Принята к публикации 27.07.2015

Российский кардиологический журнал 2015, 9 (125): 38–43
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-09-38-43>

ASSOCIATION OF THE METABOLIC SYNDROME CONSTITUENTS WITH MARKERS OF SUBCLINICAL TARGET ORGAN DAMAGE DURING FOLLOW-UP OF INTELLECTUAL LABORERS

Rotar O. P., Boyarinova M. A., Moguchaya E. V., Kolesova E. P., Erina A. M., Solntsev V. N., Konradi A. O.

Aim. To evaluate the relation of metabolic syndrome (MS) and its constituents with markers of subclinical damage of target organs (TOD) in follow-up of almost healthy intellectual laborers.

Material and methods. From the selection of 1600 employees of a bank we randomly selected 383 with at least one component of MS without cardiovascular disorders, of those by the end of 2 years period 331 came to final visit (response 86%). Mean age 46,6±9,0 y., mostly women (214 (64,6%)). All patients underwent anthropometry, blood pressure measurement (BP), lipids investigation, creatinine and fasting glucose, echocardiography with the assessment of the left ventricle hypertrophy (LVH), ultrasound study of carotid arteries (intima-media complex thickness — CIM, and atherosclerotic plaques), vascular rigidity assessment, ankle-brachial index, albumin concentration in single portion of urine at both stages of observation.

Results. While performing multiple logistic regression, presence of arterial hypertension (AH) associated with increased probability of LVH, thickening of CIM and higher vessel rigidity in standardization by gender and age. Relation of MS with

the markers of TOD has not been found. In 2 years of follow-up there was a significant increase of patients with thickening of CIM (from 81 (24,5%) to 146 (44,1%), $p < 0,001$) and decrease of LVH prevalence (from 154 (46,7%) to 109 (32,9%), $p = 0,003$) together with significant decrease of BP and total cholesterol.

Conclusion. Presence of AH is associated with higher probability of LVH and increased vessel rigidity, as atherosclerotic changes in carotid arteries. MS was not related with an increased prevalence of TOD, and the main predetermining factors for structural heart abnormalities, the vessels and kidneys, were gender and age. In 2 years of observation there was markedly decreased number of patients with LVH and kidney dysfunction at the background of BP pattern improvement, and increase of the number of patients with thicker CIM, regardless of a decrease of the hypercholesterolemia patients. In MS patients there was more common to use antihypertension treatments, that led to more prominent LVH regression.

Russ J Cardiol 2015, 9 (125): 38–43
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-09-38-43>

Key words: subclinical target organ damage, metabolic syndrome, left ventricle hypertrophy, obesity, arterial hypertension.

FSBI North-Western Federal Medical Research Center of the Healthcare Ministry, Saint-Petersburg, Russia.

Эффективная сердечно-сосудистая профилактика в настоящее время предусматривает суммарную оценку множества факторов риска, что приводит к более значимому снижению заболеваемости и смертности в популяции. И хотя концепция объединения нескольких факторов риска в кластер “метаболический синдром” до сих пор остается противоречивой [1], связь метаболического синдрома (МС) с повышенной сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью была неоднократно продемонстрирована [2]. Раннее выявление признаков субклинического поражения органов-мишеней (ПОМ) позволяет провести более точную стратификацию риска у пациентов с МС для определения прогноза и своевременного предотвращения осложнений [3]. Оценка бессимптомного ПОМ является целесообразной не только при верификации уровня риска на первом визите, но и в ходе динамического наблюдения для получения информации о прогрессировании патологии, а также о появлении состояний, требующих дополнительных терапевтических вмешательств, таких как аритмии, ишемия миокарда, стенозирующие атеросклеротические бляшки (АСБ) и сердечная недостаточность. При этом компоненты МС (АГ, ожирение, дислипидемия, дизглицемия) могут по-разному влиять на прогрессирование ПОМ [4], а данные о влиянии МС, превышающем влияние каждого компонента по отдельности, остаются дискуссионными [5].

Целью настоящего исследования было оценить связь МС и его компонентов с маркерами субклинического ПОМ при динамическом наблюдении относительно здоровых работников умственного труда.

Материал и методы

Этап 1. В 2008г обследовано 1600 работников офисов одного из банков Санкт-Петербурга в возрасте от 20 до 65 лет. Первичное обследование выполнено непосредственно на рабочих местах при помощи специально созданных скрининговых бригад, дизайн уже был подробно изложен ранее [6]. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ “СЗФМИЦ” Минздрава России. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Этап 2. Для углубленного обследования на визит 2 в Центр в 2008-2009гг были приглашены участники с наличием хотя бы одного компонента МС согласно критериям JIS-2009 [7]. МС диагностировался при

наличии 3 и более из 5 компонентов. Критериями исключения были ассоциированные клинические состояния, тяжелые сопутствующие заболевания и отказ от участия. Прошли комплекс дополнительных лабораторно-инструментальных исследований 392 лица, для анализа были годны данные 383 пациентов, результаты представлены в статье [8].

Этап 3. Обследованные 383 пациента были приглашены через 2 года (2010-2011гг) для повторного обследования (отклик составил 86% — 331 пациент). 17 пациентов были недоступны по указанным контактным данным, 35 пациентов не смогли прийти по разным причинам, смертельных конечных точек зарегистрировано не было. На визите 3 проводился опрос о факторах образа жизни, сопутствующих заболеваниях и терапии в динамике, а также выполнялась антропометрия, измерение артериального давления (АД) и пульса согласно стандартным процедурам.

Лабораторно-инструментальное обследование на визитах 2 и 3 проводилось следующее: эхокардиография и ультразвуковое исследование сонных артерий с помощью аппарата Vivid 7 (GE, США), расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-ЕРІ, определение концентрации альбумина в разовой порции мочи, лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ), скорости распространения пульсовой волны (СРПВ). Протоколы инструментальных исследований подробно описаны в нашей предыдущей статье [8]. Повышение сосудистой жесткости диагностировалось при СРПВ более 10 м/с согласно рекомендациям 2012г [9]. Рекомендации по здоровому образу жизни и приему медикаментозной терапии выдавались на каждом этапе, однако пациенты посещали и врачей по месту жительства, контроль комплаентности не проводился.

Статистическая обработка. Произведена с использованием статистической программы SPSS 19.0. При сравнении переменных в независимых выборках применялись one-way ANOVA, критерий Манна-Уитни, хи-квадрат, для зависимых выборок использовался парный критерий Стьюдента, критерий Уилкоксона. Связь количественных переменных оценивалась с помощью коэффициентов корреляции Пирсона и ранговой корреляции Спирмена, множественного линейного регрессионного анализа, а качественных — с помощью таблиц сопряженности. Различия считались значимыми при $p < 0,05$. Для оценки отношения шансов (ОШ) применялись однофакторные и многофакторные модели бинарной логистической регрессии с построением 95%-доверительных интервалов (ДИ). Достоверность моделей оценивалась с помощью метода максимального правдоподобия.

Таблица 1

Детерминанты ПОМ по результатам множественного логистического регрессионного анализа

Параметр	ГЛЖ	КИМ >0,09 см	КИМ ≥0,15 см или АСБ	СРПВ >10 м/с
Пол	1,9 [1,2;3,8] p=0,004	-	0,4 [0,2;0,8] p=0,02	-
САД ≥130 и/или ДАД ≥85 мм рт.ст.*	2,0 [1,1;3,6] p=0,04 [†]	2,9 [1,3;6,2] p=0,009	-	-
САД ≥140 и/или ДАД ≥95 мм рт.ст.*	1,8 [1,1;3,1] p=0,02 [†]	2,1 [1,2;3,7] p=0,02	2,5 [0,8;7,5] p=0,04 [†]	1,6 [0,9;2,5] p=0,04
Ожирение (ОТ ≥94 у М и 84 см у Ж)	-	-	-	-
Глюкоза ≥5,6 ммоль/л или терапия	1,5 [1,0;2,3] p=0,05	-	-	-
ТГ ≥1,7 ммоль/л или гиполипидемическая терапия	-	-	-	-
ЛПВП <1,0 ммоль/л у М и <1,3 ммоль/л у Ж	-	-	-	-
МС	-	-	-	-

Примечание: * — или прием антигипертензивной терапии, [†] — стандартизированные показатели по полу (мужской пол принят за референсный).

Сокращения: САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ОТ — окружность талии, ТГ — триглицериды, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, КИМ — комплекс интима-медиа, АСБ — атеросклеротическая бляшка, СРПВ — скорость распространения пульсовой волны, МС — метаболический синдром.

Таблица 2

Динамика кардиометаболических показателей и структурных показателей сердечно-сосудистой системы с 2 до 3 визита у пациентов, прошедших оба этапа (n=331)

Параметры	Визит 2	Визит 3	Paired t-test, p
ИМТ, кг/м ² , M±SD	29,3±4,9	29,4±5,1	0,43
ОТ, см, M±SD	95,3±12,6	94,7±12,8	0,15
Ожирение (ИМТ ≥30 кг/м ²), n, %	136 (41,2%)	137 (41,6%)	0,92
Ожирение (ОТ ≥94 у муж и 84 см у женщин), n, %	274 (82,8%)	261 (79,1%)	0,22
САД, мм рт.ст., M±SD	140,5±19,5	131,6±18,7	<0,0001
ДАД, мм рт.ст., M±SD	91,5±12,5	83,3±11,7	<0,0001
Пациенты с САД ≥130 и/или ДАД ≥85 мм рт.ст. или антигипертензивная терапия, n, %	235 (71,1%)	233 (72,1%)	0,77
Пациенты с САД ≥140 и/или ДАД ≥90 мм рт.ст. или антигипертензивная терапия, n, %	189 (57,1%)	192 (59,4%)	0,55
Прием антигипертензивной терапии, n, %	77 (23,2%)	110 (33,2%)	0,005
Общий холестерин, ммоль/л, M±SD	5,9±1,4	4,9±1,0	<0,0001
Общий холестерин более 4,9 ммоль/л, n, %	266 (80,4%)	147 (45,2%)	<0,001
Глюкоза, ммоль/л, M±SD	5,6±0,8	5,5±0,8	0,22
ИММЛЖ, г/м ² , M±SD	102,5±22,4	94,5±25,3	<0,001
КИМ, см, M±SD	0,07±0,03	0,09±0,03	0,001
СРПВ, м/с, M±SD	7,0±1,6	6,9±1,3	0,40
ЛПИ, M±SD	1,05±0,23	1,06±0,23	0,30
Альбумин в разовой порции мочи, мг/л, Me, 25% и 75% перцентили	5,2 [2,1;14,2]	3,7 [2,6;6,4]	0,88
СКФ, мл/мин/м ² , M±SD	82,5±13,4	102,0±13,5	<0,001

Сокращения: N — количество, M±SD — среднее и стандартное отклонение, ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ОТ — окружность талии, ТГ — триглицериды, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, КИМ — комплекс интима-медиа, СРПВ — скорость распространения пульсовой волны, ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

Результаты

Анализ данных проводился у 331 пациента, которые прошли обследования на 2 и 3 этапах. Средний возраст участников 46,6±9,0 лет, среди которых преобладали женщины (214 (64,6%)).

У пациентов с наличием МС (201 (60,7%) участник из 331 прошедших на оба этапа), на 2 этапе чаще регистрировались только АСБ (23 (12,1%) vs 7 (5,8%), p=0,03)

по сравнению с пациентами без МС. При аналогичном сравнении на этапе 3 помимо сохранившегося значимого различия по количеству АСБ (30 (15,5%) vs 10 (7,9%), p=0,02) появились значимые различия показателей СРПВ (7,6±1,6 vs 6,9±1,2 м/с, p=0,01) и комплекса интима-медиа (КИМ) (0,09±0,03 vs 0,08±0,03 см, p=0,02). На обоих этапах пациенты с МС имели выше уровень общего холестерина (p=0,01).

Далее проведен множественный логистический регрессионный анализ для оценки факторов, ассоциирующихся с повышенной вероятностью иметь определенные маркеры субклинического ПОМ (табл. 1). В связи с непараметрическим распределением показатели экскреции альбумина не использовались в логистической регрессии, также, как и СКФ в связи с небольшим количеством пациентов с СКФ ниже 60 мл/мин/м³. Анализ не выявил значимых детерминант снижения ЛПИ (результаты не включены в таблицу 1).

Для оценки динамических изменений показателей факторов риска и маркеров субклинического ПОМ с визита 2 до визита 3 проведен сравнительный анализ парных выборок, данные представлены в таблице 2.

В динамике наблюдается снижение уровня АД без значимого уменьшения количества пациентов с АГ со значимым снижением ИММЛЖ и СКФ. Несмотря на значимое снижение уровня общего холестерина и количества пациентов с гиперхолестеринемией, в динамике наблюдалось значимое увеличение КИМ. Гиполипидемическая терапия не учитывалась в связи с низким процентом лиц, принимающих данный вид терапии: 2 пациента на этапе 1 и 6 пациентов на этапе 3. На рисунке 1 представлена динамика маркеров ПОМ.

В динамике наблюдалось значимое снижение количества пациентов с ГЛЖ и дисфункцией почек, но значимо увеличилось количество пациентов с утолщением КИМ. Стоит отметить различия в прогрессировании ПОМ у пациентов с отсутствием и наличием МС: в обеих группах наблюдалось значимое нарастание количества пациентов с утолщением КИМ (с 32 (26,7%) до 55 пациентов (43,3%) в группе без МС и с 63 (33,2%) до 103 (53,1%) в группе с МС, для обеих групп $p < 0,05$, однако снижение распространенности ГЛЖ было значимо только в группе пациентов с МС (с 56 (43,1%) до 42 (32,6%), $p = 0,08$ и с 98 (49,0%) до 66 участников (33,2%), $p = 0,001$, соответственно).

Обсуждение

По результатам нашего исследования женский пол ассоциировался с повышенной вероятностью иметь ГЛЖ и сниженной — атеросклеротическое поражение сонных артерий. Наличие АГ ассоциировалось с увеличенным риском не только ГЛЖ и повышенной жесткости сосудов, но и атеросклеротических изменений сонных артерий. МС не влиял на вероятность возникновения ПОМ.

Исследование влияние пола на структурное ремоделирование миокарда в многочисленных исследованиях ассоциируется не только с более высокой распространенностью ГЛЖ, но и более частой диастолической дисфункцией миокарда, ведущей к развитию ХСН с сохранной фракцией выброса левого желудочка среди женщин [10].

В американской выборке здоровых работников (выборка сопоставима с нашей по размеру (356 работ-

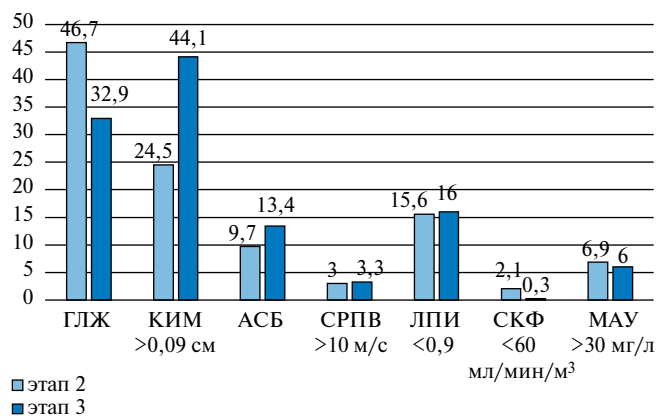


Рис. 1. Динамика распространенности маркеров ПОМ с визита 2 до визита 3 (n=331).

Сокращения: ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, КИМ — комплекс интима-медиа, АСБ — атеросклеротическая бляшка, СРПВ — скорость распространения пульсовой волны, ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, МАУ — микроальбуминурия.

ников) и возрасту (средний возраст $46,9 \pm 9,0$ лет) также регистрировались более высокие значения КИМ у пациентов с МС, однако в нашей выборке это сопровождалось ещё и более высокой частотой АСБ. Возможно данное отличие связано с критериями отбора — в исследование Eguchi с соавторами [11] были включены и пациенты без компонентов МС.

Существует несколько исследований, изучающих связь МС с риском развития АСБ. Ishizaka с коллегами продемонстрировали, что МС не ассоциируется с АСБ японской популяции в отсутствии АГ [12]. В нашем исследовании МС не влиял на риск развития бляшек при оценке ОШ, хотя которые и встречались чаще у пациентов с МС; только наличие АГ и мужской пол определяли вероятность регистрации атеросклеротических изменений сосудов.

При проведении логистической регрессии именно АД оказалось тем фактором риска, с которым ассоциировалось наибольшее количество структурно-функциональных изменений сердца и сосудов. СРПВ в аорте является значимым и независимым предиктором сердечно-сосудистых событий у пациентов с АГ, и наличие МС может способствовать более быстрому и значимому нарастанию сосудистой жесткости. Так, некоторые работы продемонстрировали более высокие значения СРПВ у пациентов с наличием МС по сравнению с пациентами без МС в присутствии АГ, другие исследования описывают нарастание СРПВ в зависимости от количества компонентов МС, а также более значимое увеличение СРПВ с возрастом у пациентов МС при сопоставимом уровне среднего АД по сравнению с пациентами без МС [13]. В недавно опубликованной работе A. Scuteri с коллегами в 2014 году было продемонстрировано, что разные комбинации компонентов МС влияли на повышение сосудистой жесткости не в меньшей степени, чем комбинации кластеров МС с обязательным включением

АГ. [14] В нашем исследовании гипергликемия ассоциировалась не с повышенной сосудистой жесткостью, а с вероятностью развития ГЛЖ, что может быть обусловлено гиперинсулинемией у пациентов с начальными нарушениями углеводного обмена.

Наблюдаемое снижение уровня АД в динамике без значимого уменьшения количества пациентов с АГ, произошло, вероятно, за счет значимого увеличения количества пациентов, принимающих антигипертензивную терапию (АГТ). На фоне улучшения профиля АД значимо уменьшились ИММЛЖ и улучшились показатели СКФ. Несмотря на значимое снижение уровня общего холестерина, так и количества пациентов с гиперхолестеринемией, в динамике наблюдалось значимое увеличение КИМ. Прогрессивное увеличение показателя КИМ и количества пациентов даже на фоне снижения уровня холестерина, вероятно, обусловлено увеличением возраста пациентов. Влияние возраста на состояние стенок сонных артерий было продемонстрировано как в нашей работе, так и в более ранних исследованиях, и является одним из основных факторов прогрессирования ПОМ [15].

По результатам исследования PAMELA структурные изменения миокарда на фоне адекватной АГТ могут уменьшаться, что зависит от адекватности терапии и, возможно, от вида применяемых антигипертензивных препаратов [16], что благоприятно влияет на прогноз. Более того, было продемонстрировано снижение массы миокарда у пациентов с ГЛЖ даже в отсутствии повышенного давления [17]. Одним из немногочисленных исследований в области эволюции раннего ПОМ у пациентов с метаболическими нарушениями является работа Gomez-Marcos с соавторами, которые зарегистрировали повышение электрографических признаков ГЛЖ, а также снижение ЛПИ и СРПВ. Авторы также предполагают ключевую роль АГТ в положительной динамике сосудистой жесткости при ежегодном динамическом обследовании [18]. Недостатками исследования являются небольшая выборка (всего 112 пациентов) и включение большого количества пациентов с сахарным диабетом. По результатам нашего исследования значимая обратная динамика ГЛЖ наблюдалась только у пациентов с МС, именно у среди них было значимое нарастание количества пациентов, принимающих АГТ (с 57 (28,4%), увеличилось до 78 участников (38,8%), $p=0,03$) по сравнению с пациентами без МС (с 20 (15,4%) до 32 (24,8%), $p=0,07$). Возможно, что наличие МС приводило к более внимательному отношению врача с установлением у пациентов более высокого СС риска и более частому назначению АГТ.

Преимуществом нашего исследования является включение большого числа маркеров субклинического ПОМ, которые позволили комплексно охарактеризовать состояние сердца, сосудов и почек. Необ-

ходимо отметить, что в большинстве работ в этой области, проводится анализ только абсолютных значений маркеров ПОМ без оценки количества пациентов с отклонениями от нормальных значений, что было выполнено в нашей работе.

Большинство проведенных исследований по оценке состояния органов-мишеней имеет поперечный дизайн, что ограничивает возможность анализа связей в динамике. Проведение повторной оценки состояния сосудов, сердца и почек у тех же пациентов в динамике через 2 года в нашей выборке относительно здоровых лиц умственного труда позволило зарегистрировать не только прогрессирование изменений сосудов (вероятно за счет увеличения возраста), но и обнаружить обратную динамику ГЛЖ (вероятно на фоне наращивания объема и адекватности АГТ). Отсутствие адекватного назначения статинов в рамках первичной профилактики в нашем исследовании можно рассматривать как дополнительное достоинство исследования — гипопишемическая терапия не оказывала влияние на прогрессирование состояния сосудистой стенки.

Селективное включение пациентов с компонентами МС может рассматриваться как недостаток исследования, имея в виду невозможность генерализации результатов на популяцию, где меньше распространенность метаболических нарушений, с другой стороны, как достоинство, учитывая возможность анализа ассоциации нескольких маркеров субклинического поражения сердечно-сосудистой системы у пациентов с достаточным количеством компонентов МС. Проведение исследования у работников умственного труда, а не физического, позволило ослабить влияние так называемого “эффекта здорового работника”.

Заключение

У пациентов с МС по сравнению с пациентами без МС чаще регистрировалось ПОМ в виде дисфункции почек, повышенной сосудистой жесткости и ранних атеросклеротических изменений сонных артерий.

Наличие АГ ассоциировано с повышенной вероятностью наличия гипертрофии левого желудочка и повышенной жесткости сосудов, а также атеросклеротических изменений сонных артерий.

МС не был связан с вероятностью наличия субклинического ПОМ, основными определяющими факторами структурных изменений сердца, сосудов и почек были АГ, пол и возраст.

За 2 года наблюдения отмечено значимое снижение количества пациентов с ГЛЖ и дисфункцией почек на фоне улучшения профиля АД, а также увеличение количества пациентов с утолщением КИМ, несмотря на уменьшение количества пациентов с гиперхолестеринемией. У пациентов с МС за время наблюдения чаще назначалась АГТ, что сопровождалось более значимым регрессом ГЛЖ.

Литература

- Redon J, Cifkova R, Laurent S, et al. Scientific Council of the European Society of Hypertension. A the metabolic syndrome in hypertension: European society of hypertension position statement. *J Hypertens* 2008;26:1891e900.
- Galassi A, Reynolds K, He J. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Am J Med*. 2006; 119: 812-9.
- Cuspidi C, Facchetti R, Bombelli M et al Differential Value of Left Ventricular Mass Index and Wall Thickness in Predicting Cardiovascular Prognosis: Data From the PAMELA Population. *Am J Hypertens*. 2014; 27(8): 1079-86.
- Scuteri A, Najjar SS, Orru' M, et al. The central arterial burden of the metabolic syndrome is similar in men and women: the SardiNIA Study. *Eur Heart J* 2010; 31: 602e13.
- Mule G, Nardi E, Cottone S, et al. Influence on metabolic syndrome on hypertension-related target organ damage. *Journal of Internal Medicine*. 2005; 257: 503-13.
- Shlyakhto EV, Konradi AO, Rotar OP, Solntsev VN. About criteria of metabolic syndrome: importance for prevalence assessment Arterial Hypertension. 2009; 15(4): 409-12. Russian (Шляхто Е. В., Конради А. О., Ротарь О. П., Солнцев В. Н. К вопросу о критериях метаболического синдрома. Значение выбора критерия для оценки распространенности Артериальная гипертензия 2009; 15(4): 409-12).
- Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009; 120(16): 1640-5.
- Rotar OP, Boiarinova MA, Moguchaia EV, et al. Metabolic syndrome as cluster or individual components are associated with subclinical target-organs damage in mentally working employers? *Arterial Hypertension*. 2015; 21 in print. Russian (Ротарь О. П., Бояринова М. А., Могучая Е. В., и др. Метаболический синдром или только его компоненты ассоциируются с субклиническим поражением органов-мишеней у работников умственного труда? Артериальная гипертензия 2015; 21 в печати).
- Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006;27(21):2588-605.
- Gori M, Lam CS, Gupta DK, et al PARAMOUNT Investigators Sex-specific cardiovascular structure and function in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2014; 16(5): 535-42.
- Eguchi K, Schwartz JE, Roman MJ, et al. Metabolic syndrome less strongly associated with target organ damage than syndrome components in a healthy, working population. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2007; 9(5): 337-44.
- Ishizaka N, Ishizaka Y, Hashimoto H, et al Metabolic syndrome may not associate with carotid plaque in subjects with optimal, normal, or high-normal blood pressure. *Hypertension*. 2006; 48(3): 411-7.
- M. E. Safar, F. Thomas, J. Blacher, et al. Metabolic syndrome and age-related progression of aortic stiffness *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47: 72-5
- Scuteri A, Cunha PG, Rosei EA. et al MARE Consortium. Arterial stiffness and influences of the metabolic syndrome: a cross-countries study. *Atherosclerosis*. 2014; 233(2): 654-60.
- Weber F. Risk factors for subclinical carotid atherosclerosis in healthy men. *Neurology*. 2002; 59(4): 524-8.
- Mancia G, Carugo S, Grassi G, et al Prevalence of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients without and with blood pressure control: data from the PAMELA population. *Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni*. *Hypertension*. 2002; 39(3): 744-9.
- Simpson HJ, Gandy SJ, Houston JG, et al Left ventricular hypertrophy: reduction of blood pressure already in the normal range further regresses left ventricular mass *Heart* 2010; 96: 148-52.
- Gomez-Marcos MA, Recio-Rodríguez JI, Patino-Alonso MC, et al Yearly evolution of organ damage markers in diabetes or metabolic syndrome: data from the LOD-DIABETES study. *Cardiovasc Diabetol*. 2011; 10: 90.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И РИСК РАЗВИТИЯ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ, ПОДВЕРГШИХСЯ АОРТОКОРОНАРНОМУ ШУНТИРОВАНИЮ

Искендеров Б. Г., Сисина О. Н.

Цель. Определить провоцирующую роль метаболического синдрома (МС) в развитии острого повреждения почек (ОПП) у больных, подвергшихся аортокоронарному шунтированию (АКШ).

Материал и методы. В клиническое сравнительное исследование были включены 742 больных (489 мужчин и 253 женщины) в возрасте от 53 до 67 лет (средний возраст — 62,1±4,7 лет), которым выполнялось АКШ с применением искусственного кровообращения. Из них у 477 больных (64,3%) отсутствовал комплекс диагностических критериев МС (1-я группа), а у 265 больных (35,7%) выявлен МС (2-я группа). Исходя из максимального прироста креатинина сыворотки (sCr) в ранний послеоперационный период ОПП диагностировали в 1-й группе у 119 больных (24,9%) и во 2-й группе — у 92 больных (34,7%). ОПП диагностировали по классификации AKIN.

Результаты. Показано, что ранние послеоперационные сердечно-сосудистые осложнения значительно чаще возникали у больных с ОПП в обеих группах, а также во 2-й группе по сравнению с 1-й группой. Кроме того, сеансы программной гемодиализа у больных с острой почечной недостаточностью (3-я стадия ОПП) в 1-й группе проводились в 5,9% случаев и во 2-й группе — в 17,4% случаев ($p=0,015$). Внутрибольничная летальность составила от 2,0% до 16,3% в зависимости от развития ОПП и наличия МС. При этом во 2-й группе, как при развитии ОПП, так и без него, внутрибольничная летальность была достоверно выше ($p<0,05$), чем в 1-й группе. Выявлено, что в случае развития ОПП показатели МС были достоверно выше, чем при отсутствии ОПП, особенно в 1-й группе. Кроме того, во 2-й группе независимо от развития ОПП метаболические показатели превышали таковые в 1-й группе. Кроме того, I стадия и транзиторное ОПП преобладали в 1-й группе, а III стадия и необратимое течение ОПП с манифестацией хронической болезни почек — во 2-й группе. Сроки пребывания больных в стационаре во 2-й группе были достоверно выше, чем в 1-й группе ($p=0,008$).

Заключение. Выявлено, что у больных с МС, подвергшихся операции АКШ, по сравнению с больными без МС частота развития ОПП увеличивается 1,5 раза, внутрибольничная смертность — в 2,5 раза.

Российский кардиологический журнал 2015, 9 (125): 44–50

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-09-44-50>

Ключевые слова: метаболический синдром, аортокоронарное шунтирование, острое повреждение почек.

ГБОУ ДПО Пензенский институт усовершенствования врачей Минздрава РФ, Пенза, Россия.

Искендеров Б. Г.* — профессор, д.м.н., профессор кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики, Сисина О. Н. — к.м.н., доцент, зав. кафедрой нефрологии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

iskenderovbg@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АКШ — аортокоронарное шунтирование, АО — абдоминальное ожирение, ИМТ — индекс массы тела, МС — метаболический синдром, ОПП — острое повреждение почек, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ХБП — хроническая болезнь почек, sCr — содержание креатинина в сыворотке крови.

Рукопись получена 09.12.2014

Рецензия получена 30.12.2014

Принята к публикации 12.01.2015

METABOLIC SYNDROME AND THE RISK OF ACUTE KIDNEY DAMAGE DEVELOPMENT AFTER CORONARY ARTERY BYPASS PROCEDURE

Iskenderov B. G., Sisina O. N.

Aim. To find out the causal relationship of metabolic syndrome (MS) with acute kidney damage (AKD) in coronary bypass grafting patients (CABG).

Material and methods. To the clinical comparative study totally 742 patients included (489 men and 253 women) at the age 53 to 67 y.o. (mean 62,1±4,7), who underwent CABG on-pump. Of those 477 (64,3%) did not have the metabolic criteria for MS (1st group), and 265 pts. (35,7%) had MS (2nd group). Depending on the maximum increase of serum creatinine (sCr) during early post-operation period ARF was diagnosed in the 1st group on 119 patients (24,9%) in the 2nd — 92 patients (34,7%). AKD was diagnosed by AKIN.

Results. It was shown that early post operational cardiovascular complications significantly more frequently developed in AKD in both groups, and in the 2nd group comparing to the 1st. Also the procedures of hemodialysis in acute renal failure (3 stage of AKD) in the 1st group performed in 5,9% cases and in the 2nd — in 17,4% cases ($p=0,015$). In-hospital mortality was 2,0% to 16,3% depending on the development of AKD and MS. However in the 2nd group, in the development AKD as without this, intra-hospital mortality was significantly higher ($p<0,05$), than in the 1st group. It was revealed that in the case of AKD the parameters of MS were

significantly higher than in its absence, especially in the 1st group. Also in the 2nd group, not related to the development of AKD metabolic parameters were higher in the 2nd group than in the 1st. Also, 1st stage and transient AKD were more prevalent in the 1st group, and III stage and non-reversible AKD with the onset of CKD — in the 2nd group. The time of hospitalization in the 2nd group was significantly longer than in the 1st ($p=0,008$).

Conclusion. It is shown that in MS patients after CABG, comparing to those without MS, the prevalence of AKD is higher 1,5 times, in-hospital mortality — 2,5 times.

Russ J Cardiol 2015, 9 (125): 44–50

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-09-44-50>

Key words: metabolic syndrome, coronary artery bypass grafting, acute kidney damage.

SBEI APE Penza Institute of Physicians Improvement of the Healthcare Ministry, Penza, Russia.

Как известно, метаболический синдром (МС), ассоциированный с различными кардио- и цереброваскулярными, ренальными поражениями,отягощает прогноз и определяет тактику лечения [1-3].

По данным эпидемиологических исследований, МС характеризуется как неинфекционная “пандемия XXI века” и в разных странах мира выявляется у 20-40% популяции [1, 4]. Сердечно-сосудистая

заболеваемость и смертность у людей с МС существенно выше по сравнению с лицами без него [1, 2]. Наличие МС в 3-6 раз повышает риск развития, как СД типа 2, так и АГ [1].

Необходимо отметить, что, в основном, изучалось прогностическое значение отдельных метаболических нарушений, составляющих МС, в том числе у больных, подвергшихся аортокоронарному шунтированию (АКШ) [5-7]. В частности, достаточно изучена провоцирующая роль артериальной гипертензии и сахарного диабета 2 типа в развитии острого повреждения почек (ОПП), а также для ближайшего и отдаленного прогноза после АКШ [2, 4, 8, 9]. Поэтому большой интерес представляет изучение влияния МС, то есть оценка кумулятивного эффекта большинства и часто встречающихся компонентов МС, на кардиоренальный прогноз у больных, подвергшихся АКШ.

Как известно, МС тесно интегрирован в кардиоренальный континуум и оценка его прогностической роли у больных, подвергшихся АКШ, важна для оптимизации ближайших и отдаленных клинических последствий данной операции [10-13]. Кроме того, МС имеет тесные связи с хронической болезнью почек (ХБП), особенно у кардиологических больных [3, 4, 6]. Имеющиеся клинические исследования, в основном, посвящены установлению корреляции МС и его отдельных компонентов с отдаленным прогнозом у больных, страдающих ХБП [3, 5, 12]. Несмотря на то, что ХБП является серьезным риск-фактором развития ОПП, однако его прогностическое значение у больных с МС, в том числе, подвергшихся АКШ, изучено недостаточно.

Кроме того, данные о прогностическом значении избыточной массы тела и ожирения у больных, перенесших АКШ, являются противоречивыми. Так, некоторыми авторами не выявлено достоверного различия отдаленного прогноза после АКШ у больных с ожирением, имеющих различные индексы массы тела (ИМТ) [5, 6]. В других исследованиях показано, что избыточная масса тела сопровождается достоверным увеличением риска развития ранних послеоперационных осложнений и госпитальной смертности, а наличие ожирения предсказывает лишь отдаленный прогноз после АКШ [2, 14].

Известно, что развитие ОПП после кардиохирургических вмешательств с использованием искусственного кровообращения (ИК) значительно ухудшает ближайший и отдаленный прогноз [9, 12, 15, 16]. При этом значительно увеличивается частота сердечно-сосудистых осложнений и острой почечной недостаточности, госпитальная летальность колеблется от 6% до 32,5%, а также растет пропорция больных, нуждающихся в программном гемодиализе [8, 15-17].

Целью настоящего исследования явилось определение провоцирующей роли МС в развитии периоперационного ОПП и в оценке кардиоренального прогноза после АКШ.

Материал и методы

В открытое клиническое сравнительное исследование были включены 742 больных (489 мужчин и 253 женщин) в возрасте от 53 до 67 лет (средний возраст — $62,1 \pm 4,7$ лет), которым в плановом порядке выполнялось АКШ и/или маммарно-коронарное шунтирование с применением ИК в Пензенском федеральном центре сердечно-сосудистой хирургии. Из них у 477 больных (64,3%) отсутствовал комплекс диагностических критериев МС (1-я группа), хотя выявлялись различные метаболические нарушения и/или артериальная гипертензия, и у 265 больных (35,7%) был диагностирован МС (2-я группа). МС диагностировали согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов [1]. Референсными значениями мочевой кислоты в крови считали 150-350 мкмоль/л у женщин и 210-420 мкмоль/л — у мужчин.

Периоперационное ОПП диагностировали и классифицировали по уровню креатинина сыворотки крови (sCr), используя критерии AKIN [18]. Содержание sCr и величину СКФ определяли за 2-3 дня до операции, после операции ежедневно в стационаре и через 6 месяцев после операции. Операционный риск кардиоваскулярных осложнений вычисляли по индексу EuroSCORE (European system for cardiac operative risk evaluation).

Исходы ОПП определяли с учетом динамики максимальных уровней sCr при развитии ОПП по сравнению с уровнями sCr до операции и спустя 3 месяца от начала ОПП. Транзиторное ОПП означало восстановление дооперационных уровней sCr, в том числе у больных с ХБП, в течение 4 недель. У больных с исходно интактной функцией почек, перенесших периоперационное ОПП, манифестация ХБП предполагала сохранение величины СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м² в течение 3 месяцев и более, что, в свою очередь, свидетельствует о персистирующем ОПП. Критериями исключения из исследования являлись первичные заболевания почек, СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м², возраст старше 70 лет и выполнение симультанных операций на сердце.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации Всемирной медицинской ассоциации. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом института. До включения в исследование больные подписывали письменное информированное согласие.

Количественная обработка результатов исследования проводилась с помощью описательной стати-

Таблица 1

Сравнение исходных клинико-инструментальных данных обследованных больных по критерию χ^2 (n/%)

Признаки	1-я группа (n=477)	2-я группа (n=265)	p
Мужчины	310/65,0	179/67,5	p>0,05
Возраст, годы (M±SD)	60,5±4,6	63,3±5,2	p>0,05
Инфаркт миокарда	139/29,1	92/34,7	p>0,05
Ишемический инсульт	46/9,6	40/15,1	p=0,036
ХСН II-III ФК	156/32,7	109/43,4	p=0,027
Фибрилляция предсердий	50/10,5	46/17,4	p=0,011
Анемия (Hb <110 г/л)	37/7,8	22/8,3	p>0,05
Хроническая обструктивная болезнь легких	53/11,1	35/13,2	p>0,05
Абдоминальное ожирение (ИМТ ≥30 кг/м ²)	103/21,6	86/32,5	p=0,002
Артериальная гипертензия (АД >140/90 мм рт.ст.)	251/50,5	164/61,9	p=0,018
Уровень триглицеридов ≥1,7 ммоль/л	36/7,5	54/20,4	p<0,001
Уровень ХС ЛПВП <1 ммоль/л у мужчин и <1,2 ммоль/л у женщин	41/8,6	38/14,3	p=0,021
Уровни ХС ЛПНП >3,0 ммоль/л	71/14,9	123/46,4	p<0,001
Гипергликемия натощак	66/13,8	61/23,0	p=0,002
Нарушенная толерантность к глюкозе	30/6,3	32/12,1	p=0,01
Гиперурикемия	33/6,9	35/13,2	p=0,007
Табакокурение	264/55,3	157/59,2	p>0,05
Индекс EuroSCORE, баллы (M±SD)	5,4±0,7	8,1±0,9	p<0,001
sCr, мкмоль/л (M±SD)	84,2±8,1	87,3±7,6	p>0,05
СКФ, мл/мин/1,73 м ² (M±SD)	83,4±9,0	79,4±9,2	p>0,05

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФК — функциональный класс, ХС ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, sCr — содержание креатинина в сыворотке крови.

Таблица 2

Сравнение частоты развития ОПП в группах в зависимости от индекса массы тела у больных, подвергшихся АКШ (n/%)

Индекс массы тела (кг/м ²)	1-я группа (n=477)			2-я группа (n=265)		
	ОПП (-) (n=358)	ОПП (+) (n=119)	p	ОПП (-) (n=173)	ОПП (+) (n=92)	p
Нормальная масса тела (18,5-24,9)	190/53,1	24/20,2	<0,001	56/32,4	20/21,7	>0,05
Избыточная масса тела (25,0-29,9)	112/31,3	51/42,9	<0,028	82/47,4	21/22,8	<0,001
Степени ожирения абдоминального типа:						
I степень (30,0-34,9)	40/11,2	25/21,0	0,011	22/12,7	27/29,3	0,002
II степень (35,0-39,9)	13/3,6	12/10,1	0,013	9/5,2	15/16,3*	0,006
III степень (>40)	3/0,8	7/5,9	0,003	4/2,3	9/9,8	0,017

Примечание: * — различие между больными с ОПП в группах.

Сокращения: АКШ — аортокоронарное шунтирование, ОПП (-) — больные без острого повреждения почек (ОПП), ОПП (+) — больные с ОПП.

стики и с использованием пакета программ STATISTICA 6.0. Нормальность распределения переменных определяли по тесту Колмогорова-Смирнова. При нормальном распределении для сравнения средних величин использовали t-критерий Стьюдента. Качественные (дискретные) переменные сравнивали с помощью непараметрического критерия χ^2 с поправкой Йетса. Данные были представлены в виде M±SD. Различия считались достоверными при p<0,05.

Результаты

Сравнение исходных данных обследованных в группах показало, что во 2-й группе перенесенный ишемический инсульт, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) II-III функционального класса, различные формы фибрилляции предсердий, а также метаболические нарушения по сравнению с 1-й группой выявлялись достоверно чаще (табл. 1). Показатели СКФ и sCr в группах отличались недостоверно, а также по возрастно-половому признаку различие

Таблица 3

**Сравнение ранних послеоперационных сердечно-сосудистых осложнений
в группах в зависимости от развития ОПП (n/%)**

Осложнения и показатели функции почек	1-я группа (n=477)			2-я группа (n=265)		
	ОПП (-) (n=358)	ОПП (+) (n=119)	p	ОПП (-) (n=173)	ОПП (+) (n=92)	p
ОКС и/или острый инфаркт миокарда	15/4,2	7/5,9	p>0,05	17/9,8*	12/13,0	p>0,05
Ишемический инсульт или ТИА	16/4,5	13/10,9	p=0,02	19/11,0**	15/16,3	p>0,05
Острая сердечная недостаточность III-IV класс по Killip	15/4,2	14/11,8	p=0,006	10/5,8	13/14,1	p=0,039
Желудочковая эктопия высоких градаций	26/7,3	18/15,1	p=0,017	25/14,5*	15/16,3	p>0,05
Пароксизмы наджелудочковых тахикардий	33/9,2	21/17,6	p=0,019	29/16,8*	26/28,3	p=0,042
Перикардиотомный синдром	30/8,4	12/10,1	p>0,05	18/10,4	12/13,0	p>0,05
Максимальные уровни sCr, мкмоль/л (M±SD)	87,0±7,5	186,6±28,4	p<0,001	88,1±10,2	211,3±35,7 ^{††}	p<0,001
СКФ, мл/мин/1,73 м ² (M±SD)	85,2±6,9	52,8±4,7	p<0,001	80,6±7,4	45,4±4,1 ^{††}	p<0,001
Проведение сеансов гемодиализа	0/0	7/5,9	p<0,001	0/0	16/17,4 [†]	p<0,001
Количество сосудистых шунтов (M±SD)	2,46±0,92	3,16±0,55	p=0,004	3,21±1,15**	3,76±1,09 [†]	p=0,036
Внутрибольничная летальность	7/2,0	8/6,7	p=0,008	10/5,8*	15/16,3*	p=0,01

Примечание: * — различие между больными без ОПП в группах (* — p<0,05; ** — p<0,01), [†] — различие (p<0,05) между больными с ОПП в группах.

