



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

Зарегистрирован Комитетом РФ по печати
06.04.1998 г. Регистрационный № 017388

Периодичность: 6 раз в год
Установочный тираж — 7 000 экз.

Журнал включен в Перечень ведущих научных
журналов и изданий ВАК

Журнал включен в следующие индексы
цитирования (импакт-фактор):
• Science Citation Index Expanded (SciSearch®),
• Journal Citation Reports/Science Edition,
• Российский индекс научного цитирования

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

Архив номеров: www.roscardio.ru, www.cardio.medi.ru

Правила публикации авторских материалов:
www.roscardio.ru, www.cardio.medi.ru

Информация о подписке: www.roscardio.ru,
www.cardio.medi.ru/6603.htm
Каталог «Роспечать»:
79210 — для индивидуальных подписчиков,
81196 — для предприятий и организаций
Объединенный каталог «Пресса России»:
42432 — для индивидуальных подписчиков,
42433 — для предприятий и организаций
Зарубежная подписка:
To enter subscription it is necessary to address
to one of the partners of JSC «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 Вихирева О. В.

Дизайн, верстка Нежинский Ю. В.

© Российский кардиологический журнал

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 1 (99) 2013

издается с 1996 г.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алеян Б. Г. (Москва)
Атьков О. Ю. (Москва)
Беленков Ю. Н. (Москва)
Бойцов С. А. (Москва)
Васюк Ю. А. (Москва)
Воевода М. И. (Новосибирск)
Галявич А. С. (Казань)
Карпов Р. С. (Томск)
Карпов Ю. А. (Москва)
Козилова Н. А. (Пермь)
Конради А. О. (Санкт-Петербург)
Крюков Н. Н. (Самара)

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

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Некрасова Л. И.

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Таратухин Е. О.

ШЕФ-РЕДАКТОР

Родионова Ю. В.

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР

Рыжова Е. В.

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)
Лебедев Д. С. (Санкт-Петербург)

Либис Р. А. (Оренбург)
Недогода С. В. (Волгоград)
Нетбайкин А. М. (Брянск)
Палеев Ф. Н. (Москва)
Покровский С. Н. (Москва)
Периуков И. В. (Воронеж)
Протасов К. В. (Иркутск)
Тюрина Т. В. (Ленинградская область)
Хлудеева Е. А. (Владивосток)
Шугушев Х. Х. (Нальчик)
Шульман В. А. (Красноярск)
Щекотов В. В. (Пермь)

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)

Стивен Ленц (США)
Жильбер Массад (Франция)
Маркку Ниёминен (Финляндия)
Питер Нильсон (Швеция)
Джанфранко Парати (Италия)
Михаил Поповичи (Молдова)
Адам Торбицки (Польша)
Ярле Вааге (Норвегия)
Маргус Вишгимаа (Эстония)

Адрес Редакции:

115478, Москва, а/я 509
e-mail: cardiojournal@yandex.ru

Издательство:

ООО «Силицея-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 — 6 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)

Journal is included in citation indexes
(impact-factor):

- Science Citation Index Expanded (SciSearch®),
- Journal Citation Reports/Science Edition,
- Russian Citation Index (SCIENCE INDEX)

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

Archive: www.rosocardio.ru, www.cardio.medi.ru

Instructions for authors: www.rosocardio.ru,
www.cardio.medi.ru

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

Catalog ROSPECHAT:

79210 — Personal, 81196 — Corporate

Catalog PRESSA ROSSII:

42432 — Personal, 42433 — Corporate

Catalog MK-Periodica:

To enter subscription it is necessary to address
to one of the partners of JSC «MK-Periodica»
in your country or to JSC «MK-Periodica»
directly: www.periodicals.ru

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

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

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

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

Senior translator Vikhireva Olga

Design, desktop publishing Nezhinskiy Yuliy

© Russian Journal of Cardiology

RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

№ 1 (99) 2013

founded in 1996

EDITOR-IN-CHIEF

ASSOCIATE EDITORS

Alekjan B. G. (Moscow)

Ar'kov O. Yu. (Moscow)

Belenkov Yu. N. (Moscow)

Boytsov S. A. (Moscow)

Vasyuk Yu. A. (Moscow)

Vojevoda M. I. (Novosibirsk)

Galjavich A. S. (Kazan')

Karpov R. S. (Tomsk)

Karpov Yu. A. (Moscow)

Koziova N. A. (Perm)

Konradi A. O. (St-Petersburg)

Kryukov N. N. (Samara)

SENIOR EDITOR

EXECUTIVE SECRETARY

MANAGING EDITORS

ADVISORY BOARD

Abdullajev A. A. (Makhachkala)

Arutyunov G. P. (Moscow)

Gabinskiy Ja. L. (Ekaterinburg)

Gafarov V. V. (Novosibirsk)

Govorin A. V. (Chita)

Dzemeshevich S. L. (Moscow)

Dovgalevskiy P. Ja. (Moscow)

Dupljakov D. V. (Samara)

Iskenderov B. G. (Moscow)

Karaskov A. M. (Novosibirsk)

Kolpakov E. V. (Moscow)

Kontsevaya A. V. (Moscow)

Lebedev D. S. (St-Petersburg)

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)

Skibiitsky V. V. (Krasnodar)

Taratukhin E. O. (Moscow)

Chazova I. E. (Moscow)

Chumakova G. A. (Barnaul)

Shalnova S. A. (Moscow)

Jakushin S. S. (Rjazan)

Nekrasova L. I.

Taratukhin E. O.

Rodionova Yu. V.

Ryzhova E. V.

Libis R. A. (Orenburg)

Nedogoda S. V. (Volgograd)

Netbaikin 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)

Shugushev Kh. Kh. (Nalchik)

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

СЛОВО ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

EDITORIAL

НОВОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

CLINICAL MEDICINE NEWS

Обзор зарубежных новостей клинической медицины

6

Clinical medicine updates: a review of international news

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

Наследственные нарушения соединительной ткани в аспекте кардиологии

Hereditary connective tissue disorders as a cardiology problem

Земцовский Э. В.

7

Zemtsovsky E. V.

О понятиях «системное вовлечение соединительной ткани» и «вовлечение сердца» в свете пересмотра Гентской нозологии для диагностики синдрома Марфана

Systemic connective tissue involvement and cardiac involvement: the 2010 revised Gent nosology in the Marfan syndrome diagnostics

Иртыга О. Б., Гаврилюк Н. Д., Воронкина И. В., Успенский В. Е., Малашичева А. Б., Моисеева О. М.
Механизмы формирования аневризмы восходящего отдела аорты различной этиологии

14

Irtuga O. B., Gavriluk N. D., Voronkina I. V., Uspenskiy V. E., Malashicheva A. B., Moiseeva O. M.
Pathogenetic mechanisms of ascending aortic aneurysm of varied aetiology

Лунева Е. Б., Успенский В. Е., Митрофанова Л. Б., Пайдиминова М. И., Кандинский А. В., Земцовский Э. В.
Причины формирования аневризмы грудного отдела аорты

19

Luneva E. B., Uspenskiy V. E., Mitrofanova L. B., Paidimirova M. I., Kandinskiy A. V., Zemtsovsky E. V.
Causal factors in the development of thoracic aortic aneurysm

Реева С. В., Малев Э. Г., Панкова И. А., Тимофеев Е. В., Земцовский Э. В.

23

Reeva S. V., Malev E. G., Pankova I. A., Timofeev E. V., Zemtsovsky E. V.

Вегетативная дисфункция у лиц молодого возраста с пролапсом митрального клапана и марфаноидной внешностью

Autonomous dysfunction in young patients with mitral valve prolapse and Marfanoid habitus

Ягода А. В., Гладких Н. Н., Гладких Л. Н., Новикова М. В., Санеева Г. А.

28

Yagoda A. V., Gladkikh N. N., Gladkikh L. N., Novikova M. V., Saneeva G. A.

Медиаторы межклеточных взаимодействий и эндотелиальная функция при миксоматозном пролапсе митрального клапана

Mediators of intracellular interactions and endothelial function in myxomatous mitral valve prolapse

Коршунова А. Л., Парфенова Н. Н., Малев Э. Г., Смирнова Л. М., Земцовский Э. В.

33

Korshunova A. L., Parfenova N. N., Malev E. G., Smirnova L. M., Zemtsovsky E. V.

Плоскостопие как признак системного вовлечения соединительной ткани и сердца у лиц молодого возраста с марфаноидной внешностью

Flat footedness as a marker of systemic connective tissue and cardiac involvement in young patients with Marfanoid habitus

Малев Э. Г., Ким Г. И., Митрофанова Л. Б., Омельченко М. Ю., Земцовский Э. В.

37

Malev E. G., Kim G. I., Mitrofanova L. B., Omelchenko M. Yu., Zemtsovsky E. V.

Функция левого желудочка при пролапсе митрального клапана, осложненном тяжелой митральной недостаточностью

Left ventricular function in mitral valve prolapse and severe mitral regurgitation

Ашихмина Е. А., Шафф Х. В., Сури Р. М., Энрике-Сарано М., Эйбл М. Д.

43

Ashikhmina E. A., Schaff H. V., Suri R. M., Enriquez-Sarano M., Abel M. D.

Ремоделирование левого желудочка после ранней хирургической коррекции митральной недостаточности: сохранение постоянного ударного объема

Left ventricular remodelling early after surgical correction of mitral regurgitation: stroke volume maintenance

Парфенова Н. Н., Хасанова С. И., Митрофанова Л. Б., Дубова Е. В., Земцовский Э. В.

50

Parfenova N. N., Khasanova S. I., Mitrofanova L. B., Dubova E. V., Zemtsovsky E. V.

Роль наследственных механизмов в возникновении склеро-дегенеративных поражений аортального клапана

Hereditary mechanisms in the development of sclerotic degenerative disorders of aortic valve

СОДЕРЖАНИЕ

Болезни сердца ишемической этиологии

Акрамова Э. Г.

Особенности ремоделирования сонных артерий у больных хронической обструктивной болезнью легких

Сумин А. Н., Гайфулин Р. А., Иванов С. В., Корок Е. В., Щеглова А. В., Москин М. Г., Барбараш О. Л., Барбараш Л. С.

Годовые результаты коронарного шунтирования пациентов старших возрастных групп

Кухарчик Г. А., Павлова А. М., Нестерова Н. Н., Митрофанов Н. А., Гайковская Л. Б.

Взаимосвязь между содержанием биомаркеров и течением постинфарктного ремоделирования миокарда

Гаджиева Л. Х., Масуев К. А., Ибрагимова М. И.

Типы ремоделирования левого желудочка у больных гипертонической болезнью пожилого и старческого возраста

Темирсултанова Т. Х., Илюхин О. В., Лопатин Ю. М. Особенности параметров центрального аортального давления у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии

Бердников С. В., Вишневский В. И., Бердникова О. А. Влияние амбулаторного самоконтроля на функциональное состояние почек и электролитные нарушения у больных с выраженной сердечной недостаточностью

Шпак Л. В., Галошина Е. С., Еремеев А. Г. Гемодинамические показатели у больных артериальной гипертензией в пред- и послеоперационном периоде при лапароскопической холецистэктомии

Кутозова А. Э., Калинина Е. А., Петрова Н. Н., Недошивин А. О. Посетители фитнес-клубов: «забытая» целевая группа профилактики сердечно-сосудистых заболеваний?

Логачева И. В., Гуничева Е. А.

Влияние различных способов антигипертензивной терапии на суточный профиль артериального давления, гемодинамику, функцию эндотелия у подростков с эссенциальной артериальной гипертензией

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Аверков О. В.

Место клопидогрела в лечении больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST к 2013 году

ИНФОРМАЦИЯ

«АстраЗенека» инициирует сотрудничество для создания первого в России биобанка

CONTENTS

Heart disease of ischemic aetiology

54 Akramova E. G.

Carotid artery remodelling in patients with chronic obstructive pulmonary disease

58 Sumin A. N., Gaifullin R. A., Ivanov S. V., Korok E. V., Shcheglova A. V., Mos'kin M. G., Barbarash O. L., Barbarash L. S.

One-year results of coronary artery stenting in elderly patients

65 Kukharchik G. A., Pavlova A. M., Nesterova N. N., Mitrofanov N. A., Gaikovaya L. B.

Association between biomarkers and progression of post-infarction myocardial remodelling

70 Gadzhieva L. Kh., Masuev K. A., Ibragimova M. I.

Left ventricular remodelling types in elderly patients with arterial hypertension

75 Temirsultanova T. Kh., Ilukhin O. V., Lopatin Yu. M.

Central aortic pressure parameters in patients with ischemic chronic heart failure

79 Berdnikov S. V., Vishnevskiy V. I., Berdnikova O. A.

Effects of ambulatory self-control on renal function and electrolyte metabolism in patients with severe heart failure

86 Shpak L. V., Galoshina E. S., Eremeev A. G.

Hemodynamic parameters in pre- and post-intervention period among hypertensive patients undergoing laparoscopic cholecystectomy

93 Kutuzova A. E., Kalinina E. A., Petrova N. N., Nedoshivin A. O.

Fitness club members: a "forgotten" target group for cardiovascular prevention?

98 Logacheva I. V., Gunicheva E. A.

Effects of various antihypertensive therapy strategies on the circadian blood pressure profile, hemodynamics, and endothelial function in adolescents with essential arterial hypertension

LITERATURE REVIEW

104 Averkov O. V.

Clopidogrel in the treatment of patients with ST-elevation acute myocardial infarction: state-of-art in 2013

INFORMATION

69 AstraZeneca initiates a collaboration to create the first Russian biobank

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Этот номер журнала Редколлегия решила посвящать кардиологическим аспектам проблемы наследственных нарушений соединительной ткани (ННСТ). Заметное отставание в развитии молекулярной генетики в нашей стране привело к значительному отставанию научных исследований по проблемам ННСТ от достижений мировой медицинской науки, а сами наследственные нарушения стали называться дисплазиями соединительной ткани (ДСТ), которые, в свою очередь, стали делить на дифференцированные и недифференцированные. Отсутствие интеграции с международными консенсусами по проблемам диагностики и лечения наследственных синдромов привело к тому, что ДСТ, в представлении врачей, превратилась в самостоятельный диагноз, «синдром ДСТ», который стали выставлять необоснованно широко. По признанию автора концепции ДСТ В. М. Яковлева (2008 г), учение о ДСТ развивалось по «местечковому сценарию», что и привело к полному отсутствию российских публикаций в международных медицинских журналах и сообщений отечественных исследователей по проблемам ННСТ на международных конференциях и конгрессах. Между тем, очевидные успехи медицинской генетики в вопросах диагностики, первичной профилактики осложнений и кардиохирургического пособия больным с кардиальными проблемами, неизменно возникающими при многих наследственных синдромах, настоятельно требовали ликвидации этого отставания. Именно поэтому в Российском кардиологическом обществе (РКО) была

создана секция соединительнотканых дисплазий сердца, результатом деятельности которой стало внедрение в России современных подходов к диагностике и лечению этих сложных наследственных заболеваний.

Уже в 2007 г Э. В. Земцовским была сформулирована концепция диспластических синдромов и фенотипов и впервые опубликованы международные рекомендации по основным наследственным синдромам. В 2009 г приняты первые Российские национальные рекомендации по проблеме ННСТ, позволяющие учесть опыт, накопленный мировой наукой по проблемам ННСТ и данные отечественных ученых. Сегодня на страницах приложения к журналу читатель может познакомиться с первым пересмотром Российских национальных рекомендаций по проблемам ННСТ в кардиологии, текст которых подготовлен представителями секции соединительнотканых дисплазий сердца.

В этом номере Российского кардиологического журнала читатель найдет много новой информации о кардиологических аспектах этого сложного раздела медицинских знаний, основанной на данных, полученных сотрудниками лаборатории соединительнотканых дисплазий ФЦСКЭ им. В. А. Алмазова и исследователями, работающими в этой области в России, а также в ближнем и дальнем зарубежье.

Главный редактор,

Президент РКО,

**Директор ФЦСКЭ им. В. А. Алмазова,
академик РАМН, профессор Е. В. Шляхто**

ОБЗОР ЗАРУБЕЖНЫХ НОВОСТЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Вновь к диетическим аспектам профилактики инфаркта миокарда возвращаются исследователи Nurse Health Study. После оценки потребления содержащих биофлавоноиды (антоцианины) продуктов женщинами, начиная с 1989 года, когда им было по 25–42 года, Cassidy et al. (США) пришли к выводу, что, независимо от других факторов, наличие в рационе черники и клубники трижды в неделю и чаще на 34% снижает риск развития инфаркта миокарда. Приём в пищу других богатых биофлавоноидами продуктов не продемонстрировал столь явных преимуществ.

(По данным: *Circulation*, 2013)

Эффект розувастатина на липидный профиль может зависеть от генотипа. К такому выводу пришли Chu et al. (США). Ими показано, что два гена MS4A4E и TMEM49 оказывают влияние на изменения работы липопротеин-ассоциированную фосфолипазу A2 (Lp-PLA2) при применении данного препарата.

(По данным: *Cardiovascular Genetics*, 2013)

О возможном новом способе выявления атеросклеротических бляшек высокого риска сообщают Ludwig et al. (Германия). Наночастицы оксида железа, которыми можно метить моноциты, видны на МРТ. В случае наличия активных бляшек происходит накопление в них макрофагов, которые продолжают нести на себе метку ещё с тех пор, когда были моноцитами. Этот метод позволит вовремя выявлять участки повышенного риска атеротромбоза.

(По данным: *Basic Research Cardiology*, 2013)

Определённый генотип может не только способствовать, но и препятствовать развитию атеросклероза. Violi et al. (Италия) показано, что вариант фермента НАДФ с дефицитом его NOX2 субъединицы снижает интенсивность свободно-радикального окисления. Это особенно благоприятно сказывается на развитии бляшек — оно замедляется. Исследование было проведено у 31 женщины с ожирением в сравнении с 31 контролем без ожирения. Кроме прочего, в нём была установлена и конкретная роль самого NOX2 — он участвует в защите от пероксидов.

(По данным: *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013)

К особенностям людей, решающих бросить курить, обращаются Minas et al. (Греция). Среди лиц, посещавших центры по отказу от курения, в течение одного года не начали вновь курить лишь 32,3%. Их удалось классифицировать на четыре группы сходного размера. Первая — молодые женщины, выкуривавшие немного сигарет и страдающие аллергией. Вторая и третья — в основном мужчины, от табачной зависимости принимавшие варенилин и бупропион

СР. Четвёртая группа — немолодые мужчины с рядом обусловленных курением хронических заболеваний. Такое деление следует учитывать при выборе подхода к остальным пациентам, не вошедшим в группу отказавшихся от курения.

(По данным: *J Subst Abuse Treat*, 2013)

При сравнении периодов наблюдения пациентов после чрескожного вмешательства и после операции АКШ, Hlatky et al. (США) установили, что у пациентов после АКШ имеет место снижение комплаентности. Особенно это распространялось на «дополнительную», например, цитопротективную терапию.

(По данным: *J Am Coll Cardiol*, 2013)

О новом биохимическом маркёре инфаркта миокарда сообщают Sygitowicz et al. (Польша). Они исследовали диагностическую ценность модифицируемого ишемией альбумина и показали, что при наличии убедительной клинической картины, но отрицательном тропонине I это вещество может обнаруживаться в плазме крови, что будет свидетельствовать о произошедшем ишемическом повреждении. Возможно, определение модифицируемого ишемией альбумина войдёт в кардиологическую практику.

(По данным: *Scand J Clin Lab Invest*, 2013)

О дополнительном механизме связи инсульта и артериальной гипертензии сообщают Rea et al. (Великобритания). Ими показано, что систолическое АД выше 120 мм рт.ст. ассоциировано с повышением количества адгезивных молекул на моноцитах и нейтрофилах, а диастолическое выше 80 мм рт.ст. — на лимфоцитах. При хронически высоком нормальном давлении и тем более при гипертензии склонность к адгезии лейкоцитов приводит к их накоплению в субэндотелиальном слое и к поддержанию воспаления. Это впоследствии ведёт к более высокому риску тромбоза и тромбоэмболии.

(По данным: *Age*, 2013)

Роль стволовых клеток в заживлении миокарда после инфаркта исследована Williams et al. (США). В лаборатории ими был проведён опыт по комбинации мезенхимальных и миокардиальных стволовых клеток у свиней. Вместе эти два вида клеток дали серьёзные преимущества по заживлению рубца и предотвращению ремоделирования левого желудочка. И диастолическая, и систолическая функции сердца были возвращены к норме — до экспериментального инфаркта.

(По данным: *Circulation*, 2013)

Обзор подготовлен к.м.н. Таратухиным Е. О.