Сокращения: ОПП (-) — больные без острого повреждения почек (ОПП), ОПП (+) — больные с ОПП, ОКС — острый коронарный синдром, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТИА — транзиторная ишемическая атака, p — различие по сравнению с больными без ОПП в каждой группе.

было недостоверно, хотя в обеих группах мужчины преобладали. Суммарный операционный кардиоваскулярный риск, то есть индекс EuroSCORE, во 2-й группе оказался достоверно выше, чем в 1-й группе (p<0,001).

Изучение риска развития периоперационного ОПП в зависимости от величины ИМТ показало (табл. 2), что в 1-й группе у больных с ОПП нормальная масса тела выявлялась значительно реже, чем у больных без ОПП: 20,2% против 53,1% (p<0,001). Однако во 2-й группе между больными с ОПП и без него различие было недостоверно. Кроме того, избыточная масса тела в обеих группах у больных с периоперационным ОПП выявлялась достоверно чаще, чем у больных без ОПП.

Следует отметить, что в обеих группах у больных с ОПП по сравнению с больными без ОПП выявляемость ожирения всех степеней достоверно выше. Также показано, что у больных без МС (1-я группа) связь ОПП с ожирением III степени выражена сильнее (p=0,003), чем при наличии I и II степеней ожирения. Во 2-й группе развитие ОПП часто ассоциировано с наличием ожирения I степени (p=0,002). При этом межгрупповое различие было достоверным только у больных с ОПП и ожирением II степени (p=0,029). Сравнение структуры больных с различной степенью ожирения в группах показало, что в 1-й группе у больных без ОПП удельный вес ожирения I степени составил 71,4%, во 2-й группе — 62,9% и III степени — 5,4 и 11,4%, соответственно. Среди больных с ОПП удельный вес ожирения I степени в 1-й группе составил 56,8%, во 2-й группе — 52,9% и III степени — 15,9 и 17,6%, соответственно. Из этого следует, что связь

развития ОПП с ожирением наиболее выражена у больных без МС.

С учетом максимальных показателей sCr в ранний послеоперационный период, ОПП диагностировали в 1-й группе у 119 больных (24,9%) и во 2-й группе — у 92 больных (34,7%). В результате, в обеих группах выделены две подгруппы — больные с ОПП и без него. При сравнении частоты ранних сердечно-сосудистых осложнений выявлено, что в случае развития периоперационного ОПП, особенно в 1-й группе, осложнения возникали чаще, чем у больных без ОПП (табл. 3). Во 2-й группе, у больных с ОПП только острая сердечная недостаточность (ОСН) III-IV класса по классификации Killip и пароксизмальные наджелудочковые тахикардии были достоверно частыми, чем у больных без ОПП. Кроме того, межгрупповые различия частоты сердечно-сосудистых осложнений выявлены только у больных без периоперационного ОПП. При этом во 2-й группе по сравнению с 1-й группой достоверно чаще диагностировались острый коронарный синдром и/или периоперационный инфаркт миокарда ($\chi^2=5,59$; p=0,018), инсульт или транзиторная ишемическая атака ($\chi^2=7,01$; p=0,008), желудочковая эктопия высоких градаций ($\chi^2=6,14$; p=0,013) и пароксизмальные наджелудочковые тахикардии ($\chi^2=5,73$; p=0,017).

Также следует отметить, что в обеих группах у больных с ОПП содержание sCr было достоверно выше, а величина СКФ достоверно ниже, чем у больных, не имевших ОПП. При этом во 2-й группе по сравнению с 1-й группой показатели sCr были достоверно выше (p=0,005), а величины СКФ достоверно ниже (p=0,01). Сеансы гемодиализа у больных с острой почечной недостаточностью (3-я стадия ОПП) в 1-й группе проводили в 5,9% случаев и во 2-й

Таблица 4

**Сравнение показателей метаболического синдрома в зависимости
от развития острого повреждения почек у больных, подвергшихся АКШ (M±SD)**

Показатели метаболического синдрома	1-я группа (n=477)			2-я группа (n=265)		
	ОПП (-) (n=358)	ОПП (+) (n=119)	p	ОПП (-) (n=173)	ОПП (+) (n=92)	p
Индекс массы тела, кг/м ²	27,5±3,5	28,7±4,1	0,026	34,4±3,2***	35,4±2,8 ^{†††}	0,011
Систолическое АД, мм рт.ст.	136,2±10,3	141,3±12,3	0,015	141,9±12,4**	146,1±15,2 [†]	0,023
Диастолическое АД, мм рт.ст.	88,0±6,8	89,2±7,2	>0,05	91,6±6,3	93,2±6,7	>0,05
Общий холестерин, ммоль/л	5,70±0,69	5,82±0,79	>0,05	6,11±0,56**	6,26±0,67	>0,05
Уровень ХС ЛПНП, ммоль/л	2,96±0,49	3,07±0,30	0,023	3,24±0,41**	3,38±0,50 ^{†††}	0,03
Уровень ХС ЛПВП, ммоль/л	1,19±0,30	1,10±0,26	>0,05	1,04±0,24***	0,98±0,21 ^{††}	>0,05
Уровень триглицеридов, ммоль/л	1,63±0,25	1,71±0,23	>0,05	1,77±0,21*	1,83±0,28 [†]	>0,05
Содержание сахара в крови натощак, ммоль/л	5,53±0,77	5,94±0,86	<0,001	5,87±0,74***	6,25±0,91 [†]	0,022
Содержание мочевой кислоты в крови, мкмоль/л	306,1±34,9	314,1±25,5	0,021	322,3±40,2*	330,2±31,9 [†]	>0,05

Примечание: * — различие у больных без ОПП в группах (* — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$), [†] — различие у больных с ОПП в группах ([†] — $p < 0,05$, ^{††} — $p < 0,01$, ^{†††} — $p < 0,001$).

Сокращения: ОПП (-) — больные без острого повреждения почек (ОПП), ОПП (+) — больные с ОПП, АД — артериальное давление, ХС ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности.

группе — в 17,4% случаев ($\chi^2=5,94$; $p=0,015$). В обеих группах количество выполненных аортокоронарных шунтов и/или маммарно-коронарных анастомозов у больных с ОПП оказалось достоверно больше, чем у больных без ОПП. Кроме того, у больных 2-й группы было выполнено больше сосудистых шунтов, чем в 1-й группе, как при развитии ОПП ($p=0,012$), так и без него ($p<0,001$). Внутрибольничная летальность составила от 2,0% до 16,3% в зависимости от развития ОПП и наличия МС. При этом у больных с МС (2-я группа), как при развитии ОПП, так и без него, внутрибольничная летальность была достоверно выше ($p<0,05$), чем у больных 1-й группы.

Сравнительный анализ метаболических показателей в зависимости от развития ОПП показал, что в обеих группах в случае развития периоперационного ОПП величина ИМТ достоверно выше, чем при отсутствии ОПП (табл. 4). Кроме того, во 2-й группе, по сравнению с 1-й группой, величины ИМТ были достоверно ($p<0,001$) выше как у больных с ОПП, так и без него. В отличие от диастолического АД, показатели систолического АД у больных с ОПП в обеих группах были достоверно выше, что имело место также во 2-й группе как при наличии, так и при отсутствии ОПП, чем в 1-й группе.

Уровни общего холестерина крови (ХС) независимо от развития ОПП в группах отличались недостоверно, и лишь во 2-й группе были достоверно выше у больных без ОПП, чем в 1-й группе ($p=0,003$). Содержание холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) в обеих группах у больных с ОПП оказалось достоверно выше, чем у больных без ОПП, также было и во 2-й группе, по сравнению с 1-й группой, независимо от разви-

тия ОПП. Содержание холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и триглицеридов в зависимости от развития ОПП в группах отличалось недостоверно, однако во 2-й группе они, по сравнению с 1-й группой, имели достоверно худшие показатели. Содержание глюкозы в крови натощак у больных с ОПП в обеих группах было достоверно выше, чем у больных без ОПП. В то же время выявлено, что во 2-й группе содержание глюкозы натощак было достоверно выше, чем в 1-й группе, как при наличии ОПП ($p=0,022$), так и при его отсутствии ($p<0,001$).

Необходимо отметить, что в ранний период после АКШ в 1-й группе у 27 больных (5,7%), в том числе у 14 больных (11,8%) с ОПП впервые выявлена гипергликемия (стресс-индуцированная) а во 2-й группе — у 23 (8,7%) и 11 (12,0%) больных, соответственно. При этом различие между больными с ОПП и без него в 1-й группе было достоверно: $\chi^2=9,59$ ($p=0,002$). У этих больных повторные лабораторные исследования выявили нарушение толерантности тканей к глюкозе: в 1-й группе у 16 больных (3,4%) и во 2-й группе — у 17 больных (6,4%). Кроме того, выявлено, что уровни мочевой кислоты в крови только в 1-й группе у больных с ОПП достоверно выше, чем у больных без ОПП, а также во 2-й группе по сравнению с 1-й группой как при развитии ОПП ($p=0,023$), так и при его отсутствии ($p=0,026$).

Для оценки ближайшего и отдаленного прогноза нами также сравнивались тяжесть (стадия) и продолжительность (обратимость) ОПП (табл. 5). Так, I стадия и транзиторное ОПП в 1-й группе выявлялись достоверно чаще, чем во 2-й группе ($p=0,006$), III стадия и необратимое течение ОПП с манифестацией

Таблица 5

Стадии и исходы (течение) периоперационного ОПП в сравниваемых группах (n/%)

Стадии и исходы ОПП	1-я группа (n=119)	2-я группа (n=92)	χ^2 (p)
I стадия ОПП	82/8,9	44/47,8	8,73 (p=0,003)
II стадия ОПП	29/24,4	31/33,7	2,25 (p>0,05)
III стадия ОПП	8/6,7	17/18,5	5,76 (p=0,016)
Транзиторное ОПП	92/77,3	53/57,6	7,58 (p=0,006)
Персистирующее ОПП	19/16,0	21/22,8	2,23 (p>0,05)
Манифестация ХБП после ОПП*	8/6,7	18/19,6	6,78 (p=0,009)
Пребывание в стационаре, дни (M $\pm$ SD)	16,3 $\pm$ 2,7	20,1 $\pm$ 3,5	(p=0,008)

Примечание: * — учитывались больные с исходно нормальной функцией почек.

Сокращения: ОПП — острое повреждение почек, ХБП — хроническая болезнь почек.

в дальнейшем ХБП, наоборот, — во 2-й группе (p=0,009). Сроки пребывания больных в стационаре также зависели от тяжести ОПП, и во 2-й группе превышали таковые в 1-й группе достоверно (p=0,008). Кроме того, внутрибольничная летальность в обеих группах у больных с III стадией ОПП была достоверно выше, чем у больных с I и II стадиями ОПП.

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что наличие МС у больных, подвергшихся АКШ, ассоциируется с увеличением частоты периоперационного ОПП в 1,5 раза и ранних сердечно-сосудистых осложнений, а также высокой внутрибольничной смертностью. При оценке риска ОПП, кардиоваскулярного и ренального прогноза необходимо учитывать кумулятивный эффект составляющих МС, что позволит осуществлять комплекс превентивных мер с целью адекватной коррекции различных метаболических нарушений и контроля АД.

Обсуждение

Данное исследование показало, что наличие МС у больных, подвергшихся АКШ, является риск-фактором периоперационного ОПП и неблагоприятно влияет на ближайший и отдаленный кардиоренальный прогноз. Некоторые расхождения в оценках прогностической роли МС в отношении неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и ренальных поражений, возможно, связано с различными компонентами, составляющими МС, выраженностью их нарушений и адекватностью корригирующей терапии. Поэтому важно уточнить вклад каждого компонента МС для кардиоренального прогноза, в первую очередь, абдоминального ожирения (АО) у больных, подвергшихся АКШ.

Результаты настоящего исследования показали, что наличие АО не только у больных с МС, но и без него достоверно часто ассоциировано с развитием периоперационного ОПП после АКШ. При этом в группе больных с МС наиболее выраженная связь ОПП наблюдалась с ожирением I степени, а у боль-

ных без МС — с ожирением III степени. Также установлено, что у больных с ОПП по сравнению с больными без ОПП избыточная масса тела выявляется достоверно часто независимо от наличия МС. Необходимо отметить, что в группе больных с МС средние показатели ИМТ были достоверно выше, чем у больных без МС как при развитии ОПП, так и при его отсутствии.

В исследовании, проведенном K. Kajimoto et al. [2], МС выявлен у 46,6% больных, подвергшихся АКШ, из них у 3,8% возникла острая почечная недостаточность в ранний послеоперационный период. Кроме того, авторами, по данным многофакторного анализа, установлено, что наличие МС связано с увеличением относительного риска развития острой почечной недостаточности в ранний период после АКШ в 2,47 раз. В другом исследовании, проведенном Engel A. M. et al. [6], показано, что избыточная масса тела является независимым фактором риска смертности и осложнений после операции АКШ.

При оценке провоцирующей роли АО в развитии ОПП у больных, подвергшихся АКШ, также необходимо учесть исходное функциональное состояние почек, так как у большинства из них АО ассоциируется с ХБП, являющейся серьезным фактором риска ОПП и неблагоприятного кардиоренального прогноза [3, 5, 12, 19]. В связи с этим, необходимо отметить, что нами в исследование включались и больные, имеющие исходные величины СКФ от 89 до 60 мл/мин/1,73 м², что свидетельствует о незначительном снижении клубочковой фильтрации.

Нередко у больных с МС выявляется нарушение пуринового обмена — гиперурикемия, и оценка ее провоцирующей роли в отношении ОПП у больных, подвергшихся АКШ, представляет интерес. Недавно было установлено, что гиперурикемия, которая вызывает нарушения ауторегуляции почечной гемодинамики, снижение СКФ и стимуляцию системного воспаления, является фактором риска ОПП [7, 13]. Нами показано, что у больных без МС в случае развития

периоперационного ОПП содержание мочевого кислоты в крови достоверно увеличивается, нежели у больных без ОПП. Однако в группе больных с МС подобного различия данного показателя не выявлено. Кроме того, содержание мочевого кислоты в крови у больных с ОПП во 2-й группе было достоверно выше, чем в 1-й группе. Ejaz A.A. et al. [20] у больных с гиперурикемией, подвергшихся кардиохирургическим вмешательствам, установили, что превентивная урикозурическая терапия способствует уменьшению уровня липокалина, ассоциированного желатиной нейтрофилов, являющегося биомаркером ОПП, что подтверждает роль гиперурикемии как фактора риска развития ОПП.

Также следует отметить, что развитие ОПП у больных с МС, подвергшихся АКШ, по сравнению с больными без МС ассоциируется с высокой частотой ранних сердечно-сосудистых осложнений, острой почечной недостаточности, требующей проведения гемодиализа, а также высокой внутрибольничной смертностью.

Заключение

Таким образом, МС является фактором риска развития ОПП у больных, подвергшихся операции АКШ, и предиктором ранних послеоперационных сердечно-сосудистых осложнений и внутрибольничной смертности. Возможно, это объясняется тем, что при наличии

МС риск сердечно-сосудистых и ренальных осложнений предстоящей операции на сердце по сравнению с больными без МС значительно выше, что подтверждается индексом EuroSCORE. Незначительно сниженная клубочковая функция почек у больных с МС является дополнительным фактором риска развития периоперационного ОПП и неблагоприятного прогноза. Также у больных с интактной функцией почек, перенесших периоперационное ОПП, наличие МС увеличивает вероятность манифестации ХБП после АКШ и потребность в проведении программного гемодиализа. Установлено, что частота развития периоперационного ОПП, включая острую почечную недостаточность, выраженность дисфункции почек и ее исходы, коррелирует с наличием ожирения с различным индексом массы тела, а также избыточной массой тела. Гиперурикемия, возможно, является дополнительным метаболическим фактором риска развития ОПП у больных с МС, подвергшихся АКШ. Вероятно, на риск развития ОПП у больных с МС, подвергшихся АКШ, прямое неблагоприятное влияние оказывает эффективность медикаментозного контроля метаболических нарушений и артериальной гипертензии как в предоперационном, так и послеоперационном периоде, и это подчеркивает важность выполнения превентивных терапевтических мероприятий, способствующих повышению эффективности операции реваскуляризации миокарда.

Литература

1. National recommendations on diagnostics and treatment of a metabolic syndrome. All-Russian scientific organization of cardiologists. Second revision. Cardiovascular Therapy and Prevention 2009; 8(6). Supplement 2. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению метаболического синдрома. Всероссийское научное общество кардиологов. Второй пересмотр. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009; 8 (6), Приложение 2).
2. Kajimoto K, Miyauchi K, Kasai T, et al. Metabolic syndrome is an independent risk factor for stroke and acute renal failure after coronary artery bypass grafting. J Thorac Cardiovasc Surg 2009; 137(3): 658-63.
3. Nashar K, Egan BM. Relationship between chronic kidney disease and metabolic syndrome: current perspectives. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy 2014; 7: 421-35.
4. Hall ME, do Carmo JM, da Silva AA, et al. Obesity, hypertension and chronic kidney disease. Int J Nephrol and Renovasc Dis 2014; 7: 75-88.
5. van Straten AHM, Bramer S, Soliman Hamad MA, et al. Effect of body mass index on early and late mortality after coronary artery bypass grafting. Ann Thorac Surg 2010; 89(1): 30-7.
6. Engel AM, McDonough S, Smith JM. Does an obese body mass index affect hospital outcomes after coronary artery bypass graft surgery? Ann Thorac Surg 2009; 88(6): 1793-800.
7. Park SH, Shin WY, Lee EY, et al. The impact of hyperuricemia on in-hospital mortality and incidence of acute kidney injury in patients undergoing percutaneous coronary intervention. Circulation 2011; 124(3): 692-7.
8. Iskenderov BG, Sisina ON. Risk factors and outcomes of acute kidney injury in patients with intact renal function underwent coronary artery bypass grafting. Nefrologiya 2013; 3: 63-7. Russian (Искендеров Б.Г., Сисина О.Н. Факторы риска и исходы острого повреждения почек у пациентов с сохранной функцией почек, подвергнутых аортокоронарному шунтированию. Нефрология 2013; 3: 63-7).
9. Orii K, Hioki M, Iedokoro Y, et al. Prognostic factors affecting clinical outcomes after coronary artery bypass surgery: analysis of patients with chronic kidney disease after 5.9 years of follow-up. J Nippon Med Sch 2011; 78 (3): 156-65.
10. Bagshaw SM, Cruz DN, Aspromonte N, et al. Epidemiology of cardiorenal syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI Consensus Conference. Nephrol Dial Transplant 2010; 25: 1777-784.
11. Weiner DE, Tabaibai S, Tighiouart H, et al. Cardiovascular outcomes and all-cause mortality: exploring the interaction between chronic kidney disease and cardiovascular disease. Am J Kidney Dis 2006; 48: 392-401.
12. Charytan DM, Yang SS, McGurk S, et al. Long and short-term outcomes following coronary artery bypass grafting in patients with and without chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant 2010; 25: 3654-63.
13. Angeloni E, Melina G, Benedetto U, et al. Metabolic syndrome affects midterm outcome after coronary artery bypass grafting. Ann Thorac Surg 2012; 93(2): 537-44.
14. Rahmanian PB, Adams DH, Castillo JG, et al. Impact of body mass index on early outcome and late survival in patients undergoing coronary artery bypass grafting or valve surgery or both. Am J Cardiol. 2007; 100(11): 1702-8.
15. Zakeri R, Freemantle N, Barnett V, et al. Relation between mild renal dysfunction and outcomes after coronary artery bypass grafting. Circulation 2005; 112 (Suppl. 9): 1270-5.
16. Hobson CE, Yavas S, Segal MS, et al. Acute kidney injury is associated with increased long-term mortality after cardiothoracic surgery. Circulation 2009; 119: 2444-53.
17. Coca SG, Jammalamadaka D, Sint K, et al. Preoperative proteinuria predicts acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery. J Thorac Cardiovasc Surg 2012; 143: 495-502.
18. Smirnov AV, Kayukov IG, Degtereva OA, et al. Problems of diagnostics and stratification of burden of acute kidney injury. Nefrologiya 2009; 13(3): 9-18. Russian (Смирнов А.В., Каюков И.Г., Дегтерева О.А. и др. Проблемы диагностики и стратификации тяжести острого повреждения почек. Нефрология 2009; 3: 9-18).
19. Foussas SG, Tsiaousis GZ. Coronary revascularization in patients with chronic renal disease. Hellenic J Cardiol 2007; 48: 218-27.
20. Ejaz AA, Dass B, Lingegowda V, et al. Effect of uric acid lowering therapy on the prevention of acute kidney injury in cardiovascular surgery. Int Urology and Nephrology 2013; 45(2): 449-58.

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2-ГО ТИПА С КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ АВТОНОМНОЙ НЕЙРОПАТИЕЙ

Сергиенко В. А., Сергиенко А. А.

Цель. Провести анализ особенностей некоторых показателей инсулиновой резистентности, концентрации N-терминального фрагмента натрий-уретического мозгового пептида (NT-proBNP), высокочувствительного С-реактивного протеина (hsCRP) и некоторых про- и противовоспалительных цитокинов у больных сахарным диабетом 2-го типа (СД-2) с кардиоваскулярной автономной нейропатией (КАН).

Материал и методы. Обследовано 48 больных СД-2, из них 12 без верифицированных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), 36 пациентов с функциональной стадией КАН в возрасте 50-59 лет, СД-2 — 1-6 лет, уровнем HbA_{1c} $7,1 \pm 0,6\%$. Контроль: 15 практически здоровых лиц аналогичного возраста ($p > 0,05$). Проводился скрининг КАН, включавший 5 кардиоваскулярных тестов, анализировали результаты суточного мониторинга артериального давления, ЭКГ; эхокардиографии. В крови определяли уровень глюкозы, HbA_{1c} , инсулина (ИРИ), NT-proBNP, hsCRP, фактора некроза опухолей- α (ФНО- α), интерлейкина (ИЛ)-6, ИЛ-8 и ИЛ-10. Рассчитывали индекс инсулиновой резистентности (НОМА-ИР), коэффициент ФНО- α /ИЛ-10.

Результаты. У больных СД-2 с КАН наблюдалось увеличение показателей инсулиновой резистентности, а именно — концентрации ИРИ ($26,6 \pm 1,73$ мкМЕ/мл, $p < 0,001$ — в сравнении с контролем; $p_i < 0,001$ — больными СД-2 без ССЗ), НОМА-ИР ($8,56 \pm 0,72$, $p < 0,001$, $p_i < 0,01$); уровней провоспалительных цитокинов ФНО- α ($5,75 \pm 0,24$ пг/мл, $p < 0,001$, $p_i < 0,001$), ИЛ-6 ($5,88 \pm 0,38$ пг/мл, $p < 0,001$, $p_i < 0,001$), ИЛ-8 ($6,65 \pm 0,3$ пг/мл, $p < 0,001$, $p_i > 0,05$); а также hsCRP ($2,77 \pm 0,24$ пг/л, $p < 0,001$, $p_i < 0,001$) и коэффициента ФНО- α /ИЛ-10 ($44,2 \pm 3,57\%$, $p < 0,01$, $p_i < 0,05$). Присоединение КАН ассоциируется с увеличением уровня NT-proBNP ($407,0 \pm 23,0$ фмоль/мл, $p < 0,001$, $p_i < 0,001$), что коррелирует с возрастанием массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) ($r = 0,52$, $p < 0,05$).

Заключение. У больных СД-2 с функциональной стадией КАН наблюдается увеличение концентрации ИРИ, показателей НОМА-ИР; содержания NT-proBNP, hsCRP, ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10. Отмечается увеличение коэффициента ФНО- α /ИЛ-10, что может свидетельствовать о наличии компенсаторного типа цитокинового дисбаланса. Уровень NT-proBNP у пациентов СД-2 коррелирует с увеличением ММЛЖ, что ассоциируется с развитием КАН.

Российский кардиологический журнал 2015, 9 (125): 51–54

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-09-51-54>

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, кардиоваскулярная автономная нейропатия, инсулиновая резистентность, N-терминальный фрагмент натрий-уретического мозгового пептида, масса миокарда левого желудочка, маркеры воспаления.

Львовский национальный медицинский университет им. Данилы Галицкого, Львов, Украина.

Сергиенко В. А.* — к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии, Сергиенко А. А. — д.м.н., профессор кафедры эндокринологии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
serhiyenko@inbox.ru

ДЛП — дислипотеинемия, ИЛ — интерлейкин, ИР — инсулиновая резистентность, КАН — кардиоваскулярная автономная нейропатия, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, ОХС — общий холестерин, СД (СД-2) — сахарный диабет 2-го типа, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФНО- α — фактор некроза опухолей- α , ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиография, GLUT4 — транспортер глюкозы, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин A_{1c} , hsCRP — высокочувствительный С-реактивный протеин, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент натрий-уретического мозгового пептида, IRS — субстрат рецептора инсулина, НОМА-ИР — индекс инсулиновой резистентности.

Рукопись получена 03.02.2015

Рецензия получена 26.02.2015

Принята к публикации 05.03.2015

DIABETES MELLITUS 2ND TYPE WITH CARDIOVASCULAR AUTONOMIC NEUROPATHY

Serhiyenko V.A., Serhiyenko A.A.

Aim. To perform the analysis of some parameters of insulin resistance, concentration of N-terminal natriuretic pro-brain peptide (NT-proBNP), hi-sensitive C-reactive proteine (hsCRP) and some pro- and anti-inflammatory cytokines in diabetes mellitus patients with diabetes mellitus 2nd type (DM2) with cardiovascular autonomic neuropathy (CAN).

Material and methods. Totally 48 patients studied with DM2, of those 12 without verified cardiovascular diseases (CVD), 36 patients with functional stage of CAN, age 50-59 y., DM2 1-6 y. duration, HbA_{1c} $7,1 \pm 0,6\%$. Controls: 15 same age almost healthy persons ($p > 0,05$). The screening for CAN was performed that included 5 cardiovascular tests, the data from ambulatory blood pressure monitor was analyzed, ECG; and echocardiography, HbA_{1c} , insulin (IRI), NT-proBNP, hsCRP, tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin (IL)-6, IL-8 and IL-10. The Index of insulin resistance was calculated (HOMA-IR), coefficient TNF- α /IL-10.

Results. In DM2 patients with CAN there was an increase of insulin resistance values, e.g. IRI concentration ($26,6 \pm 1,73$ mIU/ml, $p < 0,001$ — comparing to controls; $p_i < 0,001$ — patients with DM2 not CVD), HOMA-IR ($8,56 \pm 0,72$, $p < 0,001$, $p_i < 0,01$); levels of proinflammatory cytokines TNF- α ($5,75 \pm 0,24$ pg/ml, $p < 0,001$, $p_i < 0,001$), IL-6 ($5,88 \pm 0,38$ pg/ml, $p < 0,001$, $p_i < 0,001$), IL-8 ($6,65 \pm 0,3$ pg/ml,

$p < 0,001$, $p_i > 0,05$); and hsCRP ($2,77 \pm 0,24$ pg/L, $p < 0,001$, $p_i < 0,001$) and coefficient TNF- α /IL-10 ($44,2 \pm 3,57\%$, $p < 0,01$, $p_i < 0,05$). Addition of CAN is associated with the increase of NT-proBNP ($407,0 \pm 23,0$ fmol/ml, $p < 0,001$, $p_i < 0,001$), that correlates with the growth of the left ventricle myocardial mass (LVMM) ($r = 0,52$, $p < 0,05$).

Conclusion. In DM2 patients with the functional stage of CAN there is an increase of IRI, HOMA-IR; concentrations of NT-proBNP, hsCRP, TNF- α , IL-6, IL-8 and IL-10. there is also an increase of TNF- α /IL-10, that witnesses for the compensatory type of cytokine balance. The level of NT-proBNP in DM2 patients correlates with LVMM that is associated with CAN development.

Russ J Cardiol 2015, 9 (125): 51–54

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-09-51-54>

Key words: second type diabetes, cardiovascular autonomic neuropathy, insulin resistance, N-terminal brain-type pro-natriuretic peptide, myocardial mass of the left ventricle, inflammation markers.

Lviv National Medical University n.a. Danila Galitsky, Lviv, Ukraine.

Кардиоваскулярная автономная нейропатия (КАН) при сахарном диабете типа 2 (СД-2) характеризуется поражением нервных волокон парасимпатического и симпатического отделов вегетативной нервной системы и считается независимым фактором риска сердечно-сосудистой смертности [1]. Следовательно, проблема ранней диагностики диабетической КАН является особенно актуальной.

Цель работы — провести анализ особенностей некоторых показателей инсулиновой резистентности (ИР), концентрации N-терминального фрагмента натрий-уретического мозгового пептида (NT-proBNP), высокочувствительного С-реактивного протеина (hsCRP) и некоторых про- и противовоспалительных цитокинов у больных СД-2 с КАН.

Материал и методы

Нами обследовано 48 больных СД-2, из них 12 без верифицированных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), 36 пациентов с функциональной стадией КАН в возрасте 50-59 лет, СД-2 — 1-6 лет, показателями гликированного гемоглобина A_{1c} (HbA_{1c}) $7,1 \pm 0,6\%$. Контроль: 15 практически здоровых лиц аналогичного возраста ($p > 0,05$). Всем больным был проведен скрининг, включающий 5 кардиоваскулярных тестов [2]. Результаты электрокардиографии (ЭКГ) анализировали с помощью 12-канального электрокардиографа “ЮКАРД-200” (UTAS, Украина); проводили анализ показателей векторкардиографии; анализировали результаты суточного мониторинга артериального давления (монитор АО “АВРМ-04” (Meditech, Венгрия)); суточного мониторинга ЭКГ (ЭКГ “ЕС-3Н” (Labtech, Венгрия)); осциллометрии (TensioMedTM Arteriograph 24 (Венгрия)); эхокардиографию — Siemens Sonoline Versa Plus (Германия). КАН диагностировали согласно Spallone V. et al, Ткачевой О.Н., Верткину А.Л. [3, 4]. Выделяли субклиническую, функциональную и функционально-органическую стадии [3, 4].

Концентрацию глюкозы в крови определяли глюкозооксидазным методом; HbA_{1c} — методом высокочувствительной ионообменной жидкостной хроматографии; иммунореактивного инсулина (ИРИ) — тест-наборов Immunotech Insulin IRMA (Чехия). Расчет индекса инсулиновой резистентности НОМА-ИР (Homeostasis Model Assessment (НОМА) НОМА-ИР) проводили по формуле: $НОМА-ИР = G_0 \times Ins_0 / 22,5$, где G_0 — уровень глюкозы в крови натощак (ммоль/л); Ins_0 — содержание ИРИ в крови натощак (мкМЕ/мл) [5]. Уровень hsCRP в крови определяли с помощью иммуноферментных тест-систем фирмы DRG (США); содержание фактора некроза опухоли (ФНО-α), интерлейкина (ИЛ)-6, ИЛ-8 и ИЛ-10 — иммуноферментных тест-систем фирмы Вектор-Бест (Россия); NT-proBNP — твердофазного энзимосвязанного анализа (ELISA) с помощью наборов Biomedica (Австрия).

Статистический анализ проведен вариационно-статистическим методом [6] с использованием параметри-

ческого критерия Стьюдента, непараметрического Wilcoxon, t-критерия Фишера и коэффициента корреляции Пирсона (ANOVA (MicroCal Origin v. 8,0)).

Исследование было проведено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации (2004). Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Львовского областного клинического эндокринологического диспансера. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Результаты и обсуждение

Как видно из полученных результатов, у больных СД-2 без верифицированных ССЗ наблюдается увеличение концентрации ИРИ (+43,54% по отношению к контролю, $p < 0,01$), hsCRP (+66,66%, $p < 0,05$), провоспалительных цитокинов ФНО-α (+41,89%, $p < 0,05$), ИЛ-6 (+55,34%, $p < 0,05$), ИЛ-8 (+37,66%, $p < 0,05$), содержания противовоспалительного цитокина ИЛ-10 (+44,65%, $p < 0,05$). Коэффициент ФНО-α/ИЛ-10 в данной группе составил $29,2 \pm 4,01\%$ ($p > 0,05$) в сравнении с контрольной (табл. 1). Одновременно наблюдалось увеличение показателей НОМА-ИР ($4,36 \pm 0,47$, $p < 0,001$).

Функциональная стадия КАН у больных СД-2 сопровождается более выраженными патофизиологическими изменениями исследуемых показателей, а именно прогрессированием ИР: увеличением концентрации ИРИ (+65,01% по отношению к больным СД-2 без ССЗ, $p_1 < 0,001$), НОМА-ИР (+96,33%, $p_1 < 0,01$), увеличением белка острой фазы воспаления hsCRP в 1,9 раза ($p_1 < 0,001$), активности провоспалительного каскада иммунного ответа: ФНО-α (+52,93%, $p_1 < 0,001$), ИЛ-6 (+83,75%, $p_1 < 0,001$), противовоспалительного цитокина ИЛ-10 (+4,82%, но недостаточно). Помимо того, отмечается увеличение показателей коэффициента ФНО-α/ИЛ-10, который составил $44,2 \pm 3,57\%$ ($p < 0,01$, $p_1 < 0,05$), что может свидетельствовать о нарушении цитокинового соотношения, а именно — о наличии компенсаторного типа цитокинового дисбаланса [7].

Установлено, что у больных СД-2 без верифицированных ССЗ наблюдается незначительное и недостаточное увеличение уровня NT-proBNP, а именно на 16,29% по сравнению с больными контрольной группы; при функциональной стадии КАН — +91,68% по сравнению с контролем ($p_1 < 0,001$), +64,83% по сравнению с больными СД-2 без верифицированных ССЗ ($p_1 < 0,001$).

У больных СД-2 без верифицированных ССЗ показатели массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) составили $176,1 \pm 7,1$ г, что на 13,34% больше по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$); ММЛЖ при функциональной стадии — +52,4% по сравнению с больными СД-2 без ССЗ ($p_1 < 0,001$). Установлена прямая корреляционная зависимость между концентрацией NT-proBNP и ММЛЖ ($r = 0,52$, $p < 0,05$).

Таблица 1

Содержание ИРИ, hsCRP и цитокинов в крови пациентов исследуемых групп (M±m)

Показатели	Контрольная группа (n=15)	Больные СД-2 без ССЗ (n=12)	Больные СД-2 и КАН (n=36)
ИРИ, мкМЕ/мл	11,23±0,67	16,12±1,15, p<0,01	26,6±1,73, p<0,001, p ₁ <0,001
NT-proBNP, фмоль/мл	212,33±16,75	246,92±19,12, p>0,05	407,0±23,0, p<0,001, p ₁ <0,001
hsCRP, мг/л	0,51±0,06	0,85±0,07, p<0,05	2,77±0,24, p<0,001, p ₁ <0,001
ФНО-α, пг/мл	2,65±0,36	3,76±0,27, p<0,05	5,75±0,24, p<0,001, p ₁ <0,001
ИЛ-6, пг/мл	2,06±0,35	3,2±0,38, p<0,05	5,88±0,38, p<0,001, p ₁ <0,001
ИЛ-8, пг/мл	3,85±0,27	5,3±0,7, p<0,05	6,65±0,3, p<0,001, p ₁ >0,05
ИЛ-10, пг/мл	10,46±1,08	15,13±1,86, p<0,05	15,86±1,4, p<0,05, p ₁ >0,05

Примечание: p<0,05, p<0,01, p<0,001 — в сравнении с контрольной группой, p₁<0,05, p₁<0,01, p₁<0,001 — в сравнении с группой больных СД-2 без верифицированных ССЗ.

Гиперинсулинемия и/или ИР, хроническая гипергликемия, ожирение, дислипидемия (ДЛП) могут влиять на результаты кардиоваскулярных тестов, показатели интервала QTc путем увеличения концентрации цитозольного Ca²⁺. Вероятно, что возможными молекулярными механизмами этих изменений является угнетение активности Na⁺, K⁺-АТФазы, гиперпродукция оксида азота (NO), ингибирование Ca²⁺-АТФазы и активация Na⁺/H⁺ антипорта. Уменьшение доступности NO *in vivo*, которое наблюдается при моделировании острой гипергликемии, вероятно, приводит к увеличению внутриклеточной концентрации Ca²⁺ [4, 8].

Получены убедительные данные, что даже незначительное увеличение концентрации CRP отражает субклиническое воспаление стенки сосудов. CRP может быть более весомым предиктором развития ССЗ, чем традиционные факторы риска (ДЛП, СД-2 и т.д.). В частности, при увеличении концентрации общего холестерина (ОХС) относительный риск развития инфаркта миокарда в два-три, а при одновременном увеличении содержания CRP и ОХС — в 5 раз выше [9]. Сообщается, что у больных СД-2 наблюдается увеличение концентрации hsCRP, что, вероятно, способствует усилению реактивности на специфические стимулы, которые продуцируют цитокины, в частности, ФНО-α, ИЛ-6 и ИЛ-1β и имеет значение в активации воспалительных процессов. В частности, считается, что провоспалительные цитокины, определяя состояние структурных белков миофибрилл и цитоскелета кардиомиоцитов, влияют на процессы становления и/или прогрессирования диабетических ангио-, нейропатий [9, 10]. Ключевая роль в реализации воспалительной реакции и активации моноцитарно-макрофагального звена иммунитета принадлежит таким цитокинам, как ФНО-α, ИЛ-1 (α- и β-формы), ИЛ-6 и др., в то время как трансформирующий фактор роста и ИЛ-10 рассматриваются в качестве эффекторных ингибиторов воспаления [10, 11]. Установлено, что помимо β-адренергических агонистов, различные цитокины, включая ФНО-α и ИЛ-6, также могут вызывать ИР путем стимуляции липолиза в адипоцитах, аутокринно повышая, таким образом, концентрацию свободных жирных кислот. ФНО-α стимулирует фосфо-

рилирование остатков серина субстрата рецептора инсулина (IRS-1) и IRS-2, ингибирует активность тирозинкиназы рецепторов инсулина и снижает передачу сигналов, включая активацию фосфатидилинозитола. Более того, ФНО-α активирует липолиз, снижает регуляцию IRS-1 и экспрессию митохондриальных белков, участвующих в миграции транспортера глюкозы GLUT4 [9-11]. Сообщается, что у больных с гипертонической болезнью и ожирением выявлена взаимосвязь между показателями ИР, увеличением активности ФНО-α и индексом массы тела; положительная корреляционная взаимосвязь между уровнем ФНО-α и концентрацией глюкозы, инсулина, HbA_{1c} и НОМА-индексами, что подтверждает влияние цитокина на степень нарушений углеводного обмена [10]. Вероятно, единственным представителем эффекторных цитокинов, способных оказывать непосредственное влияние на клетку-мишень и вызывать ее гибель, является ИЛ-6. Уровень ИЛ-6 является прогностическим фактором у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), имеет значение в поражении нервной системы в условиях гипоксии, в частности при СД [10]. ИЛ-8 вызывает увеличение концентрации внутриклеточного Ca²⁺, полимеризацию актина, изменение формы нейтрофилов, их дегрануляцию с “выбросом” лактоферрина, миелопероксидазы. Сообщается, что ИЛ-8 может принадлежать ведущая роль в механизмах развития повреждения тканей при гипоксии с последующей реперфузией [9, 11]. Противовоспалительный цитокин ИЛ-10 может угнетать продукцию ФНО-α и ослаблять его негативные эффекты при ХСН. Сообщается, что более низкие уровни ИЛ-10 у больных СД-2 ассоциируются с большей активацией ФНО-α и увеличением коэффициента ФНО-α/ИЛ-10 по сравнению с пациентами без СД. Возможно, что более высокие уровни ФНО-α при СД обусловлены относительным дефицитом и, как следствие, уменьшением сдерживающего влияния ИЛ-10. Однако, нельзя исключить и самостоятельную, независимую от ФНО-α, возможно, негативную роль ИЛ-10 [7].