О ПОНЯТИЯХ «СИСТЕМНОЕ ВОВЛЕЧЕНИЕ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ» И «ВОВЛЕЧЕНИЕ СЕРДЦА» В СВЕТЕ ПЕРЕСМОТРА ГЕНТСКОЙ НОЗОЛОГИИ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА МАРФАНА

Земцовский Э. В.^{1,2}

Представлен собственный взгляд на проблему диагностики ряда родственных синдрому Марфана наследственных нарушений соединительной ткани, среди которых особый интерес, в силу широкой распространенности, представляют первичный пролапс митрального клапана и марфаноидная внешность. Обсуждается изменение подходов к оценке внешних и висцеральных проявлений синдрома Марфана в рамках Гентской нозологии и её пересмотра 2010 г. Продемонстрирована важность анализа системного вовлечения соединительной ткани (СВСТ) с использованием балльной оценки и анализа вовлечения экстрацеллюлярного матрикса сердца. Приводятся данные, подтверждающие необходимость более широкого использования концепции вовлечения сердца для оценки нарушения структуры и функции экстрацеллюлярного матрикса при таких состояниях как первичный пролапс митрального клапана и марфаноидная внешность. Оценку вовлечения сердца в системный дефект следует вести, используя подсчет баллов СВСТ, малые критерии вовлечения сердца, количество и характер малых аномалий сердца, результаты клинического обследования и лабораторные данные о сывороточной концентрации TGF- β 1 и TGF- β 2.

Российский кардиологический журнал 2013; 1 (99): 7-13

Ключевые слова: синдром Марфана, марфаноидная внешность, первичный пролапс митрального клапана, системное вовлечение соединительной ткани, вовлечение сердца.

Среди наследственных нарушений соединительной ткани (ННСТ) фибриллинотии, связанные с мутациями генов фибриллина1 (*FBN1*), занимают особое место в силу своей широкой распространенности и большой клинической значимости. Фибриллин 1 является одним из тех белков экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ), свойства которого во многом определяют главные структурные функции микрофибрилл [1]. Мутации гена *FBN1* приводят к недостаточной продукции и неполноценности фибриллина, которого особенно много продуцируется в ЭЦМ сердца, легких, почек, сосудов, а также кожи, хрящей, сухожилий, мышц, роговицы и цинновой связки. Изменения структуры фибриллина приводит к нарушению структуры и функции соединительной ткани этих органов и систем. Как выяснилось позднее, мутации гена *FBN1* сопровождаются нарушениями активации сигнального пути, регулируемого трансформирующим ростовым фактором — transforming growth factor-TGF- β [2]. Семейство мультипотентных цитокинов TGF- β оказывает влияние на разнообразные клеточные процессы и нарушения его регуляции принято считать ответственными за изменения костно-скелетной и мышечной систем при синдроме Марфана. Не вызывает сомнения и тот факт, что TGF- β , являясь профибротическим цитокином, приводит к повышению экспрессии фибриллярных белков (коллагена, фибронектина и протеогликанов) и, тем самым, оказывает влияние на строение ЭЦМ. Кроме того, было установлено, что повышенная активация TGF- β способна приводить

¹ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова МЗ РФ»; ²ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет МЗ РФ», Санкт-Петербург, Россия.

Земцовский Э. В. — д. м. н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней с курсом ухода за терапевтическим больным.

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

АНМПП — аневризма межжелудочковой перегородки, АТАК — асимметрия трехстворчатого аортального клапана, КМП — кардиомиопатия, ЛХЛЖ — ложные хорды левого желудочка, МАС — малые аномалии сердца, МВ — марфаноидная внешность, ННСТ — наследственные нарушения соединительной ткани, ОО — открытое овальное окно, ПМК — пролапс митрального клапана, СВСТ — системное вовлечение соединительной ткани, ЭЦМ — экстрацеллюлярный матрикс, FBN1 — фибриллин1.

Рукопись получена 25.11.2012

Принята к публикации 09.01.2013

к формированию миксоматозной дегенерации атрио-вентрикулярных клапанов [3]. Дальнейшие исследования показали, что некоторые ННСТ, близкие по своим проявлениям к синдрому Марфана, могут быть связаны с мутациями генов рецепторов TGF- β 1 и 2 типов (*TGFBR1*, *TGFBR2*). Такие мутации, как теперь известно, ведут к развитию синдрома Луиса-Дитца, по своим клиническим проявлениям трудно отличимым от синдрома Марфана [4].

Таким образом, мутации *FBN1* или *TGFBR1*, *TGFBR2* приводят к развитию ряда весьма близких по своим фенотипическим проявлениям синдромов. Речь идет о синдромах Марфана и Луиса-Дитца и ряде родственных нарушений (MASS-фенотип, некоторые формы пролапса митрального клапана). Общими для всех вышеперечисленных синдромов являются скелетные нарушения, которые принято описывать как марфаноидную внешность (МВ). Признаки, характеризующие МВ, общеизвестны и описаны в Берлинской нозологии ещё в 1988 г [5]. Здесь важно подчеркнуть, что набор признаков, характеризующих МВ, может сопутствовать ряду менделирующих синдромов, проявляющихся, помимо скелетных признаков, существенными изменениями других систем, а может выступать в виде фенотипа. В первом случае, когда МВ может рассматриваться как проявление плейотропии мутантного гена, скелетные признаки сочетаются с рядом изменений внутренних органов, как мы это видим при синдроме Марфана, MASS-фенотипе, пролапсе митрального клапана. В других случаях скелетные признаки, как принято

считать, не сопровождаются изменениями других органов и систем. Наличие скелетных признаков, характерных для синдрома Марфана, без убедительных данных об изменениях других органов и систем мы будем далее обозначать как фенотип — «марфаноидная внешность».

Группу перечисленных выше наследуемых синдромов можно рассматривать как некий континуум, на одной стороне которого располагается близкий к варианту нормы МВ, а на другой — синдром Марфана с его угрозой внезапной смерти, вызванной разрывом или расслоением аорты. Отдавая себе отчет в условности использования термина **фибриллинопатия** в отсутствие молекулярно-генетических исследований, подтверждающих наличие мутаций гена *FBN1*, мы все же для краткости будем использовать его для обозначения группы ННСТ, сопровождающихся характерными изменениями скелетной системы.

Интерес врачей и исследователей к синдрому Марфана вполне понятен, поскольку это — ауто-сомно-доминантное заболевание соединительной ткани, проявляющееся комплексом изменений со стороны сердечно-сосудистой, бронхо-легочной, опорно-двигательной, зрительной и других систем, и которое является одной из наиболее частых причин внезапной смерти. Другой полюс обозначенного нами континуума — МВ — долгое время оставался вне поля зрения исследователей и клиницистов. Достаточно сказать, что МВ даже не упоминается в последнем пересмотре Гентской нозологии [6].

Между тем, накопленные в последние годы нашей лабораторией данные, которые мы обсудим ниже, свидетельствуют о том, что МВ заслуживает пристального внимания интернистов и кардиологов. Обоснование высказанного положения и явилось целью настоящей работы.

Как известно, до недавнего времени для диагностики синдрома Марфана использовалась Гентская нозология 1996 г [7]. В ней были названы важнейшие системы, поражающиеся при синдроме Марфана: костно-скелетная, зрительная, сердечно-сосудистая и бронхо-легочная, а также кожа и твердая мозговая оболочка. Для *оценки выраженности изменений в каждой из перечисленных систем было предложено выделять большие и малые критерии*. Большие критерии, согласно Гентской нозологии 1996 г, свидетельствуют о реально существующих *изменениях* в соответствующей системе («being present in a system»). Малые критерии указывают на *вовлечение* той или иной системы («system being involved»). Диагностика вовлечения системы на основе малых критериев, по мнению авторов, имеет значение для принятия диагностического решения относительно синдрома Марфана, но уступает более специфичным большим критериям диагностики.

В плане нашего изложения особенно важно рассмотреть признаки вовлечения костно-скелетной и сердечно-сосудистой систем. Ниже мы приводим фрагмент диагностической таблицы из Гентской нозологии 1996 г, характеризующей большие и малые признаки синдрома Марфана, выявляемые при обследовании этих систем (табл. 1).

Как видно из таблицы, изменения в костно-скелетной системе представлены восемью большими и четырьмя малыми признаками. О патологических изменениях в этой системе можно говорить при наличии четырех больших признаков, а об её вовлечении, если выявляется не менее 2-х больших признаков или один большой и 2 малых признака.

О вовлечении сердечно-сосудистой системы можно говорить, *если был выявлен один большой или один малый признак*. Важно подчеркнуть, что к малым признакам, свидетельствующим о вовлечении сердечно-сосудистой системы, были отнесены не только пролапс митрального клапана (ПМК), но и:

- расширение ствола легочной артерии при отсутствии легочного стеноза у лиц до 40 лет;
- фибро-кальциноз митрального кольца в возрасте до 40 лет;
- расширение либо расслоение стенки грудной или брюшной аорты в возрасте до 50 лет.

Помимо признаков, используемых для оценки степени выраженности нарушений соединительной ткани отдельных систем, в диагностике синдрома Марфана важную, но не решающую роль, играли данные семейного анамнеза и результаты молекулярно-генетического исследования. Алгоритм диагностики синдрома Марфана, согласно Гентской нозологии 1996 г, предполагал наличие больших признаков в 2-х системах и признаков вовлечения в третьей системе. Подробнее данный подход к диагностике синдрома Марфана изложен в первых Российских рекомендациях по ННСТ [8].

Необходимо признать, что Гентская нозология (1996 г) была весьма сложной для практического применения, поскольку требовала проведения детального обследования для выявления признаков, характеризующих состояние различных органов и систем. Вместе с тем, подходы, предложенные её авторами, позволяли оценить *степень выраженности локальных изменений соединительной ткани, что, с нашей точки зрения, необходимо не столько для диагностики синдрома Марфана, сколько для оценки вышеназванных родственных наследственных нарушений, способных проявляться вовлечением костей скелета, сердца, легких и проч.*

Суть нашего предложения как раз и заключается в том, чтобы использовать понятие **вовлечение органа или системы** для оценки клинической значимости и стратификации риска не только синдрома Марфана, но также первичного пролапса митрального

Таблица 1

Гентская нозология оценки патологических изменений и вовлеченности костно-скелетной и сердечно-сосудистой систем для диагностики синдрома Марфана (De Paere et al., 1996)

Большие признаки	Малые признаки
Костно-скелетная система	
Наличие 4 признаков из 8 нижеследующих: 1. Килевидная деформация грудной клетки 2. Воронкообразная деформация грудной клетки, требующая хирургического вмешательства 3. Отношение верхнего и нижнего сегментов тела <0,86 или отношение между размахом рук и ростом $\geq 1,05$ 4. Положительный тест лучезапястного сустава и большого пальца (Штейнберг) 5. Сколиоз $>20^\circ$ или спондилолистез 6. Выпрямление локтевого сустава до 170° и менее 7. Медиальное смещение медиальной лодыжки, приводящее к плоскостопию 8. Протрузия вертлужной впадины любой степени (подтвержденная рентгеновским снимком)	1. Умеренная воронкообразная деформация грудной клетки 2. Гипермобильность суставов 3. Арковидное нёбо со скученностью зубов 4. Деформации черепа (долихоцефалия гипоплазия скуловых костей, экзофтальм, скошенные глазные щели, ретрогнатия)
Изменения в костно-скелетной системе соответствуют патологическим, если выявляется не менее 4 из вышеназванных 8 больших признаков Костно-скелетная система вовлечена, если выявляются: не менее 2 больших признаков, или один большой и 2 малых признака.	
Сердечно-сосудистая система	
• Расширение восходящего отдела аорты с аортальной регургитацией или без таковой и вовлечением, как минимум, синусов Вальсальвы; или • Расслоение восходящего отдела аорты	• Пролапс митрального клапана • Расширение ствола легочной артерии при отсутствии клапанного или периферического легочного стеноза или любой другой очевидной причины, в возрасте до 40 лет; • Фибро-кальциноз митрального кольца в возрасте до 40 лет; Расширение либо расслоение стенки нисходящего отдела грудной или брюшной аорты в возрасте до 50 лет
Сердечно-сосудистая система вовлечена, если выявлен один большой или один малый критерий	

клапана и МВ. Названные синдромы и фенотипы весьма распространены и встречаемость ПМК составляет 2,4% [9], а МВ среди лиц молодого возраста при использовании мягких критериев распознавания скелетных признаков выявляется в 10–15% случаев [10].

Оценка клинической значимости этих наследственных синдромов и фенотипов требует анализа **вовлечения ЭЦМ сердца** (далее, для краткости – вовлечение сердца). Именно обоснованию необходимости более широкого использования представлений о **вовлечении отдельных органов и систем** при этих состояниях посвящены дальнейшие рассуждения.

Спустя 15 лет после выхода в свет Гентской нозологии 1996 г, появился пересмотр алгоритма диагностики синдрома Марфана [6]. Авторы пересмотра существенно упростили подходы к диагностике этого синдрома, оставив два главных признака: расширение аорты и эктопию хрусталика, а вместо анализа органных поражений с оценкой патологических изменений и вовлечения той или иной системы было предложено рассчитывать в баллах **системное вовлечение соединительной ткани** (systemic involvement score – СВСТ). Ниже приведена таблица, использующаяся для подсчета количества баллов СВСТ (табл. 2).

Согласно упомянутому пересмотру, наличие 7 и более баллов СВСТ в сочетании с признаками расширения аорты дают основание для постановки

диагноза (синдром Марфана) даже при отсутствии положительного семейного анамнеза. При положительном семейном анамнезе наличие СВСТ на ≥ 7 баллов дает возможность устанавливать этот диагноз при отсутствии в момент обследования признаков расширения и/или расслоения аорты. Таким образом, СВСТ становится, наряду с расширением аорты и эктопией хрусталика, одним из важнейших критериев диагностики синдрома Марфана.

Рассмотрим подробнее признаки, которые предлагается использовать для оценки СВСТ, и сравним их с признаками, которые были рекомендованы для оценки патологических изменений и вовлечения органов и систем Гентскими критериями 1996 г и были приведены в таблице 1.

При таком сравнении видно, что в балльную оценку СВСТ не вошли «малые» признаки вовлечения скелетной системы и кожи вследствие их низкой специфичности. Речь идет о гипермобильности суставов, арковидном нёбе, повышенной растяжимости кожи и рецидивирующих или послеоперационных грыжах. Не включено также большинство упоминавшихся выше «малых» кардиальных признаков. Висцеральные признаки в таблице балльной оценки СВСТ представлены лишь ПМК, спонтанным пневмотораксом и эктазией твердой мозговой оболочки, причем наличие любой формы ПМК добавляет

в «копилку» СВСТ лишь один балл, а дуральная эктазия и спонтанный пневмоторакс — по два балла.

Значит ли это, что названные признаки не имеют клинического значения и должны быть исключены из алгоритмов диагностики других наследственных синдромов и фенотипов? Разумеется, нет. Их исключение из опубликованного пересмотра означает лишь недостаточную специфичность этих малых критериев в распознавании синдрома Марфана. Однако каждый из этих признаков может сопутствовать другим наследственным синдромам или выступать в роли самостоятельного наследственного нарушения.

Таким образом, можно заключить, что авторы пересмотра действительно *«сконцентрировали внимание на тех признаках и критериях, которые отличают синдром Марфана от других ННСТ»*, а превышение порогового числа баллов оценивается ими как важный критерий диагностики именно этого синдрома [6].

Возвращаясь к балльной оценке СВСТ, отметим, что большинство признаков, включенных в таблицу, характеризует изменения со стороны скелетной системы, так что 7 баллов СВСТ может быть набрано исключительно за счет признаков, включенных в алгоритм диагностики марфаноидной внешности. Так марфаноидная внешность, включающая в себя такие признаки как арахнодактилия (3 балла), килевидная или воронкообразная деформации грудной клетки (2 и 1 балл, соответственно), вальгусная деформация стопы (2 балла), коэффициентов долихостеномелии (1 балл), согласно приведенной выше таблице, в сумме дает 7–8 баллов и может рассматриваться как свидетельство СВСТ.

Таким образом, новая Гентская нозология признает ведущую роль костно-скелетных признаков в распознавании *системного дефекта структуры и функции соединительной ткани как организма в целом, так и сердечно-сосудистой системы, в частности*.

На основании изложенного, можно утверждать, что у лиц с марфаноидной внешностью, которую ранее было принято характеризовать как фенотип, сопровождающийся лишь нарушениями со стороны скелетной системы, могут иметь место нарушения структуры и функции различных висцеральных органов и систем.

Если наши рассуждения верны, то мы вправе ожидать, что при первичном ПМК, который часто сочетается с марфаноидной внешностью, структура и функция ЭЦМ сердца будут нарушены в большей степени, чем при ПМК с минимальным числом баллов СВСТ. Вполне обоснованным выглядит также предположение о том, что при ПМК с более тяжелым клиническим течением будут более выражены признаки, характеризующие СВСТ в целом и МВ, в частности. Есть все основания ожидать, что дефекты

структуры и функции ЭЦМ сердца, о которых косвенным образом свидетельствуют признаки, характеризующие марфаноидную внешность, могут стать причиной нарушений систолической и диастолической функций сердца и развития вторичной кардиомиопатии (КМП). Существование такой КМП у лиц с ПМК, сопровождающимся нарушениями структуры и функции ЭЦМ, представляется весьма вероятным, поскольку последний обеспечивает передачу механических усилий, генерируемых кардиомиоцитами, на полости сердца и изменения его свойств могут способствовать нарушениям сократительной способности сердца [11].

В нашей лаборатории были проведены исследования пациентов с первичным ПМК с использованием методики speckle tracking (покадровое отслеживание движения неоднородных «крапинок» в толще миокарда), которое позволяет получить информацию о региональной систолической и диастолической функциях миокарда [12, 13]. Определение деформации миокарда, как известно, позволяет выявлять ранние признаки дисфункции ЛЖ при системных заболеваниях, протекающих с вовлечением сердечно-сосудистой системы [14]. Результаты этого исследования подтвердили высказанное выше предположение [15].

При сравнении выраженности СВСТ в двух кластерах, сформированных в результате соответствующего анализа группы лиц молодого возраста с первичным ПМК, удалось установить, что среднее значение баллов СВСТ в первом кластере, характеризовавшимся признаками нарушения глобальной и региональной сократимости, было достоверно выше, чем среди пациентов второго кластера, не имевших выраженных признаков нарушения сократительной способности миокарда ($5,9 \pm 1,1$ и $4,5 \pm 1,6$, $p < 0,01$).

Таким образом, можно утверждать, что балльная оценка СВСТ может быть использована не только для диагностики синдрома Марфана, но и в качестве критерия, позволяющего оценить *вовлечение сердца* при других фибриллинопатиях, в том числе и при первичном ПМК. На рисунке 1 мы попытались представить основные подходы, которые следует использовать для оценки вовлечения сердца при таких фибриллинопатиях как первичный ПМК и МВ. Как мы уже отмечали, выраженность СВСТ может характеризовать и локальные нарушения структуры и функции ЭЦМ. Однако оценка вовлечения сердца не должна ограничиваться лишь подсчетом баллов СВСТ.

На том же рисунке показано, что для оценки вовлечения сердца при первичном ПМК и МВ следует учитывать и малые критерии вовлечения сердечно-сосудистой системы, о которых мы упоминали выше (табл. 1). Кроме того, о вовлечении сердца могут, с нашей точки зрения, свидетельствовать

и малые аномалии сердца (МАС), которые тесно коррелируют с костными признаками, характерными для всей группы фибриллопатий. К ним относятся, помимо расширения магистральных сосудов, пролапсы других клапанов, асимметрия трехстворчатого аортального клапана (АТАК), множественные и базальные ложные хорды левого желудочка (ЛХЛЖ), аневризма межжелудочковой перегородки (АнМПП) и открытое овальное окно (ООО) [16]. Наше предположение о возможности использования перечисленных МАС в качестве показателя вовлечения сердца в известной мере подтверждается данными о частой встречаемости пролапсов других клапанов и дефекта межпредсердной перегородки при первичном ПМК [17]. С нашей точки зрения, наличие не только пролапсов клапанов, но и других вышеперечисленных МАС, также может указывать на вовлечение сердца в патологический процесс и, чем больше таких МАС выявляется у пациента с первичным ПМК, тем более выраженным является вовлечение сердца.

Наконец, важную информацию о вовлечении сердца при первичном ПМК могут дать результаты клинического обследования. Речь идет о часто выявляемых при первичном ПМК нарушениях сердечного ритма и проводимости, нарушениях процессов реполяризации на ЭКГ покоя и/или нагрузки, а также нарушениях систолической и диастолической функций сердца [15].