У пациентов с гипертрофией ЛЖ и/или ХСН наблюдают значительное увеличение концентрации BNP и/или неактивного NT-proBNP в крови. Сообщают, что

повышенный уровень BNP в крови может быть маркером ранних микрососудистых осложнений, в частности, диабетической нефро- и ретинопатии; достоверным предиктором возникновения ССЗ у пациентов СД-2 [12]. Увеличение концентрации NT-proBNP в крови зарегистрировано у больных СД-2 и бессимптомной ишемией миокарда по сравнению с пациентами с физиологическим глюкозотолерантным тестом [12], однако не выяснен вопрос, существует ли взаимосвязь между уровнем секреции BNP и развитием макро-и/или микрососудистых осложнений у больных СД-2. Определение концентрации NT-proBNP в крови может быть использовано для скрининга нарушений функционального состояния ЛЖ, прогнозирования бессимптомной ишемии миокарда, последствий ССЗ у больных СД. В частности, относительный риск фатальных последствий ССЗ у бессимптомных больных СД-2 и повышенным содержанием NT-proBNP более чем в 2 раза выше по сравнению с пациентами с физиологическим содержанием NT-proBNP, а результаты ряда исследований свидетельствуют, что увеличение концентрации NT-proBNP является четким предиктором присоединения КАН при СД-2, роста общей и сердечно-сосудистой смертности [12-14]. Клинические и экспериментальные наблюдения свидетельствуют, что ишемия — это стимул для увеличения синтеза и, соответственно, концентрации NT-proBNP (пропорционального степени атеросклеротического поражения коронарных артерий). Результаты проспективного исследования с участием 250 пациентов СД-2 без верифицированной ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности показали значи-

тельное увеличение концентрации NT-proBNP. Сообщается, что увеличение концентрации NT-proBNP в крови у больных СД-2 и ССЗ свидетельствует о более высокой вероятности развития ХСН, инсульта, инфаркта миокарда и летальных исходов [12].

Очевидно, что целесообразно проводить дальнейшие исследования по верификации особенностей взаимосвязи между состоянием метаболизма и структурно-функциональным состоянием миокарда у больных СД-2 и КАН, что позволит улучшить раннюю диагностику и оптимизировать пути коррекции выявленных нарушений.

Заключение

У больных СД-2 и функциональной стадией КАН наблюдается увеличение концентрации ИРИ, показателей НОМА-ИР; содержания NT-proBNP, hsCRP, провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-8, противовоспалительного цитокина ИЛ-10. Помимо того, отмечается увеличение уровня коэффициента ФНО- α /ИЛ-10, что может свидетельствовать о нарушении цитокинового соотношения, а именно — о наличии компенсаторного типа цитокинового дисбаланса. Уровень NT-proBNP у пациентов СД-2 достоверно и независимо связан с увеличением показателей ММЛЖ. Увеличение концентрации NT-proBNP в крови больных СД-2 коррелирует с присоединением КАН. Полученные результаты позволяют предположить наличие патофизиологических связей между метаболическими, функциональными и структурными нарушениями миокарда у больных СД-2 и КАН.

Литература

1. Dimitropoulos G, Tahrani AA, Stevens MJ. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. *World J Diabetes* 2014; 5: 17-39.
2. Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, et al. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care* 1985; 8: 491-98.
3. Spallone V, Ziegler D, Freeman R et al; on behalf of the Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Res Rev* 2011; 27: 639-53.
4. Tkacheva ON, Vertkin AL. Diabetic autonomic neuropathy: guide for physicians. M.: GEOTAR-Media; 2009. Russian (Ткачева О.Н., Верткин А.Л. Диабетическая автономная нейропатия: руководство для врачей. М.: ГЕОТАР-Медиа; 2009).
5. Levy JC, Matthews DR, Hermans MP. Correct homeostasis model assessment (HOMA) evaluation uses the computer program. *Diabetes Care* 1998; 21: 2191-2.
6. Lapach SN. Statistical methods in biomedical research using Excel. Kiev: Morion; 2000. Russian (Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. Киев: Морион; 2000).
7. Serik SA, Chenchik TA, Serdobinskaya-Kanivets EN, et al. Interleukin-10 and the pro-/anti-inflammatory cytokine balance in heart failure patients with type 2 diabetes mellitus. *Ukr Ther J* 2012; 3/4: 58-63. Russian (Серик С.А., Ченчик Т.А., Сердобинская-Канивец Э.Н. и др. Интерлейкин-10 и про-/противовоспалительный цитокиновый баланс при сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа. Укр терапевт журн 2012; 3/4: 58-63).
8. Vinik AI, Erbas T, Casellini CM. Diabetic cardiac autonomic neuropathy, inflammation and cardiovascular disease. *J Diabetes Investig* 2013; 4: 4-18.
9. Castordi G, Galimberti S, Riva C et al. Association between serum values of C-reactive protein and cytokine production in whole blood of patients with type 2 diabetes. *Clin Sci (Lond)* 2007; 113(2): 103-8.
10. Mirza S, Hossain M, Matthews C et al. Type 2-diabetes is associated with elevated levels of TNF-alpha, IL-6 and adiponectin and low levels of leptin in a population of Mexican Americans: a cross-sectional study. *Cytokine* 2012; 57: 136-42.
11. Semenchenko IY, Sharafetdinov KK, Plotnikova OA et al. Markers of immune inflammation in patients with type 2 diabetes and obesity. *Vopr Pitani* 2013; 82: 46-50. Russian (Семенченко ИЮ, Шарафетдинов ХХ, Плотникова ОА и др. Маркеры иммунного воспаления у больных сахарным диабетом типа 2 с ожирением. Вopr питания 2013; 82: 46-50).
12. Babes E, Babes V, Popescu M, et al. Value of n-terminal pro-b-type natriuretic peptide in detecting silent ischemia and its prognostic role in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *Acta Endocrinologica (Buc)* 2011; VII(2): 209-18.
13. Serhiyenko VA. Cardiac autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus: N-terminal fragment of brain natriuretic peptide and functional-structural changes of the myocardium. *Ukr Card Zh* 2013; 3:90-5. Ukrainian (Серпиенко В.О. Автономна невропатія серця у хворих на цукровий діабет 2-го типу: N-термінальний фрагмент натрійуретичного мозкового пептиду і функціонально-структурні зміни міокарда. Укр. кард журн 2013; 3: 90-5).
14. Serhiyenko VA, Mankovsky BN, Serhiyenko AA. Correlations between the parameters of the arterial wall stiffness, the concentration of the N-terminal fragment of brain natriuretic peptide, functional and structural changes of the myocardium in patients with type 2 diabetes and cardiac autonomic neuropathy. *Diabetes Mellitus* 2013; 4: 72-7. Russian (Сергиенко В.А., Маньковский Б.Н., Сергиенко А.А. Корреляционная взаимосвязь между параметрами жесткости стенки артерий, концентрации N-терминального фрагмента натрий-уретического мозгового пептида, функционально-структурными изменениями миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа и автономной невропатией сердца. Сахарный диабет 2013; 4: 72-7).

КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ СИНКОПЕ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ СИНКОПАЛЬНЫХ СОСТОЯНИЙ

Piotr J. Stryjewski¹, Agnieszka Kuczaj², Ryszard Braczkowski³, Jadwiga Nessler⁴, Ewa Nowalany-Kozielska²

Цель. Оценить клинические признаки и симптомы в дифференциальной диагностике синкопальных состояний.

Материал и методы. Мы исследовали 160 пациентов (64 мужчин и 96 женщин), в возрасте 18-77 лет с рефлекторными и кардиогенными синкопе с продолжительностью более 3 лет. Были исследованы следующие показатели: возраст, пол, возраст появления первого синкопе, количество пресинкопальных эпизодов, число эпизодов, число синкопе без продромальных признаков и обстоятельства обмороков. Кроме того, мы оценили частоту продромальных признаков в дифференциальной диагностике синкопальных состояний.

Результаты. Больные с рефлекторными синкопе были моложе по сравнению с больными с кардиогенными синкопе (41,3±16,5 против 61,8±12,8; $p<0,001$) и имели более низкий вес и индекс массы тела (ИМТ). Больные с рефлекторными синкопе чаще проявляли пресинкопальные признаки (10 (2, 20) против 2 (1, 3); $p=0,01$) и их число было больше (8,1±7,8 против 5,4±1,6; $p<0,001$). Одышка, учащенное сердцебиение, ощущение холода или жара, расстройство зрения и шум в ушах были связаны с рефлекторными обмороками ($p<0,01$).

Заключение. Изучение синкопального состояния может облегчить диагностический процесс рефлекторных и кардиогенных обмороков.

Ключевые слова: кардиогенные синкопе, продромальные симптомы, рефлекторные синкопе, синкопальные состояния.

¹Cardiology Department, Chrzanow City Hospital; ²2nd Department of Cardiology, Zabrze, Medical University of Silesia, Katowice; ³Department of Public Health, Medical University of Silesia, Katowice; ⁴Coronary Disease Department, Institute of Cardiology, Medical School of Jagiellonian University, John Paul II Hospital, Краков, Польша.

Piotr J. Stryjewski* — MD, PhD, Agnieszka Kuczaj — MD, PhD, Ryszard Braczkowski — MD, PhD, Jadwiga Nessler — MD, PhD, Ewa Nowalany-Kozielska — MD, PhD.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): pstryjewski@o2.pl

Рукопись получена 04.05.2015

Рецензия получена 12.05.2015

Принята к публикации 19.05.2015

Российский кардиологический журнал 2015, 9 (125): 55–58

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-09-55-58>

THE CLINICAL COURSE OF PRESYNCOPE IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF SYNCOPE

Piotr J. Stryjewski¹, Agnieszka Kuczaj², Ryszard Braczkowski³, Jadwiga Nessler⁴, Ewa Nowalany-Kozielska²

Aim. To evaluate the clinical signs and symptoms in the differential diagnosis of syncope.

Material and methods. We investigated 160 patients (64 men and 96 women), aged 18-77 years with reflex or cardiac syncope over the last 3 years. The following were investigated: age, sex, age at first syncope, number of presyncopal episodes, number of syncopal episodes, number of sudden syncope without prodromal signs and the circumstances of syncope. Moreover, we assessed the frequencies of prodromal signs in the differential diagnosis of syncope.

Results. Patients with reflex syncope were younger compared to patients with cardiac syncope (41,3±16,5 vs. 61,8±12,8; $P<0,001$) and had lower weight and body mass index (BMI). Reflex syncope patients more often presented with presyncope (10 (2, 20) vs. 2 (1, 3); $p=0,01$) and syncope (8,1±7,8 vs. 5,4±1,6; $P<0,001$). Dyspnea, heart palpitations, feeling of cold or heat, visual disturbances and tinnitus were associated with reflex syncope ($P<0,01$).

Conclusion. The course of syncope may facilitate a diagnostic process of reflex and cardiac syncope.

Russ J Cardiol 2015, 9 (125): 55–58

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-09-55-58>

Key words: cardiac syncope, prodromal symptoms, reflex syncope, syncope.

¹Cardiology Department, Chrzanow City Hospital; ²2nd Department of Cardiology, Zabrze, Medical University of Silesia, Katowice; ³Department of Public Health, Medical University of Silesia, Katowice; ⁴Coronary Disease Department, Institute of Cardiology, Medical School of Jagiellonian University, John Paul II Hospital, Cracow, Poland.

Syncope is a transient loss of consciousness caused by transient, general cerebral hypoperfusion, characterized by rapid onset, short duration and spontaneous recovery [1, 2].

The most frequent type of syncope is reflex syncope (neurally-mediated syncope), among which vasovagal syncope is the most frequent type [3].

Vasovagal syncope, which constitutes up to 40% of syncope of unclear origin, is defined as a rapid loss of consciousness due to excessive reaction of the autonomic nervous system [1, 4].

During syncope a rapid decrease in systolic blood pressure occurs and, in consequence, a significant decrease in cerebral blood flow is noted [1, 5].

Cardiac syncope constitutes the second most prevalent type of syncope. The main reasons of cardiogenic syncope are rhythm disturbances such as supraventricular and ventricular tachycardia and bradyarrhythmia (as a combination of sinus node dysfunction, atrioventricular node dysfunction and malfunction of implantable devices). They lead to hemodynamic instability, which may cause a critical decrease in cardiac output and in cerebral blood flow [1, 2].

Determining the cause of syncope is a significant part of syncope evaluation. In the current ESC guidelines for the diagnosis and management of syncope two aspects of patients with syncope were stressed. These are the determination of the exact cause of syncope in order to imple-

Table 1

General characteristics of the studied groups

Parameter	Total number of patients n=160 n (%), X±SD	Group I — reflex syncope n=80 n (%)	Group I — cardiac syncope n=80 n (%)	P-value
Age, years	50,6±17,3	41,2±15,7	62,1±13,1	0,001
Female gender	96 (60)	51 (63,8)	45 (56,3)	NS
Male gender	64 (40)	29 (36,3)	35 (43,8)	NS
Height, cm	168,2±9,1	167,1±8,7	169,0±7,9	NS
Weight, kg	74,2±13,9	71,2±14,1	79,1±14,0	0,01
Cardiovascular drugs	74 (46,3)	24 (30)	50 (62,5)	0,001

Annotations: n — number of patients, Data are reported as the mean value ± SD or number (%) of patients.

Abbreviations: SD — standard deviation, NS — non significant.

ment the causal treatment and individual patient risk stratification, due to the fact that patient risk is not related to syncope mechanism itself but it is frequently associated with the primary disease [1, 2].

Obtaining history plays a crucial role in establishing the exact cause of syncope. Special consideration should be given to prodromal signs such as dizziness, nausea, weakness, sweating and vision disturbances [1, 6].

The aim of the study was to assess the usefulness of the basic data obtained from patient history and prodromal signs in the differential diagnosis of reflex and cardiac syncope.

Material and methods

We enrolled 160 patients (96 women, 64 men) with a history of syncope, aged 18-77 years, mean age 50,6±17,3 hospitalized in the Coronary Disease Department, the Institute of Cardiology, Medical School of Jagiellonian University, John Paul II Hospital, Cracow, Poland. Reflex or cardiac syncope had been diagnosed in all patients on the basis of investigations, according to the current ESC guidelines [1, 2]. All patients were divided into two groups: group I with reflex syncope and group II with cardiac syncope. A neurological cause of loss of consciousness had been excluded in all patients before enrollment.

The exclusion criteria were as follows: heart failure, decreased left ventricle ejection fraction, unstable coronary artery disease, aortic stenosis, pulmonary embolism.

All patients were diagnosed according to the ESC guidelines [1, 2]. The detailed clinical history was taken with consideration given to:

- the age at first syncope,
- the total number of presyncopal episodes,
- the total number of syncopal episodes,
- the number of syncope without prodromal signs,
- the circumstances immediately prior to the attack (supine, sitting or standing position, activity, crowded or warm place),
- prodromal signs (generalized weakness, dyspnea, palpitations, cold sweats, feeling of cold or heat, blurred vision, tinnitus, headache, abdominal pain, nausea).

Statistical analysis was performed using Statistica 8.1 Statsoft. Numerical continuous variables were presented

Table 2

The detailed cause of syncope in the studied groups

Cause of syncope	n=80 n (%)
Cardiac syncope	n=80 n (%)
Arrhythmia	76 (95)
Tachycardia	
— Supraventricular	35 (43,8)
— Ventricular	24 (30)
Bradycardia	
— Sinus node dysfunction	8 (10)
— Atrioventricular conduction system disease	5 (6,3)
Structural disease	4 (5)
— Hypertrophic cardiomyopathy	4 (5)
Reflex syncope	n=80 n (%)
Typical vasovagal	73 (91,3)
Carotid sinus	3 (3,8)
Situational	4 (5)

Annotations: n — number of patients, Data are reported as the mean value ± SD or number (%) of patients.

Abbreviations: SD — standard deviation, NS — non significant.

as mean values ± standard deviation (SD), dichotomous variables were presented as the percentage. The analysis of normality was performed using the Kolmogorov-Smirnov test, the Lilliefors test and the Shapiro-Wilk test.

The homogeneity of variances was checked using the Levene test and the Brown-Forsyth test. The comparison of the variables with normal distribution was performed using the Student t test for unbound variables.

Nonparametric rank tests (Kolmogorov-Smirnov for two groups and Mann-Whitney U test) were used in the case of variables with non-normal distribution. P values below 0.05 were considered statistically significant.

Results

General characteristics of the study groups were presented in table 1.

Group II (with a cardiogenic cause of syncope) was characterized by older age and more frequently occurring concomitant diseases.

Table 3

Important features concerning syncope. Cardiac versus reflex syncope

Parameter	Reflex syncope n=80	Cardiac syncope n=80	P-value
Age at first syncope, years	22,6±14,8	48,0±8,6	0,001
Number of presyncopal episodes	16,8±21,3	3,2±4,4	0,001
Number of syncopal episodes	8,1±7,8	5,4±1,6	0,001
Suspected heart disease after initial evaluation	16 (26,6)	77 (96,5)	0,001
Syncope in a warm place	8 (10)	2 (2,5)	0,01
Syncope in a crowded place	8 (10)	3 (3,8)	0,02
Syncope in a standing position	60 (75)	48 (60)	NS
Syncope in a sitting position	35 (43,8)	23 (28,8)	NS
Syncope in a supine position	4 (5)	9 (11,3)	NS
Syncope during walking	25 (31,3)	16 (20)	NS

Annotations: n — number of patients, Data are reported as the mean value ± SD or number (%) of patients.

Abbreviations: SD — standard deviation, NS — non significant.

Table 4

The comparison of the frequency of the occurrence of prodromal symptoms in reflex and cardiac syncope patients

Prodromal symptoms	Reflex syncope n=80 n (%)	Cardiac syncope n=80 n (%)	P-value
General weakness	56 (70)	45 (56,3)	NS
Dyspnea	38 (47,5)	18 (22,5)	0,01
Heart palpitations	48 (60)	6 (7,5)	0,0001
Cold sweats	32 (40)	25 (31,3)	NS
Feeling of cold	34 (42,5)	9 (11,3)	0,0001
Feeling of heat	50 (62,5)	25 (31,3)	0,001
Visual disturbances	45 (56,3)	30 (37,5)	0,01
Tinnitus	35 (43,7)	19 (23,8)	0,01
Headache	30 (37,5)	19 (23,8)	NS
Stomachache	13 (16,3)	7 (8,8)	NS
Nausea	29 (36,3)	16 (20)	NS

Annotations: n — number of patients, Data are reported as the mean value ± SD or number (%) of patients.

Abbreviations: SD — standard deviation, NS — non significant.

Patients with a reflex type of syncope were younger compared to patients with cardiogenic syncope ($41,3 \pm 16,5$ vs. $61,8 \pm 12,8$; $p < 0,001$), which was previously reported [7].

The syncope mechanism, depending on the studied group is presented in table 2.

The detailed analysis of patient history related to syncope

Analyzing patient history it was established that the age of first syncopal episode was significantly lower in group I compared to group II.

In group I presyncopal and syncopal episodes as well as syncope without prodromal signs were observed more frequently.

Considering the circumstances in which syncope occurred reflex syncope was more prevalent in warm or crowded places.

Data are presented in table 3.

The comparison of the frequency of the occurrence of prodromal symptoms in reflex and cardiac syncope in the studied groups

The mean number of syncope without prodromal signs in group I was $4,7 \pm 1,3$, whereas in patients from group II was $3,4 \pm 1,6$ (statistically insignificant difference).

The conducted analysis revealed that dyspnea, heart palpitations, feeling of cold or heat, visual disturbances and tinnitus were significantly more prevalent in patients with reflex syncope ($p < 0,01$). These data are presented in table 4.

Discussion

The first stage of syncope examination according to the current ESC guidelines [1] is the preliminary assessment consisting of detailed clinical history, among other things.

Properly taken clinical history guides further diagnostic process. Clinical history should particularly include questions regarding the occurrence and the duration of prodromal signs, the circumstances of a syncopal episode, the number and the duration of syncopal episodes and potential symptoms occurring after regaining consciousness [8, 9].

Some parameters, potentially significant in the differential diagnosis were observed comparing history of reflex syncope patients to history of cardiac syncope patients.

The main and essential parameter differentiating the two groups of patients is the suspicion of cardiac disease,

which allows predicting cardiac syncope with high sensitivity and specificity. Similarly, the absence of cardiac disease suspicion enables the prediction of reflex syncope with high sensitivity and specificity.

In the presented study we confirmed that patients with reflex syncope are significantly younger compared to patients with a cardiac cause of syncope ($41,2 \pm 15,7$ vs. $62,1 \pm 13,1$).

On the basis of the epidemiological data about 40% of young people suffered from at least one episode of syncope before the age of 30. About 60–70% of the above-mentioned cases are related to reflex syncope which does not influence life expectancy [10].

However, recurrent reflex syncope in particular can adversely affect the quality of life. Older age is a significant prognostic factor due to the fact that cardiac syncope is connected with a significantly higher risk of death, including sudden cardiac death [11].

Based on other studies, the reason for a higher mortality in the group of older patients is not syncope itself. In fact, the reason is the presence of primary disease [12].

On the other hand, prognosis in young patients with excluded functional or structural heart disease is very good [13, 14].

In the present study, the data obtained from clinical history such as young age at first syncope, a large number of presyncopal episodes and syncopes differ significantly

between the investigated groups and suggest a reflex type of syncope.

Similarly, the circumstances of syncope such as warm and crowded places are more often related to reflex etiology of syncope.

Prodromal signs such as dyspnea, palpitations, cold sweats, feeling of cold or warm, blurred vision and tinnitus suggest reflex etiology.

The remaining analyzed prodromal signs show no differences regarding the occurrence between the two investigated groups.

The results of the study demonstrate that appropriate questions, which provide clear and relevant answers, enable preliminary differentiation between reflex syncope and other types of syncope [8].

Conclusion

In conclusion, taking detailed clinical history enables preliminary differentiation between cardiogenic and reflex syncope, which based on the ESC guidelines, is the most important part of syncope evaluation next to individual risk stratification.

The results of the presented study may be helpful in improving the diagnostic process of syncope and simultaneously may be useful in avoiding unnecessary investigations and reducing costs of the diagnostic process in patients with syncope.

References

1. Moya A, Sutton R, Ammirati F, et al. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009). The Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2009; 30:2631–71.
2. Sutton R, Benditt D, Brignole M, et al. Syncope: diagnosis and management according to the 2009 guidelines of the European Society of Cardiology. *Pol Arch Med Wewn*. 2010;120: 42–7.
3. Colman N, Nahm K, Ganzeboom KS, et al. Epidemiology of reflex syncope. *Clinical Autonomic Research*. 2004;14(1):i9–i17.
4. Mosqueda-Garcia R, Furlan R, Tank J, et al. The elusive pathophysiology of neurally mediated syncope. *Circulation*. 2000; 102(23): 2898–906.
5. Jardine DL. Vasovagal syncope: New physiologic insights. *Cardiol Clin*. 2013;31(1):75–87.
6. Wieling W, Thijs RD, Van Dijk N, et al. Symptoms and signs of syncope: a review of the link between physiology and clinical clues. *Brain*. 2009;132(10):2630–42.
7. Stryjewski PJ, Nessler B, Kuczaj A, et al. The role of NT-proBNP in the diagnostics and differentiation of cardiac and reflex syncope in adults. Relative importance to clinical presentation and medical examinations. *J Interv Card Electrophysiol* 2014;41(1):1–8.
8. Alboni P, Brignole M, Menozzi C, et al. Diagnostic value of history in patients with syncope with or without heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(7):1921–1928.
9. Sheldon R, Rose S, Connolly S, et al. Diagnostic criteria for vasovagal syncope based on a quantitative history. *Eur Heart J*. 2006;27(3):344–50.
10. Jamalyan SV, Khachatryan LA. Emerging Risk Stratification in Syncope. *Eur J Cardiovasc Med*. 2010;1:38–48.
11. Kapoor WN, Karpf M, Wieand S, et al. A prospective evaluation and follow-up of patients with syncope. *N Engl J Med*. 1983; 309(4):197–204.
12. Oh JH, Hanusa BH, Kapoor WN. Do Symptoms Predict Cardiac Arrhythmias and Mortality in Patients With Syncope? *Arch Intern Med*. 1999;159:375–80.
13. Sarasin FP, Louis-Simonet M, Carballo D, et al. Prospective evaluation of patients with syncope: a population-based study. *Am J Med*. 2001;111:177–84.
14. Colivicchi F, Ammirati F, Santini M. Epidemiology and prognostic implications of syncope in young competing athletes. *Eur Heart J*. 2004;25(19):1749–53.

ПРИМЕНЕНИЕ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ ПЕРИНДОПРИЛА И АМЛОДИПИНА ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ II СТАДИИ

Андреичева Е. Н.

Цель. Оценить эффективность и безопасность комбинированного гипотензивного препарата Дальнева® — сочетания периндоприла и амлодипина производства компании КРКА при лечении пациентов с гипертонической болезнью II стадии (ГБ).

Материал и методы. В исследование включены 36 пациентов с ГБ II стадии (20 женщин и 16 мужчин). Средний возраст составил $56,4 \pm 2,6$ лет; давность заболевания артериальной гипертензией (АГ) — $8,2 \pm 1,9$ лет. Все пациенты имели неконтролируемую АГ на фоне подобранной ранее гипотензивной терапии. Приверженность к ранее назначенной терапии была низкой — 55,5% пациентов не принимали гипотензивные препараты регулярно. На момент включения в исследование среднее систолическое АД (САД) составило $166,6 \pm 28,1$ мм рт.ст., среднее диастолическое АД (ДАД) — $90,6 \pm 11,4$ мм рт.ст. Всем больным была назначена терапия препаратом Дальнева® в разных дозировках — от 4/5 мг до 8/10 мг 1 раз в сутки, в зависимости от исходного состояния. Эффективность лечения оценивали по уровню АД на амбулаторных визитах и по дневнику самоконтроля АД. Соответственно осуществлялась коррекция дозировки препарата. Для оценки качества жизни использованы опросники EQ5D и ВАШ перед началом приема препарата и после 3-х месяцев лечения. Оценка переносимости препарата проводилась также с использованием шкалы оценки клинического состояния CGI-I.

Результаты. Через 3 месяца терапии среднее САД составило $138,5 \pm 13,4$ мм рт.ст. ($p=0,001$), среднее ДАД — $80,4 \pm 6,1$ мм рт.ст. ($p=0,001$). Побочных эффектов в виде сухого кашля и периферических отеков, специфичных для компонентов препарата, не было зарегистрировано. Динамика показателей: по ВАШ — $61,2 \pm 3,8$; после 3 мес. $72,6 \pm 3,3$ ($p<0,05$); по EQ5D показатели активности, способности к самообслуживанию исходно были высокими и не изменились на фоне приема Дальнева®. По шкале CGI-I — 31 пациент отметил “значительное улучшение”, 2 — “очень значительное улучшение”, 3 — “минимальное улучшение”. Продолжили лечение препаратом Дальнева® 91,6% пациентов.

Заключение. Гипотензивный препарат Дальнева® — фиксированная комбинация периндоприла и амлодипина — является безопасным и эффективным средством лечения ГБ II стадии. Удобство однократного приема препарата способствует повышению приверженности к лечению.

Российский кардиологический журнал 2015, 9 (125): 59–64

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-09-59-64>

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, комбинированная терапия, Дальнева®.

ГБОУ ВПО Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия.

Андреичева Е. Н. — доцент кафедры факультетской терапии и кардиологии, к.м.н.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): elena_andre@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, БКК — блокаторы кальциевых каналов, ВАШ — визуально-аналоговая шкала, ГБ — гипертоническая болезнь, ДАД — диастолическое артериальное давление, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ОПСС — общее периферическое сосудистое сопротивление, САД — систолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений, CGI-I — шкала общего клинического впечатления (Clinical Global Impression Scale).

Рукопись получена 05.07.2015

Рецензия получена 07.07.2015

Принята к публикации 14.07.2015

THE USE OF FIXED COMBINATION OF PERINDOPRIL AND AMLODIPINE IN 2ND STAGE ARTERIAL HYPERTENSION

Andreicheva E. N.

Aim. To evaluate efficacy and safety of combination antihypertension compound Dalneva® — combination of perindopril and amlodipine by KRKA company in treatment of patients with second stage arterial hypertension (AH).

Material and methods. Totally 36 patients included with AH of II stage (20 women, 16 men). Mean age was $56,4 \pm 2,6$ y; duration of hypertension anamnesis — $8,2 \pm 1,9$ y. All patients had noncontrolled AH on the previous treatment. Compliance to previously prescribed medications was low — 55,5% of patients did not take the drugs on regular basis. At the moment of study inclusion the mean systolic BP (SBP) was $166,6 \pm 28,1$ mmHg, mean diastolic BP (DBP) — $90,6 \pm 11,4$ mmHg. All patients were assigned the Dalneva® in various dosages: from 4/5 mg to 8/10 once per day, relating baseline condition. Efficacy of treatment was evaluated by BP level in office visits and by self-control. Respectively, the correction of dosages was done. For life quality assessment, we used EQ5D and VAS before the beginning of drug intake and in 3 months of treatment. Drug tolerability was assessed with the clinical condition questionnaire CGI-I.

Results. In 3 months of therapy the mean SBP was $138,5 \pm 13,4$ mmHg ($p=0,001$), mean DBP — $80,4 \pm 6,1$ mmHg ($p=0,001$). Side effects, such as dry cough and

peripheral edema, specific for the drug components, were not registered. The dynamics of values: by VAS — $61,2 \pm 3,8$; in 3 months $72,6 \pm 3,3$ ($p<0,05$); by EQ5D the activity, self-help at the baseline were high and did not change in Dalneva® group. CGI-I showed: 31 patients marked “significant improvement”, 2 — “very significant improvement”, 3 — minimal improvement”. The treatment by Dalneva® continued 91,6% of patients.

Conclusion. Hypotension drug Dalneva® — the fixed combination of perindopril and amlodipine — is safe and effective against AH of II stage. Once per day intake makes it comfortable and improves compliance.

Russ J Cardiol 2015, 9 (125): 59–64

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-09-59-64>

Key words: systemic hypertension, combination treatment, Dalneva®.

SBEI HPE Kazan State Medical University, Kazan, Russia.

Распространенность артериальной гипертензии (АГ) в мировой популяции остается очень высокой [1]. Россия не является исключением [2]. АГ является одним из основных модифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, принципиально определяющим величину сердечно-сосудистой смертности [1]. Эффективность лечения при наличии большого количества гипотензивных препаратов на фармацевтическом рынке по-прежнему остается ниже желаемой. Как известно, причинами недостаточной результативности гипотензивной терапии являются: невысокая приверженность лечению, нерациональные комбинации препаратов, низкие дозы, назначаемые врачами [3]. Согласно современным рекомендациям, пациентам с высоким и очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений уже на старте лечения следует использовать комбинированную антигипертензивную терапию, минуя стадию монотерапии [1]. Требования, предъявляемые к комбинациям гипотензивных препаратов, хорошо известны:

- механизм действия применяемых в комбинации препаратов должен быть различным и взаимодополняющим, что обеспечивает синергизм гипотензивного действия;
- препараты не должны оказывать негативное влияние на метаболизм (в частности, не вызывать и не усугублять уже имеющуюся дислипидемию, гиперурикемию, нарушение углеводного обмена);
- обладать выраженным органопротективным действием;
- иметь достаточную длительность действия при однократном приеме;
- иметь хорошую переносимость [4].

Сочетание ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторов кальциевых каналов (БКК) отвечает вышеуказанным требованиям. Обе группы препаратов обладают обширной доказательной базой на каждом этапе сердечно-сосудистого континуума в отношении позитивных эффектов на сердечно-сосудистый прогноз.

Существуют доказательства эффективности комбинированного применения периндоприла и амлодипина. В исследовании ASCOT-BPLA (The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm) [5] участвовали 19257 пациентов с АГ и другими факторами сердечно-сосудистого риска (3 и более), сравнивались две стратегии лечения: периндоприл + амлодипин и бета-блокатор атенолол + диуретик. В группе терапии, основанной на комбинации периндоприл + амлодипин, отмечено значительное снижение риска сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с лечением атенололом + диуретик: снижение сердечно-сосудистой смертности на 24%, фатального и нефатального инсульта — на 23%, нарушение функции почек — на 15%, общего

количества сердечно-сосудистых событий — на 16% и реваскуляризаций — на 14%. Важной особенностью комбинации периндоприла и амлодипина является эффективное снижение не только периферического, но и центрального АД, что показано в исследовании CAFE (Conduit Artery Function Evaluation) — субисследование ASCOT [6]. Эта особенность имеет большое клиническое значение, так как увеличение центрального АД и центрального пульсового давления увеличивает риск инсульта, ишемии миокарда и гипертрофии левого желудочка.

Клинический синергизм между эффектами иАПФ — периндоприла и БКК — амлодипина по вторичной профилактике сердечно-сосудистых событий у пациентов со стабильной ИБС, был доказан в исследовании EUROPA [7].

В исследование были отобраны пациенты, принимавшие БКК на каждом визите в течение 4,2 лет наблюдения, и проанализированы эффекты дополнительного назначения периндоприла ($n=1022$ периндоприл/БКК против $n=1100$ плацебо/БКК). По результатам исследования, добавление периндоприла к БКК значительно снизило общую смертность на 46% ($p<0,01$ против плацебо) и частоту первичной конечной точки (сочетание сердечно-сосудистой смертности, нефатального инфаркта миокарда и реанимации после внезапной коронарной смерти) на 35% ($p<0,05$ против плацебо). Также отмечено снижение сердечно-сосудистой смертности на 41%, количества госпитализаций по поводу сердечной недостаточности — на 54% и частоты инфаркта миокарда — на 28%.

Сравнение отношений рисков дало основание предполагать наличие клинического синергизма между периндоприлом и БКК, т.е. развитие более выраженного эффекта при их сочетании, чем у каждого из препаратов в отдельности. Что говорит о том, что добавление периндоприла к БКК у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) даёт значимые дополнительные преимущества в отношении сердечно-сосудистых исходов и общей смертности.

Говоря о позитивных и долгосрочных сердечно-сосудистых эффектах комбинации амлодипина и периндоприла, стоит обсудить эффекты каждого компонента по отдельности.

Амлодипин — антагонист кальциевых каналов дигидропиридинового ряда, который блокирует медленные кальциевые каналы (каналы L-типа), ингибирует трансмембранный переход ионов кальция внутрь клетки (в большей степени — в гладкомышечные клетки сосудов, чем в кардиомиоциты). Оказывает пролонгированный дозозависимый гипотензивный эффект, не влияя на частоту сердечных сокращений у пациентов с АГ. Уменьшает выраженность ишемии миокарда за счет расширения перифериче-



Доверие препаратам KRKA – это доверие передовым технологиям и высокому Европейскому качеству (1)



ДАЛЬНЕВА®

Таблетки
амлодипин и периндоприл

5 мг/4 мг 10 мг/4 мг
5 мг/8 мг 10 мг/8 мг

Синергия двойной силы

Показания к применению: артериальная гипертензия и/или ишемическая болезнь сердца; стабильная стенокардия напряжения у пациентов, которым требуется терапия периндоприлом и амлодипином. **Способ применения и дозы:** внутрь, по одной таблетке 1 раз в день, предпочтительно утром перед приемом пищи. Доза препарата Дальнева подбирается после ранее проведенного титрования доз отдельных компонентов препарата: периндоприла и амлодипина у пациентов с артериальной гипертензией и стабильной стенокардией. При необходимости, доза препарата Дальнева может быть изменена, на основании индивидуального подбора доз отдельных компонентов: (амлодипин 5 мг + периндоприл 4 мг) или (амлодипин 10 мг + периндоприл 4 мг) или (амлодипин 5 мг + периндоприл 8 мг) или (амлодипин 10 мг + периндоприл 8 мг). Максимальная суточная доза: амлодипин 10 мг + периндоприл 8 мг. Нарушение функции почек: препарат Дальнева может применяться у пациентов с КК более 60 мл/мин. Препарат Дальнева противопоказан к применению у пациентов с КК менее 60 мл/мин. Таким пациентам рекомендуется индивидуальный подбор доз периндоприла и амлодипина. Изменение концентрации амлодипина в плазме крови не коррелирует со степенью выра-

женности почечной недостаточности. Печеночная недостаточность: необходимо соблюдать осторожность при применении препарата Дальнева пациентами с печеночной недостаточностью, т.к. отсутствуют рекомендации по дозам препарата у таких пациентов. Пациенты пожилого возраста: при применении препарата Дальнева у пациентов пожилого возраста коррекции дозы не требуется. Дети и подростки: препарат Дальнева не следует назначать детям и подросткам младше 18 лет, т.к. отсутствуют данные об эффективности и безопасности применения периндоприла и амлодипина у данных групп пациентов как в монотерапии, так и в составе комбинированной терапии. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту. **Форма выпуска:** таблетки 5 мг + 4 мг, 10 мг + 4 мг, 5 мг + 8 мг, 10 мг + 8 мг. По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке из комбинированного материала ОПА/Ал/ПВХ (полиамид/фольга алюминиевая/поливинилхлорид) и фольги алюминиевой. 3 или 9 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

1. Собственные данные компании KRKA, д. д., Ново место, Словения, 2015.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

Заказчик размещения рекламы ООО «KRKA ФАРМА»

РФ, 125212, г. Москва, Головинское шоссе, дом 5, корпус 1. Тел.: (495) 981-10-95, факс (495) 981-10-91, e-mail: info@krka.ru, www.krka.ru



Наши инновации и опыт посвящены заботе о здоровье. Стремления, последовательность и накопленные знания компании подчинены единой цели – созданию эффективных и безопасных препаратов высочайшего качества.

ских артериол и понижения ОПСС на фоне мало изменяющейся ЧСС. Тормозит агрегацию тромбоцитов; увеличивает скорость клубочковой фильтрации, выведение натрия и диурез. Эффект развивается через 1-2 часа после приема и продолжается около 24 часов. Благодаря постепенному проявлению действия и пролонгированному эффекту, вызывает плавное снижение АД и минимальную рефлекторную стимуляцию симпатической нервной системы. При гипертонической болезни уменьшает степень гипертрофии миокарда левого желудочка; оказывает антиатеросклеротическое и кардиопротективное действие при ИБС.

Амлодипин не оказывает негативного воздействия на метаболические процессы, не изменяет уровень плазменных липидов, назначение амлодипина рекомендовано пациентам с сопутствующей бронхиальной астмой, сахарным диабетом и подагрой [8].

Периндоприл — иАПФ, уменьшает ОПСС, АД (без развития тахикардии), давление наполнения левого желудочка (улучшает его диастолическое расслабление). Артериальная и венозная вазодилатация сопровождается ослаблением пост- и преднагрузки на миокард, уменьшением конечного диастолического АД (ДАД) в желудочках сердца, умеренному понижению ЧСС, увеличению сердечного выброса. Улучшает регионарное (коронарное, церебральное, почечное, мышечное) кровообращение, уменьшает потребность миокарда в кислороде при ИБС. Ингибируя тканевые ренин-ангиотензиновые системы, оказывает кардиопротективное (предотвращает или способствует регрессии на 19% гипертрофии и дилатации левого желудочка) и ангиопротективное (предупреждает гиперплазию и пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, индуцирует обратное развитие гипертрофии сосудистой стенки, восстанавливает эластичность крупных сосудов и функции эндотелия, в т.ч. способность высвобождать оксид азота, эндотелиальный релаксирующий фактор). Уменьшает избыточное отложение коллагена в субэндокардиальных слоях миокарда, нормализует изоферментный профиль миозина, уменьшает частоту возникновения желудочковых и реперфузионных аритмий. Повышает активность калликреин-кининовой системы, стабилизирует уровень брадикинина, вазодилаторных простагландинов, предсердного натрий-уретического пептида, эндотелин-зависимого релаксирующего фактора. Минимизирует прессорные, в том числе адренергические, влияния на сосуды, предупреждает задержку натрия в организме, усиливает натрийурез и диурез. Сенсибилизирует периферические ткани к действию инсулина и улучшает метаболизм глюкозы. Проявляет антиоксидантные свойства. Тормозит развитие толерантности к нитратам и усиливает их вазодилатирующее действие. Оказывает пролонгированное гипотензивное действие,

продолжающееся при повторных ежедневных приемах в течение 24 час. Прекращение терапии не сопровождается развитием синдрома отмены. У больных с хронической сердечной недостаточностью статистически достоверно уменьшает выраженность клинических симптомов и повышает толерантность к физической нагрузке. Не вызывает колебаний АД после первого приема и в течение длительной терапии. При шестимесячном приеме у больных хронической сердечной недостаточностью улучшает проходимость крупных, средних и мелких бронхов (увеличение проходимости в мелких бронхах более выражено у курящих пациентов). На фоне портальной гастропатии уменьшает ранимость и кровоточивость слизистой оболочки желудка с исчезновением эрозий и язв. Длительная терапия не сопровождается изменением функции почек. Повышает уровень ЛПВП, понижает — мочевой кислоты (у больных с гиперурикемией) [8].

Фиксированные комбинации гипотензивных препаратов завоевывают все больший сегмент фармацевтического рынка. К их несомненным достоинствам относятся:

- снижение количества принимаемых таблеток, что сопровождается повышением приверженности пациентов к лечению;
- простота назначения и титрования доз, что также улучшает приверженность и контроль за соблюдением рекомендаций врача;
- дальнейшее уменьшение частоты нежелательных явлений, поскольку, в силу синергизма действия, в фиксированных комбинациях используются пониженные дозы лекарственных препаратов;
- уменьшение стоимости лечения, так как фиксированные комбинации всегда дешевле, чем соответствующие лекарственные препараты, назначаемые по отдельности.

Целью настоящего независимого исследования было оценить эффективность и безопасность комбинированного гипотензивного препарата Дальнева® — сочетания периндоприла и амлодипина производства компании КРКА — при лечении пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) II стадии.