Еще одним инструментом для оценки вовлечения сердца при первичном ПМК может быть анализ концентрации TGF- β_1 и TGF- β_2 в сыворотке крови. Уровни TGF- β_1 и TGF- β_2 в сыворотке крови в группе лиц с первичным ПМК был, по нашим данным, достоверно выше, чем у пациентов контрольной группы ($15,2 \pm 12,3$; $9,3 \pm 7,7$, $p < 0,004$ и $3,0 \pm 1,9$; $2,5 \pm 1,2$ $p < 0,04$, соответственно). Сопоставление уровней TGF- β_1 и TGF- β_2 в сыворотке крови у лиц с первичным ПМК, имеющих сниженную и нормальную систолическую продольную деформацию (1-й и 2-й кластеры), показало, что среди пациентов со сниженной деформацией миокарда повышение TGF- β_1 и/или TGF- β_2 выявлялось достоверно чаще.

Эти данные позволяют утверждать, что повышение концентрации TGF- β_1 и TGF- β_2 в сыворотке крови также может использоваться как один из маркеров вовлечения ЭЦМ сердца.

Суммируя вышеизложенное можно заключить, что для решения о вовлечении сердца при ПМК следует проводить исследования по пяти направлениям: подсчет баллов системного вовлечения, малых критериев вовлечения сердца, числа и характера малых аномалий сердца, повышение уровня TGF- β_1 и TGF- β_2 в сыворотке крови, данные клинического обследования (рис. 1). Решение вопроса о возможности использования признаков нарушения сократительной способности сердца для оценки его вовле-

Таблица 2
Балльная оценка системного вовлечения соединительной ткани

	Признак системного вовлечения соединительной ткани	Балл
1.	Симптом запястья И большого пальца	3
2.	Симптом запястья ИЛИ большого пальца	1
3.	Килевидная деформация грудной клетки	2
4.	Воронкообразная деформация грудной клетки или асимметрия грудной клетки	1
5.	Вальгусная деформация стопы	2
6.	Плоскостопие	1
7.	Пневмоторакс	2
8.	Эктазия твердой мозговой оболочки	2
9.	Протрузия тазобедренного сустава	2
10.	Уменьшенное отношение верхнего сегмента к нижнему И увеличенное отношение размаха рук к росту при нетяжелой степени сколиоза	1
11.	Сколиоз или тораколюмбальный кифоз	1
12.	Недоразгибание локтевого сустава	1
13.	Лицевые признаки (от 3/5) – 1 (долихоцефалия, экзофтальм, скошенные вниз глазные щели, гипоплазия скуловых костей, ретрогнатия)	1
14.	Кожные стрии	1
15.	Миопия > 3 диоптрий	1
16.	Пролапс митрального клапана	1

чения требует проведения дополнительных исследований.

Отметим, что среди обследованных нами лиц молодого возраста с первичным ПМК малые критерии вовлечения сердечно-сосудистой системы (Гентские критерии 1996 г) не выявлялись. Напротив, МАС были весьма распространены среди наших испытуемых. Данные, полученные при сравнении числа МАС в двух вышеупомянутых кластерах пациентов с первичным ПМК, подтверждают возможность их использования для суждения о вовлечении сердца при ПМК. В кластере пациентов с первичным ПМК и признаками вторичной КМП число МАС оказалось достоверно выше, чем во втором кластере и контрольных группах ($5,1 \pm 1,2$; против $4,4 \pm 1,3$; $p < 0,02$; и $5,1$ против $2,3 \pm 1,3$ $p < 0,00001$, соответственно).

Недавно нами были получены не менее важные данные, свидетельствующие о возможности оценки вовлечения сердца у лиц с МВ на основе балльной оценки СВСТ и анализа малых аномалий сердца. Было проведено пилотное исследование двух групп практически здоровых лиц молодого возраста по 12 человек в каждой [18]. Средний возраст пациентов обеих групп составил $19,9 \pm 1,5$ лет, и они не отличались по гендерным признакам. В первую группу (МВ+МАС) были включены лица с марфаноидной внешностью и большим числом (4 и более) клинически значимых МАС. МВ диагностировалась с исполь-

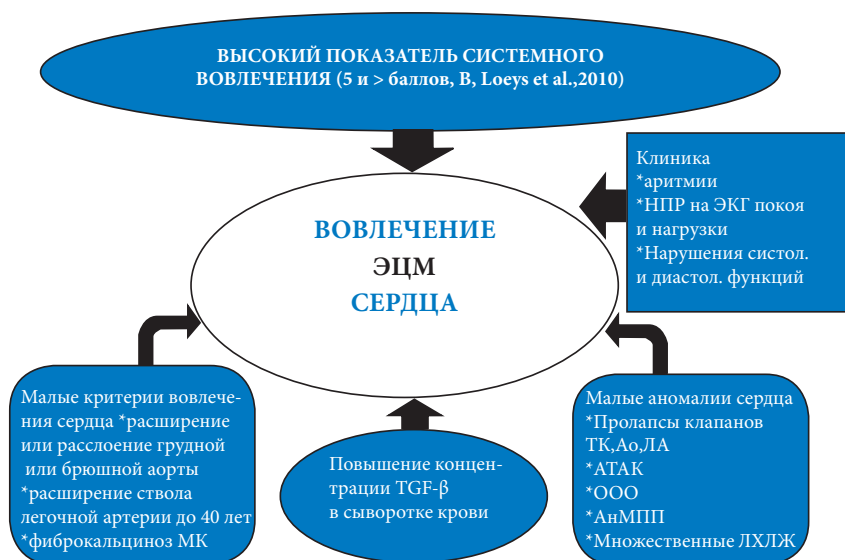


Рис. 1. Оценка вовлечения экстрацеллюлярного матрикса сердца при ПМК и марфаноидной внешности.

зованием мягких критериев: четыре и более малых скелетных признаков при наличии одного из коэффициентов долохостеномелии, хотя бы одного из симптомов арахнодактилии и даже небольшой деформации грудной клетки [19]. Значимыми МАС считали ЭхоКГ-признаки пролабирования створок трикуспидального, аортального клапанов, аневризму межпредсердной перегородки, выраженную асимметрию аортальных полулуний и наличие трех и более ложных хорд ЛЖ. В контрольную группу включались лица, имевшие не более двух внешних признаков дизэмбриогенеза и минимальное число МАС, не ассоциированных с ННСТ (единичные верхушечные ложные хорды или аномальные трабекулы). Всем обследованным проводилась ЭхоКГ в 2D, доплеровском и цветном М-режиме.

Результаты сравнения данных относительно региональной сократительной способности миокарда левого желудочка в группе МВ+МАС и контрольной группы позволили выявить различия в скорости деформации (СД) миокарда. Статистически значимое снижение последней имело место у лиц с МВ+МАС. Так, радиальная СД срединного сегмента боковой стенки была равна $1,36 \pm 0,34$ и $1,88 \pm 0,40$, соответственно ($p < 0,01$), радиальная СД срединного сегмента задней стенки – $1,39 \pm 0,30$ и $1,98 \pm 0,26$ ($p < 0,0009$).

Таким образом, получены предварительные данные о возможности ухудшения региональной сократительной функции миокарда в различных отделах левого желудочка у лиц молодого возраста с МВ и МАС по сравнению с контрольной группой, которое мы рассматриваем как результат вовлечения сердца, сопровождающийся нарушениями структуры и функции ЭЦМ сердца. Эти

данные подтверждают возможность заподозрить вовлечение сердца у практически здоровых лиц молодого возраста с марфаноидной внешностью на основе анализа самих скелетных признаков, соответствующих высокому баллу СВСТ и МАС.

Резюмируя, следует еще раз подчеркнуть, что предложенный авторами пересмотра Гентской нозологии подход к оценке СВСТ, может быть использован также и в качестве инструмента для оценки вовлечения конкретных органов и систем, в частности, сердца. Такая оценка, с нашей точки зрения, весьма перспективна и может иметь определенное клиническое значение. Тот факт, что сегодня роль вовлечения сердца при МВ остается недооцененной, подтверждается результатами исследований, полученными в нашей лаборатории за последние годы.

Оказалось, что МВ у лиц молодого возраста характеризуется нарушениями вегетативной регуляции сердечного ритма и развитием клинически значимых аритмий [10]. Было показано, что у пациентов со стабильным течением ИБС и МВ повышен риск развития ФП [20], а МВ у лиц пожилого возраста может рассматриваться как предиктор развития кальцифицирующего стеноза аорты [21].

Таким образом, балльная оценка СВСТ может использоваться не только в узко прикладных целях диагностики синдрома Марфана, но и для оценки выраженности вовлечения ЭЦМ различных органов и систем. Оценка вовлечения сердца при обследовании лиц с первичным ПМК и МВ должна включать в себя не только подсчет баллов СВСТ, но и другие подходы, предполагающие анализ малых критериев вовлечения, указанных в Гентской нозологии 1996 г, выявление ряда МАС, связанных с ННСТ и результа-

тов клинического обследования. Предварительные данные свидетельствуют о том, что в комплексной оценке вовлечения сердца исследования сывороточной концентрации TGF- β 1 и TGF- β 2 также могут оказаться весьма полезными.

Использование всего комплекса данных, позволяющих оценить степень вовлечения сердца при первичном ПМК и МВФ, открывает, с нашей точки зрения, перспективу для дальнейшего изучения «диспластического сердца», наполняя это понятие конкретным содержанием. Нам представляется, что

изложенный подход мог бы быть использован и для изучения клинической значимости «диспластического легкого», поскольку помимо спонтанного пневмоторакса к признакам вовлечения системы внешнего дыхания относятся также апикальные буллы, трахеобронхиальная дискинезия и ряд других менее специфичных признаков. Не менее очевидно, что предстоит провести еще много исследований для разработки балльной оценки вовлечения отдельных органов и систем и определения их клинического и прогностического значения.

Литература

- Kadurina T.I., Gorbunova V.N. Connective tissue dysplasia. Guide for physicians. SPb.: ELBI SPb; 2009. Russian (Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани. Руководство для врачей. СПб.: ЭЛБИ СПб, 2009).
- Neptune E.R., Frischmeyer P.A., Arking D.E. et al. Dysregulation of TGF- β activation contributes to pathogenesis in Marfan syndrome. *Nat Genet* 2003; 33:407–11.
- Dietz H.C., Loeys B., Carta L. et al. Recent progress towards a molecular understanding of Marfan syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2005; 139:4–9.
- Jones J.A., Spinale F.G., Ikonidis J.S. Transforming growth factor-beta signaling in thoracic aortic aneurysm development: a paradox in pathogenesis. *J Vasc Res.* 2009; 46 (2):119–37.
- Beighton P., De Paepe A., Danks D. et al. International Nosology of Heritable Disorders of Connective Tissue, Berlin, 1986. *Am. J. of Medical Gen.* 1988; 29:581–94.
- Loeys B.L., Dietz H.C., Braverman A.C. et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J. Med. Genet.* 2010; 47:476–85.
- De Paepe A., Devereux R.B., Dietz H.C., et al. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *American Journal of Medical Genetics* 1996; 62:417–26.
- Heritable connective tissue disorders/Russian Guideline/Cardiovascular therapy and prophylaxis 2009; 8 (6), Suppl. 5. Russian (Наследственные нарушения соединительной ткани. Российские рекомендации. Всероссийское научное общество кардиологов – секция дисплазии соединительной ткани. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009; 8 (6), Приложение 5).
- Freed L.A., Benjamin E.J., Levy D., et al. Mitral valve prolapse in the general population: the benign nature of echocardiographic features in the Framingham Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:1298–304.
- Tymofeev E.V. Frequency of the dysplastic phenotypes and its relation with heart rhythm in young persons/Essay ph.d. SPb. 2011. Russian (Тимофеев Е.В. Распространенность диспластических синдромов и фенотипов и их взаимосвязь с особенностями сердечного ритма у лиц молодого возраста/авт. канд. дис. СПб. 2011.С. 24).
- Kapelko V.I. Extracellular matrix of myocardium and heart disease. *Cardiology* 2000; 9:78–90. Russian (Капелько В.И. Внеклеточный матрикс миокарда и его изменения при заболеваниях сердца. Кардиология 2000; 9:78–90).
- Kozlov P.S., Malev E.G., Prokudina M.N. et al. Strain and strain rate – novel technique for quantification of regional myocardial function. *Arterial hypertension* 2010; 16 (2):215–7. Russian (Козлов П.С., Малев Э.Г., Прокудина М.Н. и соавт. Деформация и скорость деформации – новые возможности количественной оценки регионарной функции миокарда. Артериальная гипертензия 2010; 16 (2):215–7).
- Leung D.Y., Ng A.C. Emerging clinical role of strain imaging in echocardiography. *Heart Lung Circ.* 2010 Mar; 19 (3):161–74.
- Mor-Avi V., Lang R.M., Badano L.P., et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *Eur. J. Echocardiogr.* 2011 Mar; 12 (3):167–205.
- Malev E.G., Reeva S.V., Timofeev E.V., et al. Systolic and diastolic function of the left ventricle in mitral valve prolapsed. *Heart failure* 2012; 13 (1):25. Russian (Малев Э.Г., Реева С.В., Тимофеев Е.В., Пшепий А.Р., Коршунова А.Л., Панкова И.А., Земцовский Э.В. Систолическая и диастолическая функция левого желудочка при пролапсе митрального клапана. Сердечная недостаточность 2012; 13 (1) (69):25–30).
- Zemtsovsky E.V., Malev E.G. Minor abnormalities of the heart and dysplastic phenotypes. SPb.: Publishing House "IFEREL", 2012. Russian (Земцовский Э.В., Малев Э.Г. Малые аномалии сердца и диспластические фенотипы. СПб.: Изд-во «ИВЭСЭП», 2012). 160 с.
- Bonow R.O., Carabello B.A., Kanu C. et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology. American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2006; 114 (5): e84–231.
- Zemtsovsky E.V., Malev E.G., Korshunova A.L. Left ventricular function in young person with marfanoid habitus and minor anomalies of the heart. *Cardiostim* 2012. Suppl. A 402. Russian (Земцовский Э.В., Малев Э.В., Коршунова А.Л. Функция левого желудочка у лиц молодого возраста с марфаноидной внешностью и малыми аномалиями сердца. Материалы конгресса «Кардиостим 2012». Вестник аритмологии. Приложение А. 402).
- Malfait F., Hakim A.J., De Paepe A. et al. The genetic basis of the joint hypermobility syndromes. *Rheumatology* 2006; 45:502–7.
- Davtyan K.R. Atrial fibrillation in patient with IHD and connective tissue disorders. Essay ph.d. SPb. 2009. Russian (Давтян К.Р. Фибрилляция предсердий у больных с ИБС, ассоциированной с недифференцированной соединительно-тканной дисплазией. авт. канд. дис. СПб. 2009. с. 24).
- Hasanova S.I. The role of connective tissue dysplasia in the formation of sclerodegenerative lesions of the aortic valve: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. SPb.; 2010. Russian (Хасанова С.И. Роль соединительно – тканной дисплазии в формировании склеродегенеративных поражений аортального клапана: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб.; 2010).

Systemic connective tissue involvement and cardiac involvement: the 2010 revised Gent nosology in the Marfan syndrome diagnostics

Zemtsovsky E.V.^{1,2}

The author presents his view on the problem of Marfan syndrome-related hereditary connective tissue disorders, in particular, primary mitral valve prolapse and Marfanoid habitus, as the most prevalent manifestations. The changes in the assessment of external and visceral manifestations of Marfan syndrome, according to the original Gent nosology and its 2010 revision, are discussed. The importance of the evaluation of systemic connective tissue involvement, with the systemic score calculation and cardiac extracellular matrix assessment, is emphasised. The author presents the evidence justifying the need for a wider use of the cardiac involvement concept, in order to assess the severity of structural and functional disturbances of cardiac extracellular matrix in patients with primary mitral valve prolapse and Marfanoid habitus. The cardiac involvement assessment should be based on the

systemic score, minor cardiac criteria, the number and type of minor cardiac abnormalities, the results of clinical examination, and the serum levels of transforming growth factors (TGF) β 1 and β 2.

Russ J Cardiol 2013; 1 (99): 7-13

Key words: Marfan syndrome, Marfanoid habitus, primary mitral valve prolapse, systemic connective tissue involvement, cardiac involvement.

¹V.A. Almazov Federal Centre of Heart, Blood, and Endocrinology; ²St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia.

МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ АНЕВРИЗМЫ ВОСХОДЯЩЕГО ОТДЕЛА АОРТЫ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Иртюга О. Б.¹, Гаврилюк Н. Д.¹, Воронкина И. В.², Успенский В. Е.¹, Малашичева А. Б.¹, Моисеева О. М.¹

Цель. Оценить вклад нарушений баланса белков внеклеточного матрикса и активности матриксных металлопротеаз в развитие аневризмы восходящего отдела аорты (ВОА) различного генеза.

Материал и методы. В исследование включено 38 пациентов с аневризмой ВОА и 17 пациентов контрольной группы без патологии аорты. В интраоперационных биоптатах оценивалось содержание и активность ММП-2, -9, а также содержание фибриллина, эластина и коллагена.

Результаты. При анализе ММП выявлено увеличение содержания латентной формы ММП-9, а также латентной формы ММП-2 в подгруппах пациентов с атеросклерозом и трикуспидальным аортальным клапаном по сравнению с контрольной группой. У пациентов с бicuspidальным аортальным клапаном выявлено повышение как латентной, так и активной формы ММП-9 в сравнении с контрольной группой. По данным исследования биопсийного материала аорты, выявлено увеличение соотношения коллаген/эластин в сторону увеличения содержания коллагена у больных с атеросклерозом (1:1,7) и бicuspidальным аортальным клапаном (1:1,6).

Заключение. Различия в содержании и активности ММП, а также увеличение соотношения коллаген/эластин могут объяснить особенности формирования аневризмы восходящего отдела аорты у пациентов с бicuspidальным и трикуспидальным клапаном.

Ключевые слова: аневризма восходящего отдела аорты, матриксные металлопротеиназы, белки внеклеточного матрикса.

¹ ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии имени В.А. Алмазова» МЗ и СР РФ; ² Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург, Россия.

Иртюга О.Б.* – к.м.н., ст.н.сотрудник НИЛ кардиомиопатий, Гаврилюк Н.Д. – мл.н.сотрудник НИЛ кардиомиопатий, Воронкина И.В. – к.м.н., ст.н.сотрудник Отдела клеточных культур, Успенский В.Е. – к.м.н., ст.н.сотрудник НИЛ пороков и ишемической болезни сердца, Малашичева А.Б. – к.б.н., зав. НИЛ молекулярной кардиологии, Моисеева О.М. – д.м.н., зав. отделом НКО некоронарогенных заболеваний.

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

АГ – артериальная гипертензия, АД – артериальное давление, АК – аортальный клапан, АР – аортальная регургитация, БАК – бicuspidальный аортальный клапан, ВОА – восходящий отдел аорты, ДАД – диастолическое артериальное давление, ММП – матриксные металлопротеиназы, САД – систолическое артериальное давление, ТАК – трикуспидальный аортальный клапан, усл. ед. – условные единицы.

Рукопись получена 04.12.2012

Принята к публикации 09.01.2013

Российский кардиологический журнал 2013; 1 (99): 14-18

По данным А.В. Покровского, частота выявления аневризм аорты в российской популяции составляет 0,16–1,06% [1]. Сходные результаты получены Р. Parsche и соавторами в крупном популяционном исследовании, в котором встречаемость аневризм аорты составила 0,77% [2]. В целом частота выявления аневризм грудного отдела аорты в общей популяции населения составляет 5,9 случаев на 100000 человек в год. Дальнейшие эпидемиологические исследования показали, что за период с 1982 по 2002 гг заболеваемость аневризмой грудного отдела аорты выросла в 2 раза [3]. По мнению экспертов, количество пациентов с патологией аорты будет неуклонно расти по мере увеличения продолжительности жизни населения планеты. С учетом прогнозируемого старения населения к 2030 году ожидается двукратное увеличение числа пациентов старше 65 лет, а, следовательно, можно предположить значительный рост распространенности аневризм грудного отдела аорты в общей популяции населения.

С учетом высокой смертности среди пациентов с диссекцией аневризмы грудного отдела аорты, нередко достигающей 94–100%, а также высокой интраоперационной летальности, которая, несмотря на прогресс хирургической техники, в среднем составляет 25%, изучение патогенеза данной патологии и поиск оптимальных методов профилактики имеет важное медико-социальное значение.