Материал и методы

В открытое несравнительное исследование были включены 36 пациентов с ГБ II стадии (20 женщин и 16 мужчин). Средний возраст составил $56,4 \pm 2,6$ лет. Давность заболевания АГ — $8,2 \pm 1,9$ лет. Все пациенты имели неконтролируемую АГ на фоне подобранной ранее гипотензивной терапии. Из них на монотерапии находилось 50% пациентов (18 чел.), двухкомпонентную гипотензивную терапию получали 44,5% (16 чел.), 5,5% (2 чел.) были на трехкомпонентной терапии. В качестве монотерапии подавляющее число пациентов (12 из 18 чел.) получали

эналаприл, остальные 6 — бета-адреноблокатор; двухкомпонентная терапия (16 чел.) — в основном была представлена сочетанием гипотиазида и иАПФ (11 чел. из 16), 5 чел. получали бета-адреноблокатор и диуретик; трехкомпонентная терапия (2 чел.) была представлена диуретиком, иАПФ и бета-адреноблокатором. Приверженность к ранее назначенной терапии была низкой — 55,5% пациентов не принимали гипотензивные препараты регулярно. Из 36 пациентов, включенных в исследование, у 6 был сопутствующий метаболический синдром, у 3 — ХОБЛ легкой степени тяжести, дислипидемия была у 15 пациентов, по поводу которой они получали статины.

Всем больным была назначена терапия препаратом Дальнева® (фиксированная комбинация периндоприла и амлодипина) в разных дозировках — от 4/5 мг до 8/10 мг 1 раз в сутки, в зависимости от исходного состояния. Препарат Дальнева® назначали в соответствии с инструкцией по применению препарата. Доза препарата определялась в зависимости от уровня АД и количества принимаемых препаратов. Был использован следующий подход к выбору дозировок препарата Дальнева® при включении в исследование: 1) если пациент получал монотерапию, назначать препарат Дальнева® 4/5 мг; 2) если пациент получал двухкомпонентную комбинированную терапию — 4/10 мг или 8/5 мг; 3) если пациент получал трехкомпонентную комбинацию — Дальнева® 8/10 мг. Целевой уровень АД был определен равным <140/<90 мм рт.ст.

Эффективность лечения оценивали по уровню АД на амбулаторных визитах и по дневнику самоконтроля АД. Визиты проводились каждые 2 недели. Соответственно осуществлялась коррекция дозировки препарата. На момент включения среднее систолическое АД (САД) составило $166,6 \pm 28,1$ мм рт.ст., среднее ДАД — $90,6 \pm 11,4$ мм рт.ст. Для оценки качества жизни использованы опросники EQ5D и ВАШ перед началом приема препарата и после 3-х месяцев лечения. Оценка переносимости препарата проводилась также с использованием шкалы оценки клинического состояния CGI-I. Данные опросники являются стандартизированными, простыми и быстрыми инструментами для оценки динамики субъективного состояния на фоне проводимой терапии. Статистическая обработка данных выполнялась при помощи пакета программ Statistica 6.0.

Результаты

Через 3 месяца терапии среднее САД составило $138,5 \pm 13,4$ мм рт.ст. ($p=0,001$), среднее ДАД — $80,4 \pm 6,1$ мм рт.ст. ($p=0,001$). Дозы, на которых пациенты завершили участие в исследовании — 4/5 мг — 5 чел., 8/5 мг — 12 чел., 4/10 мг — 13 чел., 8/10 мг — 6 чел. Целевого уровня достигли 83,3% пациентов, причем 13,89% уже к концу второй недели лечения

на минимальной дозировке препарата 4/5 мг, и далее им не пришлось повышать дозу. Побочных эффектов в виде сухого кашля и периферических отеков, специфичных для компонентов препарата, не было зарегистрировано. Динамика показателей: по ВАШ — $61,2 \pm 3,8$; после 3 мес. — $72,6 \pm 3,3$ ($p<0,05$); по EQ5D показатели активности, способности к самообслуживанию исходно были высокими и не изменились на фоне приема Дальнева®. По шкале CGI-I — 31 пациент отметил “значительное улучшение”, 2 — “очень значительное улучшение”, 3 — “минимальное улучшение”. Продолжили лечение препаратом Дальнева® 91,6% пациентов.

Комбинация дигидропиридинового БКК и иАПФ позволяет нейтрализовать некоторые побочные действия, свойственные входящим в них компонентам. В частности, одним из неблагоприятных эффектов БКК является отечность голеней, частота развития которой достаточно высока и нередко служит причиной отмены препарата. Отеки голеней возникают примерно у 5% пациентов, получающих амлодипин в дозе 5 мг/сут, а при увеличении дозы до 10 мг/сут их частота возрастает до 25% [9]. В основе развития этого побочного эффекта лежит артериолярная дилатация, приводящая к повышению внутрикапиллярного давления (внутрикапиллярной гипертензии) и, следовательно, усилению экссудации жидкости из капилляров в интерстициальное пространство. При этом не происходит повышения объема циркулирующей плазмы и задержки натрия, поскольку дигидропиридиновые БКК обладают собственным натрий-уретическим действием. Поэтому отеки, возникшие на фоне применения БКК, не поддаются коррекции с помощью диуретиков. Однако они уменьшаются при использовании препаратов, снижающих внутрикапиллярное давление, в частности иАПФ, которые расширяют не только прекапиллярные артериолы, но и посткапиллярное венозное русло.

Заключение

Гипотензивный препарат Дальнева® — первая генерическая фиксированная комбинация периндоприла и амлодипина в России — является безопасным и эффективным средством лечения ГБ, в том числе и ГБ II стадии. Удобство однократного приема препарата способствует повышению приверженности к лечению. Широкий спектр дозировок делает препарат Дальнева® удобной фиксированной комбинацией для лечения больных АГ. Органопротективные свойства входящих в него компонентов, их синергичное действие на процессы, протекающие в органах-мишенях, и значительный спектр дополнительных показаний для их использования позволяют рекомендовать данный препарат для широкого применения в практике лечения АГ.

Литература

1. The ESH-ESC Task Force for the management of arterial hypertension. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *J. Hypertens* 2013; 31: 1285-357.
2. Shalnova SA, Balanova YuA, Konstantinov VV, et al. Arterial hypertension: prevalence, awareness, antihypertensive pharmaceutical treatment, treatment effectiveness in Russian population. *Russ J Cardiol* 2006; 4: 45-50. Russian (Шальнова С. А., Баланова Ю. А., Константинов В. В. и др. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. *Российский кардиологический журнал* 2006; 4: 45-50).
3. Elliott W. What factors contribute to the inadequate control of elevated blood pressure? *J Clin Hypertens* 2008; 10: 20-6.
4. Laufs U, Rettig-Ewen V, Böhm M. Strategies to improve drug adherence. *Eur Heart J* 2011; 32: 264-8.
5. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimes of amlodipine adding perindopril versus atenolol adding bendroflumethiazide as required in ASCOT-BPLA: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366 (9489): 895-906.
6. Williams B, Lacy PS, Thom SM, et al. CAFE Investigators; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006; 113: 1213-25.
7. Bertrand ME, Ferrari R, Remme WJ, et al. Clinical Synergy of Perindopril and Calcium-channel Blocker in the Prevention of Cardiac Events and Mortality in Patients with Coronary Artery Disease. Post Hoc Analysis of the EUROPA Study. Post Hoc Analysis of the EUROPA Study. *American Heart Journal*. 2010; 159(5): 795-802.
8. <http://www.rlsnet.ru> (РЕГИСТР ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ РОССИИ 2014).
9. Kobalava ZhD, Kotovskaya YV, Lukyanova EA on behalf of physicians — participants of program KONSTANTA. Combined therapy of arterial hypertension with a fixed combination of perindopril arginine/amlodipine in real clinical practice: the organization and the main results of the program KONSTANTA. *Cardiology* 2013; 6: 25-34. Russian (Ж. Д. Кобалава, Ю. В. Котовская, Е. А. Лукьянова от имени врачей — участников программы КОНСТАНТА/ Комбинированная терапия артериальной гипертензии с использованием фиксированной комбинации периндоприла аргинина/амлодипина в реальной клинической практике: организация и основные результаты программы КОНСТАНТА/ Кардиология 2013; 6: 25-34).

ЭФФЕКТ ДЛИТЕЛЬНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ОРЛИСТАТА НА ПИЩЕВОЕ ПОВЕДЕНИЕ У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ

Корнеева Е. В.

Цель. Оценка влияния длительного приема орлистата на пищевое поведение пациентов с ожирением.

Материал и методы. Обследовано 189 молодых пациентов с различной степенью ожирения, из них 107 женщин и 82 мужчин в возрасте от 18 до 44 лет. Группу сравнения представили 34 здоровые женщины и 31 здоровый мужчина (средний возраст — 39,21±0,46 лет). Проведено антропометрическое исследование, оценка пищевого поведения, определение уровня грелина в сыворотке крови иммуноферментным методом. Немедикаментозное лечение (гипокалорийная диета, физическая нагрузка) проводилось в течение трех месяцев. При отсутствии эффекта было рекомендовано применение орлистата внутрь по 120 мг 3 раза в сутки в течение 6–24 месяцев.

Результаты. Среди обследованных пациентов были выявлены различные формы нарушения пищевого поведения, с преобладанием эмоционального и экстернального типов, несбалансированность принимаемой пищи. Снижение массы тела и уменьшение среднего значения ОТ значительно выражено у пациентов с III степенью ожирения. Уровень грелина в сыворотке крови коррелирован с ИМТ, ОТ. Снижение уровня грелина в сыворотке крови у пациентов от 10,4% при лечении 6 месяцев до 46,3% при лечении 24 месяца свидетельствовало о достаточном насыщении пищей при соблюдении рациональности питания. По окончании лечения стабильность соблюдения рационального питания и здорового образа в группе пациентов приема орлистата до 6 месяцев составила 59,5%, при длительности до 24 месяцев — 97,8%.

Заключение. Медикаментозный метод лечения, в частности прием орлистата, рекомендуется пациентам с ожирением как дополнение к модификации

образа жизни. Значительное снижение массы тела возможно у пациентов с ожирением при длительном приеме орлистата на фоне соблюдения и сохранения приверженности к рациональному питанию.

Российский кардиологический журнал 2015, 9 (125): 65–70
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-09-65-70>

Ключевые слова: ожирение, пищевое поведение, грелин, орлистат.

БУ высшего образования Ханты-Мансийского автономного округа-Югры Сургутский государственный университет, Сургут; БУ ХМАО-Югры Сургутская городская клиническая поликлиника №1, Сургут, Россия.

Корнеева Е. В. — к.м.н., доцент кафедры кардиологии.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
 evkorneeva39@rambler.ru

ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, ПП — пищевое поведение, DEBQ — Голландский опросник пищевого поведения (Dutch Eating Behaviour Questionnaire).

Рукопись получена 15.06.2015

Рецензия получена 17.06.2015

Принята к публикации 24.06.2015

LONG-TERM EFFECTS OF ORLISTAT ON EATING BEHAVIOR OF OBESITY PATIENTS

Korneeva E. V.

Aim. The assessment of the influence of long-term orlistat use on the eating behavior of obesity patients.

Material and methods. Totally 189 young patients studied with various grade of obesity, of those 107 women and 82 men at the age 18–44 y.o. Comparison group consisted of 34 healthy women and 31 healthy men (mean age — 39,21±0,46 y.). The anthropometric study performed, evaluation of food taking behavior, measurement of ghrelin level in the blood serum via ELISA method. Non-medication treatment (hypocaloric diet, physical exertion) was provided during 3 months. If no effect, then orlistat was prescribed 120 mg per os t.i.d. for 6–24 months.

Results. Among the studied patients, there were various types of eating behavior disorders found, mostly of emotogenic and external types, nonbalanced of the food being taken. The decrease of body mass and mean value of WC was more prominent in patients with the III grade of obesity. Ghrelin level in the blood correlated with DMI and WC. The decrease of ghrelin in blood serum by from 10,4% in 6 months treatment to 46,3% in 24 months treatment witnessed sufficient saturation by the

food if rational pattern of eating had been kept. After the end of treatment stability of following the rational pattern of food intake and healthy life style in the orlistat group less than 6 months was 59,5%, in 24 months — 97,8%.

Conclusion. Medication type of treatment, especially orlistat usage, is recommended to obesity patients as supportive to life style modification. Serious decrease of bodyweight is possible for the patients with obesity if long-term following healthy lifestyle.

Russ J Cardiol 2015, 9 (125): 65–70
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-09-65-70>

Key words: obesity, eating behavior, ghrelin, orlistat.

BI HE of Khanty-Mansiysky Autonomic Region — Yugra, The Surgut State University, Surgut; BI K-MAD-Yugra Surgut City Clinical Polyclinics №1, Surgut, Russia.

Ожирение относится к сложным хроническим заболеваниям обмена веществ, связанное с нарушением пищевого поведения. Причинами формирования неправильного пищевого стереотипа является недостаточная активность серотонинергических систем головного мозга, неправильное воспитание в семье и личностные особенности пациентов с ожирением [1, 2]. На развитие ожирения влияет также количество потребляемой пищи, при котором насту-

пает определенное насыщение, обеспеченное секрецией грелина клетками желудка и тонкого кишечника [3]. Роль грелина в формировании пищевого поведения расценивается как регулятор хронического психосоциологического напряжения [4]. Концентрация грелина у здоровых людей снижается после приема пищи [5]. У пациентов с ожирением уровень грелина после еды не снижается, что приводит к низкой насыщаемости пищей и стимулирует

переедание [6-8]. На высокий уровень грелина после еды указывает и состав принимаемой пищи с преобладанием продуктов с высоким содержанием холестерина и насыщенными жирными кислотами [5].

Важным в лечении ожирения является как для врача, так и для пациента, сохранение приверженности к длительности немедикаментозной терапии, выработки стереотипа питания и здорового образа жизни [1]. Показанием для назначения медикаментозного лечения ожирения является наличие у пациентов избыточной массы тела (ИМТ ≥ 30) и при ИМТ ≥ 27 , в сочетании связанных с ожирением патологических состояний [9].

Одним из препаратов, применяемых для лечения ожирения, является препарат периферического действия орлистат, обладающий ингибирующим действием на желудочно-кишечные липазы. Подавляя активность желудочно-кишечных липаз, орлистат уменьшает всасывание жиров, вызывая дефицит энергии и снижение массы тела. А также, уменьшая количество свободных жирных кислот и моноглицеридов в просвете кишечника, уменьшает растворимость и всасывание холестерина и снижает гиперхолестеринемию [10-12].

Цель настоящей работы — оценить влияние орлистата (Ксеналтен®, ЗАО «ФП «Оболенское», Россия) на пищевое поведение пациентов с ожирением.

Материал и методы

Проведено проспективное исследование 189 женщин и мужчин с ожирением в возрасте 18-44 лет в течение трех лет на базе городской поликлиники №1 г. Сургут. Из них наблюдались 107 женщин, средний возраст которых составил $31,23 \pm 0,85$ лет, и 82 мужчин, средний возраст — $42,2 \pm 0,38$ лет. Группу сравнения представили 34 здоровые женщины и 31 здоровый мужчина (средний возраст — $39,21 \pm 0,46$ лет). Проведено антропометрическое исследование (масса тела, ИМТ, объем талии, пищевое поведение оценивали с использованием опросника DEBQ [13], дневника питания. Уровень грелина в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом и оценивали натошак после 10-12- часового голодания и через 30 минут после приема пищи (норма 0-100 нг/л). В исследовании не участвовали беременные, пациенты со злокачественными заболеваниями и субкомпенсированными и декомпенсированными патологическими состояниями.

Разработанные индивидуальные планы лечения включали медикаментозные и немедикаментозные методы терапии [9]. Немедикаментозное лечение (гипокалорийная диета, физическая нагрузка) проводилось в течение трех месяцев. При отсутствии эффекта было рекомендовано применение орлистата (Ксеналтен®, капсулы по 120 мг) внутрь по 120 мг 3 раза в сутки во время каждого приема пищи или

не позднее чем через 1 ч после еды в течение 6-24 месяцев. Статистическая обработка данных проводилась с применением программ Statistica for Windows v.6.0. Различия считали достоверными при $p < 0,01$. Все участники исследования подписали информированное согласие.

Результаты и обсуждение

Все обследованные пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от длительности приема препарата (6, 12, 24 месяца) и от степени ожирения. Динамика антропометрических данных у пациентов с ожирением представлена в таблице 1. В группе сравнения все антропометрические показатели были в норме (масса тела — $60,7 \pm 2,8$ кг; ИМТ — $21,4 \pm 1,1$ кг/м²; ОТ — $72,3 \pm 1,5$ см). Снижение массы тела от 14,5% до 20,6% было выявлено у пациентов с I и II степенью ожирения во всех трех группах. Пациенты с III степенью ожирения снизили массу тела на 21,8% при приеме 6 месяцев, на 23,6% — 12 месяцев, на 35,1% — 24 месяца. Уменьшение среднего значения ОТ на 15,5% отметили пациенты при приеме препарата 6 месяцев, на 14,4% — при приеме 12 месяцев, на 16,7% — при приеме 24 месяца. При этом у пациентов с III степенью ожирения при приеме орлистата 12 и 24 месяца снижение среднего значения ОТ идентично (25,9% и 26,4%) (табл. 1).

При анализе дневников питания было выявлено, что большинство пациентов имели нерегулярный характер питания. Через 6 месяцев лечения нерегулярность сохранялась у 77,2% больных, через 12 месяцев — у 48,1%, через 24 месяца — у 19,6%. Нарушение калорийности пищи вызвано отсутствием завтраков (76,7%), редким приемом пищи (83,1%), частыми перекусами (100%) (рис. 1). Отличался и состав потребляемой пищи среди обследованных пациентов. Ежедневное потребление мяса животного происхождения отметили 87,8% всех мужчин и 79,4% всех женщин. Употребление рыбы и рыбных продуктов ограничивалось 1 раз в неделю — у 25,2%, 2 раза в неделю — у 13,1%, очень редко — у 61,7% женщин. У мужчин, соответственно, подобные показатели были представлены следующим образом — 36,6%, 20,7% и 42,7%. Преобладание в рационе мучных и кондитерских изделий отметили 98,8% мужчин и 86,0% женщин.

Около 9,5% опрошенных пациентов ежедневно употребляли фрукты и овощи. Ежедневный прием алкоголя отметили 36,6% мужчин и 9,3% женщин. Два раза в неделю — 22,0% и 11,2%, соответственно. Прием алкоголя один раз в неделю — 37,8% мужчин и 47,7% женщин. Очень редко и (или) никогда отметили 3,6% среди мужчин и 31,8% женщин.

Большинство пациентов (91,5%) имели нарушение пищевого поведения по типу эмоциогенного (37,0%), экстернального (29,1%), ограничительного

Таблица 1

Динамика антропометрических показателей у обследованных больных в зависимости от длительности приема орлистата, (M±m)

Параметры	I степень ожирения n=86		II степень ожирения n=72		III степень ожирения n= 31	
	Исходно	По окончании приема	Исходно	По окончании приема	Исходно	По окончании приема
Прием до 6 месяцев						
	n=47		n=12		n=5	
Масса тела, кг	97,66±1,56 (82,3-101)	80,90±1,73 (76,3-100)	107,43±2,19 (94,1-115)	89,17 ±0,95 ⁰ (88,2-109)	124,6±9,36 (102,5-131)	97,41±5,05 ⁰ (86,3-124)
ИМТ, кг/см ²	34,12±0,1 (32,5-34,5)	27,69±0,36 (22,3-34,2)	37,18±0,22 (36,2-39,7)	29,19±0,26 (27,1-38,5)	42,05±0,5 ⁰ (40,1-46,2)	33,38±2,54 (32,6-44,1)
ОТ, см	89,19±1,2 (83,5-94,6)	73,29±0,18 (72,4-85,6)	95,32±1,29 (93,1-104,6)	87,25±0,15 (82,2-90,2)	115,9±11,2 (113,5-144,6)	92,36±0,55 (90,4-122,6)
Прием до 12 месяцев						
	n=21		n=32		n=9	
Масса тела, кг	94,34±1,45 (76,4-98)	76,14±0,76 (73,4-97)	110,51±6,24 (97,3-119)	92,11±5,15 ⁰ (81,2-94)	129,6±10,52 (98,3-129)	99,02±8,11 (89,5-109)
ИМТ, кг/см ²	35,67±0,72 (28,5-41,5)	29,27±0,15 (26,7-43,2)	36,56±0,10 (35,2-39,2)	31,01±0,57 (27,8-35,5)	43,27±3,54 (41,6-48,4)	36,55±4,04 (33,2-38,2)
ОТ, см	83,93±1,05 (76,8-88,9)	77,12±0,05 (69,4-79,1)	97,26±4,05 (92,3-107,2)	88,31±2,51 (84,2-92,6)	123,1±14,5 (120,5-152,6)	91,22±0,45 (89,1-142,2)
Прием до 24 месяцев						
	n=18		n=28		n=17	
Масса тела, кг	99,62±1,66 (86,2-95)	79,05±1,25 (79,6-95)	113,47±8,09 (101,1-139)	97,05±4,47 ⁰ (95,2-119)	137,6±20,52 (108,2-139)	89,15±4,21 ⁰ (87,2-100)
ИМТ, кг/см ²	34,07±0,72 (28,5-34,5)	28,12±0,06 ⁰ (25,7-33,2)	36,56±0,10 (35,2-39,2)	32,24±0,51 (30,6-36,2)	45,04±7,52 ⁰ (40,2-47,1)	35,35±5,04 (32,1-37,1)
ОТ, см	83,93±1,05 (76,8-88,9)	75,14±0,10 (72,4-88,1)	97,26±4,05 (92,3-107,2)	84,41±5,01 (84,1-95,3)	117,2±5,5 (129,2-143,2)	86,25±5,45 (85,1-126,1)

Примечание: ⁰ — p<0,01 — в сравнении между группами.

(25,4%). Придерживались рационального питания 8,5% больных с ожирением. На фоне проводимого лечения в 3,7 раз меньше стало пациентов с эмоциональным типом ПП, в 2,9 раз — с экстернальным типом ПП, на 7,9% — с ограничительным ПП.

По окончании приема орлистата 62,4% пациента с ожирением соблюдали рациональный стиль питания. Существенных различий между группами, принимавшими препарат 6 месяцев (57,8%) и 12 месяцев (54,8%), не получено. Пациенты (74,6%), принимавшие препарат до 24 месяцев, придерживались правильного стиля питания. Стабильность рационального питания среди пациентов оценивали через 6 месяцев после окончания лечения с применением орлистата. В группе пациентов, принимавших препарат 6 месяцев, стабильность соблюдения рационального питания и здорового образа жизни составила 59,5%. В группе пациентов, принимавших орлистат до 12 месяцев, сохранили приверженность правильного питания 73,5%. Показатель 6-месячной стабильности здорового питания составил в группе пациентов приема препарата до 24 месяцев 97,8% (рис. 2).

О недостаточной насыщенности организма свидетельствовали высокие уровни грелина в сыворотке

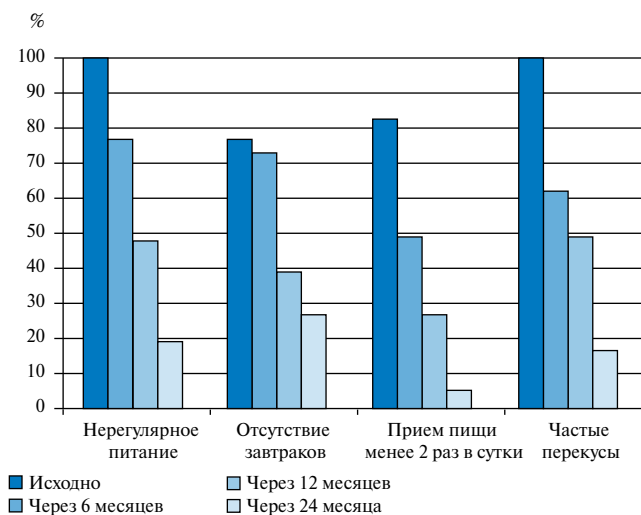


Рис. 1. Анализ дневников питания обследованных больных в зависимости от длительности приема орлистата.

крови у пациентов с ожирением после приема пищи, преимущественно имеющих эмоциональный и экстернальный типы ПП. При исследовании грелина натощак отклонение среднего значения от нормы составило в 1-й группе на 31%, во 2-й группе — на 29%,

в третьей группе — на 45%. Через 30 минут после приема пищи было отмечено незначительное снижение уровня грелина в сыворотке крови (на 12,2%, 2,3% и 4,8%, соответственно). По окончании приема орлистата колебания грелина в сыворотке крови после приема пищи более выражены у пациентов второй (на 21,8%) и третьей (19,5%) групп. Значимое снижение уровня грелина после приема пищи было выявлено у пациентов, принимавших орлистат до 24 месяцев (на 46,3%) по сравнению с другими группами пациентов (при приеме 6 месяцев — 10,4%, 12 месяцев — 26,2%) (рис. 3). Уровень грелина в сыворотке крови положительно коррелирован с ИМТ ($r=0,67$, $p<0,001$), ОТ ($r=0,73$, $p<0,001$).

По мнению Т.Г. Вознесенской, основной целью лечения пациентов с ожирением является предотвращение рецидивов нарастания массы тела [1]. Поэтому использование дополнительного медикаментозного

лечения поможет снизить массу тела и сохранить длительную приверженность к рациональному питанию и здоровому образу жизни у пациентов с ожирением. По мнению многих авторов, снижение массы тела на фоне приема орлистата различно: от 3% до 11% в течение одногодичного приема препарата [14-16]. Возможно, низкая эффективность препарата связана с побочными эффектами и личностными особенностями пациента. Среди обследованных больных с ожирением удалось достичь снижения массы тела от 14,5% в течение 6 месяцев и до 35,1% при 2-х годичном приеме препарата. При этом снижение массы тела и уменьшение ОТ быстрее происходило у пациентов, имеющих ИМТ 40 кг/см^2 и более, чем у пациентов с I и II степенями ожирения. Выработка правильности питания у пациентов с ожирением и своевременность коррекции пищевого нарушения основаны на подробном изучении пищевого поведения и ведении дневника питания с самоанализом самим пациентом [1, 9]. Употребление жирной высококалорийной пищи вызывает желание поесть, что приводит к перерастяжению желудка и повышенной секреции грелина, являющимся информатором для центра голода о необходимости приема пищи [3, 4]. У тучных людей многие исследователи наблюдали избыток грелина в сыворотке крови [6-8]. Частое питание низкокалорийной пищей мелкими порциями способствует снижению уровня грелина на 46,3% у обследованных пациентов, что подтверждают литературные данные [5].

Заключение

Медикаментозный метод лечения, в частности прием орлистата, рекомендуется пациентам с ожирением как дополнение к модификации образа жизни. Значительное снижение массы тела возможно у пациентов с ожирением при длительном приеме орлистата на фоне соблюдения и сохранения приверженности к рациональному питанию.

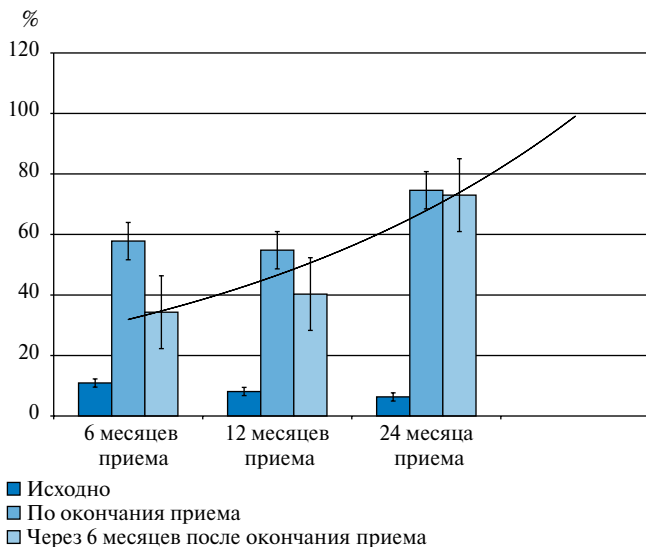


Рис. 2. Стабильность рационального питания у пациентов в течение 6, 12 и 24 месяцев после окончания приема орлистата.

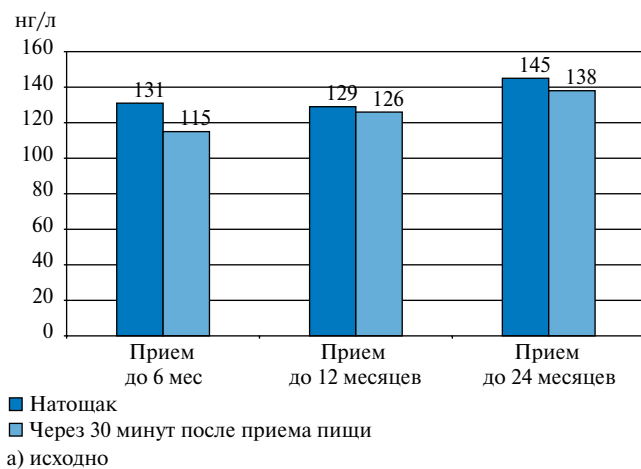
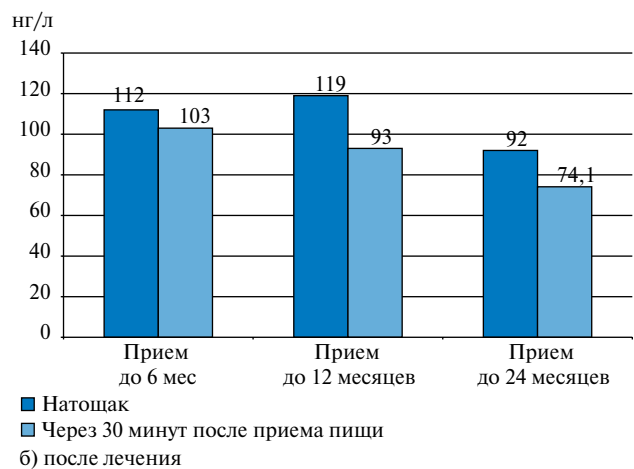


Рис. 3. Уровень грелина в сыворотке крови у пациентов с ожирением исходно и после лечения в зависимости от приема пищи ($p<0,01$).



КСЕНАЛТЕН®

Орлистат

Для уменьшения
и поддержания массы тела



- ✓ Физиологическое похудение без стресса и удержание достигнутого результата
- ✓ Формирование правильного пищевого поведения
- ✓ Снижение уровня холестерина в крови
- ✓ Снижение риска развития сопутствующих заболеваний
- ✓ На 40% доступнее оригинального препарата

Форма выпуска: капсулы 120 мг №21; №42; №84

Орлистат с доказанной терапевтической эквивалентностью оригинальному препарату по доступной цене

Литература

1. Voznesenskaja TG. The reasons of an inefficiency of treatment of obesity and the ways to overcome it. *Problemy jendokrinologii*. 2006; 52(6): 51-4. Russian (Вознесенская Т.Г. Причины неэффективности лечения ожирения и способы ее преодоления. *Проблемы эндокринологии*. 2006; 52 (6): 51-4).
2. Andrews ZB, Abizaid A. Neuroendocrine mechanisms that connect feeding behavior and stress. *Front Neurosci*. 2014; 8: 312.
3. Dickson SL, Egicioglu E, Landgren S, et al. The role of the central ghrelin system in reward from food and chemical drugs. *Mol Cell Endocrinol*. 2011; 340 (1): 80-7.
4. Uchida A, Zigman JM, Perello M. Ghrelin and eating behavior: evidence and insights from genetically-modified mouse models. *Front Neurosci*. 2013; 7: 121.
5. Barazzoni R, Zanetti M, Ferreira C, et al. Relationships between desacylated and acylated ghrelin and insulin sensitivity in the metabolic syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2007; 92 (10): 393.
6. Kirienkova, E. V. Metabolic and cardiovascular effects of ghrelin. *Obesity and metabolism*. 2012; 1. Russian (Кириенкова, Е. В. Метаболические и сердечно-сосудистые эффекты грелина. *Ожирение и метаболизм*. 2012; 1).
7. Hosoda H, Kojima M, Kangawa K. Ghrelin and the regulation of food intake and energy balance. *Mol. Interv*. 2002; 2 (8): 494-503.
8. Tschop M, Wawarta R, Riepl RL, et al. Post-prandial decrease of circulating human ghrelin levels. *J. of Endocrinological Investigation*. 2001; 24 (6): 19-21.
9. Bondarenko IZ, Butrova SA, Goncharov NP. Treatment of morbid obesity in adult. *National clinical guidelines. Obesity and metabolism*. 2011; 3. Russian (Бондаренко И.З., Бутрова С.А., Гончаров Н.П. Лечение морбидного ожирения у взрослых. Национальные клинические рекомендации. *Ожирение и метаболизм*. 2011; 3).
10. Joo JK, Lee KS. Pharmacotherapy for Obesity. *Menopausal Med*. 2014; 20(3): 90-6.
11. Shukla AP, Buniak WI, Aronne LJ. Treatment of obesity in 2015. *J. Cardiopulm Rehabil Prev*. 2015; 35(2): 81-92.
12. Vetter ML, Faulconbridge LF, Webb VL, et al. Behavioral and pharmacologic therapies for obesity. *Nat.Rev.Endocrinol*. 2010; 6(10): 578-88.
13. Van Strein T, Frijters JER, Bergers GPA et al. The Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ) for Assessment of Restrained, Emotional, and External Eating Behavior. *Int. J. Eat. Disord*. 1986; 5(2): 295-315.
14. Grilo CM, Marney A. White Orlistat with behavioral weight loss for obesity with versus without binge eating disorder: Randomized placebo-controlled trial at a community mental health center serving educationally and economically disadvantaged Latino. *Behav Res Ther*. 2013; 51(3): 167-75.
15. Rucker D, Padwal R, Li S, et al. Long-term pharmacotherapy for obesity and overweight updated meta-analysis. *British Medical Journal* 2007; 335: 1194-9.
16. Svendsen M, Rissanen A, Richelsen B, et al. Effect of orlistat on eating behavior among participants in a 3-year weight maintenance trial. *Obesity (Silver Spring)*. 2008; 16 (2): 327-33.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФЕРМЕНТНОГО ПРЕПАРАТА С ТРОМБОЛИТИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ ПРИ ВНУТРИПРЕДСЕРДНОМ ТРОМБОЗЕ И СПОНТАННОМ ЭХОКОНТРАСТИРОВАНИИ У БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Вышлов Е. В.^{1,2}, Баталов Р. Е.¹, Марков В. А.^{1,2}, Попов С. В.¹

Цель. Оценка эффективности применения Тромбовазима® в комплексной противотромботической терапии больных с фибрилляцией предсердий (ФП) при обнаружении внутрисердечных тромбов или феномена спонтанного эхоконтрастирования.

Материал и методы. В исследование было включено 28 больных с персистирующей фибрилляцией предсердий: 20 больных с тромбами в ушке левого предсердия и 8 больных с феноменом спонтанного эхоконтрастирования II-III степени в полости предсердий по данным чреспищеводного ультразвукового исследования сердца (ЧПУЗИ). Среди пациентов с тромбозом ушка левого предсердия было 15 мужчин и 5 женщин, средний возраст составил 60,3±1,6 г. Среди пациентов с феноменом спонтанного эхоконтрастирования: 4 мужчины и 4 женщины, средний возраст — 58,2±1,2 г. После обнаружения тромбоза или феномена спонтанного эхоконтрастирования всем больным был назначен Тромбовазим® в дозе 800 ЕД 3 раза в день в течение 7 дней в сочетании со стандартной терапией варфарином.

Результаты. На контрольном ЧПУЗИ, выполненном на 8-й день терапии среди 20 пациентов с исходно диагностированным тромбозом ушка левого предсердия у 19 больных отмечено отсутствие тромбов. Уровень общего фибриногена и растворимых фибрин-мономерных комплексов на фоне приема Тромбовазима® не изменился. У всех больных с феноменом спонтанного эхоконтрастирования после курса терапии Тромбовазимом® этот феномен сохранялся, то есть в отношении устранения этого феномена Тромбовазим® оказался неэффективным. Побочных эффектов по время терапии Тромбовазимом® не наблюдалось.

Заключение. У больных с фибрилляцией предсердий и наличием тромба в полости ушка левого предсердия назначение Тромбовазима® в дозе 800 ЕД 3 раза в день внутрь на фоне стандартной терапии варфарином за 7 дней терапии в 95% случаев обеспечивает лизирование тромбов без развития побочных эффектов. При феномене спонтанного эхоконтрастирования в полости предсердий у больных с фибрилляцией предсердий назначение Тромбовазима® в дозе 800 ЕД 3 раза в день внутрь на фоне стандартной терапии варфарином в течение 7 дней терапии неэффективно и не приводит к исчезно-

ванию этого феномена. Отсутствие эффекта Тромбовазима® при феномене спонтанного эхоконтрастирования косвенно свидетельствует о том, что при этом феномене отсутствуют нити фибрина.

Российский кардиологический журнал 2015, 9 (125): 71–75

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-09-71-75>

Ключевые слова: Тромбовазим®, тромбоз, фибрилляция предсердий, феномен спонтанного эхоконтрастирования.

¹ФГБУ НИИ кардиологии СО РАМН, Томск; ²ГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия.

Вышлов Е. В.* — д.м.н., в.н.с. отделения неотложной кардиологии, доцент кафедры кардиологии, Баталов Р. Е. — к.м.н., с.н.с. отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, Марков В. А. — д.м.н., профессор, руководитель отделения неотложной кардиологии, заведующий кафедры кардиологии, Попов С. В. — д.м.н., профессор, руководитель отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
evv@cardio-tomsk.ru

СЭК — спонтанное эхоконтрастирование, УЛП — ушко левого предсердия, ФП — фибрилляция предсердий, ЧПУЗИ — чреспищеводное ультразвуковое исследование сердца.

Рукопись получена 19.06.2014

Рецензия получена 25.06.2014

Принята к публикации 02.07.2014

COMPARATIVE EFFICACY OF ENZYME MEDICATION WITH THROMBOLYTIC EFFECT IN ATRIUM THROMBOSIS AND SPONTANEOUS ECHO-CONTRAST PHENOMENON IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION

Vyshlov E. V.^{1,2}, Batalov R. E.¹, Markov V. A.^{1,2}, Popov S. V.¹

Aim. To assess efficacy of Thrombovazim® in combination antithrombotic therapy in atrial fibrillation (AF) with intra-atrial clots of spontaneous echo-contrasting found by echocardiography.

Material and methods. Totally 28 patients included with persisting atrial fibrillation: 20 with thrombosis of the left atrium appendage and 8 with the phenomenon of spontaneous echo-contrasting of II-III grade in atrium by transesophageal ultrasound contrast study (TEECs). Among patients with left appendage thrombosis there were 15 men and 5 women, mean age 60,3±1,6. Among those with spontaneous echo-contrasting — 4 men and 4 women, mean age 58,2±1,2. After detecting the thrombus or spontaneous echo-contrasting phenomenon all patients were prescribed Thrombovazim® in dosage 800U t.i.d. for 7 days with standard warfarin therapy.

Results. On the control TEECs at the 8th day of therapy among 20 patients with previously diagnosed left appendage thrombosis in 19 were found the absence of clots. Level of total fibrinogen and soluble fibrin-monomers complexes in Thrombovazim® intake did not change. In all patients with spontaneous echo-contrasting phenomenon after Thrombovazim® course this phenomenon still existed, so Thrombovazim® was not effective in this phenomenon elimination. There were no side effects of Thrombovazim®.

Conclusion. In atrial fibrillation patients and thrombus in left atrium appendage the use of Thrombovazim® 800U t.i.d. *per os* at the background of standard therapy by warfarin during 7 days in 95% leads to the lysis of clots without side effects. In spontaneous echo-contrasting phenomenon in atrial fibrillation Thrombovazim® 800U t.i.d. *per os* with standard therapy for 7 days does not lead to this phenomenon elimination. The lack of effect of Thrombovazim® in the phenomenon of spontaneous echo-contrasting indirectly suggests that there are not fibrin strands in this phenomenon.

Russ J Cardiol 2015, 9 (125): 71–75

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-09-71-75>

Key words: Thrombovazim®, thrombosis, atrial fibrillation, spontaneous echo-contrasting phenomenon.

¹FSBI SRI of Cardiology of SD RAMS, Tomsk; ²SBEI HPE Siberian State Medical University, Tomsk, Russia.

Согласно современным клиническим рекомендациям, если пароксизм фибрилляции предсердий (ФП) продолжается более 48 часов, для профилактики тромбоэмболий требуется проведение антикоагулянтной терапии варфарином с целевым МНО 2,0–3,0 в течение 3–4 недель до и в течение такого же срока после кардиоверсии. Альтернативным подходом трансторакальному УЗИ является проведение чреспищеводного ультразвукового исследования сердца (ЧПУЗИ), на котором хорошо визуализируются тромбы в полостях сердца, в том числе в ушке левого предсердия. Если при выполнении этого исследования тромбы не обнаружены, можно проводить кардиоверсию без длительной антикоагулянтной подготовки, хотя необходимость последующего приема варфарина сохраняется. Но, если тромбы обнаружены, необходимо проводить стандартную терапию варфарином в течение 3–4 недель до кардиоверсии [1]. Таким образом, в рамках современных клинических рекомендаций пока не существует альтернативы длительной антикоагулянтной подготовки у больных с обнаруженными внутрисердечными тромбами перед кардиоверсией.

Для решения этой проблемы, уменьшения периода подготовки до кардиоверсии и, следовательно, продолжительности госпитализации, мы предложили использовать отечественный препарат Тромбовазим® (ЗАО “Сибирский центр фармакологии и биотехнологий”, Россия). Тромбовазим® — это ферментный препарат с тромболитическим действием, который зарегистрирован для лечения хронической венозной недостаточности. Проведенное пилотное исследование, в котором мы назначали Тромбовазим® больным с внутрисердечными тромбами, показало, что этот препарат в 83% случаях обеспечил растворение тромбов за 7 дней терапии [2], т.е. показал высокую эффективность, что позволило оформить патент на способ лечения [3].

Кроме уже сформировавшегося тромбоза в полости предсердий, феномен спонтанного эхоконтрастирования (СЭК) также несколько ограничивает возможности оперативного лечения аритмии и восстановления синусового ритма [1]. Этот феномен является предиктором эмболического инсульта в течение 1 года независимо от проведения антикоагулянтной терапии [4]. Поэтому при обнаружении этого феномена обычно проводят противотромботическую терапию, аналогичную терапии при внутрисердечном тромбозе, хотя доказательной базы для этого значительно меньше. Учитывая все вышеизложенное, представляется важным оценить эффективность Тромбовазима® не только при внутрисердечном тромбозе, но и при феномене СЭК в полости предсердий.

Цель работы — оценить эффективность Тромбовазима® при внутрисердечном тромбозе и феномене спонтанного эхоконтрастирования у больных с фибрилляцией предсердий.

Материал и методы

Исследование было проведено по протоколу, одобренному комитетом по биомедицинской этике ФГБУ НИИ кардиологии СО РАМН. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. В исследование было включено 28 больных с персистирующей ФП: 20 с тромбозом ушка левого предсердия (УЛП) и 8 — с феноменом СЭК умеренной интенсивности (2–3 степени по Fatkin D., 1994) в полости предсердий. Критерием исключения были протезированные клапаны сердца и противопоказания к противотромботической терапии. В качестве основного заболевания как причины ФП преобладала ИБС, которая была диагностирована у 20 больных (71%), у 6 больных основным диагнозом была гипертоническая болезнь (21%), и по 1 пациенту были с постмиокардитическим кардиосклерозом и идиопатическим нарушением сердечного ритма. Среди пациентов с тромбозом УЛП было 15 мужчин и 5 женщин, средний возраст составил $60,3 \pm 1,6$ г. Среди пациентов с феноменом СЭК: 4 мужчин и 4 женщины, средний возраст — $58,2 \pm 1,2$ г. ЧПУЗИ осуществлялось с помощью ультразвуковой системы “ESAOTE mylabe 30 cw”. После проведения ЧПУЗИ и обнаружения тромбозов или феномена СЭК больным был назначен Тромбовазим® в дозе 800 ЕД 3 раза в день в течение 7 дней. На 8-й день проводилось контрольное ЧПУЗИ. Сопутствующая противотромботическая терапия: 7 пациентов с тромбозами и 3 пациента с феноменом спонтанного эхоконтрастирования уже получали варфарин. При этом только у 4-х пациентов с тромбозами МНО при поступлении в клинику был >2 . В остальных случаях, то есть у большинства больных, варфарин был назначен одновременно с Тромбовазимом®. 11 пациентов с тромбозами и 4 с феноменом спонтанного эхоконтрастирования получали аспирин в дозе 75–125 мг в день. У 5 пациентов с тромбозами УЛП до и после терапии Тромбовазимом® определяли уровень D-димера качественным методом с помощью тест-системы Helena Biosciences Europe с уровнем чувствительности 250 нг/мл.

Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимался равным 0,05. Средние выборочные значения количественных признаков приведены в тексте в виде $M \pm m$, где M — среднее выборочное, m — ошибка среднего. Для оценки качественных показателей применялся анализ таблиц сопряженности, где оценивались значения статистики Пирсона Хи-квадрат (χ^2). При анализе количественных признаков в 2-х зависимых группах применялся непараметрический метод Вилкоксона.

Результаты

Основные результаты терапии Тромбовазимом® в течение 1 недели у больных с тромбозами ушка левого предсердия представлены в таблице 1.

На контрольном ЧПУЗИ среди 20 пациентов с исходно диагностированным тромбозом УЛП,

у 19 больных отмечено отсутствие тромбов. Таким образом, эффективность терапии Тромбовазимом® составила 95%. Уровень общего фибриногена на фоне приема Тромбовазима® не изменился: до и сразу после курса лечения он составил $4,2 \pm 0,4$ и $4,5 \pm 0,5$ г/л, соответственно. Уровень растворимых фибрин-мономерных комплексов по ортофенатролиновому тесту также существенно не изменился: $9,8 \pm 2,0$ и $9,2 \pm 1,8$ мг%. Скорость изгнания из УЛП после курса терапии Тромбовазимом® увеличилась с $32,0 \pm 8,2$ до $45,1 \pm 8,0$ см/сек ($p < 0,01$). У 5 пациентов до и после терапии Тромбовазимом® определяли уровень D-димера качественным методом. Этот уровень не выходил за пределы нормальных значений. Побочных эффектов по время терапии Тромбовазимом® не наблюдалось.

Среди 8 пациентов с исходно диагностированным феноменом СЭК после недельной терапии Тромбовазимом® на контрольном ЧПУЗИ у всех пациентов сохранялся этот феномен.

Обсуждение

В настоящей работе подтверждены уже опубликованные нами предварительные результаты о высокой эффективности Тромбовазима® в растворении внутрипредсердных тромбов в течение 7 дней терапии [2]. Более того, эта эффективность возросла с 83% до 95%.

Несмотря на то, что согласно клиническим рекомендациям все больные получали терапию варфарином, представляется, что эффект Тромбовазима® по лизису тромбов у этих пациентов не имел зависимости от сопутствующей терапии. Большинству больных — 13 из 20 — варфарин был впервые назначен параллельно с Тромбовазимом®. За неделю терапии не у всех этих больных удалось достичь целевого уровня МНО, поэтому вклад этой терапии не мог быть существенным. Еще 7 пациентов уже некоторое время получали варфарин, и у 4-х из них к моменту назначения Тромбовазима® имелось терапевтическое значение МНО, однако при этом у них сохранялся тромбоз УЛП. Известно, что для растворения тромбов часто необходима значительно более длительная терапия, чем рекомендованные 3-4 недели [5], но даже длительный прием антикоагулянтов не гарантирует растворение тромбов и отсутствие кардиоэмболического инсульта [4]. Конечно, вполне возможно, что у последних 4-х пациентов до поступления в клинику МНО в течение какого-то времени было ниже терапевтического уровня, но, во-первых, это только предположение, а во-вторых, такое количество больных не могло значительно повлиять на основные выводы.

Мы не обнаружили влияния Тромбовазима® на показатели коагулограммы. В частности, не было реакции уровня фибриногена на терапию Тромбовазимом®. Это согласуется с уже опубликованными данными, полученными и в лаборатории, и в клинике, что Тромбовазим® является фибринспецифичным тромболитиком, разрушает только фибрин и не влияет на фибриноген [6, 7]. Мы

Таблица 1
Результаты терапии Тромбовазимом®
у больных с тромбозами ушка левого предсердия

Показатель	До	После	P
Кол-во больных с тромбозами (n)	20 (100%)	1 (5%)	<0,05
Фибриноген общий (г/л)	$4,2 \pm 0,4$	$4,5 \pm 0,5$	нд
РФМК (мг %)	$9,8 \pm 2,0$	$9,2 \pm 1,8$	нд
Скорость изгнания из ушка ЛП (см/сек)	$30,8 \pm 4,6$	$47,2 \pm 5,5$	$p < 0,05$

не обнаружили статистически значимой динамики уровня фибринмономерных комплексов по ортофенатролиновому тесту, хотя был верифицирован внутрисердечный тромбоз, который затем был лизирован. Но, при этом необходимо отметить, что уровень фибринмономерных комплексов был несколько повышен и до, и после терапии Тромбовазимом®, что свидетельствует о состоянии небольшой гиперкоагуляции и согласуется с данными литературы [1]. Обнаруженный в нашей работе нормальный уровень D-димера у пациентов с диагностированным тромбозом УЛП может быть обусловлен низкой чувствительностью применяемого нами качественного теста. Согласно данным литературы риск тромбоэмболических осложнений у больных с фибрилляцией предсердий повышается при уровне D-димера ≥ 150 нг/мл [8]. Применяемый нами тест определяет уровни только ≥ 250 нг/мл.

После терапии Тромбовазимом® повысилась скорость кровотока в УЛП. Известно, что сниженная скорость кровотока в УЛП является одним из предикторов развития тромбоза и кардиоэмболических осложнений, или, как минимум, ассоциируется с ними [9, 10]. Это обусловлено как непосредственно нарушением внутрисердечной динамики при ФП, так и процессами фиброза в миокарде УЛП [11]. Тромбовазим® не может за 7 дней терапии изменить структуру миокарда. Наиболее вероятно, что повышение скорости — это результат освобождения полости УЛП от тромботических масс.

Таким образом, в клинической практике появляется возможность значительно ускорить растворение внутрипредсердного тромба и, соответственно, возможность восстановления синусового ритма и/или проведение оперативного лечения аритмии. Эти процедуры можно проводить в рамках одной госпитализации, тогда как раньше требовалось выписывать больных для 3-х недельной терапии варфарином. Учитывая при этом расходы на дорогу, особенно для больных из другого региона, экономия финансовых средств может быть значительной.

В отличие от больных с внутрисердечными тромбами, при феномене СЭК Тромбовазим® оказался абсолютно неэффективным. Причина этого, вероятно, заключается в том, что Тромбовазим® действует как прямой тромболитик на нити фибрина, из которого состоит тромб. Неэффективность Тромбовазима® при феномене СЭК свидетельствует о том, что при этом феномене отсутствуют нити фибрина. Таким образом,

подтверждается мнение, что спонтанное эхоконтрастирование обусловлено реологическими нарушениями крови, сладж-синдромом, а не реальным формированием фибринового тромба. Конечно, эти нарушения способствуют тромбообразованию и в динамике могут привести к формированию тромба. Эта возможность проявляется повышением риска эмболического инсульта при наблюдении за этими пациентами в течение 1 года и более [4, 9]. Следует подчеркнуть, что этот риск относится к длительному наблюдению. В литературе мы обнаружили только одну работу 2001 года по оценке значения феномена СЭК на частоту нормализационных эмболий при кардиоверсии [12]. При обследовании 195 больных с феноменом СЭК авторы обнаружили увеличение числа внутрисердечных тромбов до и после кардиоверсии в этой группе, в основном за счет больных с феноменом СЭК IV степени, но без статистически значимого влияния феномена СЭК на частоту нормализационных тромбоэмболий. Авторы объяснили это недостаточным количеством наблюдений и сделали вывод, что необходимы дальнейшие исследования, особенно по клиническому значению феномена СЭК II-III степеней.

Есть данные, что при феномене СЭК повышена частота церебральной микроэмболии, которая регистрировалась с помощью транскраниального доплеровского мониторирования средних мозговых артерий в течение часа [13]. Это относилось именно к микроэмболиям без клинических признаков острого нарушения

мозгового кровообращения. При исключении внутрипредсердного тромбоза согласно рекомендациям можно проводить кардиоверсию. Таким образом, значение феномена СЭК как противопоказания для кардиоверсии обосновано значительно слабее, чем внутрисердечный тромбоз. Решение о возможности кардиоверсии на фоне этого феномена принимается, как правило, исходя из личного опыта специалиста и традиций клиники. Поэтому можно констатировать, что этот вопрос остается открытым и требуются дальнейшие исследования в этом направлении. В любом случае, Тромбовазим® при данном феномене неэффективен.

Заключение

У больных с ФП и наличием тромбов в полости предсердий назначение Тромбовазима® в дозе 800 ЕД 3 раза в день внутрь на фоне стандартной терапии варфарином за 7 дней терапии в 95% случаев обеспечивает лизирование тромбов без развития побочных эффектов.

При феномене спонтанного эхоконтрастирования в полости предсердий у больных с ФП назначение Тромбовазима® в дозе 800 ЕД 3 раза в день внутрь на фоне стандартной терапии варфарином в течение 7 дней терапии неэффективно и не приводит к исчезновению этого феномена. Отсутствие эффекта Тромбовазима® при феномене спонтанного эхоконтрастирования косвенно свидетельствует о том, что при этом феномене отсутствуют нити фибрина.

Литература

1. The management of atrial fibrillation. The national guidelines of Russian cardiology society, Russian arrhythmia society and Russian cardiac surgery society. 2012. Russ J Cardiol 2013; 4, Suppl.3. Russian (Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Национальные клинические рекомендации Российского кардиологического общества, Всероссийского научного общества аритмологов и Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов России. Российский кардиологический журнал 2013;4, приложение 3).
2. Vyshlov EV, Markov VA, Popov SV. First experience of Trombovasim using for lysis of atrial thrombus in patient with atrial fibrillation. Siberian Medical Journal (Tomsk) 2011; 3 (1): 102-5. Russian (Вышлов Е. В., Марков Е. В., Попов С. В. Первый опыт применения тромбовазима для лизиса внутрисердечных тромбов у больных с фибрилляцией предсердий. Сибирский медицинский журнал (Томск) 2011; 3 (1): 102-5).
3. Vyshlov EV, Popov SV, Vereshagin EI. The way of treatment the patients with atrial fibrillation or atrial flutter and intra-atrial thrombosis before cardioversion. The patent for invention № 2402327 on 27.10.2010. Russian (Вышлов Е. В., Марков В. А., Попов С. В., Верещагин Е. И. Способ лечения больных с фибрилляцией или трепетанием предсердий и наличием тромбов в полости предсердий перед восстановлением синусового ритма. Патент на изобретение № 2402327 от 27 октября 2010 г.).
4. Bernhardt P, Schmidt H, Hammerstingl C, et al. Patients With Atrial Fibrillation and Dense Spontaneous Echo Contrast at High Risk. A Prospective and Serial Follow-Up Over 12 Months With Transesophageal Echocardiography and Cerebral Magnetic Resonance Imaging. J Am Coll Cardiol. June 7, 2005; 45: 1807-12.
5. Isaeva MY, Zotova IV, Alekhin MN, et al. The exposure of left atrial appendage thrombus: the comparison transesophageal echocardiographic examination and multispiral computed tomography. Kremlovskaya medicina. 2006; 2: 20-24. Russian (Исаева М. Ю., Зотова И. В., Алехин М. Н. и др. Выявление тромбоза ушка левого предсердия: сравнение чреспищеводной эхокардиографии и мультиспиральной компьютерной томографии. Кремлевская медицина 2006; 2: 20-24).
6. Vyshlov EV, Plotnikov MB, Chernyshova GA, et al. Thrombolytic activity of trombovasim in experiment. Thrombosis, hemostasis and rheology 2006; 2: 56-9. Russian (Вышлов Е. В., Плотников М. Б., Чернышова Г. А. и др. Тромболитическая активность тромбовазима в эксперименте. Тромбоз, гемостаз и реология 2006; 2: 56-9).
7. Plotnikov MB, Dygay AM, Aliev OI, et al. Antithrombotic and thrombolytic effects of new domestic proteolytic drug Trombovasim. Bulletin of Experimental Biology and Medicine 2009; 147, 4: 418-21. Russian (Плотников М. Б., Дыгай А. М., Алиев О. И. и др. Антитромботический и тромболитический эффекты нового отечественного протеолитического препарата тромбовазима. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины 2009; 147, 4: 418-21).
8. Nozawa T, Inoue H, Hirai T. D-dimer level influences thromboembolic events in patients with atrial fibrillation. Int J Cardiol. 2006 Apr 28; 109(1): 59-65.
9. Shchukin YuV, Rubanenko AO, Germanov AV, et al. Risk factors of ischemic stroke in patients with chronic atrial fibrillation. Journal of arrhythmology 2012; 67: 20-5. Russian (Щукин Ю. В., Рубаненко А. О., Германов А. В. и др. Факторы риска развития ишемического инсульта у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий. Вестник аритмологии 2012; 67: 20-5).
10. Alekseevskaya IN, Persidskikh YuA, Kornelyuk IV, et al. Predictors of the left atrial appendage thrombosis in patients with persistent atrial fibrillation. Journal of arrhythmology 2009; 56: 20-5. Russian (Алексеевская И. Н., Персидских Ю. А., Корнелюк И. В. и др. Факторы, ассоциированные с возникновением тромбоза ушка левого предсердия у пациентов с персистирующей фибрилляцией предсердий. Вестник аритмологии 2009; 56: 20-5).
11. Mitrofanova KB, Kovalsky GB. Morphologic changes of myocardium at atrial fibrillation. Arkhiv patologii 2011; 6: 10-4. Russian (Митрофанова Л. Б., Ковальский Г. Б. Морфологические изменения миокарда при фибрилляции предсердий. Архив патологии 2011; 6: 10-4).
12. Pavlov AV, Zimina VJu. Prognostic importance of atrial spontaneous contrast phenomenon in prediction of thromboembolic complications in the patients with non-valvular atrial fibrillation. Ultrasound and functional diagnostics 2001; 4: 117-23. Russian (Павлов А. В., Зими́на В. Ю. Сравнительное значение феномена спонтанного контрастирования предсердий в отношении нормализационных осложнений у больных, страдающих неклапанной формой фибрилляции предсердий. Ультразвуковая и функциональная диагностика 2001; 4: 117-23).
13. Grontovskaya AV. The influence of cardioversion on the indexes of cerebral microembolia of patients with atrial fibrillation of nonvalvular aetiology. Medicinskiy al'manah 2011; 3(16): 126-31. Russian (Гронтовская А. В. Влияние кардиоверсии на показатели церебральной микроэмболии у больных с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии. Медицинский альманах 2011; 3(16): 126-31).

Оригинальный инновационный препарат

ТРОМБОВАЗИМ®

Первый пероральный тромболитик



Три вида действия:



Тромболитическое/фибринолитическое

обеспечивает прямую деструкцию нитей фибрина (разрушает каркас тромба)



Противовоспалительное

уменьшает эндогенно-обусловленное повреждение эндотелия и стимулирует протективную функцию лимфатической системы



Антитромботическое

препятствует полимеризации фибрина и снижает адгезию тромбоцитов

Показания : в комплексной терапии ХВН

Способ применения : по 1 капсуле 2 раза в день. Курс 20 дней

СПЕЦИФИКА РАННИХ ФАЗ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ: ОТ НАУКИ К ЧЕЛОВЕКУ

Гордеев И. Г., Таратухин Е. О.

В статье проблематизируется форма этического противоречия испытаний новых лекарственных препаратов на людях. Этот вопрос особенно остро стоит в начальных фазах клинических исследований, которые более всего похожи на эксперимент, а потому требуют особой регламентации. Преодолены ли сложности, связанные с этическими аспектами участия людей в испытаниях лекарственных средств? Нет ли завуалированных жёсткой нормативной базой аспектов, требующих специальной междисциплинарной проработки? Авторы пытаются ответить на эти вопросы, принимая во внимание биосоциальный характер объекта исследований новых препаратов.

Российский кардиологический журнал 2015, 9 (125): 76–79
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-09-76-79>

Ключевые слова: доказательная медицина, этика, информированное согласие, первая фаза, вторая фаза.

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия.

Гордеев И. Г. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии №1 л/ф, Таратухин Е. О.* — к.м.н., М.А., доцент кафедры госпитальной терапии №1 л/ф.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
cardio03@list.ru

Рукопись получена 16.05.2015
 Рецензия получена 18.05.2015
 Принята к публикации 25.05.2015

SPECIFICS OF THE EARLY PHASES OF CLINICAL TRIALS: FROM SCIENCE TO PERSON

Gordeev I. G., Taratukhin E. O.

The article focuses on the form of ethical controversy of the new drugs studies on humans. The issue is at its most importance in early phases of clinical trials that resemble an experiment, therefore requiring specific regulation. Has the difficulties been resolved, that are related to ethical aspects of human participants in new drugs investigation? Are not there any aspects that require thorough interdisciplinary workout, but being covered by strict regulation? Authors try to answer these questions taking into account a biosocial nature of the object of investigations.

Russ J Cardiol 2015, 9 (125): 76–79
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-09-76-79>

Key words: evidence based medicine, ethics, informed consent, first phase, second phase.

SBEI HPE RNRMU n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia.

Разработка лекарственных препаратов — одна из важнейших частей медицинской науки, да и современной культуры в целом. Новые химические молекулы позволяют модифицировать метаболизм таким образом, чтобы добиться желаемого эффекта в организме больного. Клинические исследования — изучение новых препаратов или устройств для медицинского применения на людях — являются наиболее важной и наиболее сложной частью разработки оригинальных способов медицинского воздействия. Они жёстко регламентированы, позволяя минимизировать риски, как для самих испытуемых, так и для миллионов будущих пациентов.

Регламентация досталась дорогой ценой. Широчайшие возможности медицина получила после того, как стала наукой. Зарождение науки произошло на рубеже Средневековья и Нового времени, когда ключевой формой получения знания стал и остаётся на сегодняшний день — эксперимент. От его условий зависит возможность влияния на природу, возможность осознанного воздействия для получения заданного результата. Эксперименты возможны в естественных науках. Медицина, работая с телом человека, становится по преимуществу естественной наукой. Однако при всех достижениях в познании молекулярной структуры тела, её раздражает противоречие: суб-

страт опыта подобен самому экспериментатору [1]. После лабораторных испытаний на культурах клеток, мышцах, кроликах и собаках, неизбежно наступает этап клинических исследований.

Клинические исследования подразделяются на четыре фазы. Начальные фазы — I и IIa — включают в себя, главным образом, оценку безопасности медицинского средства. К более поздним этапам акцент смещается на эффективность и на отличия (преимущества) по безопасности в сравнении с аналогичными средствами. Постмаркетинговые исследования продолжают набор данных, и иногда происходит так, что уже после регистрации лекарственного препарата обнаруживаются сведения, препятствующие его дальнейшему применению.

Этические проблемы, поднятые после утихания конфликтов первой половины XX века, заставили по-новому взглянуть на проблему получения медицинского знания. Осуждение опытов на людях породило ряд этических конвенций, регламентирующих использование людей как объекта получения биологической информации. Среди них основная Декларация Всемирной медицинской ассоциации, принятая в Хельсинки в 1964г (с дополнениями вплоть до 2008г в Сеуле); меморандум Нюрнбергского трибунала (преступления против человечности); стандарт Над-

лежащая клиническая практика. Эти документы являются базовыми принципами и требуют соблюдения как минимум основных правил этики в междолических отношениях.

Проведение любых исследований препаратов жёстко регламентировано. Основная задача — минимизировать влияние побочных переменных на статистическую достоверность собранных данных. Сами организмы разных людей, в любом случае, будут вносить множество побочных переменных. Всё остальное, — то, что зависит от организации, — должно быть унифицировано. Наиболее жёсткая регламентация существует в начальных фазах, где эффект нового химического вещества ещё малоизучен, а потому требует фиксации всех возможных данных в абсолютно одинаковых условиях.

Результаты исследования зависят от его дизайна и от путей обработки результатов. Уже на этапе формулирования очередной гипотезы возможны ошибки, в том числе, смещающие данные исследования в сторону выгоды для его результатов. В сборнике тезисов под редакцией Gigerenzer (2011) [2] авторы Donner-Banzhoff et al. перечисляют ряд возможных проблем, связанных со сбором данных и их анализом в рамках доказательной медицины:

- 1) отбор пациентов,
- 2) выбор слишком низкой дозы контрольного препарата (переоценка эффективности),
- 3) выбор слишком высокой дозы контрольного препарата (недооценка безопасности),
- 4) предпочтение конечных точек с более благоприятным результатом,
- 5) селективный анализ подгрупп исследования и обнародования результатов,
- 6) окончание исследования по достижении благоприятных результатов и др.

Эти пункты касаются и ранних фаз клинических исследований. Основные вопросы в этом случае следует задавать отбору участников, выбору конечных точек и способов оценки.

Реальная эквивалентность данных может быть обеспечена большой статистической силой выборки и рандомизацией. Усреднение данных как можно большего числа испытуемых позволит исключить максимум побочных биологических переменных, выделив необходимую взаимосвязь между воздействием и зависимой переменной. В клиническом исследовании лекарственного препарата воздействием является некая молекула, вводимая в обмен веществ, а зависимой — весь организм, который для удобства подразделяется на ряд метаболических показателей, наиболее релевантных исследованию. Возможности контроля всех состояний организма после воздействия препарата априори ограничены. Как правило, речь идёт о данных стандартных лабораторных (анализы клеточного состава крови, биохимических параметров;

анализы мочи, иногда — слюны или кала) и инструментальных (электрокардиография, артериальное давление, функция дыхания, ультразвуковая визуализация, электрофизиологические показатели) методах. Совокупность этих показателей — их незатронутость — даёт основание полагать, что внедрённая молекула как минимум безопасна в краткосрочной перспективе. Данные фармакокинетики сообщают о моменте полного выведения этой молекулы и её производных из обмена веществ. Суммация результатов воздействий на заранее отобранные организмы позволяет выявить реально существующие (“достоверные”) проблемы и отсеять “помехи”.

Сама по себе сущность статистики, о чём говорилось ещё в первой половине прошлого века, не даёт возможности различить отдельного человека за генерализацией [2, 3]. Это можно назвать ошибкой второго уровня: не только обмен веществ отделяется от человека, но и сам он теряет индивидуальность. Обратная импликация данных статистического анализа в практику обрастает рядом оговорок. Но, тем не менее, подобный путь получения хоть скольконибудь достоверного и практически применимого знания на сегодняшнем этапе развития культуры представляется единственно возможным. Потому требования к процедурам получения такого знания спускаются на практический уровень, а именно, отбора и включения испытуемых.

Начальные фазы клинических исследований обычно проводятся с участием здоровых добровольцев, если это возможно для изучаемой молекулы. В отличие от больного, страдающего той или иной патологией, у здорового человека нет прямого интереса к получению пользы от препарата. Его интерес должен подкрепляться в другой форме, и, допуская “чисто научный” интерес, основным способом компенсации рисков участия в исследовании новой химической формулы является денежное вознаграждение.

Между добровольцем и исследовательским центром заключается контракт, по которому доброволец как бы предоставляет свой метаболизм для снятия физиологических показателей после введения определённого вещества.

Внедрение в организм чужеродной молекулы, ранее не существовавшей в природе, может иметь любые последствия. Безусловно, уже применённая на лабораторных животных, такая молекула вряд ли станет напрямую смертельной. Но её использование может привести к рискам от банальной аллергической реакции до сверхотдалённых последствий на потомстве испытуемого через изменение генетического материала его гамет. Потому, несмотря на отлаженную структуру получения согласия на участие и компенсации за это участие, вопрос соотношения

реальной осознанности риска и возможных рамок “осознанности” при участии в исследовании ранней фазы, остаётся в диалектической плоскости.

По сути, для практической работы наиболее актуальным является вопрос реальной “информированности” в рамках информированного согласия. Этот вопрос не уникален для клинических исследований. Любое согласие пациента на процедуру и манипуляцию, на диагностическое и лечебное вмешательство подразумевает, что он осведомлён о рисках и преимуществах, и что он в состоянии принять осознанное решение. Так ли это на самом деле?

Согласно стандарту “Надлежащая клиническая практика” (ГОСТ Р 52379-2005, п. 1.12), информированное согласие (informed consent) — это процедура добровольного подтверждения субъектом своего согласия на участие в конкретном исследовании после получения информации обо всех значимых для принятия им решения аспектах исследования. Вопрос может быть задан как понятию добровольности, так и понятию “всех значимых для принятия им решения” аспектов. В первом случае, речь идёт о мотивах: не является ли, к примеру, сумма денежного вознаграждения за участие элементом вынужденности в случае тяжёлого материального положения испытуемого? Можно ли в такой ситуации называть решение полностью добровольным? Во втором случае, не возникает ли риск манипулирования решением со стороны исследователя путём недосказанности или имплицитной подмены понятий?

Эти вопросы не могут иметь простого решения хотя бы потому, что заполняют пространство между полюсами от полного блокирования до волюнтаризма и анархии: тотальная настороженность потенциальных участников исследования сведёт на нет всю фармацевтическую науку, а игра понятиями в их информировании нивелирует сам смысл информированного согласия. Можно предположить, что реалии склоняются ко второму полюсу, поскольку предоставление “всех значимых для принятия” решения испытуемым данным лежит на исследователе и на лицах, формулирующих, утверждающих и проводящих этическую экспертизу текста Информационного листка пациента.

Кроме уже перечисленных аспектов, особенность науки состоит в её включённости в социальный товарообмен. Получение всё новых данных движется вперёд благодаря росту потребности: эволюция компьютеров, средств передвижения, аудио- и видеозаписи, получения энергии, строительства зданий потенцируются экономической системой создания и удовлетворения потребностей; за движением науки вперёд стоит движение финансов. Медицинская наука находится в такой же зависимости от потребности; новые лекарственные препараты, диагностические и лечебные устройства совершенствуются, чтобы

удовлетворить запрос об изменении обмена веществ, о неинвазивной визуализации тканей, о коррекции морфологического изменения. Законы социального дарвинизма обуславливают конкурентное стремительное движение вперёд по пути изобретений. В отношении медицины, в центре которой — человек, они сдерживаются этическими нормами, регламентирующими работу с людьми в опыте. Но несмотря на существование целой системы норм, не всё так однозначно.

В скрытой, трудно осознаваемой форме ответственность за медицинское решение лежит не на пациенте, а на информирующем враче. Решение об участии в исследовании так же смещается в сторону организаторов исследования, которые существуют в рамках не только научных, но и социально-дарвинистских отношений, а потому не могут не быть заинтересованы в скорейшем включении максимального числа участников и получении благоприятных данных. С другой стороны, противовес негативного отношения к медицине и здравоохранению в целом может смещать отношение потенциального участника в сторону заведомого отрицания. В итоге, принятие решения никак не основывается на специфических сторонах самой проблемы, а лежит где-то в области эмоций и интуиции.

Дальнейшее развитие этого вопроса смещается в дискурсивные практики языка и символических конструкций, проблематизируя сами формулировки информирования пациента и вообще высказываний в отношении клинических исследований. К примеру, предоставление факта того, что тяжёлое кровотечение при применении препарата произошло у 0,1% лиц, не включает в себя данные о том, каковы были предпосылки этого кровотечения у данных людей и насколько новый участник сходен с ними в физиологическом и генетическом плане. Его риск может принципиально отличаться как в большую, так и в меньшую сторону. Для полной осознанности были бы необходимы знания медицины в общем, а также особенностей собственного организма, — но сделать врачом каждого человека невозможно. Так же невозможно дать полную информированность о социально-экономических аспектах здравоохранения, о смысле реформ и о соотношении индивидуального и общественного в организации медицинской помощи. Относительно клинических исследований лекарственных средств, эта информированность в большей или меньшей степени транслируется от исследователя к испытуемому.

Проблема “первых введений” нового химического вещества людям — будь то I фаза клинических исследований или исследование биоэквивалентности, — подразумевает жёсткий контроль релевантных параметров. Этот контроль краткосрочный, он прекращается спустя некоторое стандартное время (например,

30 дней) после введения препарата. Отдалённые последствия оценить невозможно и всегда остаётся хотя бы небольшая доля риска, “витальной неопределённости” того, что было бы, если бы не было данного события. Безусловно, слишком детальное муссирование всех затронутых проблем само по себе может достичь паранойи и при неадекватных законодательных инициативах свести на нет развитие фармации вообще. При надлежащем учёте этической стороны вопроса, требуется поиск баланса, оптимального соотношения между потенциальными проблемами и имеющимися возможностями.

Если абстрагироваться от конкретных процедур, вопрос смещается в философско-мировоззренческую плоскость: этический субъект — врач-исследователь, член этического комитета, представитель разработчика фармакопрепарата — оказываются перед дилем-

мой, обозначенной ещё в категорическом императиве И. Канта. Другой человек должен быть не средством для достижения цели, но собственно целью. Целью должно быть благо этого человека. Понятие блага сугубо индивидуально, но на уровне здравого смысла можно как минимум обозначить понятия качества жизни, продолжительности жизни, личностного роста. Помня о благе многих — потенциальных потребителей, больных, которым требуется лекарственный препарат, — не следует забывать и о благе того, чьё здоровье сейчас находится под угрозой, принимающего в большей или меньшей степени осознанное решение подвергнуть себя воздействию никогда не существовавшего в природе нового химического вещества. Опорой в этом, хотя бы формальной, может стать тщательная проработка процедур работы и языка взаимодействия с испытуемым.

Литература

1. Taratukhin EO. Patient's personality: an interdisciplinary approach to cardiovascular pathology. *Russ J Cardiol* 2014; 9 (113): 22-25. Russian (Таратухин Е.О. Личность больного: междисциплинарный подход в работе с кардиологической патологией. *Российский кардиологический журнал*, 2014; 9: 22-25).
2. Gigerenzer G, Muir Gray JA (eds.). *Better Doctors, Better Patients, Better Decisions. Envisioning Healthcare 2020*. Strüngmann Forum Reports. London: MIT Press, 2011.
3. Glymour C. Causation and Statistical Inference. Glymour C., Beebe H. et al. (eds.). *The Oxford Handbook of Causation*. Oxford University Press, 2012: 498-519.

БИОПСИХОСОЦИАЛЬНЫЙ ПОДХОД — НОВОЕ ТРЕБОВАНИЕ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОСТИ

Таратухин Е. О.

Статья посвящена злободневному вопросу междисциплинарности в науке по отношению к медицине — практике и исследовательскому полю. Ответом на необходимость объединения социальных и психологических компонентов больного с его соматическим страданием стал биопсихосоциальный подход. Рассматриваются истоки и особенности подхода, в том числе, с позиции доказательности и практической применимости.

Российский кардиологический журнал 2015, 9 (125): 80–83<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-09-80-83>

Ключевые слова: интегральная наука, личность, интердискурсивность, психосоциальный, биомедицинский, психосоматика.

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия.

Таратухин Е. О. — к. м. н., М. А., доцент кафедры госпитальной терапии №1 л/ф.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
cardio03@list.ru

Рукопись получена 01.08.2015

Рецензия получена 03.08.2015

Принята к публикации 10.08.2015

BIOPSYCHOSOCIAL APPROACH — A MODERN DEMAND FOR INTERDISCIPLINARITY

Taratukhin E. O.

The article takes into consideration a novel integrated approach that combines cultural and psychological parts of human being with biological signs of the disease and health. The historical roots from GL Engel are sketched, and some thoughts provided on evaluation and scientific significance of the approach in research and clinical practice.

Russ J Cardiol 2015, 9 (125): 80–83<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-09-80-83>

Key words: integrated science, personality, personhood, interdiscourse, psychosocial, biomedical, psychosomatics.

SBEI HPE RNRMU n.a. N. I. Pirogov, Moscow, Russia.

Ни для кого не секрет, что современная наука неуклонно утрачивает своё жёсткое дисциплинарное деление. Не прошло и двухсот лет после окончательного разделения знания на поля естественных и гуманитарных дисциплин, а их — на отдельные части согласно предмету и методу, как стало ясно, что учёный заперт внутри своей науки. Он не видит важнейших взаимосвязей, существующих в природе и обществе. Ведь ни природа, ни культура не разложены по полочкам. Они цельны, едины.

Медицина, метанаука и комплекс практик по сохранению и улучшению жизни человека, как никакая другая междисциплинарна. Один лишь её предмет — человек, требует к себе подхода равно естественнонаучного и гуманитарного. С точки зрения естественных дисциплин, человек — биохимическая лаборатория, противостоящая воздействиям внешней физикохимической среды. Сохранение свойств гомеостаза в диапазоне изменений среды позволяет телу человека изменять окружающие предметы и размножаться. Если наступает смерть, энтропия берёт верх и тело постепенно рассеивается. Путём экспериментов медицина исследует закономерности функционирования тела, всё больше проникая в детали, понимая всё лучше, каким образом оно саморегулируется и как можно повернуть саморегуляцию в нужную сторону.

С точки зрения гуманитарной науки, человек не что иное, как сознание, погружённое в систему знаков, производящее знаки собственного внутреннего мира для других сознаний и потребляющее знаки, выраженные другими. Знак имеет всеобъемлющее значение. Начиная от всем понятных знаков языка, система означивания распространяется на всё воспринимаемое. Более того, — то, что не означено, нельзя считать и воспринятым. Медицина сама по себе — громадная система знаков. Для врача это совокупность знания об организме больного, о системе болезней, о методах лечения. Для больного это значение смерти как окончания жизни, болезни как шага навстречу смерти, значение врача и медицины как способов отсрочить смерть, и так далее.

Кажется, будто две эти системы — естественная и гуманитарная — существуют по-отдельности. Ставить диагноз и лечить нужно болезнь. А разговаривать и объяснять — больному. Но подобная иллюзия рассеивается немедленно, если врач вспомнит хотя бы одну простую вещь: сами жалобы и анамнез больных — это уже поле гуманитарной науки, ведь больной, жалуясь, производит знаки собственного внутреннего мира. Это он чувствует и знает о своей боли, о своём кашле, о своей одышке. Задавая уточняющие вопросы, внутри общей для больного и врача системы знаков, врач делает выраженное больным

частью собственной системы — той, которой его научили университет и практика. Подводя итог воспринятому и понятому, врач назначает лечение. Цель лечения — избавить биохимию больного от изменений, выражавшихся признаками, усвоенными от больного и данных его исследования. Такая логика кажется очень простой, банальной. Лучше всего об этом знают психиатры: у них почти нет биологических методов, только лишь работа с высказанным и показанным. Но и самым соматическим врачам (к которым относятся и кардиологи) приходится иметь дело с понятиями, которые никак нельзя измерить биологически. На первом плане здесь социальное понятие “качество жизни”, которое стало парадигмальным в процессах оказания медицинской помощи (или медицинских услуг). Повышение качества жизни, в любом состоянии, можно считать универсальной мерой оказанной помощи (или предоставленной услуги).

Уже это интегральное понятие весьма противоречно, и никто кроме самого больного не скажет, как у него дела, как жизнь. Ещё более сложные вопросы ставят социально обусловленные “морбидные” факторы — то, что ведёт к болезненным нарушениям биохимии, будучи при этом всецело в области гуманитарного знания: стресс, особенности пищевого поведения и вредные привычки, особенности физической активности. Краеугольные камни кардиологической практики — курение, ожирение, дислипидемия, гиподинамия, стресс, алкоголь — ни для кого не секрет, являются социально обусловленными. И уже на этом уровне возникает тяжелейшее интердискурсивное, междисциплинарное напряжение между точками зрения на пациента как на биохимическую лабораторию и как на личность. В лабораторию можно ввести химические препараты, поставить искусственные элементы, произвести замену морфологически изменённых частей. Но только личность может бросить курить, отказаться от жирного и сладкого, бегать трусцой и избегать стрессов. Даже на таком простом и понятном уровне проблема выглядит почти неразрешимой.

Но её приходится решать, ведь новая, вновь воскресшая старинная цель врача — лечить не болезнь, но больного. Сегодня из простой житейской мудрости эта фраза становится заглавием сложнейшего научно обоснованного взгляда, включающего совокупность биологических и социальных факторов, вместе составляющих человека. Чтобы повысить качество жизни, чтобы повысить приверженность к лечению, чтобы модифицировать факторы риска, а также, чтобы создать методы, позволяющие дать эти результаты, существует интегрированный биопсихосоциальный подход.

В его названии центральное место занимает “психо”. Между биологией и социумом есть связую-

щее звено, то, что объединяет базовые функции социального человека с его биологической природой: эмоции и настроение, память и интеллект, темперамент и характер, потребности, зависимости, привычки. Психологический компонент обуславливает проявление и выражение интегральных показателей отношений биологии и социума. К примеру, хорошее настроение является частью высокого качества жизни, а оно невозможно без достаточного соматического благополучия и социальных условий. В то же время, при низком, болезненном соматическом статусе возможна социальная компенсация, а при высоком телесном здоровье менее критичны показатели социального благополучия. Эти отношения очень подвижны, и любая генерализация — детище естественной науки — разбивается о конкретную личность. Потому к биопсихосоциальному подходу предъявляются совершенно особые требования: быть генерализацией для индивидуальности.

Необходимость изменений

Началом этого подхода можно считать статью американского психиатра G. L. Engel в журнале Science 1977г [1]. Он критикует биомедицинский подход, прямо заявляя, что вся медицина находится в кризисе: “поскольку “заболевание” определяется в терминах соматических показателей, врачам нет нужды заботиться о психосоциальных аспектах, лежащих вне поля зрения и ответственности медицины”. Он цитирует высказывание одного из чиновников от здравоохранения того времени: врач должен концентрироваться на реальности, он не может находиться под влиянием теологических и философических измышлений. Для психиатра эта проблема была наиболее ясной и острой, поскольку его основной предмет психосоциальный. Engel называет биомедицинскую модель редукционистской и обозначает необходимость новой модели медицины. Действительно, редукционизм разрушает системный подход, приводя к потере целостности видения: за деревьями не разглядеть леса. Engel приводит пример сахарного диабета: “Хотя диагноз диабета сначала предполагается по определённым клиническим признакам, например, полиурии, полидипсии, полифагии и потере веса, а затем подтверждается лабораторным обнаружением относительного дефицита инсулина, — как эти признаки переживаются и как о них сообщается каждым отдельным индивидуумом, как они влияют на него, всё требует внимания с психологической, социальной и культурной точки зрения, не говоря уже о других конкурентных или осложняющих биологических факторах”. Engel также отмечает, что “рациональное лечение” (то есть, с биомедицинской позиции) не обязательно восстанавливает здоровье пациента даже при объективных данных полного выздоровления.