Патогенетические механизмы, лежащие в основе формирования аневризмы восходящего отдела аорты, до сих пор остаются недостаточно изученными. При-

близительно в 5% случаев расслоения восходящего отдела аорты выявляется синдром Марфана, моногенное наследственное заболевание соединительной ткани [4]. Возникает вопрос, можно ли объяснить генетическими расстройствами формирование аневризм восходящего отдела аорты у оставшихся 95% пациентов? В 2006 году в США начаты работы по созданию Национального регистра (GenTAC), цель которого на основе изучения моногенных и семейных случаев заболевания выявить генетические детерминанты, определяющие риск развития аневризмы восходящего отдела аорты и клинически значимых ее осложнений [5]. Вместе с тем, большинство аневризм аорты носят несиндромный спорадический характер, и выявление генетической предрасположенности у этой категории больных может существенно изменить тактику их ведения. Дело в том, что стратегию лечения больного на сегодняшний день определяет величина максимального размера аневризмы восходящего отдела аорты. В то же время существует мнение, что данный параметр не должен быть определяющим критерием в вопросе установления показаний к профилактическому хирургическому лечению аневризмы аорты.

На морфологическом уровне аневризма восходящего отдела аорты развивается, как результат патологического ремоделирования внеклеточного матрикса за счет нарушения состава или структуры основных его белков, а также за счет активного их протеолиза [6]. Однако открытым остается вопрос, существует ли связь между структурными изменениями восходящего отдела

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов контрольной и исследуемой групп в зависимости от этиологии поражения аорты

Параметры	Подгруппа 1 M±m	Подгруппа 2 M±m	Подгруппа 3 M±m
N (%)	15 (39,5)	14 (36,8)	9 (23,7)
Средний возраст, лет	58,9±1,8	54,4±2,3	51,5±6,3
Мужчины, n (%)	9 (6)	8 (57)	5 (55,6)
АГ, n (%)	13 (86,7)	8 (57,2)	5 (55,5)
Максимальные цифры САД, мм рт.ст.	186,0±10,0	146,0±4,7	162,4±16,7
Максимальные цифры ДАД, мм рт.ст.	101±7,5	86,6±3,0	87,1±8,1
Фиброзное кольцо, мм	30,8±2,4	26,0±1,3	28,2±0,8
На уровне синусов Вальсальвы, мм	53,8±3,6	45,8±3,4	50,3±4,6
Синотабулярное соединение, мм	65,6±6,8	57,0±1,5	60,8±6,4
АР, отсутствует	2 (13,3%)	3 (21,5%)	0
АР, 1 степени	1 (6,6%)	2 (14,3%)	1 (11,1%)
АР, 2 степени	1 (6,6%)	4 (28,6%)	2 (22,2%)
АР, 3 степени	11 (73,3%)	5 (35,7%)	6 (66,6%)
Максимальный градиент на АК, мм рт.ст.	18,3±4,8	52,3±13,2*	8,6±1,7

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с подгруппой 3.

Сокращения: АГ – артериальная гипертензия, АР – аортальная регургитация, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, АК – аортальный клапан.

аорты, составом белков внеклеточного матрикса, активностью матриксных металлопротеаз (ММП) и этиологией аневризмы восходящего отдела аорты.

Материал и методы

В исследование включено 55 пациентов. В основную группу вошли 38 больных с аневризмой восходящего отдела аорты различной этиологии. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1. Пациенты с инфекционным эндокардитом, ревматической болезнью сердца и диссекцией аорты в исследование не включались. Этиология поражения аорты и аортального клапана была верифицирована в процессе интраоперационного гистологического исследования. В зависимости от этиологии поражения аорты пациенты разделены на 3 подгруппы: в первую подгруппу вошли пациенты с атеросклерозом, во вторую – пациенты с врожденным пороком сердца – бicuspidальным аортальным клапаном (БАК) и в третью – пациенты с трехстворчатым аортальным клапаном и патологией аорты (ТАК). Объектом исследования у пациентов основной группы был интраоперационный материал аневризматически расширенной восходящей аорты. Контрольную группу составили 6 пациентов с ишемической болезнью сердца без расширения восходящего отдела аорты, перенесших коронарное шунтирование, у которых объектом исследования был фрагмент стенки восходящей аорты, забранный на этапе формирования проксимальных анастомозов с аортой. Средний возраст пациентов с ишемической болезнью сердца составил $56,5 \pm 3,5$ года. В качестве контроля также исследованы фрагменты неизменной стенки аорты, полученные во время забора органа для ортотопической трансплантации сердца. К сожалению, учитывая конфиденциальность информации, клинические данные доноров недоступны.

Биопсийный материал у пациентов основной и контрольной групп забирался интраоперационно и помещался в жидкий азот до проведения исследования. Активность ММП, расщепляющих желатин, определяли методом зимографии. Активность ММП-2 и –9 выражали в условных единицах (усл. ед.). Содержание ММП-2 и –9, а также белков внеклеточного матрикса: коллагена I типа, фибриллина и эластина, в биоптатах аорты определяли методом вестерн-блоттинга. В качестве первых антител использовали моноклональные антитела к фибриллину (Chemicon, USA, MAB 2503), моноклональные антитела к эластину (Chemicon, USA, MAB 2503), поликлональные антитела к коллагену I типа (Chemicon, USA, AB745), моноклональные антитела к ММП-2 (Chemicon, USA, MAB13407) и моноклональные антитела к ММП-9 (Chemicon, USA, MAB13416), в качестве вторых – антитела, меченные щелочной пероксидазой (Chemicon, USA, AP160A). Содержание определяемых белков выражали в условных единицах, принятых в программе QuantiScan (произведение количества окрашенных пикселей на интенсивность окраски).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программ Statistica for Windows ver. 6.0. Результаты представлены в виде среднего арифметического значения (M), средней арифметической ошибки (m) и количества признаков в группе. Достоверность различий показателей в группах оценивалась с помощью непараметрических критериев Вилкоксона и Манна-Уитни для независимых групп. Различия считались достоверными при значениях $p < 0,05$. Для оценки корреляций между признаками применялся однофакторный корреляционный анализ Спирмена.

Все пациенты перед оперативным вмешательством подписали информированное согласие, одобренное

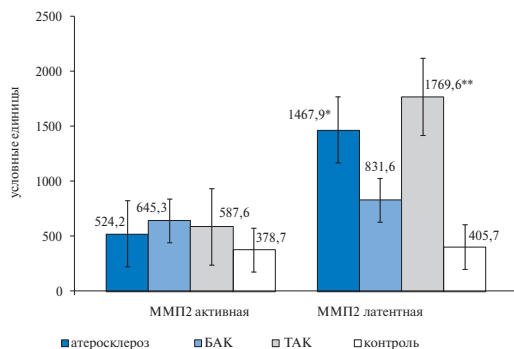


Рис. 1. Сравнительная характеристика содержания активной и латентной формы матричной металлопротеиназы 2 типа в тканях аорты у пациентов с атеросклеротическим поражением аорты, патологией аорты на фоне бикуспидального (БАК) и трикуспидального (ТАК) аортального клапана, а также у пациентов контрольной группы.

Примечание: * – $p=0,029$; ** – $p=0,021$ в сравнении с контрольной группой.

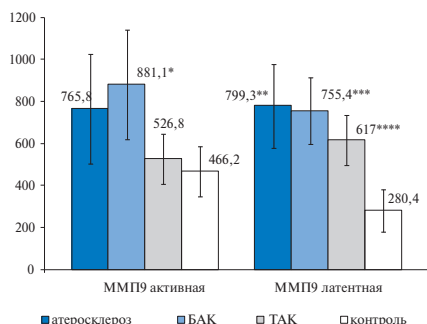


Рис. 2. Содержание активной и латентной формы матричной металлопротеиназы 9 типа в тканях аорты у пациентов основной и контрольной группы.

Примечание: * – $p=0,01$; ** – $p=0,0012$; *** – $p=0,002$; **** – $p=0,004$ в сравнении с контрольной группой.

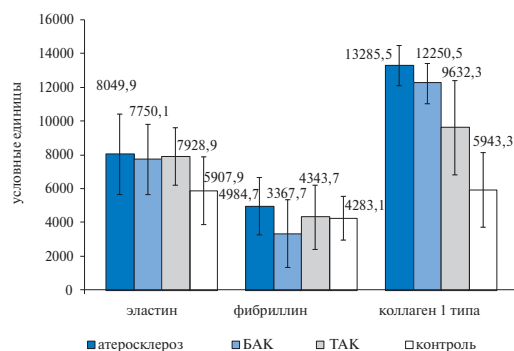


Рис. 3. Содержание фибриллина, эластина и коллагена типа 1 в тканях аорты у пациентов основной и контрольной группы.

локальным этическим комитетом ФЦСКЭ имени В.А. Алмазова.

Результаты

Сбор материала осуществлялся на базе ФЦСКЭ имени В.А. Алмазова с 2010 по 2012 гг методом случайной выборки. В результате анализу подлежал биопсийный материал 15 пациентов с гистологически подтвер-

жденным атеросклерозом, 14 пациентов – с эхокардиографически и морфологически документированным БАК. У оставшихся 9 пациентов с трехстворчатым аортальным клапаном при гистологическом исследовании выявлен кистозный медионекроз аорты. Пациенты в исследуемых подгруппах не различались по полу и возрасту.

У 68% больных с аневризмой восходящего отдела аорты в анамнезе присутствовала артериальная гипертензия, что указывает на роль гемодинамического фактора в патогенезе данного заболевания. При этом максимальные цифры как систолического, так и диастолического артериального давления, были выше в подгруппе пациентов с атеросклерозом: 186 ± 10 мм рт.ст и $101 \pm 7,5$ мм рт.ст., соответственно (табл. 1). Все пациенты с аневризмой восходящего отдела аорты на предоперационном этапе получали терапию бета-адреноблокаторами. Больные с атеросклеротическим поражением аорты дополнительно получали терапию статинами и ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента или антагонистами рецепторов к ангиотензину II. Однако только 77% больных достигали целевого уровня клинического артериального давления (АД).

Наибольшее расширение аорты в области синусов Вальсальвы и синотубулярного соединения выявлено у пациентов с атеросклеротическим поражением аорты, что подчеркивает роль гемодинамического фактора, а также связано с существующими рекомендациями о наблюдательной (выжидательной) тактике в отношении оперативного лечения у пациентов без синдрома Марфана и БАК [7]. В подгруппе с атеросклеротическим генезом и подгруппе с аневризмой аорты на фоне ТАК у большинства пациентов регистрировалась тяжелая аортальная регургитация, тогда как в подгруппе пациентов с БАК она встречалась только у 35,7% обследованных. Вместе с тем, у пациентов с БАК зарегистрирован более высокий градиент на аортальном клапане в сравнении с другими подгруппами ($p<0,05$).

По сравнению с контрольной группой у больных с аневризмой восходящего отдела атеросклеротического генеза и у больных с ТАК выявлено увеличение содержания латентной формы ММП-2 и ММП-9 (рис. 1, 2). Напротив, у пациентов с БАК выявлено повышение содержания как латентной, так и активной формы ММП-9 по сравнению с контролем (рис. 2). Нами не установлено связи между активностью ММП-2, –9 и возрастом обследованных пациентов, что соответствует ранее опубликованным данным [8].

Изменение содержания ММП не было связано с наличием гемодинамически значимой аортальной регургитации, а также с наличием градиента на аортальном клапане. Связь между максимальным диаметром восходящей аорты и активностью ММП: ММП-9 $r=0,7$; $p=0,001$ и ММП-2 $r=0,6$; $p=0,03$, а также содержанием

латентной формы ММП-9 ($r=0,7$; $p=0,005$) была установлена только для подгруппы больных с БАК.

По данным исследования биопсийного материала аорты подгруппы не различались по содержанию фибриллина (рис. 3). Однако выявлена тенденция к снижению уровня фибриллина в подгруппе больных с БАК. В то же время, по сравнению с контролем отмечено значительное изменение соотношения коллаген/эластин в сторону увеличения содержания коллагена, преимущественно, у больных с атеросклерозом (1:1,7) и БАК (1:1,6).

Обсуждение

Центральное место в развитии аневризмы аорты, а также таких патологических состояний, как диссекция и разрыв аорты, занимает семейство ММП, которому отводится важная роль в гомеостазе соединительной ткани. В настоящее время известно 28 представителей семейства ММП, которые делятся на подгруппы в зависимости от их субстратной специфичности: желатиназы, коллагеназы и эластазы. Ферменты подкласса желатиназ, к которым относятся ММП-2 и ММП-9, продемонстрировали возможность разрушать коллаген I, IV, V, VII типов и ряд белков внеклеточного матрикса, в том числе и эластин. ММП-2, или желатиназа А, синтезируется гладкомышечными клетками сосудов и фибробластами. ММП-9, или желатиназа В, может продуцироваться клетками воспаления, такими как нейтрофилы и макрофаги. Продукция ММП контролируется многочисленными экзогенными факторами, включая активные формы кислорода и вазоактивные пептиды, а также определяется качественным и количественным составом белков внеклеточного матрикса [9].

В 1995 г Т. Freestone et al. впервые описал повышение активности ММП-2 в тканях аневризматически расширенной аорты диаметром от 40 до 55 мм, дополнительно отметив, что повышение активности ММП-9 было зарегистрировано только при аневризмах аорты больших размеров. Полученные данные позволили авторам предположить, что в расширении и диссекции аорты участвуют различные желатиназы [10]. Впоследствии зависимость увеличения активности ММП-9 от размера аорты была подтверждена в ряде других исследований и объяснялась наличием макрофагальной инфильтрации в меди и адвентиции аорты.

Согласно данным, полученным в настоящем исследовании, у больных с максимальным диаметром восходящей аорты, которые, преимущественно, относились к подгруппе пациентов с атеросклеротическим ее поражением, выявлено повышение латентной формы ММП-9 и тенденция к росту ее активности, что указывает на участие данного подкласса ММП в патогенезе расширения аорты. Исключение из исследования больных с диссекцией аорты объясняет отсутствие различий в активности этого фермента по сравнению с контрольной группой.

Отдельного обсуждения требует отмеченная нами связь между активностью ММП и диаметром аорты у больных с БАК. Объяснение данному феномену находим в работе V. Jackson et al., в которой изучалась роль всех 28 известных в настоящее время ММП в патогенезе развития аневризмы грудной аорты. Показано, что наибольшее значение в этом случае имели ММП-14 и ММП-19, экспрессия которых коррелировала с диаметром аорты у больных с ТАК, но не у пациентов с БАК [11]. В отличие от атеросклеротического поражения аорты, при котором источником ММП-2 и -9 являются преимущественно макрофаги [12], увеличение продукции этих протеаз у пациентов с БАК, происходит, главным образом, в гладкомышечных клетках сосудистой стенки. О существовании внутреннего дефекта гладкомышечных клеток аорты при БАК говорит повышенное содержание латентной и активной форм ММП-9 в тканях аорты, выявленных в настоящем исследовании. Ранее в работе F.X. Schmid et al. (2003 г) показано резкое увеличение числа гладкомышечных клеток аорты, находящихся в апоптозе при БАК, по сравнению с тканями трикуспидальной аорты, что может способствовать локальной активации клеток воспаления в ответ на «гибель» гладкомышечных клеток с усилением продукции эндогенных протеаз, приводящих к деградации белков внеклеточного матрикса и расширению восходящей аорты [13].

Состояние внеклеточного матрикса, качественный и количественный состав которого зависит от соотношения процессов синтеза и деградации основных его компонентов, в конечном итоге, и определяет развитие аневризмы восходящего отдела аорты. Дело в том, что матрикс не только обеспечивает механическую поддержку клеток аорты, но и влияет на их функциональные свойства и фенотип [14]. В частности, показано, что снижение содержания эластина может приводить к увеличению накопления коллагена и повышению жесткости сосудистой стенки [12]. Изменение соотношения коллаген/эластин, что наглядно продемонстрировано в настоящей работе у больных с атеросклеротическим поражением аорты и у пациентов с БАК, а также снижение уровня фибриллина может увеличивать продукцию ММП и способствовать апоптозу гладкомышечных клеток, делая аорту уязвимой для диссекции.

Несмотря на многочисленные исследования последних лет, окончательные причины формирования аневризмы у пациентов с БАК до сих пор не ясны. Имеются данные, говорящие об уменьшении экспрессии гена металлотионина в тканях аорты пациентов с врожденным пороком сердца [8]. Предполагают, что дефицит металлотионина может приводить к нарушению метаболизма внеклеточного матрикса и способствовать дегенерации сосудистой стенки в условиях гемодинамической нагрузки. Существует мнение, что нарушения баланса белков внеклеточного матрикса, приводящие к патологиче-

скому расширению аорты у пациентов с БАК, вторичны по отношению к изменению функциональных свойств гладкомышечных клеток аорты: снижению их пролиферативной и миграционной способности и укорочению их теломеров [15]. Эти данные подтверждают гипотезу о наличии генетически детерминированных изменений в стенке аорты, возникающих в процессе эмбриогенеза выходного тракта левого желудочка и влияющих на функциональное состояние гладкомышечных клеток аорты [16].

Заключение

Резюмируя полученные нами данные, следует подчеркнуть, что различия в активности матриксных металлопротеаз, выявленные в тканях аорты у пациентов с бicuspidальным и tricuspidальным аортальным клапаном, вероятно, связаны с особенностями патогенеза аневризмы восходящего отдела аорты. Изменение

качественного и количественного состава белков внеклеточного матрикса и, в частности, феномен увеличения соотношения коллаген/эластин, в тканях аневризматически расширенной аорты у пациентов с атеросклерозом и бicuspidальным аортальным клапаном, вероятно, имеет важное значение в развитии данного заболевания и нуждается в дальнейшем исследовании.

Благодарность

Авторы приносят искреннюю благодарность сотрудникам Института цитологии РАН Смагиной Л. В. и младшему научному сотруднику НИЛ молекулярно-клеточных механизмов атеросклероза ФЦСКЭ им В. А. Алмазова — Костиной Д. А. за методическую помощь.

Работа выполнена в рамках темы НИР государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации: “Изучение патофизиологических механизмов формирования патологии аорты”.

Литература

1. Pokrovskiy A. V. Diseases of the aorta and its branches. M.: Medicine. 1979. Russian. Покровский А. В. Заболевания аорты и ее ветвей. М.: Медицина. 1979. 326 с.
2. Parsche P., Schmid P., Hofler H. et al. Diagnosis of aneurysms of the aorta and its large branches. A clinical pathoanatomical study. Munch. Med. Wochenschr. 1980; 122 (46):1641–1644.
3. Olsson C., Thelin S., Stahle E., et al. Thoracic aortic aneurysm and dissection: Increasing prevalence and improved outcomes reported in a nationwide populationbased study of more than 14,000 cases from 1987 to 2002. Circulation. 2006; 114:2611–8.
4. Hagan P. G., Nienaber C. A., Isselbacher E. M. et al. The International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD): new insights into an old disease. JAMA. 2000 Feb 16; 283 (7):897–903.
5. Kroner B. L., Tolunay H. E., Basson C. T. et al. The National Registry of Genetically Triggered Thoracic Aortic Aneurysms and Cardiovascular Conditions (GenTAC): results from phase I and scientific opportunities in phase II. Am Heart J. 2011; 162 (4):627–32.
6. Ince H., Nienaber C. A. Etiology, pathogenesis and management of thoracic aortic aneurysm. Nat Clin Pract Cardiovasc Med. 2007; 4 (8):418–27.
7. Hiratzka L. F., Bakris G. L., Beckman J. A. et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Patients With Thoracic Aortic Disease. J. Am. Coll. Cardiol. 2010; 55 (14): e27–e129.
8. Phillippi J. A., Klyachko E. A., Kenny J. P. et al. Basal and oxidative stress induced expression of metallothionein is decreased in ascending aortic aneurysms of bicuspid aortic valve patients. Circulation 2009; 119 (18):2498–506.
9. Theruvath T. P., Jones J. A., Ikonomidis J. S. Matrix Metalloproteinases and Descending Aortic Aneurysms: Parity, Disparity, and Switch. Journal of Cardiac Surgery, 2012; 27:81–90.
10. Freestone T., Turner R. J., Coady A., et al. Inflammation and matrix metalloproteinases in the enlarging abdominal aortic aneurysm. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1995; 15:1145–51.
11. V. Jackson, T. Olsson, S. Kurtovic. Matrix metalloproteinase 14 and 19 expression is associated with thoracic aortic aneurysms. J Thorac Cardiovasc Surg 2012; 144:459–66.
12. Irtyuga O. B., Voronkina I. V., Smagina L. V. et al. Matrix metalloproteinase activity in patients with ascending aortic aneurysm of different etiology. Arterial Hypertension 2010; 16 (6):587–591. (Иртыуга О. Б., Воронкина И. В., Смагина Л. В. и др. Активность матриксных металлопротеиназ у больных с аневризмой восходящего отдела аорты различной этиологии. Артериальная гипертензия 2010; 16 (6): 587–591).
13. Schmid F. X., Bielenberg K., Schneider A. et al. Ascending aortic aneurysm associated with bicuspid and tricuspid aortic valve: involvement and clinical relevance of smooth muscle cell apoptosis and expression of cell death-initiating proteins. Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2003; 23 (4):537–543.
14. Jones J. A., Ruddy J. M., Bouges S., et al. Alterations in membrane type-1 matrix metalloproteinase abundance after the induction of thoracic aortic aneurysm in a murine model. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2010; 299: H114–H124.
15. Lindsay M. E., Dietz H. C. Lessons on the pathogenesis of aneurysm from heritable conditions. Nature. 2011 May 19; 473 (7347):308–316.
16. Blunder S., Messner B., Aschacher T., et al. Characteristics of TAV- and BAV-associated thoracic aortic aneurysms – smooth muscle cell biology, expression profiling, and histological analyses. Atherosclerosis 2012; 220 (2):355–361.

Pathogenetic mechanisms of ascending aortic aneurysm of varied aetiology

Irtyuga O. B.¹, Gavriluk N. D.¹, Voronkina I. V.², Uspenskiy V. E.¹, Malashicheva A. B.¹, Moiseeva O. M.¹

Aim. To assess the impact of disturbed extracellular matrix protein balance and matrix metalloproteinase (MMP) activity on the development of ascending aortic aneurysm (AAA) of varied aetiology.

Material and methods. The study included 38 patients with AAA and 17 controls without any aortic pathology. In intra-surgery biopsy samples, the levels and activity of MMP-2, MMP-9, fibrillin, elastin, and collagen were measured.

Results. Elevated levels of latent MMP-9 and MMP-2 forms were observed in patients with atherosclerosis and tricuspid aortic valve, compared to controls. In participants with bicuspid aortic valve, the levels of both latent and active MMP-9 forms were higher than in controls. In biopsy samples, the elastin-to-collagen ratio values were elevated in patients with atherosclerosis (1:1,7) and bicuspid aortic valve (1:1,6).

Conclusion. The difference in the MMP levels and activity and the increased collagen-to-elastin ratio could be related to the underlying mechanisms of the AAA development in patients with bi- and tricuspid aortic valve.

Russ J Cardiol 2013; 1 (99): 14-18

Key words: ascending aortic aneurysm, matrix metalloproteinases, extracellular matrix proteins.

¹V. A. Almazov Federal Centre of Heart, Blood, and Endocrinology; ²Cytology Institut, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia.

ПРИЧИНЫ ФОРМИРОВАНИЯ АНЕВРИЗМЫ ГРУДНОГО ОТДЕЛА АОРТЫ

Лунова Е. Б.¹, Успенский В. Е.¹, Митрофанова Л. Б.¹, Пайдиминова М. И.², Кандинский А. В.¹, Земцовский Э. В.^{1,2}

Цель. Оценить причины формирования аневризмы грудного отдела аорты. Несмотря на использование программ скрининга, широкое внедрение визуальных методов исследования и совершенствование оперативных пособий, аневризма аорты остается одной из наиболее частых причин внезапной сердечной смерти. Имеющиеся данные о причинах формирования аневризмы грудного отдела аорты довольно противоречивы.

Материал и методы. Проанализированы истории болезни пациентов, поступивших для оперативного вмешательства по протезированию грудного отдела аорты в период с начала 2011 года по 1 мая 2012 года. В ходе анализа были оценены гендерный, возрастной состав пациентов, а также основные причины, приведшие к формированию аневризмы грудного отдела аорты.

Результаты. За период анализа было прооперировано 90 человек. В соответствии с диагнозом основными причинами формирования аневризмы аорты грудного отдела были: двустворчатый аортальный клапан (30 пациентов, 34% случаев) и атеросклероз (30 пациентов, 34% случаев), и третьей по частоте причиной (10 пациентов, 9% случаев) был синдром Марфана. При оценке 45 образцов гистологического материала, изъятых при операции, в 55% случаев был выявлен кистозный медианекроз и только в 27% – атеросклеротическое повреждение ткани; в 15% случаев (12 образцов) изменений в структуре ткани удаленного участка аорты обнаружено не было.

Заключение. Наиболее частыми фоновыми заболеваниями при развитии аневризмы грудной аорты являются двустворчатый аортальный клапан, атеросклеротическое поражение аорты и наследственные нарушения соединительной ткани. Основной причиной формирования аневризмы грудного отдела аорты является кистозный медианекроз.

Российский кардиологический журнал 2013; 1 (99): 19-22

Ключевые слова: аневризма аорты, кистозный медианекроз, атеросклероз.

¹ФГБУ Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им В.А.Алмазова; ²ФГБОУ Санкт-Петербургский педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия.

Лунова Е. Б.* – к. м. н., ст. науч. сотрудник НИЛ соединительно-тканых дисплазий, Успенский В. Е. – к. м. н., ст. н. сотрудник НИЛ хирургии пороков и ишемической болезни сердца, Митрофанова Л. Б. – д. м. н., зав. НИЛ патоморфологии дисплазий, Пайдиминова М. В. – аспирант, Кандинский А. В. – больничный ординатор 5 кардиологического отделения, Земцовский Э. В. – д. м. н., профессор, зав. НИЛ соединительно-тканых дисплазий, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней.

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

АБА – аневризма брюшной аорты, АГА – аневризма грудной аорты, ВПС – врожденный порок сердца, ДАК – двустворчатый аортальный клапан, ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки, КМН – кистозный медианекроз, ННСТ – наследственные нарушения соединительной ткани, ОАП – открытый артериальный проток.

Рукопись получена 26.12.2012

Принята к публикации 09.01.2013

Несмотря на использование программ скрининга, постоянное совершенствование визуализирующих методов исследования и оперативных пособий, аневризма аорты остается одной из наиболее частых причин внезапной сердечной смерти [1]. По данным мировой литературы, распространенность аневризмы грудной аорты (АГА) составляет 5,9 человек на 100 000 населения в год [2]. При этом пятилетняя выживаемость у пациентов с АГА ниже, чем у таковых с аневризмой брюшного отдела аорты (АБА) (64% и 75% случаев соответственно) [1, 3]. В то время как в отношении АБА установлен основной этиологический фактор – атеросклероз, причины АГА не столь однозначны [4]. Есть основания полагать, что АБА и АГА имеют разную этиологическую основу. По всей видимости, вклад генетических факторов в формирование аневризм разных отделов аорты также различен. Около 20% случаев АГА, по данным Coady M. A., связаны с такими наследственными нарушениями соединительной ткани (ННСТ) как синдром Марфана, синдром Элерса-Данло и другими [1]. В свою очередь, при АБА генетическая патология выявлялась у 12–19% пациентов и, хотя в подобных случаях не была выявлена мутация, заболевание носило семейный характер и прослеживалась его связь с развитием аневризмы у других родственников первой линии [5].

Целью данного исследования явился анализ причин формирования аневризмы грудного отдела аорты, требующей хирургической коррекции.

Материал и методы

Были проанализированы истории болезни 90 пациентов, поступивших в ФЦСКЭ им. Алмазова для оперативного вмешательства по протезированию АГА, и 30 пациентов с АБА в период с начала 2011 года по 1 мая 2012 года. В ходе анализа были оценены гендерный и возрастной состав пациентов, а также основные причины, приведшие к формированию этих аневризм. Проведен ретроспективный анализ историй болезни, изучены результаты гистологического исследования ткани иссеченного аневризматического участка аорты, полученного в ходе оперативного вмешательства. Для оценки были предоставлены 82 образца ткани грудной аорты и 30 образцов ткани брюшной аорты. Окраска препаратов производилась по ван Гизону с эластикой.

Результаты

Возрастная и гендерная характеристика пациентов с аневризмами грудного и брюшного отделов аорты представлена в таблице 1.

Как видно из таблицы, среди пациентов, подвергшихся хирургическому вмешательству как по поводу АГА, так и по поводу АБА, преобладали мужчины. В группе пациентов с АГА они составляли 70% всех обследованных, в группе пациентов с АБА – 90% случаев. Большинство пациентов в обеих группах составляли лица старше 50 лет. Однако, нельзя не обратить

Таблица 1

Сравнительная характеристика пациентов с аневризмами грудного и брюшного отделов аорты

Характеристика	АГА 90 набл			АБА 30 набл			p
	Абс. число	%	Min-max	Абс. число	%	Min-max	
Мужчины	63	70		27	90		0,051
Женщины	27	30		3	10		0,051
Средний возраст пациентов	53±15		21–79	69±6		49–83	0,000
Пациенты старше 50 лет	58	64		29	97		0,001

Таблица 2

Основные причины и фоновые заболевания у пациентов с аневризмой грудного отдела аорты

Заболевание	(n=90)	абс. число	%
Двустворчатый аортальный клапан		30	34
Атеросклероз аорты		30	34
Синдром Марфана		10	9
Неклассифицируемое ННСТ		5	6
ВПС (ОАП-2, ДМЖП-1)		3	3
Ненаследственные заболевания и травмы		5	5
Острое расслоение аорты		7	9

Сокращения: ВПС – врожденный порок сердца, ОАП – открытый артериальный проток, ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки.

внимание, что среди пациентов с АГА лица старше 50 лет встретились в 64% случаев (58 человек), а среди пациентов с АБА – в 97% случаев (29 человек) ($p=0,001$).

Анализ причин формирования АГА и АБА показал, что, в полном соответствии с литературными данными, у всех пациентов с АБА в основе её развития было атеросклеротическое поражение стенки брюшного отдела аорты. Напротив, в основе развития АГА роль атеросклеротического поражения сосудов не столь однозначна. Анализ историй болезни показал, что двустворчатый аортальный клапан (ДАК), как причина развития АГА, успешно конкурирует с атеросклеротическим поражением (табл. 2).

Как видно из таблицы, ДАК и атеросклероз являются наиболее частыми причинами развития АГА, а частота выявления каждой из этих причин составляет одну треть всех случаев. На третьем месте по частоте развития АГА, потребовавшей оперативного вмешательства, был синдром Марфана (9% случаев). Еще у 20 оперированных пациентов с АГА (23% случаев) были выявлены другие фоновые кардиологические заболевания, наличие которых далеко не всегда объясняло причину возникновения АГА.

Так, среди лиц, оперированных по поводу АГА, в 5 случаях имело место неклассифицируемое наследственное нарушение соединительной ткани. У трех оперированных при обследовании были выявлены врожденные пороки сердца, дающие основание подозревать патогенетическое единство развития АГА и других дефектов эмбриогенеза. Среди ненаслед-

ственных фоновых заболеваний пациентов с АГА в 2 наблюдениях был выявлен сифилис, и по одному случаю политравма грудной клетки, мезотелиома и первичный инфекционный эндокардит.

Оценка результатов гистологического исследования образцов аневризматически измененной ткани аорты, иссеченной при операции, была проведена на основе анализа 82 образцов ткани аорты. В 55% случаев (45 образцов) при гистологическом исследовании был выявлен кистозный медианекроз (КМН), из них у 6 пациентов имело место сочетание признаков атеросклероза аорты и медианекроза. Лишь в 23% случаев АГА (19 образцов) было выявлено атеросклеротическое поражение ткани аорты. В 11% (12 образцов) изменений в структуре ткани обнаружено не было. Оставшиеся 6 образцов (7% случаев) пришлись на признаки тромбирования и инфекционное, в том числе и сифилитическое, поражение аорты. Было проведено сравнение гистологических находок с наиболее часто встречающимися диагнозами. Данные приведены в таблице 3.

Как видно из таблицы, далеко не всегда клинический диагноз совпадал с результатами морфологического исследования. КМН был выявлен нами в 39 случаях. Еще у 12 пациентов КМН был выявлен наряду с признаками атеросклеротического поражения аорты. Таким образом, признаки КМН были выявлены нами в 51 из 82 подвергнутых гистологическому исследованию образцов (62% случаев), что свидетельствует о его широкой распространенности не только при АГА, вызванной ДАК и ННСТ, но и у больных с признаками атеросклеротического поражения аорты. Как известно, развитие КМН связано не только с дефектами соединительной ткани при ряде ННСТ, но и с возрастной деградацией соединительной ткани, темпы которой нарастают под влиянием артериальной гипертензии [6].

Типичные изменения при КМН аорты локализовались в медию. Наблюдалось нарушение правильной слоистой архитектоники этого слоя за счет разрывов, лизиса эластических волокон с образованием кист, заполненных гомогенной субстанцией, окрашивающихся метохроматично на фоне очагов некроза и бесклеточного фиброза (рис. 1).

Для атеросклеротического поражения аорты было характерно утолщение интимы за счет озер внекле-

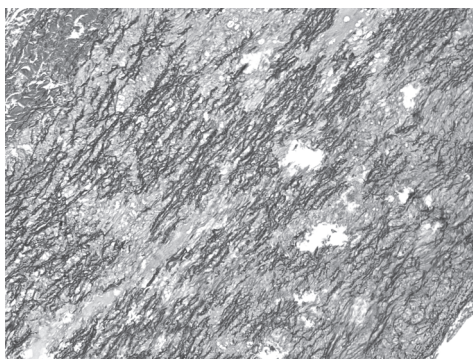


Рис. 1. Изменения в аорте при кистозном медианекрозе.

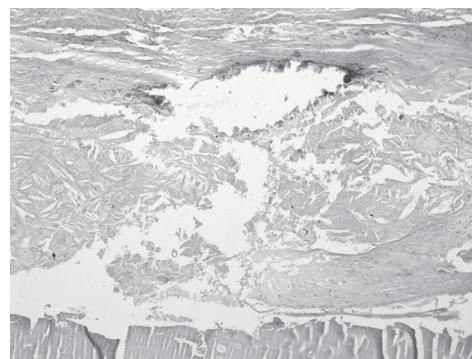


Рис. 2. Изменения в аорте при атеросклерозе.

точного аккумуляции липидов с массивной клеточной инфильтрацией лимфоцитами, макрофагами и пенстыми клетками (рис. 2).

Обсуждение

Таким образом, треть пациентов, прооперированных по поводу АГА, имели ДАК, у другой трети лиц с АГА в основе её развития лежал атеросклероз и около 10% случаев составили пациенты с синдромом Марфана. Эти данные свидетельствуют о том, что представление о ведущей роли атеросклероза аорты в развитии АГА [10, 7] нашими данными не подтверждается. Напротив, они совпадают с мнением тех авторов, которые говорят о незначительной роли атеросклероза в развитии АГА [6, 8]. В нашем исследовании атеросклероз не являлся основной причиной формирования АГА не только по данным клинического обследования, но и по результатам морфологического анализа материала, взятого в процессе оперативного вмешательства.

Различие причин, лежащих в основе развития АГА и АБА, с нашей точки зрения, может быть объяснено различиями в формировании грудного и брюшного отделов аорты в процессе эмбриогенеза [9]. Как известно, грудная аорта развивается из нервного гребня, в то время как брюшная аорта — деривант мезодермы. Клетки — предшественники грудной аорты из нервного гребня и мезодермальные клетки — предшественники брюшной аорты показали различ-

ные ответные реакции на воздействие цитокинов и факторов роста. Так, повышенный уровень гомоцистеина стимулировал пролиферацию сосудистых гладкомышечных клеток деривантов нервного гребня и в то же время не оказывал никакого влияния на мезодермальные гладкомышечные клетки [9]. Точно также под воздействием TGF- β отмечено повышение продукции коллагена в грудной аорте, в то время как на брюшную аорту такое воздействие не влияет [9]. Вероятно, этим может быть объяснен тот факт, что при синдроме Марфана имеет место высокая частота формирования АГА, в то время как АБА встречается значительно реже. На модели мышей с синдромом Марфана было показано, что он сопровождается увеличением активности TGF- β и частоты развития АГА [11]. Мутации рецепторов TGF- β , лежащие, как известно, в основе развития синдрома Луиса-Дитца, также приводили к усилению сигналинга TGF- β и формированию АГА [12].

Кроме эмбриональной гетерогенности грудного и брюшного отделов аорты имеется еще и их структурная гетерогенность. Дело в том, что толщина медиастинной грудной аорты достигает 55–60 единиц пластин и этот отдел аорты имеет аваскулярную и васкуляризируемую зоны, в то время как медиа брюшной аорты полностью аваскулярна, поскольку состоит из 28–32 пластинчатых единиц [9].

Еще один интересный факт, объясняющий различия в характере поражения грудного и брюшного отде-

Таблица 3

Гистологические изменения при аневризме грудного отдела аорты различной этиологии

Заболевание и число образцов	Результаты гистологического исследования				
	КМН	Атеросклероз	Сочетание атеросклероза и КМН	Нет изменений	Другие причины
ДАК – 29	17	2	4	5	1
Атеросклероз аорты – 26	5	17	2	2	–
С-м Марфана – 10	8	–	–	2	–
Неклассифицируемое ННСТ – 5	3	–	–	2	–
Сифилис – 2	–	–	–	–	2
Др. причины – 10	6	–	–	1	3
Всего	39	19	6	12	6

лов, состоит в том, что характер роста медики отличается над и под диафрагмой. В грудном отделе аорты толщина медики увеличивается от рождения по мере взросления за счет синтеза новых пластинчатых единиц, в то время как в брюшном отделе аорты этот процесс происходит за счет расширения уже имеющихся единиц [9]. При формировании аневризмы происходит гибель гладкомышечных клеток и фрагментация эластина медики. Именно поэтому участок аорты с меньшим числом пластинчатых единиц, худшими условиями питания больше подвержен дегенерации медики и формированию аневризмы. Именно этим возможно обусловлена более высокая встречаемость АБА по сравнению с аневризмой грудного отдела аорты.

В исследовании The Pathological Determinants of Atherosclerosis in Youth была отмечена более высокая частота поражения атеросклерозом брюшного отдела аорты. Грудная аорта более резистентна к формированию бляшек. Данный вывод подтверждается и результатами нашего исследования. У большинства пациентов, включенных в наше исследование, по гистологическим данным выявлялся кистозный медианекроз, что может быть признаком слабости соединительной ткани, приводящей к формированию АГА. Интересным также является тот факт, что у 15% пациентов не удалось выявить гистологические нарушения в представленных образцах, что свидетельствует о нарушении сосудистой стенки на структурном уровне, недоступном в настоящее время для гистологического исследования.

Заключение

1. Аневризма грудного отдела аорты, по сравнению с аневризмой брюшного отдела последней, развивается в более молодом возрасте и этиологически неоднородна.

2. Наиболее частыми причинами развития аневризмы грудной аорты являются двустворчатый аортальный клапан и наследственные нарушения соединительной ткани.

3. Наиболее характерной гистологической находкой в аневризматически измененной ткани аорты, иссеченной в процессе оперативного вмешательства, является кистозный медианекроз, что свидетельствует о врожденных или приобретенных нарушениях соединительной ткани, приводящих к формированию аневризмы.

Литература

- Cozijnsen L., Braam R.L., Waalewijn R. et al. What is new in dilatation of the ascending aorta? Review of current literature and practical advice for the cardiologist. *Circulation* 2011; 123:924–8.
- Isselbacher E.M. Thoracic and abdominal aortic aneurysms. *Circulation* 2005; 111:816–28.
- Lederle F.A., Wilson S.E., Johnson G.R., et al. Immediate repair compared with surveillance of small abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med* 2002; 346 (19):1437–44.
- Ito S., Akutsu K., Tamori Y., et al. Differences in atherosclerotic profiles between patients with thoracic and abdominal aortic aneurysms. *Am J Cardiol* 2008; 101 (5):696–9.
- Albornoz G., Coady M.A., Roberts M., et al. Familial thoracic aortic aneurysms and dissections: incidence, modes of inheritance, and phenotypic patterns. *Ann Thorac Surg* 2006; 82:1400–5.
- Питер Либби, Роберт О. Боноу, Дуглас Л. Манн et al. Болезни сердца по Браунвальду. Руководство по сердечно-сосудистой медицине. В 4 томах (Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine). Издательство Рид Элсивер 2010 г, тл 56: 1464.
- Lavall D., Schäfers H.J., Böhm M., et al. Aneurysms of the ascending aorta. *Dtsch Arztebl Int* 2012; 109 (13): 227–33. DOI: 10.3238/arztebl.2012.0227.
- Agozzino L., Santè P., Ferraraccio F., et al. Ascending aorta dilatation in aortic valve disease: morphological analysis of medial changes. *Heart Vessels* 2006; 21 (4):213–20.
- Yuan S., Jing H. Cystic medial necrosis: pathological findings and clinical implications. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2011; 26.1:107–15.
- Irtyuga O.B., Voronkina I.V., Smagina L.V. et al. The detection rate of aneurysm of the ascending aorta and the mechanism of its development according to the register FTSSKE VA Almazov. *Bulletin FTSSKE VA Almazov* 2011; 5 (10):73–8. Russian (Иртыга О.Б., Воронкина И.В., Смагина Л.В. и др. Частота выявления аневризмы восходящего отдела аорты и механизм ее развития по данным регистра ФГУ ФЦСКЭ им В.А. Алмазова. Бюллетень ФЦСКЭ им В.А. Алмазова 2011; 5 (10):73–8).
- Chung A.W., Au Y.K., Sandor G.G., et al. Loss of elastic fiber integrity and reduction of vascular smooth muscle contraction resulting from the upregulated activities of matrix metalloproteinase-2 and -9 in the thoracic aortic aneurysm in Marfan syndrome. *Circ Res* 2007; 101 (5):512–22.
- Loeys B.L., Chen J., Neptune E.R., et al. A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in TGFBR1 or TGFBR2. *Nat Genet* 2005; 37 (3):275–81.