Эти замечания кажутся понятными и даже банальными. О том, что больной — единое целое, известно испокон веков. Но что мы видим в жизни? Любой практикующий врач скажет, что сегодня отношение к больному практически полностью биологическое. И дело здесь не в недобросовестности и не в неумении. Проблема глубже. Для возврата старого холистического взгляда, установления его на новые рельсы высокоразвитой медицины нужен новый язык. Язык, объединяющий междисциплинарное знание биологических, психологических и гуманитарных дисциплин в единый логичный и понятный дискурс.

Сегодня, несмотря на явное движение к междисциплинарности, по-прежнему непросто ввести полноценный биопсихосоциальный взгляд, как в практику, так и в теорию здравоохранения. Многие концепты остаются в ряду паранаучных, другие используются чисто формально: например, многочисленные опросники, которые просто обсчитываются и “коррелируются” с биологическими показателями.

Содержание понятия

Если обратиться к базе данных цитирований Scopus по ключевому слову “biopsychosocial” в названиях статей, можно сделать вывод об употреблении данного термина в исследованиях по медицине. В первую очередь, этот подход используется в области психического здоровья, в анализе интернализации социальных проблем и в теории развития [2]; при работе с хроническими болевыми состояниями в онкологии и неврологии [3-5], со старением и терминальными состояниями [6, 7], собственно в психиатрии, психотерапии и психореабилитации [8, 9], в работе с инвалидирующими состояниями [10], с нарушением пищевого поведения [11] и так далее.

Что имеется в виду авторами, заявляющими о таком подходе к работе? Интересный клинический пример предлагают Roy et al. (2014), рассматривая “биопсихосоциальную культуральную” точку зрения на депрессию после травмы головного мозга у пациента — иммигранта из Азии. К стандартным клиническим признакам, или биологическому компоненту (включая фармакотерапию), они добавляют психосоциальный и культуральный [12]. Психосоциальный влияет на то, как человек воспринимает и переживает симптоматику своего заболевания. Показано, что особенности личности, — например, положение её на осях пяти ключевых компонент (“большая пятёрка”), обуславливают внутреннюю картину и внешнее проявление заболевания, влияют на ответ организма на введение вакцины [13]. Врач, ориентируясь на проявления, создаёт у себя в сознании общую картину болезни пациента, а сам больной создаёт отношение к своему состоянию, которое затем влияет и на приверженность к лечению, и на путь к выздоровлению или реабилитации. Существует множество

данных, подтверждающих влияние феноменального, переживаемого, на биологическое: негативные социальные эмоции (стыд, смущение и др.) снижают резистентность, повышают уровень провоспалительных цитокинов, кортизола [13]; положительные эмоции и расслабление, напротив, повышают устойчивость при экспозиции риновирусов, снижают уровни интерлейкинов ИЛ-6, ИЛ-1 [13]; переживание даже влияет на экспрессию генов (эпигенетика) — показано, что социальная изоляция способствует экспрессии генов провоспалительных медиаторов [13]. Психологический уровень устройства человека имеет непосредственно биологическую природу и в то же время обеспечивает основу социокультурного взаимодействия.

Под “культуральным” Roy et al. имеют в виду некоторые элементы семейного анамнеза, а именно отношения в семье, ожидания родителей пациента от его жизни; культурную ассимиляцию, включая отношение к западной традиции медицины пациента-индийца, даже расовую принадлежность его врачей. В отличие от психологического и психосоциального уровня, культуральный компонент полностью зависит от тех смыслов и значений, которые сформированы личностью пациента, его опытом всей жизни. Соединение биологических предпосылок с психологическими особенностями и культурным фоном определило во всей полноте картину заболевания рассматриваемого авторами пациента, и только вовлечение их в совокупности позволило оказать адекватную помощь.

Пример комплексного системного подхода приводится Finegood (2011). В её главе Руководства по социальному изучению ожирения [15] автор описывает модель Научного Отдела правительства Соединённого Королевства (UK Government Office for Science, 2007), в которой сведены воедино физиологические, психологические и социальные факторы. Всего объединено около сотни “проксимальных” и “дистальных” факторов, подразделённых на кластеры: индивидуальные (физиология, физическая активность, потребление пищи, психология индивида) и социальные (условия для физической активности, социальная психология, пищевая промышленность). Карта взаимовлияния с более чем тремя сотнями прямых и сотней обратных связей позволяет понять причины и механизмы развития ожирения. Ей можно руководствоваться в практике.

Таким образом, при работе в рамках биопсихосоциального подхода нужно включать в поле зрения не только биологические признаки патологии, но также социокультурные качества жизненного мира пациента и его психологические особенности и состояния. Взаимовлияние этих уровней гораздо более сложное, чем кажется на первый взгляд. Даже незначительные с позиции врача элементы анамнеза могут

интериоризироваться в изменённый обмен веществ, способствуя или препятствуя системному воспалению, вызывая или уменьшая дислипидемию, влияя на тонус сосудов и частоту сокращений сердца.

Сложность применения

Из изложенного ясно, каким образом может использоваться биопсихосоциальный подход в клинической практике. Но данные о подобных взаимосвязях необходимо накапливать, подводя научную базу. Каким же образом это изучать? Как добиться должного уровня доказательности?

В отличие от биологических методов, естественных, а значит, экспериментально уместных, уже психологические исследования требуют как минимум операционализации концептов, то есть, оставляют зазор интерпретативности. Методы гуманитарных наук, в принципе, не являются экспериментально подтверждаемыми. Для оценки знаковых, смысловых культурных конструкций нужен специальный подход: качественный тип исследований. Для медицины это совершенно ново, и вряд ли легко будет принята качественная методология в привыкшую к количественным — многоцентровым рандомизированным и плацебо-контролируемым — исследованиям научную парадигму. “Соглашение экспертов” в критериях доказательности имеет уровень C, то есть слабую доказательность.

Тем не менее, качественные методы активно используются. Критерии ценности текстов исследований на их основе разрабатываются. Cho&Trent (2014) детально анализируют признаки, по которым происходит рецензирование рукописей оригиналь-

ных исследований в журналах гуманитарного и психологического профиля [16]. Обобщая их выводы, можно сказать следующее. Признаками качества качественного исследования считаются ценность проблематики (worthy topic), множество критериев научной строгости (rich rigor), саморефлексивность исследователя (sincerity), основательность (credibility), влияние на читателя (resonance), ответственность вклада (significant contribution), этичность (ethics), осознанность (meaningful coherence). Эти критерии важны для любого исследования, но если в количественном последнее слово остаётся за математикой, то в качественном роль играет целостность текста.

Научившись связывать биологические признаки болезни и здоровья с проявлениями психологического уровня жизни пациента и с социальными, культурными, знаковыми составляющими его жизненного мира, медицинская наука и практика достигнут целостного видения своего уникального объекта изучения.

Сегодня налицо объединение различных полей знания о человеке. Под именем биопсихосоциального подхода далёкие дискурсы о болезни и здоровье соединяются друг с другом, начинают говорить друг с другом. Но до слияния, образования единого целого континуума знания о человеке ещё далеко. Достижения фундаментальных наук, объясняющих как биологическое становится социальным, а социальное интериоризуется в биологическое, позволят, наконец, и в практическом здравоохранении создать единое поле работы не с болезнью, но с личностью больного.

Литература

- Engel GL. The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. *Science*, 1977; 196(4286): 129-36.
- Hastings PD. Introduction to the Special Section: biopsychosocial processes in the etiology and development of internalizing problems. *J of Abnormal Child Psych*, 2015; 43(5): 803-5.
- Bath B, Grona SL. Biopsychosocial predictors of short-term success among people with low back pain referred to a physiotherapy spinal triage service. *J of Pain Research*, 2015; 8: 189-202.
- Kamper SJ, Apeldoorn AT, Chiarotto A, et al. Multidisciplinary biopsychosocial rehabilitation for chronic low back pain: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ online*, 2015; 350: h444.
- Novy DM, Aigner CJ. The biopsychosocial model in cancer pain. *Curr Op in Support and Palliat Care*, 2014; 8: 117-23.
- DeLamater J, Koepsel E. Relationships and sexual expression in later life: a biopsychosocial perspective. *Sex and Relationship Ther*, 2015; 30(1): 37-59.
- Heckman TG, Halkitis PN. Biopsychosocial aspects of HIV and ageing. *Behav Med*, 2014; 40(3): 81-4.
- Melchert TP. Biopsychosocial practice: A science-based framework for behavioural healthcare / Melchert. *Amer Psychol Assoc*, 2014. 352p.
- Jorn AC. Elements of the Biopsychosocial interview of the chronic pain patient: a new expanded model using rational emotive behavior therapy. *J of Rational-Emotive and Cognitive-Behavior Therapy*, 2015; July, 2; 10.1007/s10942-015-0217-8.
- Chen KL, Tseng MH, Shieh JY, et al. Determinants of quality of life in children with cerebral palsy: a comprehensive biopsychosocial approach. *Res in Devel Disabilities*, 2014; 35: 520-8.
- Jenull B, Trapp EM. Biopsychosozialer Ansatz der Adipositas im Kindes- und Jugendalter. *Psychoterapeut*, 2015; 60(4): 337-50.
- Roy D, Jayaram G, Vassila A, et al. Depression after traumatic brain injury: a biopsychosocial cultural perspective. *Asian J of Psychiatry*, 2014; 13: 56-61.
- Segerstrom SC (ed.). *The Oxford Handbook of Psychoneuroimmunology/Oxford: OUP*, 2012. 528p.
- Provencal N, Binder EB. The effects on early life stress on the epigenome: from the womb to adulthood and even before. *Experim Neurol*, 2015; 268: 10-20.
- Finewood DT. The Complex systems science of obesity/Cawley J (ed.) *The Oxford Handbook of Social science of obesity*. Oxford: OUP, 2011. 894p.
- Cho J, Trent A. Evaluating qualitative research/Leavy P (ed.). *The Oxford Handbook of Qualitative Research*. Oxford: OUP, 2014. 756p.

ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММА ПОКОЯ В 12-ТИ ОБЩЕПРИНЯТЫХ ОТВЕДЕНИЯХ. НАСТОЯЩЕЕ И БУДУЩЕЕ

Земцовский Э. В.^{1,4}, Абдалиева С. А.², Баллюзек М. Ф.³, Ким А. В.², Морозова Н. Н.³

Рассмотрен метод регистрации электрокардиограммы покоя в 12 общепринятых отведениях (далее ЭКГ покоя) как рутинный метод, использующийся по самым широким показаниям в процессе диспансеризации населения, в амбулаторно-поликлинической практике и при стандартном клиническом обследовании больных различного профиля в условиях монопрофильного стационара. Показаны очевидные недостатки метода, требующего перемещения достаточно тяжелого электрокардиографа, использования диаграммной ленты для записи ЭКГ покоя, специальной архивации ЭКГ для хранения и анализа ЭКГ динамики. Показаны преимущества интернет-электрокардиографии, позволяющей использовать портативный прибор для записи ЭКГ (300 граммов), возможности хранения ЭКГ в личном кабинете пользователя, удобные программы сравнения ЭКГ, снятых в динамике.

Российский кардиологический журнал 2015, 9 (125): 84–87
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-09-84-87

Ключевые слова: архивация данных, 12 общепринятых отведений, интернет — электрокардиография, компьютерный анализ, “облачный” кардиосервер, электрокардиограмма покоя, ЭКГ на дому, ЭКГ динамика.

¹Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; ²ГБУЗ Поликлиника № 37, Санкт-Петербург; ³ФГБУЗ Санкт-Петербургская клиническая больница РАН; ⁴ФГБУ СЗФМИЦ Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Земцовский Э. В.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, заведующий НИЛ соединительнотканых дисплазий, Абдалиева С. А. — зав. отделением кардиологии и функциональной диагностики, врач высшей категории, Баллюзек М. Ф. — д.м.н. заместитель главного врача по медицинской части, заведующая кардиологическим отделением, профессор кафедры факультетской терапии медицинского факультета, Ким А. В. — д.м.н., доцент кафедры социальной педиатрии и организации здравоохранения, главный врач, Морозова Н. Н. — врач-кардиолог.

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

ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, НПР — нарушения процессов реполяризации, ОФД — отделение функциональной диагностики, РАН — Российская академия наук, ЭКГ — электрокардиограмма.

Рукопись получена 26.05.2015
Рецензия получена 28.05.2015
Принята к публикации 04.06.2015

RESTING ELECTROCARDIOGRAPHY IN 12 COMMON LEADS: THE PRESENT AND THE FUTURE

Zemtsovsky E. V.^{1,4}, Abdaliev S. A.², Balluzek M. F.³, Kim A. V.², Morozova N. N.³

The method of electrocardiography registration in resting state (in the following: ECG resting) in 12 common leads is considered as a routine method, that is used by a broadest range of indications for screening, in outpatient practice and standard clinical assessment of patients with various nosologies in inpatient practice. The method poor sides are discussed, i.e. a necessity for the use of heavy device, usage of the paper line, special archiving for storage and dynamics analysis. The benefits of internet-electrocardiography are shown that make it useful to record ECG by low-weight device (300 g), possibilities for ECG storage in personal space of the user, comfortable software of ECG comparison, that were recorded in dynamics.

Russ J Cardiol 2015, 9 (125): 84–87
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-09-84-87

Key words: data archiving, 12 main leads, Internet-electrocardiography, computed analysis, “cloud” cardioserver, electrocardiography resting, ECG in-home, ECG in dynamics.

¹Saint-Petersburg State Pediatric Medical University; ²SBHI Polyclinics №37, Saint-Petersburg; ³FSBHI Saint-Petersburg Clinical Hospital of RAS; ⁴FSBI NWFMI, Saint-Petersburg, Russia.

Регистрация электрокардиограммы покоя в 12 общепринятых отведениях (далее ЭКГ покоя) стала стандартным методом обследования и превратилась в неотъемлемую часть любого диагностического процесса. Мало того, согласно приказу МЗ РФ №1006 от 03.12.2012 регистрация ЭКГ покоя включена в обязательный перечень методов, используемых при диспансерном обследовании населения. В итоге, в Санкт-Петербурге ежегодно регистрируется около 2,5 миллионов ЭКГ и, несмотря на то, что регистрация ЭКГ покоя остается обязанностью кардиологов и отделений функциональной диагностики, сегодня можно говорить о сложившейся в медицинских учреждениях практике регистрации ЭКГ покоя и перспективах её совершенствования.

Основными медицинскими учреждениями, где регистрируется ЭКГ покоя, являются поликлиники и стационары, а единственным способом регистрации по-прежнему является запись на бумажный носитель (диаграммная лента) с помощью одно, трех, шести или 12-ти канального электрокардиографа. Врач-специалист, описывающий рутинно снятую ЭКГ, подсчитывает все интервалы и длительности зубцов и дает заключение.

Рассмотрим организацию ЭКГ службы на примере одной из поликлиник Центрального района, разделенной более чем на 30 терапевтических участков в среднем по 1500–1800 человек на каждом. В поликлинике более 20 тысяч больных с различной кардиальной патологией, из которых на диспансерном учете состоит почти 2,5 тысячи больных.

По направлениям участковых терапевтов в ЭКГ кабинете ежедневно регистрируются ЭКГ покоя у различных больных. Однако возможности ЭКГ кабинета поликлиники весьма ограничены, что приводит к тому, что пациенты вынуждены ожидать очереди 1-2 недели.

Еще сложнее обстоит дело с регистрацией ЭКГ на дому. Речь идет о больных пожилого и старческого возраста и всех лицах с острым коронарным синдромом и подозрением на развитие острого инфаркта миокарда при отсутствии возможности или отказе от госпитализации. Количество таких пациентов, нуждающихся в регистрации ЭКГ “на дому”, весьма велико. Однако поликлиника имеет лишь одну медсестру, готовую выезжать на дом на специально заказанной по этому случаю машине. Это приводит к тому, что реально в год “на дому” в поликлинике снимается около 300 ЭКГ, в то время как потребность в такой медицинской услуге как минимум на порядок больше. О масштабах проблемы поздней госпитализации больных инфарктом миокарда свидетельствует тот факт, что в поликлинике ежегодно более половины больных с диагнозом “острый инфаркт миокарда” госпитализируются спустя сутки и более от дебюта клинической картины. Не менее красноречив и тот факт, что по результатам анализа 1200 ЭКГ, снятых на дому, у 133 больных (11% случаев), выявлены признаки подострой или рубцовой стадии инфаркта миокарда. Не случайна устойчиво сохраняющаяся запоздавшая госпитализация больных с острым инфарктом миокарда, приводящая к высокой смертности таких больных. Все сказанное наглядно иллюстрирует тот факт, что сложившаяся в поликлинике практика регистрации ЭКГ покоя не может быть признана удовлетворительной.

ЭКГ покоя в многопрофильном стационаре записывается сегодня у каждого пациента. У пациентов с заболеваниями сердца такое исследование выполняется как минимум дважды (при поступлении и выписке), а по показаниям ЭКГ покоя в динамике регистрируется многократно. Заметим, что поиск ЭКГ и их сравнение “в динамике” занимает “львиную долю” времени врача функционалиста. Единственным способом представления и хранения диагностической ЭКГ информации является бумажная пленка, на которой вручную записывается интерпретационное заключение. В результате, много ресурсов требуется на описание ЭКГ, поиски не всегда доступной “архивной пленки”, на проведение консилиумов и консультаций врачами функциональной диагностики, а также на содержание бумажного архива.

Все сказанное позволяет прийти к заключению о том, что в настоящее время ЭКГ служба поликлиник и стационаров характеризуется недостаточно продуманной организацией, необоснованно высокими затратами и низкой эффективностью. Устра-

нение недостатков в организации ЭКГ службы поликлиник и стационаров сегодня становится возможным при использовании современных научно-технических достижений. Сказанное подтверждается и публикациями наших американских коллег, которые в рекомендациях АНА (2004) основное внимание уделили организации центров телеметрии и проведению ЭКГ исследований с дистанционной расшифровкой в режиме on-line [1].

Полностью изменить организацию ЭКГ службы сегодня позволяет разработанный фирмой “МИКАРД-ЛАНА” прибор “Кардиометр-МТ”, который является универсальным средством для выполнения ЭКГ покоя. На рисунке 1 показан портативный регистратор (1) с автономным питанием, который весит 300 граммов, обеспечивает возможность снимать ЭКГ покоя в любом месте (дома, в поликлинике или стационаре) и устройство управления, отображения и связи с облачным кардиосервером (коммуникатор), подключенное к интернету (2). Речь идет о смартфоне, планшете или компьютере, с помощью которого можно передать отснятую ЭКГ на сервер, увидеть её на экране (рис. 1).

Отснятая ЭКГ автоматически передается в “облачный” кардиосервер. На кардиосервере ЭКГ программно обрабатываются и сохраняются. Сами ЭКГ с уже нанесенной разметкой реперных точек, а также результаты компьютерного анализа ЭКГ покоя могут быть доступны в любом месте, где есть компьютер, подключенный к сети Интернет. Такой метод регистрации ЭКГ с передачей их на кардиосервер, компьютерным анализом и возможностью получения ЭКГ вместе с результатами компьютерной обработки мы далее будем называть “*интернет-электрокардиографией*”. О возможностях практического использования этого компактного комплекса мы уже писали ранее [2, 3], а целью настоящего сообщения является оценка перспектив использования интернет-электрокардиографии в работе ЭКГ служб поликлиники и стационара.

В городской поликлинике, где кардиологу было предоставлено 5 регистраторов, интернет-электрокардиография была использована для записи:

- ЭКГ в условиях кабинета функциональной диагностики по направлению врача.
- ЭКГ “на дому”, когда пациент не может прийти в поликлинику.
- ЭКГ в условиях работы участкового врача (врач носит регистратор с собой и делает ЭКГ при необходимости уточнения диагноза).

Кроме того, пятью пациентами, состоящими на диспансерном учете у кардиолога и купившими регистратор в личное пользование, интернет-электрокардиография применялась для контроля за ЭКГ динамикой. В подобных случаях пациент самостоятельно снимал ЭКГ и предоставлял врачу кардио-



Рис. 1. Прибор "Кардиометр-МТ".

Примечание: 1 — портативный регистратор с автономным питанием, 2 — коммуникатор (устройство управления, отображения и связи с облачным кардиосервером).

логу доступ в личный кабинет, где хранились его ЭКГ.

Процедура записи ЭКГ с помощью регистратора в условиях поликлиники выполнена за 2014г у 508 больных. По существу, она не отличалась от обычной регистрации ЭКГ с той лишь разницей, что регистрация выполнялась для интернет-электрокардиографии без использования бумажного носителя, а ЭКГ покоя анализировались кардиологом на компьютере, связанном с кардиосервером, где хранились автоматические заключения. Само собой разумеется, что для получения максимального эффекта от использования интернет-электрокардиографии существует необходимость создания круглосуточно работающего, консультативного центра. Его отсутствие ограничивало возможности консультаций временем работы консультанта — кардиолога.

Опыт использования интернет-электрокардиографии в условиях ЭКГ кабинета показал, что компьютерные ЭКГ заключения примерно в 90% случаев полностью совпадают с заключениями кардиолога и не нуждаются в корректировке. Около 10% компьютерных заключений нуждались в коррекции врача функциональной диагностики. Речь идет, в основном, об исправлениях автоматического заключения при анализе нарушений ритма и, в меньшей степени, об исправлениях трактовки изменений QRS-T ком-

плекса. Возможность создания электронной базы данных, отсутствие необходимости хранения ЭКГ, записанных на бумажном носителе, полное изменение характера труда врача функциональной диагностики, избавленного от необходимости расчета интервалов и зубцов и написания заключения, наконец, создание виртуального архива ЭКГ, делает использование интернет-электрокардиографии вполне оправданным.

Запись ЭКГ "на дому", когда пациент не может прийти в поликлинику, выполнялась медсестрами с помощью регистратора уже без специального вызова санитарного транспорта. С использованием интернет-электрокардиографии за год было снято 55 ЭКГ, тут же расшифрованных врачом функциональной диагностики, выявлено 6 больных с признаками острого инфаркта миокарда с зубцом Q, госпитализированных сразу после вынесения ЭКГ заключения.

В условиях работы участкового врача (три врача брали регистратор на вызовы) ЭКГ были сняты у 360 пациентов. Возможность регистрации ЭКГ покоя при подозрении на развитие коронарного события позволила в 4 случаях выявить и своевременно госпитализировать больных. Что касается небольшого опыта использования интернет-электрокардиографии для самостоятельной регистрации ЭКГ покоя больными, находящимися на диспансерном учете, то опыт передачи 32 ЭКГ и оперативно полученного заключения врача кардиолога, не оставляет сомнения в перспективности использования интернет-электрокардиографии и для этих целей.

Применение "Кардиометра-МТ" в условиях многопрофильного стационара проводилось в течение полутора лет. Прежде всего, нами (Баллюзек М.Ф., Бугагин Д.В., Морозова Н.Н.) была проверена корректность компьютерных заключений по ЭКГ покоя, вынесенных "Кардиометром-МТ" при использовании интернет-электрокардиографии.

Проверка проводилась на материале исходной базы объемом 9114 ЭКГ, которая была собрана в больнице за полтора года эксплуатации приборов "Кардиометр-МТ". Выполнялась оценка количественных показателей достоверности комплекса: чувствительности, специфичности и положительной прогностической ценности основных диагностических категорий. К ним отнесены следующие заключения по ритму сердца: синусовый ритм, фибрилляция и трепетание предсердий, экстрасистолия, АВ-блокада I степени. В качестве основных диагностических категорий при анализе формы предсердно-желудочкового комплекса были установлены: очаговые изменения, нарушения процессов реполяризации (НПР), полная блокада правой и левой ножек пучка Гиса, гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), ЭКГ вариант нормы.

Результаты оценки количественных показателей точности комплекса "Кардиометр-МТ" в режиме

автоматического интерпретации ЭКГ позволили подтвердить данные разработчиков о том, что показатели точности автоматического формирования текстовых интерпретационных заключений соответствует уровню специалиста высокой квалификации. Однако это не значит, что автоматическое формирование заключения может быть использовано без подтверждения результатов компьютерного анализа врачом. Дело в том, что редкие, но неизбежно возникающие при автоматическом анализе ошибки, требуют постоянного контроля специалиста, а автоматическое заключение по ЭКГ покоя без подписи врача не имеет юридической силы.

Как известно, основную часть рабочего времени врача функционалиста занимает оценка ЭКГ динамики пациентов, находящихся на стационарном лечении. На компьютере с активированным программным обеспечением “Рабочее место врача” разработчики предусмотрели несколько удобных вкладок, позволяющих детально рассмотреть анализируемую ЭКГ. Вкладка “Типичные кардиоциклы” отображает типичные комплексы всех 12 отведений, 24-секундную запись II отведения для анализа ритма, автоматически измеренные интервалы, длительности и углы, а также автоматическое заключение. Имеется еще несколько вкладок, среди которых чрезвычайно полезной является вкладка “ЭКГ в динамике”. Её использование позволяет вывести на экран несколько ЭКГ и сопоставить их между собой (рис. 2). Таким образом, существенно сокращается время, необходимое для сравнения изменений ЭКГ, происходящих в процессе лечения и повышается производительность работы врача.

Эксплуатация приборов “Кардиометр-МТ” в условиях многопрофильного стационара и её хранение на кардиосервере с последующей интерпретацией специалистом способствовала увеличению количества ЭКГ исследований в 10 раз, а общее число отснятых ЭКГ за год возросло до 15000. ЭКГ покоя регистрировались в условиях дневного стационара, отделения функциональной диагностики (ОФД), реанимации и интенсивной терапии, во всех отделениях больницы РАН (кардиология, хирургия, неврология, терапия, восстановительного лечения). Исследования выполнялись как в специально отведенных для съема ЭКГ помещениях, так и непосредственно у постели больного. Благодаря своей высокой диа-



Рис. 2. Вкладка на компьютере “ЭКГ в динамике”.

Примечание: видна возможность сравнения комплексов PQRS на ЭКГ, снятых в разное время.

гностической эффективности, использование комплексов КФС-01 “Кардиометр-МТ” в многопрофильных больницах, позволяет повысить эффективность работы ЭКГ службы, достоверность результатов исследования ЭКГ покоя и качество медицинской услуги, а также производительность труда медицинских специалистов.

В заключение следует подчеркнуть, что сегодняшняя организация регистрации ЭКГ покоя в поликлинике и стационаре характеризуется высоким уровнем затрат, требует обязательного использования приборов-регистраторов, записи ЭКГ на бумажный носитель, ручного обмера интервалов и зубцов, вынесения письменного заключения, создания и хранения электрокардиограмм в архиве и нуждается в коренной перестройке. Современные технические возможности позволяют вместо громоздкого электрокардиографа использовать портативный регистратор, позволяющий синхронно регистрировать ЭКГ в 12 отведениях, выполнять их компьютерную обработку с расчетом всех амплитудно-временных параметров и автоматической интерпретацией, а также архивирование ЭКГ на кардиосервере. Методика интернет-электрокардиографии позволяет дистанционно получить доступ к любой ЭКГ и предложить её анализ любому специалисту. Нам представляется, что интернет-электрокардиографии принадлежит будущее в формировании ЭКГ службы, необходимой для обследования здоровых и больных в поликлиниках и стационарах.

Литература

1. Drew BJ, Califf RM, Funk M, et al. Practice Standards for Electrocardiographic Monitoring in Hospital Settings. *Circulation* 2004; 110: 2721-46.
2. Zemtsovsky EV, Conobasov AM, Treshkur TV, et al. New possibility of the telemetric ECG diagnostic. *Bulletin of Almazov's FMSC* 2010; 5: 30-4. Russian (Земцовский Э.В., Конобасов А.М., Трешкур Т.В., и др. Новые возможности телеметрической ЭКГ диагностики. Бюллетень ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова 2010; 5: 30-4).
3. Zemtsovsky EV, Abdaliev SA, Kim AV. Telemetric internet- ECG in policlinic praxis. *Medicine-Ural*, 2014; 4 (185): 28-32. Russian (Земцовский Э.В., Абдалиева С.А., Ким А.В. Телеметрическая интернет — электрокардиография в условиях работы городской поликлиники. Медицина-Урал 2014; 4 (185): 28-32).

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ФОНДАПАРИНУКСА ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST

Марданян Г. В.¹, Абугов С. А.^{1,2}

Антикоагулянтная терапия — необходимый компонент лечения острого коронарного синдрома. Выбор наиболее эффективного и безопасного препарата у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (ОКСбпST) зависит от стратегии лечения и является трудной задачей. Фондапаринукс (Арикстра) — синтетический ингибитор Ха фактора свертывания крови, доказал свои преимущества в проведенных исследованиях, на основании которых включен в существующие клинические рекомендации. В данном обзоре рассматриваются основные результаты и выводы проведенных исследований, определяющих роль фондапаринукса в реальной клинической практике.

Российский кардиологический журнал 2015, 9 (125): 88–91
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-09-88-91>

Ключевые слова: острый коронарный синдром, ОКСбпST, антикоагулянтная терапия, ЧКВ, фондапаринукс, эноксапарин, инфаркт миокарда, кровотечение.

¹ФГБУ Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского, Москва; ²ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последиplomного образования, Москва, Россия.

Марданян Г. В. — к.м.н., н.с. отделения рентгенохирургических (рентгенэндоваскулярных) методов диагностики и лечения, Абугов С. А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела рентгенохирургии и аритмологии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
haikrurg@gmail.com

АТ — антитромбин, ОКС — острый коронарный синдром, ОКСбпST — ОКС без подъема сегмента ST, ОКСпST — ОКС с подъемом сегмента ST, НФГ — нефракционированный гепарин, НМГ — низкомолекулярный гепарин, ИМ — инфаркт миокарда, АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, АСТ — активированное время свертывания, МНО — международное нормализованное отношение, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, OASIS-5 — Fifth Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes, TIMI — Thrombolysis in Myocardial Infarction.

Рукопись получена 31.07.2015
 Рецензия получена 03.08.2015
 Принята к публикации 10.08.2015

FONDAPARINUX USAGE IN NON-ST-ELEVATION ACUTE CORONARY SYNDROME

Mardaryan G. V.¹, Abugov S. A.^{1,2}

Anticoagulation treatment is a vital component of acute coronary syndrome treatment. Selection of the most efficient and safe drug for the acute coronary syndrome patients without ST elevation (NSTEMACS) depends on the strategy of treatment and is in fact a difficult task. Fondaparinux (Arixtra) is a synthetic Xa factor clotting inhibitor, has showed its benefits in clinical studies, according to which it is included into clinical guidelines. Current review focuses on the main results and conclusions of the studies, and the place for fondaparinux in clinical practice is described.

Russ J Cardiol 2015, 9 (125): 88–91
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-09-88-91>

Key words: acute coronary syndrome, NSTEMACS, anticoagulation, PCI, fondaparinux, enoxaparin, myocardial infarction, bleeding.

¹FSBSI Russian Scientific Center of Surgery n.a. B. V. Petrovsky, Moscow; ²SBEI APE Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia.

От острого коронарного синдрома (ОКС) без подъема сегмента ST (ОКСбпST) умирают большее количество пациентов, чем от ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСпST). Данный факт объясняется более возрастной когортой больных и большим количеством сопутствующей патологии у пациентов с ОКСбпST [1].

Антикоагулянтная терапия наряду с антитромбоцитарной является обязательной составляющей неотложного лечения ОКС. В настоящее время с целью антикоагулянтной поддержки имеются различные группы лекарственных препаратов: гепарины (нефракционированный и низкомолекулярные), фондапаринукс, бивалирудин. Каждый из вышеперечисленных препаратов имеет свои достоинства и недостатки. Выбор нужного препарата, соответствующего определенной клинической ситуации представляет собой непростую задачу. Идеальный антикоагулянт должен сочетать в себе высокий антитромботический эффект с низким риском кровотечений.

На данный момент наиболее часто применяемым антикоагулянтом, используемым более 50 лет, явля-

ется нефракционированный гепарин (НФГ). Внутривенная терапия НФГ снижает риск повторных ишемических событий у пациентов с ОКС, однако данный эффект достигается ценой повышения кровотечений. [2] Основные ограничения НФГ связаны с коротким периодом полураспада и синдромом «отмены». Существенным прогрессом стало создание низкомолекулярных гепаринов (НМГ), из которых наибольшую доказательную базу имеет эноксапарин натрия. Эноксапарин также снижает риск тромботических событий. Назначают эноксапарин подкожно, а в экстренных ситуациях — внутривенно. При лечении пациентов с ОКСбпST назначают в дозировке в зависимости от веса пациента каждые 12 часов. Также необходимо помнить, что прием НФГ и эноксапарина связан с риском развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении. Использование эноксапарина при ОКСбпST уменьшает риск смерти и нефатального инфаркта миокарда (ИМ) на 16% по сравнению с НФГ (ОШ: 0,84; 95% ДИ: 0,76-0,92), но не снижает смертность и увеличивает риск больших кровотечений на 25%

(ОШ: 1,25; 95% ДИ: 1,04-1,50). [3] Кровотечение в период антикоагулянтной терапии является независимым предиктором увеличения риска ИМ и смерти, которые в дальнейшем нивелируют клиническую пользу [4], поэтому в Европейских рекомендациях эноксапарин не относится к препаратам первого выбора при ОКСбпСТ, его использование возможно только в отсутствие препарата первой линии (фондапаринукс).

Фондапаринукс

Одним из парентеральных антикоагулянтов является фондапаринукс (Арикстра, компания Аспен, Ирландия) — синтетический ингибитор Ха фактора свертывания крови. Антитромботическая активность является результатом селективного угнетения фактора Ха, опосредованного антитромбином III. Избирательно связываясь с антитромбином III, фондапаринукс натрия потенцирует (примерно в 300 раз) исходную нейтрализацию фактора Ха. Нейтрализация фактора Ха прерывает цепочку коагуляции и ингибирует как образование тромбина, так и формирование тромбов. Фондапаринукс натрия не инактивирует тромбин (активированный фактор IIa) и не влияет на тромбоциты. При применении в дозе 2,5 мг не влияет ни на результаты обычных коагуляционных тестов, таких как АЧТВ, активированное время свертывания (АСТ) или протромбиновое время, МНО (международное нормализованное отношение) в плазме крови, ни на время кровотечения или на фибринолитическую активность. Фондапаринукс не дает перекрестных реакций с сывороткой пациентов с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией [5]. Благодаря особенностям фармакокинетики и низкой индивидуальной вариабельности фондапаринукс назначается один раз в сутки и не требует лабораторного мониторинга. Выводится препарат преимущественно почками.

Эффективность и безопасность препарата при ОКСбпСТ изучалась в рандомизированном клиническом исследовании OASIS-5 (Fifth Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes) [6]

Исследование OASIS-5. Шведский регистр

OASIS-5 — двойное слепое рандомизированное исследование, сравнивающее эффективность и безопасность фондапаринукса и эноксапарина у пациентов с ОКСбпСТ. Эффективность препаратов оценивалась по частоте летальных событий, ИМ или рефрактерной ишемии после 9 дневного периода наблюдения (первичная конечная точка). Безопасность же оценивалась исходя из частоты возникновения больших кровотечений. Для оценки показателя “риск-польза” использовали комбинированный показатель, включавший смертность, ИМ, рефрактерную ишемию и большие кровотечения. Показатели безопасности, а также отдельные компоненты первичной точки

изучались в качестве вторичных точек после 30 дней и в конце исследования — 6 месяцев [7].

Под большими кровотечениями принимали следующие: фатальные, интракраниальные, кровотечения, требующие переливания двух или более единиц эритроцитарной массы, кровотечения, снижающие уровень гемоглобина не менее чем на 3 г/дл. Под малыми кровотечениями подразумевали кровотечения, не имеющие вышеперечисленных критериев, однако требующие отмены изучаемого препарата не менее чем на 24 часа.

Первичная точка была достигнута у 5,8% (579 из 10057) пациентов, получивших фондапаринукс и у 5,7% (573 из 10057) пациентов из группы эноксапарина (ОШ: 1,01; 95% ДИ: 0,90-1,13). Так как верхняя граница доверительного интервала отношения вероятности (HR) была ниже установленной дельты (1,185), исследователи заключили, что фондапаринукс не уступает эноксапарину в предотвращении первичной точки. Сопоставимость результатов также была достигнута по основным вторичным точкам (смерть или ИМ). Использование фондапаринукса по сравнению с эноксапарином приводило к достоверному снижению смертности в течение 30 дней (2,9 против 3,5%; ОР: 0,83; 95% ДИ: 0,71-0,97; $p=0,02$). Протективный эффект фондапаринукса сохранялся в течение 6 месяцев [2]. Среди пациентов, подвергшихся чрескожным вмешательствам (ЧКВ), в течение 8 дней после рандомизации отмечалось увеличение риска катетериндуцированных тромбозов (0,4 против 0,9%; ОР: 3,59; 95% ДИ: 1,64-7,84; $p=0,001$), что не приводило к различию по комбинированной точке (смерть, ИМ, инсульт) (30 дней: 7,4 против 7,4%; ОР: 1,00; 95% ДИ: 0,83-1,20; $p=0,99$) и существенному снижению пользы препарата: комбинированный показатель смерти, ИМ, инсульта, больших кровотечений не отличался под данным как 9-ти, так и 30-ти дневного периода наблюдения. Большие кровотечения в группе фондапаринукса зарегистрированы у меньшего количества пациентов, чем в группе эноксапарина 2,2 против 4,1%; ОР: 0,52; 95% ДИ: 0,44-0,61; $p<0,001$. Уменьшение количества больших кровотечений наблюдалось в течение всего периода исследования. Также отмечалось снижение эпизодов по остальным категориям кровотечений: фатальные, TIMI большие, общее количество кровотечений [2, 6].

Независимо от стратегии лечения, пациенты с кровотечением (большим или малым) имели существенно больший риск смерти: (13,2 против 2,8%), ИМ (11,9 против 3,6%) и инсульта (3,5 против 0,7%). Таким образом, кровотечение, являясь сильным и независимым предиктором смертности, обуславливает различия между фондапаринуксом и эноксапарином в данном исследовании [2, 4, 6].

Исследование OASIS-5 показывает, что у пациентов с ОКСбпСТ фондапаринукс оказался не менее

Таблица 1

Эффективность и безопасность фондапаринукса в исследовании OASIS-5

Исход	Эноксапарин, (%) (n=10,021)	Фондапаринукс, (%) (n=10,057)	Отношение рисков (OR) (95% ДИ)	p-value
9 дневная эффективность				
Смерть, ИМ, рефрактерная ишемия	573 (5,7)	579 (5,8)	1,01 (0,90-1,13)	0,007*
Смерть или ИМ	412 (4,1)	409 (4,1)	0,99 (0,86-1,13)	0,005*
Инсульт	45 (0,5)	37 (0,4)	0,82 (0,53-1,27)	NA
30 дневная эффективность				
Смерть, ИМ, рефрактерная ишемия	864 (8,6)	805 (8,0)	0,93 (0,84-1,02)	0,13
Смерть или ИМ	682 (6,8)	619 (6,2)	0,90 (0,81-1,01)	0,07
Смерть	352 (3,5)	295 (2,9)	0,83 (0,71-0,97)	0,02
Инсульт	95 (1,0)	74 (0,7)	0,77 (0,57-1,05)	NA
180 дневная эффективность				
Смерть, ИМ, рефрактерная ишемия	1308 (13,2)	1222 (12,3)	0,93 (0,86-1,00)	0,06
Смерть или ИМ	1127 (11,4)	1042 (10,5)	0,92 (0,84-1,00)	0,05
Смерть	683 (6,5)	574 (5,8)	0,89 (0,80-1,00)	0,05
Инсульт	161 (1,7)	127 (1,3)	0,78 (0,62-0,99)	0,04
9-дневная безопасность				
Большие кровотечения	412 (4,1)	217 (2,2)	0,52 (0,44-0,61)	<0,001
Тяжелые кровотечения (TIMI)	126 (1,3)	70 (0,7)	0,55 (0,41-0,74)	<0,001
Всего кровотечений	732 (7,3)	332 (3,3)	0,44 (0,39-0,50)	<0,001
30-ти дневная безопасность				
Большие кровотечения	494 (5,0)	313 (3,1)	0,62 (0,54-0,72)	<0,001
180-ти дневная безопасность				
Большие кровотечения	569 (5,8)	417 (4,3)	0,72 (0,64-0,82)	<0,001
Эффективность и безопасность (смерть, ИМ, рефрактерная ишемия или большие кровотечения)				
9 дней	905 (9,0)	737 (7,3)	0,81 (0,73-0,89)	<0,001
30 дней	1238 (12,4)	1025 (10,2)	0,82 (0,75-0,89)	<0,001
180 дней	1698 (17,1)	1493 (15,0)	0,86 (0,81-0,93)	<0,001

Примечание: * — p-value, значение p в случае неинферности.