Causal factors in the development of thoracic aortic aneurysm

Luneva E.B.¹, Uspenskiy V.E.¹, Mitrofanova L.B.¹, Paidimirova M.I.², Kandinskiy A.V.¹, Zemstovskiy E.V.^{1,2}

Aim. To assess the causal factors in the development of thoracic aortic aneurysm. Despite the existing screening programmes, widely used visualisation methods, and improved intervention techniques, aortic aneurysm remains one of the leading causes of sudden cardiac death. The existing evidence on the causal factors in the development of thoracic aortic aneurysm is contradictory.

Material and methods. We analysed medical histories of the patients hospitalised for thoracic aortic stenting from early 2011 to May 2012. The age and gender composition of the sample and the main causal factors resulting in the development of thoracic aortic aneurysm were assessed.

Results. In total, 90 patients underwent thoracic aortic stenting. The main causes for the development of thoracic aortic aneurysm were: bicuspid aortic valve (n=30, 34%), atherosclerosis (n=30, 34%), and Marfan syndrome (n=10, 9%). In 45 intra-

intervention biopsy samples, cystic medial necrosis was found in 55%, atherosclerosis in 27%, and normal tissue in 15% (n=12).

Conclusion. The most common concomitant pathology in patients with thoracic aortic aneurysm was bicuspid aortic valve, aortic atherosclerosis, and hereditary connective tissue disorders. The main causal factor in the development of thoracic aortic aneurysm was cystic medial necrosis.

Russ J Cardiol 2013; 1 (99): 19–22

Key words: aortic aneurysm, cystic medial necrosis, atherosclerosis.

¹V.A. Almazov Federal Centre of Heart, Blood, and Endocrinology; ²St. Petersburg Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia.

ВЕГЕТАТИВНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С ПРОЛАПСОМ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА И МАРФАНОИДНОЙ ВНЕШНОСТЬЮ

Реева С. В.^{1,2}, Малев Э. Г.², Панкова И. А.², Тимофеев Е. В.^{1,2}, Земцовский Э. В.^{1,2}

Цель. Изучить состояние вегетативной регуляции у лиц молодого возраста с первичным пролапсом митрального клапана (ПМК), марфаноидной внешностью (МВ) и признаками системного вовлечения соединительной ткани (СВСТ).

Материал и методы. В исследование включено 59 юношей с ПМК, МВ и признаками СВСТ. Проведено фенотипическое, антропометрическое и клиническое обследование, ЭКГ, ЭхоКГ, холтеровское мониторирование (ХМ) ЭКГ и АД, тредмил-тест. Оценивалась вариабельность ритма сердца (ВРС), выполнялись кардиоваскулярные тесты.

Результаты. У лиц с ПМК, МВ и, особенно, у пациентов с признаками СВСТ регистрировалось существенное уменьшение показателей, характеризующих выраженность синусовой аритмии в дневные часы. В этих же группах выявлено достоверное снижение спектральных показателей ВРС, патологическая реакция на активную ортопробу (АОП) выявлена у половины обследованных с ПМК и МВ. Суммарная оценка вегетативных проб у лиц с МВ более, чем у половины из них, выявила отклонения от нормальной реакции, а среди лиц с ПМК в 80% случаев суммарная оценка батареи тестов выявляла отклонения от нормы.

Заключение. Вегетативная дисфункция характерна для лиц молодого возраста с первичным ПМК, марфаноидной внешностью и признаками системного вовлечения соединительной ткани.

Российский кардиологический журнал 2013; 1 (99): 23-27

Ключевые слова: вегетативная дисфункция, пролапс митрального клапана, марфаноидная внешность, системное вовлечение, вариабельность ритма сердца, батарея тестов Ewing.

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; ² ФГБУ «ФЦ СКЭ им В. А. Алмазова» МЗ и СР РФ, Санкт-Петербург, Россия.

Реева С. В.* – к. м. н., ст. н. сотрудник НИЛ соединительнотканых дисплазий, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Малев Э. Г. – к. м. н., докторант, вед. н. сотрудник НИЛ соединительнотканых дисплазий, Панкова И. А. – н. сотрудник НИЛ соединительнотканых дисплазий, врач отделения функциональной диагностики консультативно-диагностического центра, Тимофеев Е. В. – к. м. н., н. сотрудник НИЛ соединительнотканых дисплазий, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Земцовский Э. В. – д. м. н., профессор, зав. НИЛ соединительнотканых дисплазий, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней.

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

АД – артериальное давление, АОП – активная ортостатическая проба, ВД – вегетативная дисфункция, ВНС – вегетативная нервная система, ВРС – вариабельность ритма сердца, ГД – проба с глубоким дыханием, ГН – Гентская нозология, ДСТ – дисплазии соединительной ткани, К ГД – коэффициент пробы с глубоким дыханием, К пВ – коэффициент пробы Вальсальвы, К 30:15 – коэффициент 30:15, МВ – марфаноидная внешность, ННСТ – наследственная патология соединительной ткани, НПР – нарушения процессов реполяризации, пВ – проба Вальсальвы, ПМК – пролапс митрального клапана, САД – систолическое артериальное давление, СВСТ – системное вовлечение соединительной ткани, ХМ – холтеровское мониторирование, ЧСС – частота сердечных сокращений, ЭКГ – электрокардиограмма, ЭхоКГ – эхокардиография.

Рукопись получена 08.12.2012

Принята к публикации 09.01.2013

Наследственная предрасположенность играет важную роль в развитии вегетативной дисфункции (ВД). Об этом свидетельствует высокая частота ВД при ряде моногенных наследственных нарушений соединительной ткани (ННСТ). Более того, вегетативные расстройства в виде постуральной ортостатической тахикардии принято расценивать как один из малых диагностических критериев синдрома Элерса-Данло гипермобильного типа [1]. Для лиц с синдромом Марфана считается характерной так называемая ортостатическая неустойчивость («orthostatic intolerance»), причиной которой является ортостатическая гипотензия [2]. Много работ посвящено проблеме диагностики ВД при первичном пролапсе митрального клапана (ПМК) [3, 4]. В период, когда в российской медицинской литературе случаи выявления нескольких признаков дизэмбриогенеза было принято называть дисплазиями соединительной ткани (ДСТ), сложилось мнение, что ВД является её облигатным спутником [5, 6]. После того, как стало ясно, что группа ДСТ крайне неоднородна, возникла необходимость изучения ВД при конкретных диспластических синдромах и фенотипах.

Клинические проявления ВД хорошо известны и многократно описаны [3, 4, 6, 7]. Симптомы ВД

нередко выявляются у лиц с первичным ПМК и, по мнению многих авторов, часто связаны с появлением сердечных аритмий, артериальной гипотонии и гипертензией [3, 6]. Ранее нами было показано, что среди наследственных синдромов у лиц молодого возраста чаще всего встречается первичный ПМК, а наиболее распространенным диспластическим фенотипом является «марфаноидная внешность» (МВ) [8]. Однако характер вегетативных нарушений при первичном ПМК, и, в особенности, при марфаноидной внешности остается практически не изученным. Авторами недавно вышедшего в свет пересмотра Гентской нозологии (ГН) диагностики синдрома Марфана [9] было введено в клинический оборот понятие системного вовлечения (systemic involvement) соединительной ткани (СВСТ). Предложена таблица для расчета СВСТ, в которую включены наиболее специфичные для диагностики синдрома Марфана признаки, оцененные в баллах. Авторы пересмотра рассматривают СВСТ, равное 7 баллам, как самостоятельный и важный критерий диагностики синдрома Марфана. Однако взаимосвязь ВД с признаками СВСТ ранее вовсе не рассматривалась. Все сказанное послужило основанием для проведения настоящего исследования.

Таблица 1

Анализ показателей ВРС у обследованных с ПМК, МВ и в контрольной группе

Показатель ВРС	1 группа Контроль (n=13)	2 группа ПМК (n=15)	3 группа МВ (n=31)	Достоверность различий
SDNN ср	173,2±19,8	183,3±38,5	201,3±32,2	1 и 2 p<0,05 1 и 3 p<0,01
SDNN дн	120,0±27,0	121,9±34,2	135,4±27,3	p>0,05
pNN50 общ	57,8±37,9	14,2±8,9	27,8±23,0	1 и 2 p<0,01 3 и 1 p<0,01
pNN50 день	55,2±39,5	8,2±6,3	21,6±24,7	1 и 2 p<0,01 3 и 1 p<0,01
RMSSD общ	62,8±21,6	41,9±18,9	57,2±19,4	1 и 3 p=0,07
RMSSD день	63,3±50,0	36,9±12,9	42,5±19,5	1 и 3 p=0,03
HF общ	1242±1067	580 ± 367	1037 ± 855	1 и 2 p<0,05
LF общ	2121±1180	1366±586	1705±842	1 и 2 p<0,05

Цель: изучить состояние вегетативной регуляции у лиц молодого возраста с первичным ПМК и МВ и проанализировать взаимосвязь вегетативной дисфункции и СВСТ.

Материал и методы

Обследовано 59 лиц молодого возраста. Из них 15 человек с первичным ПМК (1 группа), 31 человек — с МВ (2 группа) и 13 практически здоровых лиц с единичными стигмами дизэмбриогенеза (группа контроля). Средний возраст обследованных составил 19,7±1,6 лет. Для исключения гендерных влияний на характеристики ритма сердца в группы были включены только юноши. Группу с первичным ПМК составили лица с ЭхоКГ — признаками прогиба одной или обеих створок митрального клапана за уровень митрального кольца более, чем на 2 мм в продольной парастернальной двухкамерной позиции. К фенотипу «марфаноидная внешность» нами были отнесены лица, у которых выявлены не менее 4-х малых скелетных признаков при условии выполнения хотя бы одного из коэффициентов долихостеномелии и отсутствии признаков вовлечения сердечно-сосудистой системы [10]. Кроме того, была сформирована группа из 10 человек с наибольшим числом баллов СВСТ (5 баллов и более), среди которых оказалось 6 юношей с первичным ПМК и 4 — с МВ. У всех испытуемых проведен сбор жалоб с последующим фенотипическим, антропометрическим, клиническим обследованием. Инструментальное исследование включало регистрацию ЭКГ в 12 общепринятых отведениях, ЭхоКГ, холтеровское мониторирование (ХМ) ЭКГ на программно-аппаратном комплексе «Кардиотехника-04-АД», «ИНКАРТ», тредмил-тест по стандартному протоколу Bruce. Вегетативная регуляция оценивалась по показателям ВРС, рассчитанным автоматически в процессе анализа ХМ. Оценка показателей ВРС проводилась согласно Рекомендациям Европейской ассоциации кардиологов [11].

Во время ХМ выполнялись кардиоваскулярные тесты по D. Ewing, включающие в себя пробу с глубоким дыханием (ГД), пробу Вальсальвы (пВ) и активную ортостатическую пробу (АОП). Рассчитывались коэффициенты (К) ГД, пВ и АОП, оценивалась динамика систолического АД (САД) и появление нарушений процессов реполяризации (НПР) в виде инверсии зубца Т в ортоположении согласно стандартным нормативам [12]. Пробы с ГД, К пВ и К 30:15 АОП позволили нам оценить состояние парасимпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС), а изменения АД во время АОП — состояние симпатического ее отдела. Кроме того, использовалась, предложенная D. Ewing суммарная оценка результатов тестирования, согласно которой к норме относились случаи, когда результаты всех 5 тестов находились в пределах нормы или лишь один принимал пограничное значение. Начальными изменениями называли случаи, когда один из тестов, основанных на ответе ЧСС, имел патологическое значение или два принимали пограничные значения, отчетливым вовлечением — когда два или более тестов, основанных на ответе ЧСС, являлись патологическими; тяжелым вовлечением — когда два или более тестов, основанных на ответе ЧСС, были патологическими и, хотя бы один из тестов, основанных на реакции АД, был патологическим или оба были пограничными. Наконец, атипичным вариантом обозначались любые другие комбинации ответов.

Статистика. Полученные данные обработаны с помощью программы Microsoft Excel и Statistica 8.0 для Windows. В соответствии с целями и задачами исследования, а также с учетом специфики анализируемых переменных, нами выполнялись: расчет основных статистических показателей (средние значения, ошибки средних, среднеквадратические отклонения, размах разброса данных); сравнение изучаемых параметров. Количественные признаки в случае нормального распределения выражались как

Таблица 2

Результаты кардиоваскулярных тестов у обследованных с ПМК и МВ

Показатели	1 группа Контроль (n=13)	2 группа ПМК (n=15)	3 группа МВ (n=31)	Достоверность различий
К ГД	1,62±0,35	1,64±0,49	1,61±0,24	p>0,05
К пВ	1,57±0,30	1,48±0,53	1,78±0,52	p>0,05
К 30:15	1,29±0,18	1,12±0,24	1,22±0,29	p>0,05
Патологический результат АОП	0	53%	38%	3 и 1 p<0,01
НПР в ортоположении	0	46%	50%	3 и 1 p<0,01

Таблица 3

Показатели ВРС у лиц с неспецифическими нарушениями соединительной ткани

Показатель ВРС	Группа СВСТ 10 чел.	Контроль 35 чел.	Достоверность различий
SDNN ср	180,2±37,0	199,7±32,2	p>0,05
SDNN дн	116,7±27,0	135,0±28,4	p>0,05
pNN50 общ	14,0±7,0	25,9±21,6	p<0,01
pNN50 день	7,7±3,9	19,9±22,8	p<0,01
RMSSD общ	41,2±17,9	55,1±19,0	p>0,05
RMSSD день	29,5±9,4	42,8±18,1	p<0,01
HF дн	305±193	603±474	p<0,01
LF дн	1066±595	1756±907	p=0,01
VLF дн	1840±736	3591±3622	p=0,01

среднее (М) ± стандартное отклонение (SD), где М – выборочное среднее. Для сравнения двух независимых групп количественных признаков в случае нормального распределения использовался критерий Стьюдента. Достоверными считались различия при уровне вероятности p<0,05.

Результаты

Анализ частоты жалоб вегетативного характера не выявил достоверных различий между сформированными группами. Были проанализированы показатели вариабельности ритма сердца (ВРС) у юношей с ПМК, МВ и контрольной группы. Результаты анализа представлены в таблице 1.

Как видно из представленной таблицы, ВРС во всех трех группах характеризовалась высокими значениями SDNN, что обусловлено значительными колебаниями ЧСС в течение суток. Достоверных различий между группами по величине этого показателя не было выявлено. В то же время у лиц с ПМК и МВ регистрировалось существенное уменьшение показателей, характеризующих выраженность синусовой аритмии. Наиболее выраженным снижением этих показателей оказалось в дневные часы. Результаты анализа спектральных показателей ВРС также выявили достоверно меньшие их значения у лиц с ПМК, в то время как у лиц с МВ это снижение оказалось недостоверным.

Анализ вегетативных тестов не выявил достоверных различий К пВ и К ГД в сформированных груп-

пах. В то же время патологический результат АОП, выражающийся в уменьшении коэффициента 30:15 (К 30:15), снижении или избыточном повышении САД и появлении НПР в ортоположении, встречались у половины обследованных с ПМК и МВ (табл. 2).

Как видно из таблицы 2, у лиц с ПМК регистрировалось существенно меньшее среднее значение К 30:15, что обусловлено значительным увеличением ЧСС в ортоположении. Такой результат АОП принято трактовать как проявление избыточного симпатического обеспечения ортостаза. Кроме того, патологический результат АОП наиболее часто выявлялся именно у лиц с ПМК. Также в этой группе зафиксировано патологическое значение КГД и у двух обследованных – пограничные значения динамики САД в ортоположении. В группе лиц с МВ у одного испытуемого были зарегистрированы патологические значения К пВ, К 30:15 и НПР в ортоположении.

Суммарная оценка батареи вегетативных тестов по D. Ewing в сформированных группах показала, что у всех лиц контрольной группы результаты суммарной оценки вегетативных проб были нормальными, в то время как среди лиц с МВ к норме могли быть отнесены результаты лишь 45% обследованных. Среди лиц с первичным ПМК лишь в 20% суммарная оценка батареи тестов была нормальной, еще у 20% лиц с ПМК выявлено «отчетливое вовлечение», а у 60% – «начальные изменения» со стороны ВНС. Учитывая значительную распространенность

НПР в группах юношей с ПМК и МВ, были проанализированы результаты нагрузочных тестов в этих группах. По данным тредмил-теста, частота НПР в этих группах оказалась несколько выше, чем у здоровых лиц и составила 29% среди лиц с ПМК и 19% — у лиц с МВ. В группе здоровых юношей НПР во время нагрузочного теста регистрировались в 8% случаев ($p > 0,05$).

Для выявления взаимосвязи между выраженностью СВСТ и ВД проведено сравнение жалоб вегетативного характера у лиц с признаками СВСТ (5 баллов и более) и в группе контроля, с небольшим числом баллов СВСТ (4 и менее). Анализ жалоб выявил значительное их преобладание у лиц с СВСТ в сравнении с группой контроля. Практически все жалобы выявлялись у лиц этой группы заметно чаще, чем в группе контроля, хотя достоверными эти различия, видимо, из-за недостаточного объема выборки, оказались лишь по частоте кардиалгий (90% и 53% случаев, соответственно, $p < 0,05$) и среднему количеству предъявляемых жалоб (9,3 и 5,6, соответственно, $p < 0,05$). Далее было проведено сравнение показателей ВРС в группах лиц с СВСТ и в контроле (табл. 3).

Из таблицы видно, что у лиц с СВСТ имеет место достоверное уменьшение временных показателей, характеризующих выраженность синусовой аритмии. Наименьшими значения этих индексов оказались в дневные часы. Так, показатель $pNN50$ у лиц с признаками СВСТ оказался почти в три раза ниже, чем у лиц без СВСТ. Кроме того, достоверно меньшими в группе лиц с СВСТ оказались и все спектральные показатели. При этом наиболее значительным снижением всех спектральных показателей в группе лиц с СВСТ оказалось в дневные часы.

Обсуждение

Результаты проведенного исследования показали, что ВСР у лиц молодого возраста с первичным ПМК и МВ характеризуется снижением выраженности синусовой аритмии и всех спектральных показателей ритма. Наиболее значительным снижением всех этих показателей оказалось в дневные часы, что может указывать на повышение активности симпатoadrenalной системы у этой категории пациентов. Такое повышение активности обычно принято связывать с наличием первичного пролапса митрального клапана [13]. Полученные нами данные дают основание полагать, что повышение активности симпатического отдела вегетативной нервной системы связано не столько с самим ПМК, сколько со скелетными признаками, характерными для синдрома Марфана и ряда родственных ему ННСТ (ПМК с признаками вовлечения скелетной системы и марфаноидная внешность) и СВСТ. Во всяком случае, наиболее выраженными оказались изменения показателей ВСР именно в группе лиц с СВСТ. В этой группе

обследованных, как было показано выше, значительно чаще выявлены жалобы, характерные для вегетативной дисфункции, а показатели ВРС характеризовались значительным уменьшением как временных, так и спектральных показателей.

Представляются не случайными и результаты вегетативных тестов, которые показали, что у 80% лиц с СВСТ в АОП К30:15 оказался менее 1. Такой результат свидетельствует об избыточном симпатическом обеспечении перехода в ортоположение. Учитывая наличие у данной группы лиц жалоб, появляющихся в ортоположении и длительность возникающей в ортостазе тахикардии (более 5 минут), есть все основания для предположения о наличии у данной группы пациентов синдрома постуральной ортостатической тахикардии. Однако для уточнения этого диагноза следовало бы выполнить тилт-тест. Только у 1 человека с СВСТ зарегистрированы нормальные результаты всех тестов. Еще у одного обследованного с СВСТ выявлена инверсия зубца Т в ортоположении, что также принято трактовать как избыточное симпатическое обеспечение ортостаза. Проведенная нами суммарная оценка «батарей» тестов Ewing'a показала, что у 30% лиц с СВСТ выявлено «отчетливое вовлечение» ВНС, а еще у 50% — «начальные изменения» вегетативной нервной системы. У лиц с минимальными признаками СВСТ «начальные изменения» выявлялись в 33% случаев. Почти у половины лиц с СВСТ (47% случаев) регистрировались НПР на ЭКГ. Таким образом, среди всех обследованных лиц молодого возраста наибольшая выраженность ВД обнаружена нами у лиц СВСТ (5 баллов и более). Вегетативная дисфункция у этих пациентов характеризуется повышением симпатического тонуса и избыточным симпатическим обеспечением ортостаза.