Сокращения: ИМ — инфаркт миокарда, NA — недоступно, TIMI — Thrombolysis in Myocardial Infarction в данном случае классификация кровотечения.

эффективен, чем эноксапарин по показателю смертности, ИМ, рефрактерной ишемии в течение 9 дней. Кроме того, фондапаринукс вызывает меньшее количество больших кровотечений, что транслируется в снижение смертности по данным 6 месячного периода наблюдения (табл. 1).

В группе пациентов с ОКСбпST, подвергшихся ЧКВ на фоне приема фондапаринукса, риск ишемических событий сопоставим с гепарином, в то время как количество больших кровотечений меньше примерно в 2 раза. В группе пациентов, подвергшихся первичной ЧКВ, использование фондапаринукса не дает каких либо преимуществ по сравнению с обычной терапией. Важно, что в данной группе увеличивается риск катетер-индуцированного тромбоза, что легко предотвращается добавлением НФГ в течение процедуры, не увеличивая количество кровотечений.

Основной посыл исследования OASIS-5 состоит в том, что использование фондапаринукса позволяет достигнуть эквивалентной антитромботической эффективности у пациентов с ОКСбпST, не увеличивая при этом частоту кровотечений.

Необходимо отметить, что польза фондапаринукса, помимо исследования OASIS-5, была подтверждена в Шведском регистре, результаты которого были опубликованы в журнале американской медицинской ассоциации (JAMA) в феврале 2015г. Известно, что в регистровые исследования, в отличие от рандомизированных, включается более гетерогенная группа больных, а медицинские центры и врачи менее избираемы. В регистр были включены 14791 пациент с ОКСбпST получившие фондапаринукс и 25825 пациентов, которым в качестве антикоагулянта применялся НМГ. Данные Шведского регистра совпали с результатами исследования OASIS-5, показав достоверно меньшее количество кровотечений в группе фондапаринукса 1,1% против 1,8% ОШ: 0,54; 95% ДИ 0,42-0,70. По показателю смертности также выявлена достоверная разница — 2,7% против 4,0% ОШ: 0,75; 95% ДИ 0,63-0,89. Важно, что польза фондапаринукса была показана как у пациентов, подвергшихся ранней ЧКВ, так и у пациентов с различной степенью нарушения почечной функции [8].

Механизм, при котором даже маленький эпизод кровотечения влияет смертность и другие тромботиче-

ские события не совсем ясны. Возможным объяснением является “рикошетная” активация систем свертывания в ответ на кровотечение в сочетании с отменной антитромботической терапией. К данному механизму присоединяются неблагоприятные эффекты кровотечения, например, гипотензия, или лечения геморрагии — трансфузионная терапия [4].

Возможным механизмом, объясняющим уменьшение числа кровотечений, служит тот факт, что фондапаринукс, являясь синтетическим пентасахаридом, обратимо связывается с антитромбином (АТ). В результате комплекс пентасахарид-АТ необратимо ингибирует фактор Ха. Фондапаринукс не оказывает никакого действия на тромбин. В то же время, НФГ и некоторые из длинных цепочек эноксапарина (и других НМГ) ингибируют тромбин. Это отсутствие ингибирования тромбина может быть одним из возможных объяснений уменьшения кровотечений, связанного с фондапаринуксом. Последний факт, однако, не согласуется с увеличением кровотечений при назначении эноксапарина по сравнению с НФГ, а эноксапарин вызывает меньшее ингибирование тромбина, чем НФГ. Вероятное объяснение состоит в том, что стандартные дозы эноксапарина в исследовании OASIS 5 обеспечивают значительно более высокий антитромботический эффект, чем прием фондапаринукса 2,5 мг/сут [9]. Эноксапарин по сравнению с фондапаринуксом 2,5 мг/сут. не приводит к увеличению кровотечения при введении в дозах, обычно применяемых для профилактики венозной тромбоэмболии (обычно 30 мг — 2 раза/сут. или 40 мг 1 раз/сут.). Вполне возможно, что доза эноксапарина, используемая у пациентов с ОКС (1 мг/кг — 2 раза в день), выше, чем требуется. Тем не менее, эффективность низких доз эноксапарина не была оценена в рандомизированных исследованиях по лечению ОКС. Среди пациентов, подвергшихся elective ЧКВ, применение низких доз эноксапарина (0,5 мг/кг) вызывало меньшее количество кровотечений, чем высоких, однако данная схема введения досрочно прекращена из-за опасения по поводу увеличения смертности (1,0 против 0,4%; ОР: 3,35; 95% ДИ: 0,92–12,2; $p=0,07$) [10].

Литература

1. Wijns W, Kolh P, Danchin N, et al. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal* 2014; 35: 2541–619.
2. Karthikeyan G, Mehta SR, Eikelboom JW. Fondaparinux in the Treatment of Acute Coronary Syndromes: Evidence from OASIS 5 and 6. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2009; 7(3): 241–9.
3. Murphy SA, Gibson CM, Morrow DA, et al. Efficacy and safety of the low-molecular weight heparin enoxaparin compared with unfractionated heparin across the acute coronary syndrome spectrum: a meta-analysis. *European Heart Journal*. 2007; 28(17): 2077–86.
4. Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS, et al. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2006; 114(8): 774–82.
5. Инструкция к препарату Арикстры. http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=287716&t=
6. Mehta SR, Granger CB, Eikelboom JW, et al. Efficacy and safety of fondaparinux versus enoxaparin in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: results from the OASIS-5 trial. *Journal of American College of Cardiology*. 2007; 50 (18):1742–51.
7. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354(14): 1464–76.
8. Szummer K, Oldgren J, Lindhagen L, et al. Association between the use of fondaparinux vs low-molecular-weight heparin and clinical outcomes in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *JAMA* 2015; 313: 707–16.
9. Hirsh J, O'Donnell M, Eikelboom JW. Beyond unfractionated heparin and warfarin: current and future advances. *Circulation* 2007; 116(5): 552–60.
10. Montalescot G, White HD, Gallo R, et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin in elective percutaneous coronary intervention. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355(10): 1006–17.
11. ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST–Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2007; 50:652–726, doi:10.1016/j.jacc.2007.02.028 (Published online 6 August 2007).

Заключение

Интервенционные кардиологи в настоящее время обладают широким арсеналом антитромбоцитарных препаратов, используемых для лечения ОКС. Антикоагулянтная терапия у пациентов с ОКСбпСТ наиболее сложная задача, что обусловлено неоднородной группой больных с наличием множества сопутствующих заболеваний. Кроме того, пациенты отличаются по степени риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти, в зависимости от которого избирается тактика лечения: неотложная, ранняя, отсроченная инвазивные и консервативная. Выбор наиболее эффективного и безопасного препарата для конкретного клинического случая особенно важен.

Результаты исследования OASIS-5 послужили основанием для включения фондапаринукса в европейские и американские руководства по лечению ОКС. Для лечения ОКСбпСТ, подвергающихся ЧКВ, Европейские рекомендации по реваскуляризации миокарда присваивают фондапаринуксу класс рекомендации I и уровень доказательности B. Таким образом, использование Арикстры при ОКСбпСТ рекомендовано и показано. При этом необходимым компонентом при инвазивной стратегии является добавление 85 ед/кг НФГ (60 ед/кг в случае использования ингибиторов IIb/IIIa) для предотвращения тромбоза катетера [1].

В американских руководствах по антикоагулянтной терапии у пациентов с нестабильной стенокардией и ИМбпСТ при выборе как инвазивной, так и консервативной стратегии фондапаринукс также обладает классом рекомендации I и уровнем доказательности B [11]. Авторы руководств особо выделяют пациентов с высоким риском кровотечений и консервативной стратегией лечения, при котором выбор фондапаринукса предпочтителен другим антикоагулянтам.

В рутинной клинической практике использование Арикстры при ОКСбпСТ допускается при выборе инвазивной стратегии лечения (в сочетании с НФГ во время процедуры), а при консервативной стратегии является препаратом выбора.

ПЛЕЙОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ НЕБИВОЛОЛА: НОВЫЕ ДАННЫЕ

Шайдюк О. Ю., Таратухин Е. О.

Статья посвящена обзору новых данных изучения небиволола как гипотензивного и кардиопротекторного средства. Акцент делается на особенностях действия небиволола — использовании в терапии артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности, его влиянии на метаболизм оксида азота. Приводится новая информация по исследованиям плеiotропных эффектов препарата.

Российский кардиологический журнал 2015, 9 (125): 92–95

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-09-92-95>

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, оксид азота, небиволол.

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия.

Шайдюк О. Ю. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии №1 л/ф, Таратухин Е. О.* — к.м.н., М.А., доцент кафедры госпитальной терапии №1 л/ф.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): cardio03@list.ru

АГ — артериальная гипертензия, БАБ — β -адреноблокаторы, NO — оксид азота, АД — артериальное давление, ХОБЛ — хронические обструктивные болезни лёгких, ЛЖ — левый желудочек, ФВ — фракция выброса, РНК — рибонуклеиновая кислота, ФНО α — фактор некроза опухоли α , ЭКГ — электрокардиограмма, NT-proBNP — N-терминальный промозговой натрийуретический пептид.

Рукопись получена 29.05.2015

Рецензия получена 01.06.2015

Принята к публикации 08.06.2015

PLEIOTROPIC EFFECT OF NEBIVOLOL: RECENT DATA

Shaydyuk O. Yu., Taratukhin E. O.

The article focuses on the review of recent data on Nebivolol as hypotensive and cardioprotecting medication. The accent is set upon the specific properties of nebivolol, partly, its influence on nitric oxide metabolism. The new information is provided on the study of pleiotropic effects of the drug.

Russ J Cardiol 2015, 9 (125): 92–95

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-09-92-95>

Key words: arterial hypertension, heart failure, nitric oxide, erectile dysfunction, pharmacoeconomic effect.

SBEI HPE RNRMU n.a. N. I. Pirogov, Moscow, Russia.

Появление такого заболевания как артериальная гипертензия (АГ) имеет ряд маркеров, которые показывают, что происходящие изменения на клеточном уровне организма, постепенно ведут к развитию патологии. Такими маркерами, по общему мнению, следует считать: повышение частоты сердечных сокращений (тахикардию), предгипертензию, нарушения углеводного или липидного обмена (сахарный диабет, метаболический синдром), что является показателем постоянной стимуляции симпатической нервной системы. При этом происходит активация трех типов β -адренорецепторов и стимуляция α -адренорецепторов, вызывающие артериолоспазм и инсулинорезистентность. Данные процессы способствуют формированию эндотелиальной дисфункции за счет увеличивающейся нагрузки на эндотелий.

Большинству больных АГ обычно назначают комбинированную терапию, одним из компонентов которой становятся β -адреноблокаторы (БАБ).

Однако отношение к БАБ в лечении АГ остается противоречивым, поскольку их действие связывают со способностью повышать уровень липидов и гликемии крови. С учетом современных научных данных можно сказать, что среди БАБ имеются препараты с более выраженной селективностью в отношении β_1 -адренорецепторов, имеющие свойства вазодилата-

торов и ангиопротекторов и в меньшей степени влияющие на углеводный и липидный обмен.

К таким БАБ относится небиволол — суперселективный β_1 -адреноблокатор третьего поколения с особыми свойствами.

В России зарегистрирован генериковый препарат небиволола — кардиоселективный β_1 -адреноблокатор Невотенз (производитель АКТАВИС, Исландия). Основные показания к его применению: лечение артериальной гипертензии (АГ), профилактика приступов стабильной стенокардии при ишемической болезни сердца (ИБС) и лечение хронической сердечной недостаточности (ХСН) (в составе комбинированной терапии), в том числе с сопутствующими заболеваниями.

Исследования механизма действия небиволола

Известно, что β_1/β_2 -селективность небиволола равна 293:1, что позволяет говорить о почти исключительном β_1 -блокирующем действии (его селективность выше, чем у метопролола и бисопролола). В своем исследовании Martiniuc et al. (2012) [1] опровергли устоявшееся мнение, что наличие у больного хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ) препятствует назначению БАБ. Более того, авторы обнаружили, что на фоне терапии небивололом у пациентов происходит улучшение функции эндотелия и снижение давления в лёгоч-

ной артерии наряду со снижением артериального давления (АД).

Одним из важнейших эффектов, свойственных практически только небивололу, является модулирование синтеза оксида азота (NO) в эндотелиальных клетках сосудов, обусловленное L-вращающим изомером молекулы препарата. Небиволол называют также β_2 -агонистом: это свойство (особенно, β_2 -NO-сигнальный путь) может обеспечивать дополнительный кардиопротективный эффект препарата. Zhang et al. (2014) показали в эксперименте, что применение небиволола уменьшало площадь рубца после индуцированного инфаркта миокарда на 68% ($p < 0,05$), также при этом снижалась степень апоптоза миоцитов. Одновременно повышалась экспрессия генов β_2 -адренорецепторов и фосфорилирование эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) [2].

Влияние на метаболизм NO — ключевая и специфическая черта небиволола. Это действие прослеживается во всех клинических эффектах препарата, включая совершенно новые области его применения. Так, потенциальная возможность широкого использования небиволола при лёгочной гипертензии озвучена Perros et al. (2015). Их данные позволяют заключить, что в сравнении с другими БАБ небиволол имеет пре-

имущества в улучшении функции правого желудочка и замедлении ремоделирования легочных сосудов. Авторы отмечают, что необходимы более широкие клинические исследования данного аспекта [3].

Как было показано Stoschitzky et al. (2014) [4] влияние небиволола на метаболизм NO не повышает толерантность к нитратам, а наоборот — потенцирует вазодилатирующий эффект нитратов в долгосрочной перспективе. Исследование Martínez-Salamanca et al. (2014) у пациентов с сахарным диабетом и эректильной дисфункцией показало, что назначение небиволола способствует лучшему эффекту ингибиторов фосфодиэстеразы-5, применяемых для улучшения потенции, благодаря стимуляции NO/цГМФ-сигнального пути в кавернозной ткани [5].

Предгипертензия — один из главных компонентов развития сердечно-сосудистой патологии, который в настоящее время активно изучается, поскольку основной вопрос — лечить или не лечить, еще требует своего разрешения. Kandavar et al. (2014) в небольшом исследовании у пациентов с пограничным АД 120-139/80-89 мм рт.ст. отметили, что в течение 8 недель применения небиволола произошло улучшение периферического кровотока. Это было показано методами измерения реактивного гиперемиче-

НЕВОТЕНЗ

небиволол

ОПТИМАЛЬНЫЙ ВЫБОР!

β_1 -БЛОКАТОР 3-ГО ПОКОЛЕНИЯ.
ДВОЙНОЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

периферическая
вазодилатация

высокая
кардиоселективность



СОХРАНИ МОЛОДОСТЬ СЕРДЦА

Имеются противопоказания. Перед применением необходимо ознакомиться с инструкцией по применению лекарственного препарата РУ № ЛП-000016 от 25.10.2010 г.
ООО «Актэвис» 119017, г. Москва, ул. Б. Ордынка, д. 40, стр. 4,
тел.: (495) 644-44-14, www.actavis.ru, e-mail: info@actavis.ru

Actavis

РОСТА
МАРКЕТИНГ

ского индекса и среднего давления в артериях пальцев. Такой эффект объясняло повышение циркулирующих в крови уровней 1-цитрулина и асимметричного диметиларгинина [6]. Davis et al. (2013) также исследовали лиц с предгипертензией. Ими было показано, что 8-недельное применение небиволола эффективно снижает центральное давление в аорте и среднее АД на плечевой артерии [7].

Еще одним механизмом, служащим для оптимизации тканевого кровотока во время физической нагрузки, является “функциональный симпатолитиз”, в результате которого мышцы сосудов “ускользают” от влияния симпатических сосудосуживающих нервов, т.е. теряют чувствительность к центральным констрикторным влияниям. При этом, обеспечивается стабильность системной гемодинамики, перераспределение тока крови за счет расширения сосудов в зонах с высоким уровнем активности и метаболизма, которое компенсируется сужением сосудов тканей, находящихся в состоянии покоя. При АГ происходят серьезные нарушения этого механизма, в основном, в результате действия ангиотензина II, вызывающему инактивацию NO. Price et al. (2013) показали, что небиволол восстанавливает работу функционального симпатолитиза по несвязанному с β_1 -адренорецепторами механизму, прямым путём, благодаря действию непосредственно на сосуды [8].

Исследования антигипертензивного действия небиволола

В отношении лечения АГ одним из основных стало исследование NEBIS, посвящённое изучению эффективности и безопасности небиволола в сравнении с бисопрололом [9]. В это 16-недельное рандомизированное простое-слепое исследование было включено 273 пациента с систолическим АД (САД) не более 180 мм рт.ст. и диастолическим АД (ДАД) 95-110 мм рт.ст. к концу вводного четырёхнедельного “отмывочного” периода. Группы пациентов получали небиволол или бисопролол. Спустя 12 недель, степень снижения АД была сопоставимой в обеих группах (ДАД: небиволол — $15,7 \pm 6,4$ мм рт.ст. vs. бисопролол — $16,0 \pm 6,8$ мм рт.ст.). По сравнению с исходным уровнем снижение АД было высокодостоверным в обеих группах. Количество побочных эффектов было достоверно ниже в группе небиволола по сравнению с бисопрололом (5,8% и 8,9%, соответственно). Данные этого исследования подтверждают, что небиволол в дозе 5 мг является эффективным и безопасным гипотензивным средством [10]. Данные ещё одного многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования небиволола сообщаются Lewin et al. (2013). В него было включено 432 пациента со второй стадией артериальной гипертензии. Доза препарата титровалась от 5 до 20 мг в день. Спустя 6 недель терапии, в группе небиволола было достоверное

существенное снижение АД: доля достигших нормального АД $<140/90$ мм рт.ст. была 30,6% vs 17,3% для группы плацебо ($p=0,004$). При этом, уровень нежелательных явлений в группе небиволола был сопоставим с плацебо. Авторы делают вывод, что небиволол эффективен и хорошо переносится пациентами со второй стадией АГ, вместе с тем, большинство больных АГ 2 ст. нуждаются в комбинированной терапии, в том числе с бета-блокаторами [11].

Другими исследователями отмечается увеличение приверженности пациентов к антигипертензивному лечению при назначении небиволола в дополнение к стандартной проводимой терапии, в сравнении с гидрохлортиазидом [12].

У лиц моложе 55 лет небиволол исследовался Giles et al. (2013). Авторы показали, что монотерапия этим препаратом, в сравнении с группой пациентов, которые получали плацебо, приводит к снижению САД на 13,7 мм рт.ст. vs 5,5 мм рт.ст. ($p<0,001$) и ДАД на 11,8 мм рт.ст. vs 5,5 мм ($p<0,001$). Общая встречаемость нежелательных явлений в группе небиволола была сопоставима с плацебо [13].

Независимый от β_1 -блокады регресс гипертрофии миокарда у больных АГ показан Ozacka et al. (2013). Авторы обнаружили, что применение небиволола повышает экспрессию матричной РНК β_1 - и β_3 -адренорецепторов, а также снижает влияние β -адренорецепторных путей на развитие гипертрофии миокарда — действие, характерное для симпатической стимуляции [14].

Исследования эффективности небиволола при ХСН

Наиболее крупным исследованием эффективности небиволола при хронической сердечной недостаточности (ХСН) было исследование SENIORS. В него было включено 2128 пожилых пациентов с подтвержденным диагнозом ХСН, преимущественно II-III ФК и госпитализацией по её причине за прошедший год или известной сниженной сократимостью левого желудочка (ЛЖ) (фракция выброса (ФВ) 35% и ниже). Небиволол получали 1067 пациентов, остальные — плацебо, в составе комбинированной стандартной терапии ХСН (блокаторы РАС, диуретики и др.); средняя длительность наблюдения составила 21 месяц. После окончания титрации средней терапевтической дозой небиволола оказалась 7,7 мг в день. Первичные исходы (сочетание смерти от всех причин или госпитализации по сердечно-сосудистой причине) зарегистрированы у 707 пациентов, отношение рисков при применении небиволола по сравнению с плацебо было 0,86 (95% ДИ 0,74-0,99; $p=0,039$). Преимущество небиволола не зависело от пола, возраста, ФВ ЛЖ [15].

Taneja et al. (2014), в продолжение исследования SENIORS, изучали уровень мозгового натрий-уретического пептида и ряда других веществ (NT-proBNP, ФНО α и др.), а также регистрировали ФВ ЛЖ у пожи-

лых больных ХСН. Показано, что произошло повышение ФВ с 35% до 43% к 12 месяцу терапии небиволола, тогда как в группе плацебо ФВ еще больше снизилась до 34%. В отношении уровней нейrogормонов авторы отметили тенденции к снижению в группе небиволола в сравнении с плацебо [16].

Montero et al. (2014) сообщают о субанализе исследования SENIORS в отношении исходов у пожилых больных ХСН при стратификации по исходному уровню САД. Исходно низкое САД (<110 мм рт.ст.) было связано с худшими исходами, независимо от лечения. Отношение рисков смерти от всех причин или госпитализации по сердечно-сосудистым причинам было ниже в группе небиволола и, в сравнении с плацебо, оказалось 0,85 (95% ДИ 0,50-1,45) для САД <110 мм; 0,79 (95% ДИ 0,61-1,01) для САД 110-130 мм; и 0,88 (95% ДИ 0,72-1,07) для САД >130 мм рт.ст. Авторы заключают, что, в целом, небиволол хорошо переносится пожилыми пациентами и имеет одинаково благоприятное влияние на первичные и вторичные исходы, независимо от исходного уровня САД и ФВ ЛЖ [17].

Исследователи Sayin et al. (2013) указывают, что небиволол имеет преимущества перед другим вазодилатирующим бета-блокатором карведилолом в отношении снижения вариабельности ритма сердца и улучшения диастолической функции ЛЖ [18].

Кроме того, при сердечной недостаточности небиволол вызывает положительную динамику интервала QT, QTc и дисперсию QTc на ЭКГ. Aksoy et al. (2012) исходили из того, что ранние исследования показы-

вали отрицательную динамику QT при ХСН. Через три месяца терапии небивололом выявлено, что QTc, а также дисперсия QTc существенно уменьшились по сравнению с исходными показателями: $455,3 \pm 26,7$ vs $436,0 \pm 28,7$ мс, $p < 0,001$ для QTc, и $65,6 \pm 5,3$ vs $56,0 \pm 6,2$ мс, $p < 0,001$ для дисперсии QTc [19].

Заключение

Таким образом, БАБ III поколения — небиволол (Невотенз, АКТАВИС, Исландия) имеет ряд существенных преимуществ перед другими препаратами группы бета-блокаторов, в первую очередь, из-за своего двойного механизма действия: периферической вазодилатации и наибольшей кардиоселективности. В новой редакции Рекомендаций Европейского общества кардиологов небиволол включён в список препаратов, рекомендуемых для лечения АГ [20].

Удобный фармакокинетический профиль (прием один раз в сутки), высокая безопасность и прекрасная переносимость при длительном применении, устранение эндотелиальной дисфункции, многогранная органопротекция — дают возможность применять препарат у больных АГ, ИБС и ХСН с такими распространенными сопутствующими заболеваниями, как ХОБЛ, нарушение углеводного и липидного обмена, пациентов-мужчин с эректильной дисфункцией. Все эти свойства небиволола, а также доступность генерикового препарата для всех слоев населения стоит учитывать при назначении комплексной терапии больным сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Литература

- Martiniuc C, Branishte T. The use of beta blocker Nebivolol in patients with chronic obstructive pulmonary disease in association with arterial hypertension. *Revista medico-chirurgicala a Societii de Medici si Naturali ti din Iasi* 2012; 116(1): 218-21.
- Zhang Z, Ding L, Jin Z, et al. Nebivolol protects against myocardial infarction injury via stimulation of beta 3-adrenergic receptors and nitric oxide signaling. *PLoS ONE* 2014; 9(5).
- Perros F, Ranchoux B, Izikki M, et al. Nebivolol for improving endothelial dysfunction, pulmonary vascular remodeling, and right heart function in pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* 2015; 65(7): 668-80.
- Stoschitzky K, Stoschitzky G, Pieske B, et al. No evidence of nitrate tolerance caused by nebivolol. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease* 2014; 8(2): 40-4.
- Martinez-Salamanca JL, La Fuente JM, Cardoso J, et al. Nebivolol potentiates the efficacy of PDE5 inhibitors to relax corpus cavernosum and penile arteries from diabetic patients by enhancing the NO/cGMP pathway. *Journal of Sexual Medicine* 2014; 11(5): 1182-92.
- Kandavar R, Fernandez C, Sander GE, et al. Digital plethysmography and arginine metabolism in prehypertension-effect of nebivolol therapy. *Journal of Clinical Hypertension* 2015; 17(1): 14-9.
- Davis JT, Pasha DN, Khandrika S, et al. Central Hemodynamics in Prehypertension: Effect of the β -Adrenergic Antagonist Nebivolol. *Journal of Clinical Hypertension* 2013; 15(1): 69-74.
- Price A, Raheja P, Wang Z, et al. Differential effects of nebivolol versus metoprolol on functional sympatholysis in hypertensive humans. *Hypertension* 2013; 61(6): 1263-69.
- Czuriga I, Rieckensky I, Bodnar J, et al. Comparison of the new cardioselective beta-blocker nebivolol with bisoprolol in hypertension: the Nebivolol, Bisoprolol Multicenter Study (NEBIS). *Cardiovasc Drugs Ther* 2003; 17(3): 257-63.
- Czuriga I. New Clinical Results with Beta-adrenergic-receptor blockers (Hypertension, Heart failure and Post-myocardial Infarction Period). PhD Thesis. Hungary, 2003.
- Lewin A, Punzi H, Luo X, et al. Nebivolol Monotherapy for Patients With Systolic Stage II Hypertension: Results of a Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Clinical Therapeutics* 2013; 35(2): 142-52.
- Chen S, Macaulay D, Swallow E, et al. Real-world adherence and persistence associated with nebivolol or hydrochlorothiazide as add-on treatment for hypertension. *Current Medical Research and Opinion* 2014; 30(4): 637-43.
- Giles TD, Khan BV, Lato J, et al. Nebivolol monotherapy in younger adults (younger than 55 years) with hypertension: A randomized, placebo-controlled trial. *Journal of Clinical Hypertension* 2013; 15(9): 687-9.
- Ozakca I, Arioglu-Inan E, Esfahani H, et al. Nebivolol prevents desensitization of β -adrenoceptor signaling and induction of cardiac hypertrophy in response to isoprenaline beyond β_1 -adrenoceptor blockage. *American Journal of Physiology — Heart and Circulatory Physiology* 2013; 304(9): H1267-H76.
- Flather M, Shibata MC, Coats AJS, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005; 26: 215-225.
- Taneja AK, Gaze D, Coats AJS, et al. Effects of nebivolol on biomarkers in elderly patients with heart failure. *International Journal of Cardiology* 2014; 175(2): 253-60.
- Montero-Perez-Barquero M, Flather M, Roughton M, et al. Influence of systolic blood pressure on clinical outcomes in elderly heart failure patients treated with nebivolol: Data from the SENIORS trial. *European Journal of Heart Failure* 2014; 16(9): 1009-15.
- Sayin MR, Aydin M, Dogan SM, et al. Aortic elastic properties : effects of carvedilol versus nebivolol. *Herz* 2013; 38(3): 299-305.
- Aksoy SM, Cay S, Cagirci G, et al. Nebivolol therapy improves QTc and QTcd parameters in heart failure patients. *Cardiovascular Journal of Africa* 2012; 23(4): 191-93.
- European Guidelines on Arterial Hypertension. ESH/ESC 2013. *Russ J Cardiol* 2014; 1 (105): 7-94 (Russian: Рекомендации по лечению артериальной гипертензии. ESH/ESC 2013. Российский кардиологический журнал 2014; 1(105): 7-94).

ГАЛЕКТИН-3 — БИОМАРКЕР ФИБРОЗА У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Драпкина О. М., Деева Т. А.

В последние десятилетия увеличился процент людей, страдающих ожирением, а, следовательно, и количество ассоциированных с ним заболеваний, таких как артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, неалкогольная жировая болезнь печени. При ожирении общим для многих заболеваний служит хроническая "вялотекущая" воспалительная реакция. Воспаление может быть причиной апоптоза и/или некроза клеток (кардиомиоцитов, гепатоцитов, панкреатоцитов, эндотелиоцитов). Конечный путь хронического воспаления и повреждения тканей зачастую представлен фиброзом, широко распространенным и универсальным процессом многих болезней. Важным вопросом служит диагностика фиброза на ранних стадиях. Интерес для изучения представляют неинвазивные методы оценки фиброза, в частности определение уровня галектина-3. Галектин-3 рассматривается как возможная профибротическая молекула, потенциальный маркер фиброза в сердце и печени. Возможно, изучение галектина-3 поможет в оценке степени риска развития и прогрессирования фиброза.

Российский кардиологический журнал 2015, 9 (125): 96–102
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-09-96-102>

Ключевые слова: галектин-3, фиброз, метаболический синдром, хроническая сердечная недостаточность, неалкогольная жировая болезнь печени.

ГОУ ВПО Первый Московский Медицинский Университет им. И. М. Сеченова. Клиника пропедевтики внутренних болезней ПМГМУ им. И. М. Сеченова, Москва, Россия.

Драпкина О. М. — д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, Деева Т. А.* — соискатель кафедры пропедевтики внутренних болезней.

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

ВКМ — внеклеточный матрикс, ИР — инсулинорезистентность, МС — метаболический синдром, ММП — матриксные металлопротеиназы, НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени, НАСГ — неалкогольный стеатогепатит, НУП — натрийуретический пептид, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТИМП — тканевой ингибитор металлопротеиназ, УДХК — урсодезоксихолевая кислота, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Рукопись получена 15.06.2015

Рецензия получена 17.06.2015

Принята к публикации 24.06.2015

GALECTIN-3 — BIOMARKER OF FIBROSIS IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

Drapkina O. M., Deeva T. A.

Recent decades there was a growing amount of people with obesity, hence the amount of the associated pathologies such as arterial hypertension, heart failure, non-alcoholic fatty liver disease. In obesity the most common for all diseases is a chronic "smoldering" inflammation. Inflammatory reaction can be a cause of apoptosis and/or necrosis of the cells (cardiomyocytes, hepatocytes, pancreocytes, endotelocytes). Terminal pathway of chronic inflammation and tissues damage is usually related to fibrosis — the most common and widespread outcome of many diseases. An important issue is diagnostics of fibrosis at early stages. The main interest for the study is focused on noninvasive assessment of fibrosis at early stages, e.g. the levels of galectin-3. This marker is regarded as possible profibrotic molecule, potential marker of liver and heart fibrosis. Perhaps the investigation on

galectin-3 might help in evaluation of the risk of fibrosis development and progression assessment.

Russ J Cardiol 2015, 9 (125): 96–102

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-09-96-102>

Key words: galectin-3, fibrosis, metabolic syndrome, chronic heart failure, non-alcoholic fatty liver disease.

SEI HPE First Moscow Medical University n.a. I. M. Sechenov. Clinics of Internal Diseases Propedeutics of FMSMU n.a. I. M. Sechenov, Moscow, Russia.

Ожирение и метаболический синдром (МС) — пандемии XXI века. По данным разных авторов при ожирении и повышении веса на 20–40% смертность увеличивается в 2–3 раза. За последние 10 лет жировая ткань оказалась под пристальным вниманием ученых и стала активно изучаться. Известно, что жировая ткань служит не только энергетическим депо, но и мощным эндокринным органом, секретирующим гормоны, цитокины, хемокины. Повышенная продукция жировой тканью цитокинов и адипокинов, таких как интерлейкин-6, интерлейкин-1, фактор некроза опухолей- α (ФНО- α), лептин и резистин, ингибируют сигнал инсулина в тканях-мишенях, приводя к инсулинорезистентности (ИР). Инсулин участвует в ростовых и митогенных процессах в клетках. В норме он стимулирует репаративные процессы в тканях, поврежденных в результате воздействия внутренних или внешних факторов.

Известно, что при инсулинорезистентности многие процессы нарушаются. Формирование "вялотекущего" воспаления на фоне ожирения и ИР в конечном итоге может привести к активации роста соединительной ткани и формированию фиброза. При этом меняется как количественный, так и качественный состав белков внеклеточного матрикса (ВКМ). Фиброз приводит к нарушению структуры и функции органов и тканей, в том числе в сердечно-сосудистой системе и печени.

Актуальность проблемы МС связана с повышенным риском развития и прогрессирования атерогенной дислипидемии, сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). В свою очередь, сама НАЖБП — фактор риска нарушения липидного обмена, атеросклероза и ССЗ. В настоящее время терапевтических молекул для целенаправленного патогенетического лечения

НАЖБП нет. Однако в клинической практике показывают хорошие результаты препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). По данным О. М. Драпкиной и соавт. (2007) урсодезоксихолевая кислота (препарат Урсосан, ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о., Чехия) может быть использован у пациентов с МС и сопутствующей дислипидемией [1]. Преимуществами данного препарата служат его плейотропные эффекты, а именно холеретический, цитопротективный, иммуномодулирующий, антиапоптотический, гипохолестеринемический и литолитический. Применение УДХК эффективно улучшает функциональное состояние печени у пациентов с МС [1]. Необходимо проведение дальнейших исследований с целью оценки эффективности различных молекул при лечении НАЖБП, что может служить эффективной профилактикой фиброза печени и сердечно-сосудистой системы у пациентов с МС.

Интересно, что за последние десятилетия стали появляться работы об обратимости фиброза. После прекращения действия провоцирующего фактора фиброз способен разрешиться [2]. Однако, опубликованных данных недостаточно или они противоречивы. Поэтому важным этапом в диагностике и лечении пациентов с МС служит выявление фиброза тканей на ранних стадиях. Для оценки изменяющегося состава ВКМ и степени фиброза в клинической практике используют две большие группы методов исследования: инвазивные и неинвазивные.

“Золотым стандартом” оценки степени фиброза служит гистологическое исследование ткани органа. Биопсию миокарда технически можно выполнить только во время операций на открытом сердце, что связано с высоким риском осложнений. Наиболее доступным органом для проведения биопсии считается печень. Воспаление и фиброз органов и тканей могут протекать неравномерно с преимущественным развитием патологического процесса в определенном органе. Нельзя предугадать, где в первую очередь разовьется фиброз, в сердце, в сосудах или печени. Но и биопсия печени имеет ряд ограничений: существует потенциальный риск развития осложнений, которые напрямую связаны с опытом врача, выполняющего биопсию; отказ пациентов от биопсии из-за страха перед ее проведением и возможных осложнений; субъективизм при оценке стадии фиброза.

Поэтому все больший интерес представляют неинвазивные методы оценки фиброза, к примеру, сывороточные маркеры. Преимущества их изучения состоят в малой инвазивности, снижении риска погрешности, и в возможности оценки фиброза в динамике. Однако имеются недостатки и ограничения этих методов. Во-первых, большинство маркеров фиброза неспецифичны и имеют тенденцию к повышению при наличии воспаления. Кроме того, они могут быть повышены из-за медленного выведения

их из крови, что связано с дисфункцией эндотелиальных клеток, снижением почечной функции. Поэтому применение сывороточных маркеров для диагностики степени фиброза тканей и органов, находится в стадии изучения и клинического применения.

Данная статья посвящена обзору исследований структурно-функциональных особенностей галектина-3, как одного из перспективных маркеров фиброза, который доказал свою прогностическую эффективность у пациентов с ССЗ. В настоящее время появились работы и проводятся дальнейшие исследования по использованию данного белка как маркера фиброза в других органах и тканях: печени, почках, легких.

Галектины — группа лектиновых белков, связывающих β -галактозиды через консервативный элемент — домен, узнающий углеводы (CRD — carbohydrate recognition domain). Каждый галектин имеет индивидуальный активный центр, связывающий определенные углеводы (углеводная специфичность) и может быть локализован как в цитоплазме, так и в ядре.

В начале 1980-х годов, Wang и коллеги идентифицировали белок, выделенный из фибробластов человека, с молекулярной массой 35-кДа, который связывал бета-галактозиды, известный теперь как галектин-3. Номенклатура галектинов была систематизирована в 1994г. Другие члены этого семейства были обозначены номерами в порядке их открытия. В настоящее время из 15 известных галектинов млекопитающих у человека обнаружены 11, а именно галектины 1-4, 7-10, 12, 13 и 14.

Лигандами для галектинов могут быть белки ВКМ (ламинин, фибронектин, эластин), поверхностные гликопротеины клетки, раково-эмбриональный антиген и бактериальный липополисахарид, специфические рецепторы иммунных клеток (например, Т-клеток, нейтрофилов, макрофагов), рецепторы для факторов роста (эпидермальный фактор роста фибробластов, инсулиноподобный и тромбоцитарный факторы роста).

Среди 15 типов галектинов, галектин-3 проявляет плейотропные биологические функции, играя ключевую роль во многих как физиологических, так и патологических процессах. Он участвует в развитии таких биологических событий как эмбриогенез, адгезия, пролиферация клеток, апоптоз, сплайсинг мРНК, бактериальная колонизация и модулирование иммунного ответа. Экспериментальные и клинические данные демонстрируют корреляцию между экспрессией галектина-3 и пролиферацией миофибробластов, фиброгенезом, репарацией тканей, воспалением и ремоделированием сосудов и сердца, а также тяжестью сердечной недостаточности (СН) [3, 4]. Повышение уровня галектина-3 связано с высоким риском смерти от острой декомпенсации при острой и хронической СН (ХСН) [5]. Галектин-3 рассматривается как возможный потен-

циальный маркер фиброза различных органов, в том числе сердца и печени.

Особенности структуры и механизма действия галектина-3. Галектин-3 имеет уникальную структуру среди галектинов, представляет собой химерный белок (химерный-тип), имеющий с одной стороны домен, узнающий углеводы (CRD), с другой — дополнительный нелектиновый домен, который может быть вовлечен в процесс олигомеризации галектина-3. На рисунке 1 представлено строение основных галектинов. Атипичный N-концевой домен отвечает за мультимерную форму и может быть избирательно расщеплен матриксными металлопротеиназами (ММП-2 и 9). Такая модификация увеличивает сродство к CRD домену, но уменьшает способность к агрегации и влияет на некоторые биологические свойства галектина-3.

Механизм действия галектина-3. Хотя галектины имеют особенности цитозольных белков, их можно найти не только внутри клетки, но и во внеклеточном пространстве. У галектина-3 выявлены противоположные эффекты на клетки в зависимости от его локализации (рис. 2): внутриклеточно он защищает клетки от апоптоза, внеклеточно может вызвать гибель клеток.

Тип	Структура		Галектины
Прототип	Один CRD		1,2,7,10,13,14
Химерный тип	CRD+ нелектиновый домен		3
Тандемный повтор	Два - CRDs		4,8,9,12

Рис. 1. Строение и структура галектинов, по данным М.А. Бик (2009) с изменениями [6].

Сокращение: CRD — carbohydrate recognition domain (домен, узнающий углеводы).

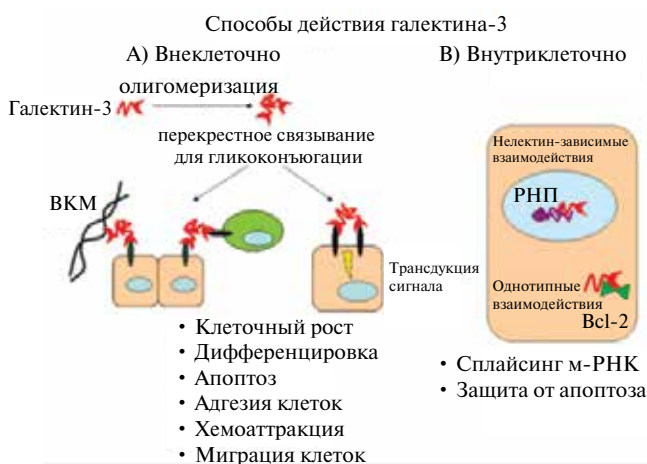


Рис. 2. Эффекты галектина-3 в зависимости от его локализации по данным М.А. Бик (2009) с изменениями [12].

Сокращения: А — внеклеточно, Б — внутриклеточно, ВКМ — внеклеточный матрикс, РНП — рибонуклеопротеины, Bcl-2 — противоапоптотический белок.

Известно, что интрацеллюлярный (цитоплазматический) галектин-3 — ингибитор апоптоза [7]. Вслед за апоптотическими стимулами цитоплазматический галектин-3 взаимодействует с Ca^{2+} -зависимым и фосфолипид-связывающим белком — синексином. Комплекс галектин-3-синексин помогает проникновению галектина-3 в митохондрии, где он взаимодействует с Bcl-2 (противоапоптотический белок) и блокирует изменение митохондриальной мембраны и высвобождение цитохрома С. Кроме этого, в ядре галектин-3 участвует в процессинге РНК и в регуляции клеточного цикла.

Кроме Bcl-2, и другие внутриклеточные молекулы имеют участки связывания с галектином-3, включая компоненты сигнальных путей: K-Ras, AIP1, Gemin 4, углевод связывающий белок 70 (CBP 70) и β -катенин в ядре [4].

В работах J. Dumic и соавт. (2006) было установлено, что внутриклеточный галектин-3 защищает клетку от апоптоза, индуцированного Fas-лигандом или ингибитором протеинкиназ — стауроспорином [4]. Стауроспорин обладает противогрибковым и противоопухолевым действием, ингибирует протеинкиназы, т.к. имеет большое сродство к участкам связывания с АТФ. В исследованиях это вещество используется как индуктор апоптоза.