Заключение

1. Вегетативная дисфункция характерна для лиц молодого возраста с первичным ПМК, марфаноидной внешностью и признаками выраженного системного вовлечения.
2. Вариабельность ритма сердца у лиц с ПМК и марфаноидной внешностью характеризуется уменьшением $pNN50$, $RMSSD$ преимущественно в дневные часы, что свидетельствует о преобладании у этой категории лиц симпатических влияний.
3. По результатам АОП у лиц с МВ и ПМК наиболее часто регистрируется избыточный прирост ЧСС и нарушения процессов реполяризации в ортоположении. Частота выявляемых в АОП нарушений в группе лиц с МВ сопоставима с частотой аналогичных нарушений у лиц с ПМК.
4. Наиболее выраженные нарушения вегетативной регуляции выявляются у лиц с признаками выраженного системного вовлечения соединительной ткани.

Литература

- Howard P Levy. Ehlers-Danlos Syndrome, Hypermobility Type. Bookshelf ID: NBK1279. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1279> (October 22, 2004).
- Nynke van Dijk et al. Is fatigue in Marfan syndrome related to orthostatic intolerance? *Clinical Autonomic Research* 2008; 18,4:187–93.
- Gladikh N. N. Mitral valve prolapse: clinical and pathogenic analysis from the perspective of connective tissue dysplasia. Essay ph degree Stavropol. 2009. Russian (Гладких Н. Н. Проплап митрального клапана: клинико-патогенетический анализ с позиции дисплазии соединительной ткани. Автореф. дисс. д. м. н., Ставрополь 2009).
- Belozero V. M., Magomedova Sh. M., Osmanov I. M.. Diagnosis and treatment of mitral valve prolapse in children and adolescents. *Trudnyj pacient* 2011; 2–3:18–22. Russian (Белозеров Ю. М., Магомедова Ш. М., Османов И. М. Диагностика и лечение пролапса митрального клапана у детей и подростков. Трудный пациент 2011; 2–3:18–22).
- Nechaeva G. I. Dysplasia of connective tissue: the major clinical syndromes, diagnosis formulation, treatment. *Lechashij vrach* 2008; 2:22–8. Russian (Нечаева Г. И., Яковлев В. М., Конев В. П. и др. Дисплазия соединительной ткани: основные клинические синдромы, формулировка диагноза, лечение. Лечащий врач 2008; 2:22–8).
- Gnusaev S. F. Connective tissue dysplasia syndrome of heart in children. *The Lechashij vrach* 2010; 8:40–4. Russian (Гнусаев С. Ф. Синдром соединительнотканной дисплазии сердца у детей. Лечащий врач 2010; 8:40–4).
- Gazit Y. Nahir M., Grahame R. Jacob G.. Dysautonomia in the joint hypermobility syndrome. *Am. J. Med.* 2003; 15:33–40.
- Zemtsovsky E. V., Malev E. G., Timofeev E. V. et al. Diagnostic algorithm and management of patient with mitral valve prolapsed. *Rosyiskiy semeyniy vrach.* 2011; 15 (2):4–9. Russian (Земцовский Э. В., Малев Э. Г., Тимофеев Е. В., Реева С. В. Алгоритм диагностики и тактика ведения пациентов с пролапсом митрального клапана. Российский Семейный врач 2011; 15 (2):4–9).
- Loyes B. L., Dietz H. C., Braverman AC, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet.* 2010; 47 (7):476–85.
- Inherited disorders of connective tissue. Russian recommendations. All-Russian Scientific Society – Section connective tissue dysplasia. Cardiovascular therapy and prevention. 2009; 8 (6):1–24. Suppl.5. Russian. (Наследственные нарушения соединительной ткани. Российские рекомендации. Всероссийское научное общество кардиологов – секция дисплазии соединительной ткани. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009; 8 (6):1–24, приложение 5).
- Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiologic interpretation, and clinical use. *Circulation* 1996; 93:1043.
- Zemtsovsky E. V., Tihonenko V. M., Reeva S. V. et al. Functional diagnostics of the autonomic nervous system. SPb.; Izdatel'stvo «INKART»; 2004. Russian (Земцовский Э. В., Тихоненко В. М., Реева С. В., Демидова М. М. Функциональная диагностика состояния вегетативной нервной системы. СПб.; Издательство «ИНКАРТ»; 2004).
- Yagoda A. B., Gladikh N. N. Minor heart anomalies. Pub. St.SMA 2005.-248 p. Russian (Ягода А. В., Гладких Н. Н. Малые аномалии сердца. Ставрополь. Изд.: СтГМА; 2005).

Autonomous dysfunction in young patients with mitral valve prolapse and Marfanoid habitus

Reeva S. V.^{1,2}, Malev E. G.², Pankova I. A.², Timofeev E. V.^{1,2}, Zemtsovsky E. V.^{1,2}

Aim. To assess autonomous regulation status in young patients with mitral valve prolapse (MVP), Marfanoid habitus (MH), and signs of systemic connective tissue involvement (SCTP).

Material and methods. The study included 59 young men with MVP, MH, and SCTP. All participants underwent phenotypical and clinical examination, anthropometry, electrocardiography (ECG), echocardiography (EchoCG), Holter monitoring (HM) of ECG and blood pressure (BP), treadmill test, heart rate variability (HRV) assessment, and additional cardiovascular tests.

Results. In patients with MVP, MH, and particularly SCTI, a significant decrease in daytime parameters of sinus arrhythmia was observed. These individuals were also characterised by significantly reduced spectral HRV parameters. A pathologic reaction to active orthostatic test was registered in 50% of the participants with MVP and MH. The overall

assessment of autonomous regulation tests demonstrated the presence of abnormal reactions in more than 50% of MH individuals and in 80% of MVP patients.

Conclusion. Autonomous dysfunction is common among young patients with MVP, MH, and SCTI.

Russ J Cardiol 2013; 1 (99): 23–27

Key words: autonomous dysfunction, mitral valve prolapse, Marfanoid habitus, systemic connective tissue involvement, heart rate variability, Ewing test battery.

¹St. Petersburg State Pediatric Medical University; ²V. A. Almazov Federal Centre of Heart, Blood, and Endocrinology, St. Petersburg, Russia.

МЕДИАТОРЫ МЕЖКЛЕТОЧНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ ПРИ МИКСОМАТОЗНОМ ПРОЛАПСЕ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА

Ягода А. В.¹, Гладких Н. Н.¹, Гладких Л. Н.², Новикова М. В.³, Санеева Г. А.¹

Цель. Изучение состояния некоторых медиаторов межклеточных взаимодействий и эндотелиальной функции у пациентов с миксоматозным пролапсом митрального клапана (ПМК).

Материал и методы. Обследовано 25 пациентов с миксоматозным ПМК в возрасте от 18 до 29 лет. Группы сравнения – пациенты с ПМК без эхокардиографических признаков миксоматоза и здоровые люди. В крови определяли уровни интерлейкинов (IL-1 β , -4, -10, фактора некроза опухоли α (TNF- α), интерферона- γ (IFN- γ), основного фактора роста фибробластов (FGF-b), трансформирующего фактора роста β 1 (TGF- β 1), эндотелина-1 (ET-1), оксида азота (NO), тромбосана B2 (TxB2), 6-кето-простагландина F_{1a} (6-keto-PGF_{1a}) и активность фактора Виллебранда (vWF).

Результаты. У пациентов с ПМК независимо от наличия признаков миксоматозного перерождения выявлено повышение в сыворотке крови уровней TGF-b1, FGF-b, снижение TNF- α и активности vWF. В случаях миксоматозного ПМК регистрировалось увеличение содержания IL-1 β , ET-1, снижение IFN- γ , а показатели FGF-b и vWF имели максимальные отклонения. Уровни IL-4, IL-10 у больных ПМК обеих групп (с миксоматозной клапанной дегенерацией и без неё) были идентичными и соответствовали контрольным величинам, определялась тенденция к более высокому содержанию TxB₂ и более низкому – NO и 6-keto-PGF_{1a} в случаях миксоматозного пролапса.

Заключение. Наиболее выраженные изменения в уровнях медиаторов межклеточных взаимодействий и функции эндотелия выявлены у пациентов с наличием эхокардиографических признаков миксоматозной дегенерации ПМК.

Российский кардиологический журнал 2013; 1 (99): 28-32

Ключевые слова: миксоматозный пролапс митрального клапана, межклеточные взаимодействия, эндотелиальная функция.

¹ ГБОУ ВПО «Ставропольская государственная медицинская академия» МЗ и СР;² МБУЗ «Городская поликлиника № 1»;³ ГБУЗ Ставропольского края «Краевой клинический кардиологический диспансер», Ставрополь, Россия.

Ягода А. В. – профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, Гладких Н. Н.* – ассистент кафедры госпитальной терапии, Гладких Л. Н. – зав. I терапевтическим отделением, Новикова М. В. – врач-аритмолог, Санеева Г. А. – доцент кафедры эндокринологии.

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

АДФ – аденозиндифосфат, ПМК – пролапс митрального клапана, ET-1 – эндотелин-1, FGF-b – основной фактор роста фибробластов, IL-1 β – интерлейкин-1 β , IL-4 – интерлейкин-4, IL-10 – интерлейкин-10, IFN- γ – интерферон- γ , NO – оксид азота, TNF- α – фактор некроза опухоли α , TGF- β 1 – трансформирующий фактор роста β 1, TxB₂ – тромбосан B₂, vWF – фактор Виллебранда, 6-keto-PGF_{1a} – 6-кето-простагландин F_{1a}.

Рукопись получена 08.12.2012

Принята к публикации 09.01.2013

Результаты изучения проблемы пролапса митрального клапана (ПМК) свидетельствуют, что представление об этой аномалии за последние годы изменилось. Помимо нарушения функции клапанного аппарата сердца и связанных с ним гемодинамических расстройств, было обращено внимание на ряд фенотипических отклонений, указывающих на системный характер патологического процесса, в основе которого лежит врожденная дисплазия соединительной ткани [1–3]. Стало очевидным, что модель диагностического процесса у больного ПМК должна включать не только клинико-инструментальные критерии, но и патогенетическую составляющую дисплазии соединительной ткани.

Доказано, что морфо- и органогенез контролируются, в том числе, молекулами межклеточного взаимодействия. Из их числа наиболее многочисленную группу составляют растворимые медиаторы – метаболиты арахидоновой кислоты, фактор активации тромбоцитов, цитокины, другие факторы роста, протеолитические ферменты, продукты местных аутокринных и паракринных систем (эндотелин, брадикинин, аденозин, оксид азота), многие из которых участвуют в регуляции функциональной активности эндотелия [4, 5]. При этом количество детально охарактеризованных медиаторов межклеточных взаимодействий постоянно растет, а их клиническое и патогенетическое значение у пациентов с ПМК остаётся

вне поля зрения исследователей. Имеются лишь единичные работы, посвященные определению роли цитокинов в нарушении формирования соединительной ткани сердца и развитии малых аномалий. Так, у новорожденных с малыми аномалиями сердца установлены повышенные концентрации фактора некроза опухоли α (TNF- α), трансформирующего фактора роста (TGF)- β 2 и основного фактора роста (FGF-b) в сыворотке крови [6]. Сниженная продукция интерферона- γ (IFN- γ) наблюдается у пациентов с ПМК вдвое чаще, чем в общей популяции [7], и может играть важную роль в формировании пролапса благодаря способности IFN- γ модулировать синтез коллагена I типа, преобладающего в хордах при миксоматозном перерождении створок пролабирующего митрального клапана.

Следует отметить, что именно миксоматозный ПМК является важным фактором развития сердечно-сосудистых осложнений, включая тромбоэмболии, аритмии, хроническую сердечную недостаточность [1, 2]. В развитии последних также доказана роль отклонений в профиле медиаторов межклеточных взаимодействий и регуляторов функции эндотелия [8].

Клинечно-патогенетическая значимость межклеточных взаимодействий у больных ПМК практически не изучена. Вместе с тем определение их особенностей у пациентов с митральным пролапсом (особенно миксоматозным) будет способствовать

пониманию клинического полиморфизма патологии как первого шага в разработке мер профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

Целью работы явилось изучение состояния некоторых медиаторов межклеточных взаимодействий и эндотелиальной функции у пациентов с миксоматозным ПМК.

Материал и методы

Обследовано 25 пациентов с эхокардиографически верифицированным миксоматозным ПМК в возрасте от 18 до 29 лет (основная группа). Выраженность миксоматозной дегенерации соответствовала первой, то есть минимальной, степени. Критерии включения в исследование: мужчины и женщины с миксоматозным ПМК; возраст 18–35 лет. Критерии исключения: наследственные болезни соединительной ткани (синдромы Марфана, Элерса-Данло, несовершенного остеогенеза и т.д.); другая сердечно-сосудистая патология (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь, кардиомиопатии, пороки сердца, травмы грудной клетки и пр.); острые и хронические заболевания внутренних органов; длительный стаж и/или высокая интенсивность курения; прием лекарственных препаратов.

Группу сравнения составили 115 человек с ПМК без признаков миксоматозной дегенерации при аналогичных основной группе критериях исключения. Степень митральной регургитации в обеих группах ПМК не была выше второй. Группы были сопоставимы по характеру и количеству выявляемых одновременно с ПМК других малых аномалий сердца (пролапса трикуспидального клапана, аномально расположенных хорд, аневризмы межпредсердной перегородки). Контролем служили 20 здоровых людей — без ПМК и иных клинических признаков дисплазии соединительной ткани, не имеющих отягощенного наследственного анамнеза.

Эходоплеркардиографию проводили на аппарате «Vivid-3» («General Electric», Израиль) с матричным фазированным датчиком 3,5 МГц. ПМК диагностировали при максимальном систолическом смещении створок митрального клапана более чем на 2 мм в парастернальном продольном сечении, при различном наклоне датчика для визуализации срединного, медиального и латерального гребней задней створки. Длина створок определялась в диастолу от точки прикрепления к кольцу митрального клапана до свободного края, исключая хорды, в срединном сегменте створок, в парастернальном продольном сечении. Первую степень ПМК верифицировали при пролабировании створок от 3 до 6 мм, вторую — от 6 до 9 мм, третью степень — при пролабировании створок более 9 мм. Измерение толщины створок проводили в диастолу в их средней части, вне зоны отхождения хорд. Выраженность миксоматозной дегенерации и степень митральной регургитации оценивали по признакам, изложенным в современных руководствах [9].

Осуществляли фенотипический анализ с подсчетом количества внешних признаков дисплазии соединительной ткани и малых аномалий развития [3].

Методом иммуноферментного анализа определяли сывороточное содержание интерлейкинов (IL)-1 β , -4, -10, фактора некроза опухоли α (TNF- α), интерферона- γ (IFN- γ) (ООО «Цитокин», Россия), трансформирующего фактора роста β 1 (TGF- β 1), основного фактора роста фибробластов (FGF-b) («BioSource», Бельгия) и плазменные уровни эндотелина-1 (ET-1), тромбксана B₂ (TxB₂), 6-кето-простагландина F_{1 α} (6-keto-PGF_{1 α}) («Amersham», США). Содержание оксида азота (NO) в плазме крови оценивали колориметрическим методом («R&D Systems», США), активность фактора Виллебранда (vWF) устанавливали с помощью реагентов НПО «РЕНАМ» (Россия).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы BIOSTAT 4.0. Количественные данные при нормальном распределении представлены в виде средней и стандартной ошибки средней ($M \pm m$). При отсутствии нормального распределения значений использовали медиану (Me). Достоверность различий оценивали с помощью критериев Ньюмена-Кейлса (когда распределение подчинялось нормальному закону) и Крускала-Уоллиса, Данна — в случаях отклонения распределений от нормального. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Локальным Этическим комитетом. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Результаты

Клинико-демографические характеристики больных ПМК, включенных в исследование, приведены в таблице 1.

По большинству анализируемых параметров достоверных различий между группами ПМК не обнаружено. Исключение составило более высокое количество внешних стигм дисморфогенеза у больных с миксоматозным ПМК.

Учитывая, что индивидуальные значения IL-1 β , IL-4, IL-10, IFN- γ значительно варьировали, характеристика их сывороточных уровней представлена в виде медианы (рис. 1).

Оказалось, что при миксоматозной дегенерации ПМК сывороточная концентрация IL-1 β превышала соответствующие показатели у здоровых людей,

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов с ПМК и здоровых людей

Показатель	Группы обследованных		
	ПМК с миксоматозной дегенерацией (n=25)	ПМК без миксоматозной дегенерации (n=115)	Здоровые лица (n=20)
Возраст, годы	22,8±0,9	22,9±0,6	21,9±0,8
Мужской/женский пол	9/16	62/53	11/9
Рост, см	176,6±2,8	176,2±1,2	175,3±1,4
Масса тела, кг	64,2±1,8*	64,0±1,3*	71,8±1,2
Артериальное давление, мм рт.ст.	120,2±5,8	119,9±2,7	121,6±6,3
Количество внешних стигм дисморфогенеза	7,5±0,8*/**	6,3±0,2*	3,6±0,8

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении со здоровыми; ** – $p < 0,05$ в сравниваемых группах ПМК (критерий Ньюмена-Кейлса).

Таблица 2

Концентрация медиаторов межклеточных взаимодействий и активность фактора Виллебранда с учетом признаков миксоматозной дегенерации ПМК ($M \pm m$)

Исследуемый показатель	Группы обследованных		
	ПМК с миксоматозной дегенерацией (n=25)	ПМК без миксоматозной дегенерации (n=115)	Здоровые лица (n=20)
TGF- β 1, нг/мл	4,3±0,3*	3,8±0,5*	0,5±0,2
FGF-b, пг/мл	65,8±1,2*/**	38,9±3,1*	15,6±2,8
ET-1, пг/мл	48,1±2,4*/**	28,8±3,2	24,8±2,3
NO, мкмоль/л	20,1±5,6	41,2±7,9	23,1±2,4
TxB ₂ , пг/мл	79,6±5,4	65,7±6,2	56,4±3,2
6-keto-PGF ₁ α , пг/мл	46,9±5,3	62,1±3,2	54,2±4,7
vWF, %	75,0±7,1*/**	96,8±3,5*	125,0±6,7

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении со здоровыми; ** – $p < 0,05$ в сравниваемых группах ПМК (критерий Ньюмена-Кейлса).

а у больных без миксоматоза была практически нормальной. Уровни IL-4 и IL-10 у больных ПМК обеих групп оценивались как идентичные и соответствующие контрольным величинам. Показатели TNF- α в сравниваемых группах ПМК не различались, будучи достоверно сниженными.

У больных ПМК с миксоматозной дегенерацией створок концентрация IFN- γ в крови регистрировалась на более низком, чем у здоровых людей, уровне и не отличалась от данных у пациентов без миксоматозного поражения клапана (рис. 2).

Как следует из результатов, представленных в таблице 2, содержание TGF- β 1 у больных ПМК обеих групп (с миксоматозной клапанной дегенерацией и без неё) было идентичным и превышало контрольные величины. Концентрация FGF-b в сыворотке крови была также повышена, а активность vWF – снижена. Значения NO, TxB₂ и 6-keto-PGF₁ α у пациентов с ПМК в целом не отличались от данных контроля. При этом уровень FGF-b у больных ПМК с миксоматозной дегенерацией был выше, чем в случаях без миксоматозной дегенерации. У пациентов с миксоматозным ПМК концентрация эндотелина-1 была выше, а активность фактора Виллебранда, наоборот, ниже соответствующих показате-

лей у больных с пролапсом митрального клапана без эхокардиографических критериев миксоматоза. В случае миксоматозной дегенерации пролабирующих створок показатели суммарной концентрации стабильных метаболитов оксида азота и 6-кето-простагландина F₁ α имели тенденцию к более низкому, а TxB₂ – к более высокому уровню, чем при отсутствии признаков миксоматозной дегенерации ($p > 0,05$).

Обсуждение

У пациентов с миксоматозным ПМК установлен несбалансированный профиль медиаторов межклеточных взаимодействий, ответственных в том числе за синтез коллагена и гемоваскулярный гомеостаз – повышение уровней IL-1 β , TGF- β 1, FGF-b и снижение TNF- α , IFN- γ . Высокое содержание IL-1 β , TGF- β 1 и FGF-b в крови больных ПМК может характеризовать индукцию синтеза коллагена в связи, например, с известной способностью TGF- β 1 активизировать синтез коллагенов I, II, III и V типов, а FGF – синтез коллагена II типа [10].