В противоположность вышесказанному, экстрацеллюлярно расположенный галектин-3 может вызвать гибель клеток. Галектин-3, расположенный экзогенно, может стимулировать клеточную смерть, например, действуя на Т клетки [4].

Большинство функций, описанных для галектина-3, скорее усиливают, чем уменьшают воспалительный процесс. Эти выводы подтверждаются тем, что повышенный уровень галектина-3 сопровождается различными воспалительными заболеваниями, такие как ревматоидный артрит, болезнь Бехчета (аутоиммунное поражение мелких сосудов). Провоспалительная роль галектина-3 указывает на его разнообразные эффекты в иммунных процессах: он облегчает проникновение иммунных клеток в ткани, может усилить адгезию лейкоцитов к сосудистой стенке. Галектин-3 облегчает приток иммунных клеток в ткани, способствует как экстравазации нейтрофилов (стимулирует выход из сосудистого русла), так и адгезии к ламинину.

Галектин-3 и фиброз. В фибробластах локализация галектина-3 в клеточных отделах зависит от пролиферативного статуса клетки. В состоянии покоя галектин-3 находится преимущественно в цитозоле, в то время как в период клеточного деления он перемещается в ядро [8]. Эта, связанная с ростом локализация, а также повышенная экспрессия белка в пролиферирующих клетках, подразумевает участие галектина-3 в регуляции пролиферации клеток. Кроме того, галектин-3 может быть вовлечен в контроль клеточного цикла.

В месте повреждения галектин-3 секретируется во внеклеточное пространство, что стимулирует процесс фиброза через активацию и размножение покоя-

УРСОСАН

урсодезоксихолевая кислота

Звезда гепатологии

**БОЛЬШАЯ ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА
БЕЗУПРЕЧНАЯ РЕПУТАЦИЯ**



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

щихся фибробластов. Активация фибробластов характеризуется повышением экспрессии белков цитоскелета: α -гладкомышечного актина (α -smooth muscle actin, α SMA) — маркера внутриклеточного фиброза и коллагена 1 типа α 1 цепи — маркера внеклеточного фиброза (COL1A1). Как было показано, синтез α SMA и COL1A1 усиливается в фиброзных тканях через галектин-3 опосредованную активацию [9].

Галектин-3 действует не только на синтез новых компонентов ВКМ, таких как коллаген 1 типа, но и влияет на деградацию ВКМ, через тканевой ингибитор металлопротеиназ (ТИМП) и ММП. Например, галектин-3 воздействует на синтез ММП-14 через фосфатазы и гомолог тензина (PTEN), которые стимулируют развитие фиброза. Было продемонстрировано, что галектин-3 играет одну из центральных ролей в развитии фиброза, регулируя экспрессию матриксных компонентов фиброза, таких как α SMA и COL1A1, через регуляцию ТИМП и ММП [9].

Интересно, что галектин-3 связывается с рибонуклеопротеинами (РНП) ядерного матрикса, способных к расщеплению рибонуклеиновой кислоты (РНК). Таким образом, возможно, галектин-3 участвует в сплайсинге преРНК (этап созревания преРНК в “зрелую” РНК, которая в дальнейшем способна участвовать в синтезе белка).

Галектин-3 проявляет свойства сильного хемоаттрактанта, привлекающего моноциты и макрофаги в большей степени, чем классический хемокин моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (MCP-1/CCL2). Макрофаги перемещаются к месту воспаления через галектин-3. Связывание галектина-3 с моноцитами и макрофагами, усиливает фагоцитоз и продукцию интерлейкина-1. Галектин-3 регулирует активацию макрофагов. MCP-1 и различные хемокины макрофагов принимают участие в атеросклеротическом сосудистом воспалении. Галектин-3 также влияет на ангиогенез, т.к. может присоединяться к эндотелиальным клеткам [9]. Кроме того, галектин-3 индуцирует высвобождение тучными клетками медиаторов и, следовательно, играет роль в развитии аллергических реакций [9]. Таким образом, биологические эффекты галектина-3 ранжируются от клеточной адгезии и миграции до клеточного роста, дифференцировки, активации и завершения апоптоза. И как следует из вышеописанного, играют важную роль в воспалительной реакции и развитии фиброза.

Экспрессия галектина-3 обнаружена в макрофагах, эозинофилах, нейтрофилах и тучных клетках. Его экспрессия наиболее выражена в легких, селезенке, желудке, толстой кишке, надпочечниках, матке и яичниках. Галектин-3 также экспрессируется, хотя и в меньшей степени, в сердце, печени, почках, головном мозге, поджелудочной железе. Тем не менее, при патологических состояниях, уровень экспрессии галектина-3 может значительно возрастать, что не препятствует диагностической точности исследования данного маркера (например, в сердце и печени).

Галектин-3 и сердце. СН остается одной из наиболее распространенных и сложных проблем, так как заболеваемость и смертность от СН остаются высокими, несмотря на достижения в области лечения. По мере прогрессирования СН увеличивается и степень фиброза миокарда. Поэтому сывороточные маркеры фиброза привлекли внимание исследователей. Для диагностических и прогностических целей СН, натрийуретический пептид (НУП) считается наиболее значимым. Однако существует обратная зависимость между уровнем НУП и индексом массы тела (ИМТ). У больных с ожирением может быть снижен уровень НУП [10], что затрудняет диагностику СН у больных с ожирением и метаболическим синдромом.

В отличие от НУП при интерпретации результатов определения уровня галектина-3 важно учитывать следующие особенности [11]:

- на уровень галектина-3 не влияет декомпенсация СН, так как он отражает наличие или отсутствие процесса, лежащего в основе заболевания;
- определение уровня галектина-3 показано только пациентам с установленной ХСН;
- повышенный уровень галектина-3, как правило, очень стабилен с течением времени (не доказано влияние воспаления и терапии на концентрацию галектина-3);
- уровень галектина-3 выше 17,8 нг/мл ассоциирован с повышенным риском неблагоприятного исхода, в то время как для мозгового НУП (BNP) или предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) до сих пор нет общепринятого прогностически значимого порогового уровня.

Галектин-3 не применим для первичной диагностики СН. Полученные результаты измерений галектина-3 должны интерпретироваться вместе с клинической картиной и другими инструментальными методами исследования (эхокардиография, доплерография), в качестве вспомогательного маркера в оценке прогноза для пациентов с ХСН [13]. Галектин-3 может использоваться как медиатор кардиального фиброза и ремоделирования сердца для оценки прогноза (декомпенсация и терапия ХСН не влияет на уровень галектина-3) [11].

Кроме того, результаты уровня галектина-3 должны интерпретироваться с осторожностью. Уровень галектина-3 может быть увеличен у пациентов с определенными формами рака, при фиброзе печени и у пациентов, использовавших мышиные моноклональные антитела (IgG) или их фрагменты в качестве терапии, возможно повышение при аутоиммунных заболеваниях. В образцах с высоким уровнем гамма-глобулинов ($>2,5$ г/дл) уровень галектина-3 может давать ложное повышение концентрации.

Высокий уровень галектина-3 обнаружен у пациентов с выраженной почечной дисфункцией ($r=-0,619$; $p<0,001$) [14]. В ходе другого исследования была установлена достоверная ассоциация уровня галектина-3 с тяжестью почечной дисфункции [12]. Это важно, так

как именно почечная дисфункция — один из наиболее мощных предикторов прогноза при СН. Кроме того, у пациентов с высоким уровнем NT-proBNP уровень галектина-3 также был повышен ($r=0,265$; $p<0,001$) [14].

Роль галектина-3 в прогрессировании ХСН активно изучается в последние годы и привлекает все большее внимание. Обнаружено, что галектин-3 влияет на миокардиальный фиброз и развитие СН [11]. Синтез галектина-3 также значительно усиливается при гипертрофии сердца у пациентов с артериальным стенозом и в плазме пациентов с острой и ХСН. На основании этого рядом исследователей выдвигается предположение, что блокада синтеза галектина-3 может замедлить прогрессирование СН и, возможно, уменьшит вызванную этим заболеванием смертность [11].

Галектин-3 взаимодействует с различными лигандами, расположенными в экстрацеллюлярном матриксе. В некоторых исследованиях было продемонстрировано, что интраперикардальное введение галектина-3 в течение 4 недель взрослым самцам крыс приводило к повышенной инфильтрации макрофагами и тучными клетками, усиленному кардиальному интерстициальному и периваскулярному фиброзу, гипертрофии миокарда, повышению экспрессии трансформирующего фактора роста β и ухудшению работы сердца, что наблюдается при систолической и диастолической дисфункции левого желудочка [11, 12]. Галектин-3, вероятно, играет немаловажную роль в активации воспалительного процесса и синтезе фибриллярного коллагена [12].

Галектин-3 и печень. Фиброз печени — это комплекс динамических нелинейных процессов, опосредованных воспалительными реакциями, активацией звездчатых клеток печени, гибелью гепатоцитов, с последующим разрастанием соединительной ткани, что наблюдается при многих хронических заболеваниях печени, в том числе при НАЖБП. Прогрессирование фиброза печени приводит к циррозу печени, печеночной недостаточности, и портальной гипертензии, что зачастую требует трансплантации печени и занимает значительное место в структуре заболеваний органов пищеварения. Поэтому поиски раннего и специфичного маркера фиброза печени остается актуальной медицинской проблемой. На эту роль может претендовать галектин-3.

По данным Henderson N. C., et al. (2006), галектин-3 может участвовать в развитии и регуляции фиброза печени. Описана возможная активация миофибробластов и синтез коллагена на экспериментальных моделях фиброза печени мутантных грызунов [15]. Экспрессия галектина-3 была рассмотрена на мышинных моделях с четыреххлористоуглерод (CCL4)-индуцированным фиброзом печени. Экспрессия галектина-3 была связана со степенью фиброза: минимальная экспрессия определялась в нормальной ткани печени крыс, максимальная — приходилась на участки фиброза и практически отсутствовала спустя 24 недели после прекращения воздействия CCL4 (разрешение фиброза) — рисунок 3 [15].

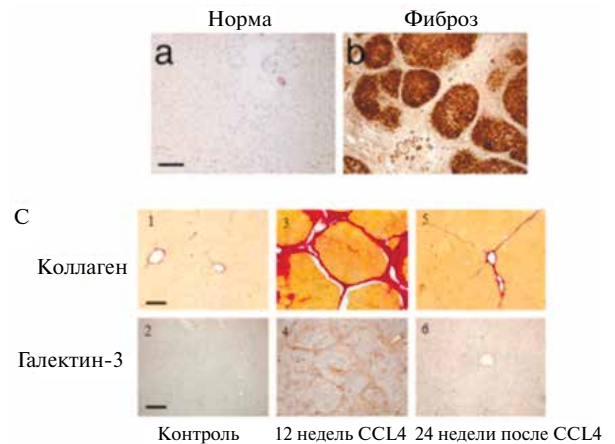


Рис. 3. По данным Henderson N. C. (2006) с изменениями [38].

Примечание: экспрессия галектина-3 ир-регуляция на модели фиброза печени человека. Экспрессия галектина-3 в нормальной ткани печени человека (a). Галектин-3 в ткани печени пациента с циррозом, на фоне гепатита С (b) (400 мкм). Экспрессия галектина-3 на модели крыс с обратимым фиброзом. Картина (C-1) — коллаген, окрашенный пикросириусом красным (100 мкм). Картина (C-2) — контроль (оливковое масло), галектин-3 иммуногистохимия (200 мкм). Картина (C-3) — пик фиброза в печени крыс после 12 недель CCL4-лечения (введение два раза в неделю) и экспрессия галектина-3 (C-4). Картина (C-5) — разрешение фиброза через 24 недели после прекращения CCL4-индуцированного повреждения печени и снижение экспрессия галектина-3 на этом фоне (C-6).

Кроме того, при помощи полимеразной цепной реакции (ПЦР) выявлено заметное увеличение мРНК галектина-3 и экспрессии других белков у CCL4-обработанных животных с фиброзом печени по сравнению с контролем. Были исследованы мутантные мыши, с отсутствием гена, кодирующего информацию о галектине-3 ($gal-3^{-/-}$), у которых выявлено значительно меньшее количество волокон коллагена, $p<0,05$. Было сделано предположение, что галектин-3 регулирует синтез коллагена в печени при ее повреждении [15].

В данной работе была продемонстрирована важная роль галектина-3 в регуляции и активации звездчатых клеток *in vitro* и *in vivo* [15]. Таким образом, галектин-3 может быть потенциальной терапевтической мишенью при лечении фиброза печени. Было установлено, что при фиброзе печени независимо от этиологического фактора (гепатиты В или С, аутоиммунные гепатиты, избыточное накопление меди или железа в организме, первичный билиарный цирроз, алкогольное повреждение печени), экспрессия галектина-3 была минимальной в нормальной ткани печени и резко возрастала на стадии цирроза. Этот факт позволяет предположить, что галектин-3 участвует в регуляции фиброза печени независимо от иницилирующего агента или стадии заболевания [15].

Интересные данные в этом исследовании получены по тканевому фактору роста бета (TGF- β) [15]. TGF- β служит основным профибротическим цитокином и главным посредником развития фиброза в различных орга-

нах, в том числе и в печени. Экспрессия мРНК TGF- β заметно возрастала после поражения печени; однако, у галектин-3-дефицитных мышей из-за отсутствия синтеза галектина-3 практически не развивался фиброз печени. Эти данные показывают, что для стимуляции TGF- β и активации синтеза проколлагена необходим галектин-3. Результаты этого исследования показали, что TGF- β требует наличия внутриклеточного галектина-3, чтобы стимулировать активацию миофиibroбластов и синтеза проколлагена, независимо от Smad-2 и Smad-3 сигнальных путей [15]. Полученные экспериментальные данные позволяют предположить, что галектин-3 участвует в развитии фиброза печени.

Также, известно, что галектины играют ключевую роль в развитии различных патологических состояний, включая аутоиммунные болезни, аллергические реакции, воспаление, рост опухоли, атеросклероз и диабетические осложнения. Галектин-3 известен за его роль в онкогенезе и прогрессировании опухолевого роста через регуляцию клеточной пролиферации и апоптоза, клеточной адгезии, инвазии, ангиогенеза и метастазирования, через связывание с N-ацетиллактозаминами. Экспрессия галектина-3 усиливает прогрессию определенных типов опухолей и, возможно, галектины смогут служить надежным опухолевым маркером.

Несмотря на установленную роль галектинов в различных болезнях, нет клинически подтвержденного препарата, который бы действовал на эти белки, хотя существует ряд клинических исследований с ингибиторами галектинов. Тем не менее, галектины играют важную роль в качестве потенциальных биомаркеров, которые могут помочь в постановке диагноза и, возможно, в качестве терапевтической мишени.

Заключение

У пациентов с МС отмечается системное воспаление, которое характеризуется повышением уровня раз-

личных цитокинов, а степень их повышения отражает тяжесть течения болезней (СН, НАЖБП, эндотелиальная дисфункция, инсулинорезистентности). Большинство исследований показывают, что воспаление играет ключевую роль в развитии и прогрессировании данных заболеваний и конечной стадии этих процессов — фиброза.

На начальном этапе при жировом перерождении печени формируются сигналы (изменение уровней гормонов, цитокинов, маркеров воспаления и фиброза), направленные на нормализацию жирового, углеводного обмена в печени и других органах и тканях. В результате дезадаптации на фоне высококалорийной диеты и действия других факторов риска могут развиваться метаболические и иммунные нарушения в печени, приводящие к увеличению риска ССЗ, увеличивается риск формирования фиброза органов и тканей.

Все больше работ ведется по изучению роли неинвазивных маркеров фиброза, а именно галектина-3. Галектин-3 — маркер, который активно экспрессируется и секретируется макрофагами и служит потенциальным митогенным фактором фибробластов *in vitro*. Галектин-3 способствует миграции макрофагов, пролиферации фибробластов и синтезу коллагена, то есть развитию фиброза. Галектин-3 представляет интригующую связь между воспалением и фиброзом, т.к. оба процесса всегда наблюдаются у пациентов с метаболическим синдромом. В настоящее время изучается роль блокады или ингибирования синтеза галектина-3, которая возможно сможет оказать благоприятное влияние на процесс фиброгенеза. Эти данные позволяют сделать предположение, что галектины могут рассматриваться как терапевтическая мишень для лечения воспаления и фиброза в будущем.

Для получения более объективной информации о галектине-3 целесообразно проведение плацебо-контролируемых исследований для уточнения роли этого биомаркера в процессах воспаления и фиброза.

Литература

- Korneeva ON, Drapkina OM. Ursodeoxycholic acid and statins in the treatment of metabolic syndrome. Russian Medical News. 2007; 3: 26-31. Russian (Корнеева О. Н., Драпкина О. М. Урсодезоксихолевая кислота и статины при лечении метаболического синдрома. Рос. мед. вести. 2007; 3: 26-31).
- Issa R, Rich CB, Foster JA, et al. Spontaneous recovery from micronodular cirrhosis: evidence for incomplete resolution associated with matrix crosslinking. Gastroenterology. 2004; 126: 1795-808.
- Liu F, Patterson RJ, Wang JL. Intracellular function of galectins. BBA General Subjects 2002; 1572 (2-3): 263-73.
- Dumic J, Dabelic S, Flogel M. Galectin-3: an open-ended story. Biochim Biophys Acta 2006; 1760: 616-35.
- Henderson NC, Sethi T. The regulation of inflammation by galectin-3. Immunol Rev 2009; 230 (1): 160-71.
- Bik MA. The role of galectin-3 and galectin-9 in the chronic inflammation of rheumatoid arthritis. A thesis submitted to The University of Birmingham for the degree of Doctor of Philosophy: 1-194.
- Hoyer KK, Pang M, Gui D, et al. An antiapoptotic role for galectin-3 in diffuse large B-cell lymphomas. Am J Pathol. 2004; 164: 893-902.
- Lin HM, Moon BK, Yu F, Kim HR. Galectin-3 mediates genistein-induced G(2)/M arrest and inhibits apoptosis. Carcinogenesis 2000; 21: 1941-5.
- Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC guidelines for the diagnosis treatment of acute, chronic heart failure 2008. The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). Eur J Heart Fail 2008; 10: 933-89.
- Cowie MR, Collinson PO, Dargie H, et al. Recommendations on the clinical use of B-type natriuretic peptide testing (BNP or NTproBNP) in the UK and Ireland. Br J Cardiol; 2010; 17, 2, 17: 76-80.
- Drapkina OM, Dubolazova YV. Features of the pulse wave in patients with arterial hypertension and heart failure with preserved ejection fraction. Russian Medical News, 2012; XVII, 4: 20-31. Russian (Драпкина О. М., Дуболазова Ю. В. Характеристики пульсовой волны у пациентов с артериальной гипертензией и сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса. Российские Медицинские Вести, 2012; XVII, 4: 20-31).
- Felker GM, Fiuzat M, Shaw LK, et al. Prognostic value of galectin-3 in chronic heart failure: results from the HF-ACTION study. Eur Heart J 2010; 31(Suppl 1): 429.
- de Boer RA, Lok D, Hillege JL, et al. Clinical and prognostic value of galectin-3, a novel fibrosis-associated biomarker. Relation with clinical and biochemical correlates of heart failure. J Am Coll Cardiol. 2010; 55: A26.
- Lok DJA, van der Meer P, Bruggink-Andre' de la Porte PW, et al. Prognostic value of galectin-3, a novel marker of fibrosis, in patients with chronic heart failure: data from the DEAL-HF study. ClinResCardiol 2010; 99: 323-8.
- Henderson NC, et al. Galectin-3 regulates myofibroblast activation and hepatic fibrosis. Proc Natl Acad Sci USA. Mar 28, 2006; 103(13): 5060-5.

БЛОКАДА АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ: СОВРЕМЕННЫЕ ДАННЫЕ ПО ПРИМЕНЕНИЮ УРАПИДИЛА

Шайдюк О. Ю., Таратухин Е. О.

В статье рассматриваются свежие (за последние два года) данные исследований альфа-адреноблокатора урапидила как средства выбора при тяжёлой рефрактерной гипертензии, для создания управляемой гипотензии, а также при амбулаторном лечении в составе комбинированной терапии.

Российский кардиологический журнал 2015, 9 (125): 103–106

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-09-103-106>

Ключевые слова: симпатическая блокада, комбинированная терапия, управляемая гипотензия, Эбрантил®.

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия.

Шайдюк О. Ю. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии №1 л/ф, Таратухин Е. О.* — к.м.н., М.А., доцент кафедры госпитальной терапии №1 л/ф.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
cardio03@list.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, РАС — ренин-ангиотензиновая система.

Рукопись получена 30.07.2015

Рецензия получена 03.08.2015

Принята к публикации 10.08.2015

ADRENORECEPTORS BLOCKING: RECENT DATA ON URAPIDIL USAGE

Shaydyuk O. Yu., Taratukhin E. O.

The article is focused on recent (last two years) data from the trials of alpha-adrenoblocker urapidil as a drug of choice for severe refractory hypertension, for controlled hypotension, and for outpatient care as part of combination therapy.

Russ J Cardiol 2015, 9 (125): 103–106

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-09-103-106>

Key words: sympathetic block, combination therapy, controlled hypotension, Ebrantil®.

SBEI HPE RNRMU n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia.

Развитие фармакологии движется в сторону всё более управляемых и всё более селективных воздействий на патологические цепочки гомеостаза. Выделение конкретных механизмов, ответственных за то или иное клиническое состояние, позволяет создавать средства, блокирующие эти механизмы, а особенности фармакокинетики вносят вклад в предсказуемость и управляемость эффекта.

В отношении артериального давления (АД), в частности, артериальной гипертензии (АГ), ключевой точкой медицинского влияния является симпатическая активность. Её роль в повышении давления, в вазоконстрикции и задержке жидкости, в развитии тахикардии несомненна и известна давно. Современные исследования так или иначе пытаются влиять на симпатическую активность фармакологически или физически: воздействуя на каротидный синус или денервируя почки [1, 2]. Однако инвазивные или малоинвазивные вмешательства не всегда возможны и не всегда показаны. Фармакологическое влияние было и остаётся одним из важнейших в медицинской практике. В том числе, ввиду своей простоты и относительной свободы от осложнений.

Несмотря на это, тяжёлая АГ по-прежнему остаётся проблемой для клинической практики. Это отмечают в своём анализе 1254 случаев неконтролируемой гипертензии Petrák et al. (2015). Целью их исследования была оценка назначаемой терапии в такой ситуации — когда требуется не менее двух

препаратов в высоких дозах. Авторы отмечают, что наиболее часто назначаются блокаторы ренин-ангиотензиновой системы (РАС, 97%), блокаторы медленных кальциевых каналов (83%) и диуретики (82%). Неадекватная комбинация средств отмечалась в 40,1% случаев. Среди ошибок в назначении комбинированной терапии показаны двойная блокада РАС (25,2%), применение средств со сходными точками приложения (28,1%). В последнем варианте чаще всего применялось два центрально действующих препарата (13,5%) [3].

Повлиять селективно и управляемо на симпатический тонус при АГ — тяжёлой, резистентной — сегодня можно посредством селективного быстродействующего адреноблокатора урапидила. По данным указанного исследования Petrák et al., для лечения рефрактерной гипертензии он был назначен в 24,1% случаев.

Фармакодинамическое действие урапидила связано с блокадой постсинаптических α_1 -адренорецепторов, с центральным симпатолитическим эффектом, а также с умеренным β -адреноблокирующим эффектом. Он снижает общее периферическое сопротивление сосудов, при этом не вызывая рефлекторной тахикардии; снижает постнагрузку на левый желудочек. В результате, возможно повышение исходно сниженного сердечного выброса и, при нормальном ритме сердца, происходит увеличение минутного объёма.

Урапидил доступен под торговой маркой Эбрантил® (Такеда ГмбХ, Германия) в виде капсул для перорального применения и в виде раствора для внутривенного введения. Фармакокинетика пероральной формы следующая. После приёма до 90% препарата всасывается в желудочно-кишечном тракте, достигая максимальной концентрации в плазме через 4-6 часов. Период полувыведения 4,7 часа, поэтому препарат выпускается в виде капсул пролонгированного действия. Метаболизирование происходит в печени, выведение — на 50-70% почками. Эбрантил® проникает через гематоэнцефалический и плацентарный барьер. Распределение раствора для внутривенного введения (обычно в дозе 25 мг) происходит в течение 35 минут, наблюдается двухфазное снижение концентрации препарата. После болюсного введения период полувыведения составляет 2,7 часа. Эбрантил® слабо связывается с белками плазмы.

Методы точного исследования фармакокинетики продолжают разрабатываться: Li et al. (2014) сообщают о простом и чувствительном полярографическом методе, Saxena et al. (2014) предлагают масс-спектрометрию [4, 5].

Формы применения препарата предполагают следующие показания к его приёму, связанные с АГ. Раствор используется для купирования гипертонического криза, при тяжёлой или рефрактерной гипертензии, а также для создания управляемой гипотензии во время и после хирургических вмешательств. Капсулы назначаются в составе комбинированной терапии при АГ тяжёлой степени.

Противопоказания Эбрантила® неспецифичны и понятны: гиперчувствительность, беременность и лактация, возраст до 18 лет ввиду неустановленных свойств для этой группы пациентов, непереносимость компонентов капсулы препарата, а также для парентеральной формы — пороки сердца: аортальный стеноз и открытый Боталлов проток.

Применение препарата не ограничено АГ как нозологией. Синдром тяжёлой, рефрактерной гипертензии — ситуация, в которой управляемая быстрая симпатическая блокада может быть единственным выходом.

При заболеваниях аорты необходимое снижение АД может быть достигнуто урапидилом. Wu et al. (2014), изучив назначения в этой ситуации, указывают, что в целях управляемого снижения давления применение никардипина сопровождается частым применением эсмола. Они исследовали 120 случаев заболеваний аорты, из которых в 47 назначался урапидил, в 73 — никардипин. Хотя целевые значения быстрее достигались у больных при назначении никардипина, более чем в шесть раз чаще в этом случае также использовался эсмолол (ОШ 6,02; 95% ДИ 1,8-21,6; $p=0,004$), а кроме того, оказался достоверно более длительным период госпитализации в отделе-

нии интенсивной терапии (ОШ 3,9; 95% ДИ 1,5-10,3; $p=0,006$). При этом, смертность в период нахождения в блоках интенсивной терапии не была отличной достоверно для группы никардипина [6].

Согласно инструкции к применению, урапидил не разрешён при беременности, однако возможно его использование для борьбы с преэклампсической токсемией и эклампсией. Diemunsch et al. (2015) сообщают о пилотном исследовании этого препарата для данных показаний в сравнении с никардипином для последующей проверки в расширенном протоколе [7]. Kutlesič et al. (2015) указывают на возможность применения урапидила при лечении эклампсии после введения лабеталола [8]. Stocks (2014) рассматривает этот препарат в своём обзоре средств борьбы с преэклампсией [9].

Урапидил показывает хорошие результаты для использования при многофакторной сердечной недостаточности (сочетающейся с АГ или сахарным диабетом) у пожилых людей. Yang et al. (2015) провели рандомизацию 72 пациентов пожилого возраста, используя урапидил в сравнении с нитроглицерином. В группе получавших урапидил было достоверно ниже систолическое давление, а кроме того, оказался достоверно меньшим уровень N-терминального про-B-натрийуретического пептида и более высокими фракция выброса левого желудочка, сердечный индекс, конечный диастолический объём левого желудочка. В обеих группах был снижен уровень глюкозы плазмы натощак. Авторы заключают, что по улучшению функции сердца, по снижению АД урапидил лучше нитроглицерина и является полезным терапевтическим средством у больных с многофакторной сердечной недостаточностью [10].

Распространённой проблемой в лечении АГ являются пики подъёма давления, выходящие за рамки равномерного эффекта длительно действующих препаратов. Наиболее часто резкое повышение давления происходит в ранние утренние часы, а также в вечернее время. На эти периоды, при выявлении такой особенности гипертонического профиля пациента, желательно назначить дополнительную гипотензивную терапию короткодействующими средствами. Chaundary et al. (2015) рассматривают урапидил как средство подобного вмешательства. Они предлагают хрономодулированную систему в виде капсул, включающих гранулы быстрого высвобождения и растворяющиеся постепенно минитаблетки. Их растворение должно быть рассчитано таким образом, чтобы содержащийся препарат всасывался в кровь в нужное время. Урапидил как короткодействующий препарат был бы полезен в обоих вариантах, действуя немедленно при вечернем подъёме давления и высвобождаясь отсроченно в ранние утренние часы [11].

Минушкина (2014) указывает на возможности применения парентеральной формы урапидила для



ЭБРАНТИЛ®

урапидил
для внутривенного применения

**Надёжный контроль
гипертензивных кризов**



Сокращённая инструкция по применению медицинского препарата Эбрантил®

Показания к применению: гипертонический криз, рефрактерная и тяжёлая степень артериальной гипертензии, управляемая артериальная гипотензия во время и/или после хирургических операций. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к активному веществу и другим компонентам препарата, аортальный стеноз, открытый Баталов проток, возраст до 18 лет, беременность, период лактации. **С осторожностью:** нарушение функции печени или почек, гиповолемия, пожилой возраст. **Способ применения и дозы:** Эбрантил® вводят внутривенно струйно или путём длительной инфузии лёжа. Гипертонический криз, тяжёлая степень артериальной гипертензии, рефрактерная гипертензия: внутривенно 10–50 мг медленно вводят под контролем артериального давления. Управляемое (контролируемое) снижение артериального давления при его повышении во время и/или после хирургической операции: непрерывная инфузия с помощью перфузионного насоса или капельная инфузия используется для поддержания АД на уровне, достигнутом с помощью внутривенного введения. **Побочные реакции:** тошнота, головокружение, головная боль, утомляемость, протеинурия, сердцебиение. Большинство побочных эффектов обусловлено резким падением АД и исчезает через несколько минут после применения препарата. **Особые указания:** нет клинических данных о применении препарата у детей до 18 лет. Полная информация по препарату в инструкции по применению.

лечения гипертонических кризов. В обзоре показано, что двойной механизм действия (α -блокатор и центральный симпатолитик) создаёт предпосылки эффективности и безопасности препарата, особенно, при тяжёлой вторичной гипертензии: например, при феохромоцитоме и эклампсии [12]. Механизм действия урапидила особенно важен при симпатoadреналовых эксцессах — состояниях, когда ключевым патогенетическим механизмом является активация симпатической нервной системы. К этим состояниям, кроме феохромоцитомы, могут относиться синдромы рефрактерной гипертензии, а также состояния нарушения кровотока в мелких артериях (“no reflow” при чрескожном коронарном вмешательстве), тяжёлое ночное апноэ [13].

В работах приводятся данные исследования урапидила при искусственном кровообращении. Wang et al. (2014) применяли препарат во время операций протезирования аортального или митрального клапана. Три равные группы пациентов ($n=90$) получали фентоламин, урапидил или оба препарата. Регистрировался ряд гемодинамических параметров (включая среднее АД, восстановление спонтанного ритма сердца после снятия зажима с аорты), фармакологические особенности (необходимая доза допамина), показатели маркеров воспаления (фактора некроза опухоли — ФНО α , интерлейкина 6 — ИЛ-6). В целом, выраженных особенностей по среднему давлению ни в одной из трёх групп не было. Достоверно длиннее был промежуток между введением гипотензивных препаратов, а также ниже уровни ФНО α и ИЛ-6, в группе двух средств, нежели фентоламина или ура-

пидила отдельно ($p<0,05$). Авторы подчёркивают, что при применении с урапидилом фентоламин не вызывает гипотонии, при этом контролируя гипертензию во время экстракорпорального кровообращения [14].

Имеются данные преимущества урапидила для контроля послеоперационной гипертензии. Wand et al. (2014) исследовали 497 больных после удаления опухоли, у которых развивалась послеоперационная гипертензия. Для её купирования использовали сублингвальный нифедипин 10 мг, внутривенный нитроглицерин в виде микроинфузии или урапидил 12,5 мг болюсно на 20 мл физраствора. Однозначно менее эффективным и стабильным был контроль АД в группе нифедипина. В сравнении нитроглицерина с урапидилом, последний был более эффективен, а также вызывал меньше сердечно-сосудистых нежелательных явлений. Авторы делают вывод о наибольшей безопасности и эффективности урапидила для контроля ранней послеоперационной гипертензии [15].

Как показывают Гапонова и соавт. (2014), дополнительными благоприятными эффектами урапидила являются снижение давления в лёгочной артерии и улучшение проходимости бронхов [16]. В целом, этот препарат уже зарекомендовал себя как эффективное и безопасное средство лечения АГ и сопутствующих ей состояний и условий. Как в неотложной практике, так и в амбулаторной, быстрое управляемое снижение симпатического тонуса может предотвратить тяжёлые последствия гипертонического криза или рефрактерного к терапии длительно повышенного АД.

Литература

- Chobanian-Jürgens K, Jordan J. Electrical carotid sinus stimulation: chances and challenges in the management of treatment resistant arterial hypertension. *Curr Hypertens Rep*, 2015; 17: 587.
- Hannawi B, Ibrahim H, Baker CM. Renal denervation: past, present and future. *Rev Cardiovasc Med*, 2015; 16: 114-24.
- Petrák O, Zelinka T, Štrauch B, et al. Combination antihypertensive therapy in clinical practice. The analysis of 1254 consecutive patients with uncontrolled hypertension. *Journal of Hum Hypert*, 2015; doi:10.1038/jhh.2014.24.
- Li K, Li Y, Yang L, et al. Sensitive determination of urapidil at an electrochemically pretreated glassy carbon electrode by linear sweep voltammetry. *Analyt Meth*, 2014; 6: 6548-54.
- Saxena A, Gupta AK, Praveen K, et al. Quantification of urapidil in human plasma using ultra performance liquid chromatography — electrospray ionization mass spectrometry for pharmacokinetic study in healthy indian volunteers. *Int J Pharm and Pharm Sc*, 2014; 6: 565-70.
- Wu KS, Zhou JC, Li HY et al. Antihypertensive therapy with nicardipine for patients with aortic disease is associated with more esmolol usage than urapidil. *J Thorac Dis*, 2014; 6: 1765-71.
- Diemunsch P, Garcia V, Lyons G, et al. Urapidil versus nicardipine in preeclamptic toxemia: a randomised feasibility study. *EJA*, 2015; 32: 1-2.
- Kutlesić MS, Kutlesić RM, Koratević GP. Posterior reversible encephalopathy syndrome in eclamptic patients: neuroradiological manifestation, pathogenesis and management. *Med Pregl*, 2015; 68: 53-8.
- Stocks G. Preeclampsia: pathophysiology, old and new strategies for management. *EJA*, 2014; 31: 183-9.
- Yang W, Zhou YJ, Fu Y, et al. A multicenter, randomized, trial comparing urapidil and nitroglycerin in multifactor heart failure in the elderly. *Am J Med Sci*, 2015; July 7.
- Chaundary SS, Patel HK, Parejiya PB, et al. chronomodulated drug delivery system of urapidil for the treatment of hypertension. *Int J Pharm Investig*, 2015; 5(2): 107-13.
- Minushkina LO. Treatment of hypertensive emergencies and malignant hypertension: the possibility of using urapidil. *Kardiologiya*, 2014; 54: 70-4. Russian (Минушкина Л. О. Лечение гипертонических кризов и злокачественной гипертензии: возможности применения урапидила. *Кардиология*, 2014; 54: 70-4).
- Shaydyuk OYu, Taratukhin EO. Sympathetic activity and arterial hypertension: potential for correction. *Russ J Cardiol*, 2013; 2: 61-4. Russian (Шайдюк О. Ю., Таратухин Е. О. Симпатическая активность и артериальная гипертензия: возможности коррекции. *Российский кардиологический журнал*, 2013; 2: 61-4).
- Wang F, Chen B, Liu Y, et al. Effect of urapidil combined with phentolamine on hypertension during extracorporeal circulation. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2014; 34: 1342-6.
- Wand D, Wang Z, Lou N. Efficacy of urapidil, nifedipine and nitroglycerin for the treatment of postoperative hypertension after tumorectomy. *Chin J Emerg Med*, 2014; 23: 335-9.
- Gaponova NI, Abdrakhmanov VR, Kadyshew VA, et al. Combined action antihypertensive agent urapidil: effectiveness and safety in clinical practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2014; 13(1): 57-63. Russian (Гапонова Н. И. Абдрахманов В. Р., Кадышев В. А. и др. Антигипертензивный препарат комбинированного действия урапидил: эффективность и безопасность применения в клинической практике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2014; 13(1): 57-63).

УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

Приглашаем Вас на сайт издательства журнала — 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	Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: реабилитация и вторичная профилактика Российские рекомендации	Карпов Ростислав Сергеевич
2	Интервенционная кардиология и кардиохирургия	Рекомендации по реваскуляризации миокарда 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		Панченко Елизавета Павловна
4	Артериальная гипертензия. Метаболический синдром		Чумакова Галина Александровна
5	Миокардиты, клапанные и некоронарогенные заболевания	Рекомендации по диагностике и лечению гипертрофической кардиомиопатии 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. Соединительнотканная дисплазия	Рекомендации по диагностике и лечению заболеваний аорты 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 Владимирович, Гордеев Михаил Леонидович
8	Прогнозирование и профилактика кардиальных осложнений	Рекомендации по определению и ведению сердечно-сосудистых заболеваний при внесердечных хирургических вмешательствах 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) Рекомендации по диагностике и лечению острой тромбоэмболии легочной артерии 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)	Щукин Юрий Владимирович, Дупляков Дмитрий Викторович
9	КОНГРЕСС	Избранные статьи Team approach	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 ☐ Наличными в отделении Сбербанка ☐ 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>

Не все инъекционные антикоагулянты одинаковые



**Экономически обоснованный выбор
для эффективной и безопасной терапии ОКС**

Единственный антикоагулянт, одобренный
для парентерального применения при ОКС 1 раз в сутки

АРИКСТРА®
фондапаринукс

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА АРИКСТРА®/ARIXTRA®

Регистрационный номер: П № 015462/01. Торговое название препарата: Арикстра / Arixtra. Международное непатентованное название: фондапаринукс натрия (fondaparinux). Лекарственная форма: Раствор для внутривенного и подкожного введения. Состав: Каждый предварительно наполненный шприц (0,5 мл) содержит: Активное вещество: фондапаринукс натрия 2,5 мг. Вспомогательные вещества: натрия хлорид, кислота хлористоводородная, натрия гидроксид, вода для инъекций. Фармакотерапевтическая группа: антитромботическое средство. Показания: Лечение острого коронарного синдрома, выраженного как: нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, с целью предотвращения сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда или рефрактерной ишемии; инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST с целью предотвращения смерти, повторного инфаркта миокарда у пациентов, получающих тромболитическую терапию или пациентов, первоначально не получавших реперфузионную терапию. Противопоказания: Повышенная чувствительность к фондапаринуксу или любому другому компоненту препарата. Активное, клинически значимое кровотечение. Острый бактериальный эндокардит. Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина <20 мл/мин). Способ применения и дозы при ОКС Арикстра предназначена для использования только под контролем врача. Внутривенное введение (первая доза только у пациентов при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST) Вводится непосредственно в катетер или с использованием мини-контейнеров с 0,9 % раствором натрия хлорида (25 или 50 мл), в котором предварительно разводится фондапаринукс. Рекомендованная доза составляет 2,5 мг подкожно 1 раз в сутки. Лечение следует начинать как можно раньше после установления диагноза и продолжать в течение 8 дней или до выписки пациента, если она произошла ранее. Передозировка: симптомы Дозы Арикстры, превышающие рекомендованные, могут привести к повышению риска кровотечения. Лечение Передозировка, осложненная кровотечением, должна вести к отмене Арикстры и к поиску первичной причины. Необходимо принять решение о выборе метода для начала соответствующего лечения, которое может включать хирургический гемостаз, восполнение кровопотери, переливание свежезамороженной плазмы, плазмаферез. Побочное действие: инфекции и инвазии: редко – инфицирование послеоперационной раны. Со стороны крови и лимфатической системы: часто – анемия, кровотечение (различной локализации, включая редкие случаи внутричерепных/внутримозговых и забрюшинных кровоизлияний/кровоотечений), пурпура; иногда – тромбоцитопения, тромбоцитемия, аномалия тромбоцитов, нарушения свертываемости. Со стороны иммунной системы: редко – аллергические реакции. Со стороны обмена веществ: редко – гипокалиемия. Со стороны нервной системы: иногда – головная боль, редко – тревога, спутанность сознания, головокружение, сонливость. Со стороны сердечно-сосудистой системы: редко – артериальная гипотензия. Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: редко – одышка, кашель. Со стороны желудочно-кишечного тракта: иногда – тошнота, рвота; редко – боли в животе, диспепсия, гастрит, запор, диарея. Со стороны печени и желчевыводящих путей: иногда – аномальные результаты печеночных проб, повышение концентрации ферментов печени в крови; редко – повышение концентрации билирубина в крови. Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: иногда – сыпь, зуд, выделения из раны. Общие и местные реакции: часто – отек; иногда – лихорадка; редко – реакции в месте инъекции, боли в грудной клетке, боли в нижних конечностях, утомляемость, гиперемия лица (приливы), синкопальные состояния. Срок годности: 3 года. Перед применением препарата обязательно ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата Арикстра