Медиаторы межклеточных взаимодействий в целом характеризуют широкую сеть различных взаимодействий. В частности, TGF- β 1 способен тормозить продукцию TNF- α и индуцировать син-

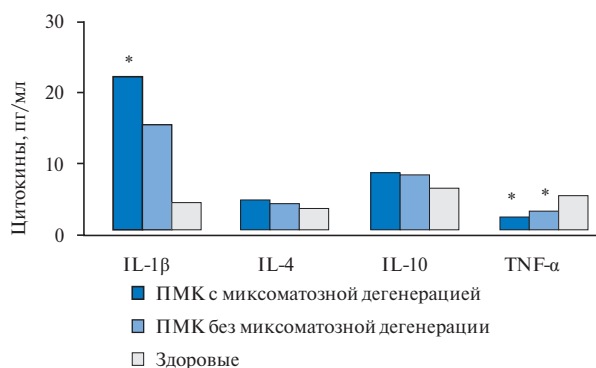


Рис. 1. Содержание сывороточных IL-1β, IL-4, IL-10, TNF-α с учетом признаков миксоматозной дегенерации ПМК.

Примечание: *– $p < 0,05$ в сравнении со здоровыми (критерии Крускала-Уоллиса, Данна).

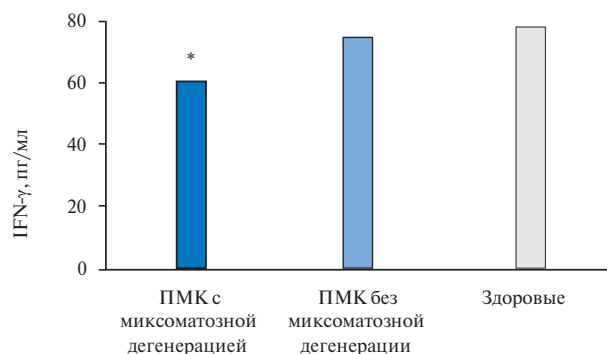


Рис. 2. Содержание сывороточного IFN-γ с учетом признаков миксоматозной дегенерации ПМК.

Примечание: *– $p < 0,05$ в сравнении со здоровыми (критерии Крускала-Уоллиса, Данна).

тез его растворимых рецепторов [11], что может служить одной из причин низкого уровня TNF-α в сыворотке крови больных ПМК. Возможная роль низкой продукции IFN-γ в пролабировании миксоматозного митрального клапана связывается со способностью интерферона влиять на синтез коллагена I типа [7, 12].

Существуют данные о тесной корреляции плазменного содержания цитокинов с состоянием сосудистого эндотелия [13]. Выявленный у больных ПМК дисбаланс цитокинов может выступать в качестве одного из патогенетических факторов формирования эндотелиальной дисфункции. Так, IL-1β, TGF-β1 и FGF-b усиливают образование ET-1. При этом высокий уровень TGF-β1 и низкий – IFN-γ способны приводить к снижению синтеза NO [14].

Относительное увеличение продукции окиси азота у пациентов ПМК без миксоматозной дегенерации имеет, на наш взгляд, адаптивное значение, предупреждая развитие внутрисосудистых осложнений, в частности тромбозов, тогда как высокий уровень ET-1 и максимальное снижение активности фактора Виллебранда в случаях миксоматозной дегенерации створок при ПМК свидетельствуют о более выраженной дисфункции эндотелия.

В качестве одного из проявлений дисфункции эндотелия при наследственных нарушениях структуры и функции соединительной ткани рассматривают дефицит фактора Виллебранда, определяющего в том числе состояние коллагена субэндотелия сосудов [1, 15]. Установленное нами снижение указанного гликопротеина у больных ПМК может характеризовать недостаточную физиологическую активацию эндотелиальных клеток.

Вполне возможно, что у пациентов с миксоматозным ПМК возникновение стресса либо продолжительное действие любых повреждающих факторов (микробных эндотоксинов, иммунных комплексов,

цитокинов и др.) может, наряду с утратой тромборезистентности, вызвать вазоспастический патофизиологический тип сосудистой реакции, способствующей клинической манифестации сосудистых расстройств – особенно у лиц с атеросклеротическим поражением сосудов. К возникновению коагуляционных и сосудистых расстройств при ПМК с миксоматозом могут приводить и колебания уровня эйкозаноидов при миксоматозном пролапсе, демонстрирующие тенденцию к относительному увеличению количества прокоагулянта и вазоконстриктора TxB₂ и сравнительному снижению уровня его антагониста – 6-keto-PGF_{1α} – стабильного метаболита простаглицлина.

Вероятно, выявленное нарушение межклеточных взаимодействий представляет собой единый патогенетический каскад формирования соединительнотканых и сосудистых нарушений, более выраженных при миксоматозном ПМК. Между тем, значение выявленных особенностей не ограничивается расширением представлений о механизмах поражения сердца при дисплазии соединительной ткани, но включает аспект прогнозирования возможных сердечно-сосудистых осложнений, многократно чаще возникающих у больных с миксоматозной дегенерацией пролабирующего клапана.

Заключение

Отклонения в уровнях медиаторов межклеточных взаимодействий и регуляторов функции эндотелия у пациентов с ПМК вне зависимости от наличия миксоматозной дегенерации створок свидетельствуют о нарушении гемоваскулярного гомеостаза. Наиболее выраженные изменения установлены у больных с миксоматозным ПМК. Определение уровня медиаторов межклеточных взаимодействий и оценка функции эндотелия у пациентов с ПМК является обоснованным с точки зрения комплексного подхода к изучаемой патологии.

Литература

1. Yagoda A. V., Gladkikh N. N. Small heart anomalies. Stavropol: StGMA izdatelstvo; 2005. Russian (Ягода А. В., Гладких Н. Н. Малые аномалии сердца. Ставрополь: Издательство СтГМА; 2005).
2. Zemtsovsky E. V. Mitral valve prolapse. SPb.: Znanie; 2010. Russian (Земцовский Э. В. Проплапс митрального клапана. СПб.: Знание; 2010).
3. Hereditary disorders of connective tissue. Russian recommendations. Russ J Cardiol 2013; 1 (99), Suppl. 1. Russian (Наследственные нарушения соединительной ткани. Российские рекомендации. Российский кардиологический журнал 2013; 1(99), приложение 1).
4. Dem'yanov A. V., Kotov A. Yu. Diagnostic valuable of levels of cytokines in clinical practice. Cytokines and inflammation 2003; 3:20-35. Russian (Демьянов А. В., Котов А. Ю. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике. Цитокины и воспаление 2003; 3:20-35).
5. Pal'zev M. A., Ivanov A. A. Interacellular interactions. M.: Medicine; 1995. Russian (Пальцев М. А., Иванов А. А. Межклеточные взаимодействия. М.: Медицина; 1995).
6. Vtorushina V. V. Immune aspects of small heart anomalies origin: aftoref. ... cand. med. sci. M.; 2006. Russian (Вторушина В. В. Иммунные аспекты формирования малых аномалий развития сердца: автореф. ... канд. мед. наук М.; 2006).
7. Surkina I. G., Gurevich K. G., Melnik O. O. et al. Increased ability of lymphocytes to produce interferon- γ in patients with idiopathic mitral valve prolapse. Ther arch 2005; 9:74-5. Russian (Суркина И. Д., Гуревич К. Г., Мельник О. О. и др. Снижение способности лимфоцитов крови продуцировать интерферон- γ у больных с идиопатическим пролабированием митрального клапана. Тер арх 2005; 9:74-5).
8. The ESC Textbook of cardiovascular medicine / ed. by John Camm A., Luscher Thomas F., Serruys Patrick W. M.: GEOTAR-Media; 2011. Russian (Болезни сердца и сосудов. Руководство Европейского общества кардиологов / под ред. Джонна Кэмма, Люшера Томаса Ф., Серруиса Патрика В.; пер. с англ. под ред. Е. В. Шлякто. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011).
9. Wilkenshoff U., Kruk I. Reference of echocardiography. M.; 2007. Russian (Вилкенсхоф У., Крук И. Справочник по эхокардиографии. М.; 2007).
10. Qiao B., Padilla S. R., Benya P. D. Transforming growth factor (TGF)-beta activated kinase 1 mimics and mediates TGF-beta induced stimulation of type II collagen synthesis in chondrocytes independent of Col2 α 1 transcription and Smad3 signaling. J Biol Chem 2005; 280:17562-71.
11. Verrecchia F., Chu M. L., Mauviel A. Identification of novel TGF-beta/Smad gene targets in dermal fibroblasts using a combined cDNA microarray/promoter transactivation approach. J Biol Chem. 2001; 276:17058-17062.
12. Akhtar S., Meek K. M., James V. Immunolocalization of elastin, collagen type I and type III, fibronectin, and vitronectin in extracellular matrix components of normal and myxomatous mitral heart valve chordae tendineae. Cardiovasc Pathol 1999; 8:203-211.
13. Bautista L. E., Vera L. M., Arenas I. A. et al. Independent association between inflammatory markers (C-reactive protein, interleukin-6, and TNF-alpha) and essential hypertension. Hum Hypertens 2005; 19:149-154.
14. Tsaregorodtseva T. M., Serova T. I. Cytokines in gastroenterology. M.; 2003. Russian (Цапергородцева Т. М., Серова Т. И. Цитокины в гастроэнтерологии. М.; 2003).
15. Barkagan Z. C., Sukhanova G. A. Hemorrhachis mesenchymal dysplasia: a new classification of hemostasis disorders. Thromb Haemost and Reol 2004; 1:14-6. Russian (Баркаган З. С., Суханова Г. А. Геморрагические мезенхимальные дисплазии: новая классификация нарушений гемостаза. Тромбоз, гемостаз и реология 2004; 1:14-6).

Mediators of intracellular interactions and endothelial function in myxomatous mitral valve prolapse

Yagoda A. V.¹, Gladkikh N. N.¹, Gladkikh L. N.², Novikova M. V.³, Saneeva G. A.¹

Aim. To study the selected mediators of intracellular interactions and endothelial function in patients with myxomatous mitral valve prolapse (MVP).

Material and methods. In total, 25 patients with myxomatous MVP, aged 18–29 years, were examined. The comparison groups included patients with MVP but no echocardiographic signs of myxomatosis and healthy individuals. The blood levels of the following mediators were measured: interleukin 1 β (IL-1 β), IL-4, IL-10, tumour necrosis factor α (TNF- α), interferon γ (IFN- γ), basic fibroblast growth factor (FGF-b), transforming growth factor β 1 (TGF-1 β), endopteline-1 (ET-1), nitric oxide (NO), thromboxane B₂ (TxB₂), 6-keto-prostagladine F₁ α (6-keto-PGF₁ α), and von Willebrand (vWF) factor activity.

Results. MVP patients, regardless of the presence of myxomatosis, had elevated serum levels of TGF- β 1 and FGF-b and decreased levels of TNF- α and vWF activity. In patients with myxomatous MVP, elevated levels of IL-1 β and ET-1 and decreased levels of IFN- γ were registered, while the changes in the levels of FGF-b and vWF were the most pronounced. In both groups of

participants with MVP, the levels of IL-6 and IL-10 were similar and close to the ones in controls. Among patients with myxomatous MVP, there was a tendency towards an increase in TxB₂ and a decrease in NO and 6-keto-PGF₁ α levels.

Conclusion. The most pronounced changes in the levels of mediators of intracellular interaction and endothelial function were observed in patients with echocardiographic signs of myxomatous MVP.

Russ J Cardiol 2013; 1 (99): 28-32

Key words: myxomatous mitral valve prolapse, intracellular interactions, endothelial function.

¹Stavropol State Medical Academy; ²City Polyclinic No. 1; ³Stavropol Region Clinical Cardiology Dispanser, Stavropol, Russia.

ПЛОСКОСТОПИЕ КАК ПРИЗНАК СИСТЕМНОГО ВОВЛЕЧЕНИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ И СЕРДЦА У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С МАРФАНОИДНОЙ ВНЕШНОСТЬЮ

Коршунова А. Л.^{1,2}, Парфенова Н. Н.^{1,2}, Малев Э. Г.², Смирнова Л. М.³, Земцовский Э. В.^{1,2}

Цель. Изучение возможности использования плантографических коэффициентов для диагностики плоскостопия как одного из проявлений марфаноидной внешности (МВ), системного вовлечения соединительной ткани (СВСТ) и вовлечения сердца.

Материал и методы. Обследовано 50 пациентов молодого возраста ($22,5 \pm 2,1$), у части из которых выявлялась марфаноидная внешность и/или признаки системного вовлечения соединительной ткани (СВСТ). Помимо фенотипического обследования, полипозиционной ЭхоКГ, всем обследуемым выполнено плантографическое исследование на комплексе «Скан». Проведена оценка информативности пальцевого метода и плантографических коэффициентов (ПК) в распознавании плоскостопия у лиц с марфаноидной внешностью и СВСТ. Выполнен корреляционный анализ малых аномалий сердца и ПК.

Результаты. Показано, что пальцевой метод диагностики плоскостопия не обладает достаточной специфичностью, как признак СВСТ, в то время как ПК доказали высокую специфичность для диагностики системного вовлечения соединительной ткани и марфаноидной внешности. Кроме того, была выявлена тесная корреляционная связь между количеством патологических ПК и количеством малых аномалий сердца, а также отрицательная корреляционная связь между этими коэффициентами и фракцией выброса.

Заключение. Пальцевой метод оценки плоскостопия обладает высокой чувствительностью, но недостаточной специфичностью в распознавании системного вовлечения и марфаноидной внешности. ПК обеспечивают высокую специфичность в распознавании СВСТ и МВ. Тесная корреляция ПК с рядом малых аномалий сердца указывает на возможность использования плоскостопия в качестве дополнительной характеристики вовлечения экстрацеллюлярного матрикса сердца при наследственных синдромах с марфаноподобным фенотипом.

Ключевые слова: марфаноидная внешность, системное вовлечение соединительной ткани, вовлечение сердца, плоскостопие, плантографические коэффициенты.

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург; ² ФГБУ ФЦ СКЭ им В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург; ³ ФГУ Санкт-Петербургский научно-практический центр медико-социальной экспертизы, протезирования и реабилитации инвалидов им. Г.А. Альбрехта Министерства труда и социальной защиты РФ, Санкт-Петербург, Россия.

Коршунова А. Л.* – н.сотрудник лаборатории соединительно-тканых дисплазий, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом ухода за терапевтическим больным, очный аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, Парфенова Н. Н. – вед. н.сотрудник НИЛ соединительно-тканых дисплазий, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом ухода за терапевтическим больным, Малев Э. Г. – к. м. н., вед. н. сотрудник НИЛ соединительно-тканых дисплазий, Смирнова Л. М. – д. тех. н., вед. н. сотрудник отдела биомеханических исследований опорно-двигательной системы, Земцовский Э. В. – д. м. н., профессор, зав. лабораторией соединительно-тканых дисплазий, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): pti4ka-ale@mail.ru

ГН – Гентская Нозология, КП – коэффициент плоскостопия, МАС – малые аномалии сердца, МВ – марфаноидная внешность, ПК – плантографические коэффициенты, Пл – плоскостопие, ПМ – пальцевой метод, СВСТ – системное вовлечение соединительной ткани.

Рукопись получена 23.12.2012

Принята к публикации 09.01.2013

Российский кардиологический журнал 2013; 1 (99): 33-36

Плоскостопие (Пл), по данным ряда авторов, является достаточно распространенным патологическим состоянием, встречающимся у 15% обследованных [1]. Оно может быть самостоятельным, врожденным или приобретенным заболеванием опорно-двигательного аппарата, но довольно часто выступает как одно из проявлений вовлечения скелетной системы, включенных в Гентскую нозологию (ГН) диагностики синдрома Марфана [2]. В недавно вышедшем пересмотре ГН продольное плоскостопие было включено в таблицу для расчета системного вовлечения соединительной ткани (СВСТ) [3]. Последнее определяется путем суммирования баллов, присвоенных каждому из отобранных наиболее специфичных признаков. Наличие семи и более баллов СВСТ рассматривается как самостоятельный признак, свидетельствующий в пользу синдрома Марфана. Продольное плоскостопие оценено авторами ГН в 1 балл, а поперечное плоскостопие, сопровождающееся вальгусной деформацией, в 2 балла. Как известно Пл выявляется при целом ряде наследственных синдромов с марфаноидным фенотипом, среди которых наиболее распространены первичный

пролапс митрального клапана (ПМК) и «марфаноидная внешность» (МВ) [4, 5]. Недавно нами были получены данные, свидетельствующие о том, что у лиц молодого возраста с МВ, у которых при ЭхоКГ исследовании было обнаружено большое количество МАС, выявляются признаки нарушения региональной сократимости миокарда [6]. Вопрос о взаимосвязи Пл, как одного из признаков СВСТ, с одной стороны, и МАС – с другой, у лиц с МВ ранее не рассматривался, равно как не изучена и диагностическая значимость Пл в распознавании МВ. Не менее актуальным является вопрос о выборе метода диагностики Пл. В клинической практике наиболее распространен и доступен визуальный (пальцевой) метод, хотя вполне понятно, что он является субъективным, не позволяет оценить степень выраженности дефекта и дает высокую погрешность. Сравнительно недавно появился метод сканирования стопы, позволяющий рассчитать коэффициенты, характеризующие её деформацию [7]. К ним относятся следующие коэффициенты: N – характеризующий отклонение пяточной оси, K – характеризующий распластанность переднего отдела стопы и G – характеризующий сни-

Таблица 1
Встречаемость плоскостопия у лиц молодого возраста с различной степенью выраженности системного вовлечения

Методы диагностики плоскостопия	СВСТ Контроль		Достоверность различий (p)
	5 и более баллов	2 и менее баллов	
Пальцевой метод	72%	11%	0,0001
N	55%	0%	0,0002
K	22%	0%	0,04
G	33%	0%	0,009

жение высоты её свода. Информативность этих коэффициентов в распознавании СВСТ и в диагностике МВ ранее не изучалась.

Целью работы явилось изучение возможности использования плантографических коэффициентов для диагностики плоскостопия как одного из проявлений марфаноидной внешности (МВ), системного вовлечения соединительной ткани (СВСТ) и вовлечения сердца.

Материал и методы

Обследовано 50 человек молодого возраста (30 юношей и 20 девушек, средний возраст – $22,5 \pm 2,1$). В протокол обследования включался сбор анамнеза и жалоб, фенотипическое обследование с целенаправленным поиском признаков СВСТ и марфаноидной внешности. СВСТ оценивалось согласно таблице, предложенной авторами пересмотра ГН [3]. МВ распознавалась с использованием более мягких критериев, чем этого требует ГН. Для этого требовалось выявить менее четырех скелетных признаков при наличии хотя бы одного из коэффициентов долихостеномелии (отношение размаха рук к росту или верхнего сегмента тела к нижнему), одного из признаков арахнодактилии, деформации грудной клетки любой степени, сколиотической деформации позвоночника. Полипозиционное ЭхоКГ исследование с целенаправленным поиском клинически значимых малых аномалий сердца (МАС) выполнялось в М-, В и доплеровском режимах. Особое внимание обращалось на такие МАС, как пролапсы иных клапанов помимо ПМК, к примеру, пролапс трикуспидального клапана (ПТК), асимметрия трехстворчатого аортального клапана (АТАК), аневризма межпредсердной перегородки (АМПП), повышенная трабекулярность правого желудочка (ПТПЖ), множественные (три и более) ложные хорды левого желудочка (ЛХЛЖ). Как известно, именно эти МАС тесно коррелируют со скелетными признаками марфаноидного фенотипа [8].

Плантографическое обследование проводилось на трехкоординатном сканирующем устройстве, входящем в состав комплекса «Скан» (ООО «ДиаСервис», СПб). Для оценки информативности пальце-

вого метода (ПМ) и коэффициентов плоскостопия (КП) в диагностике СВСТ были сформированы две группы: группа 1 – лица с 5 и более баллами СВСТ (20 человек); группа 2 – лица, имеющие не более 2 баллов СВСТ (20 человек); 10 человек с промежуточным количеством баллов (3 и 4) были исключены из анализа. Для оценки информативности ПМ и КП в диагностике МВ было сформировано две группы: группа лиц с МВ (13 человек в возрасте $22,2 \pm 3,7$), у которых выявлялось 4 и более костных признаков и контрольная группа с двумя и менее костными признаками (16 человек). Важно отметить, что при формировании групп СВСТ и МВ плоскостопие как признак вовлечения и/или скелетопатии не использовался.

Результаты

Данные сопоставления встречаемости Пл, диагностированного ПМ и с помощью трех коэффициентов у лиц с различной степенью СВСТ, представлены в таблице 1.

Как видно из таблицы, встречаемость Пл, выявленного ПМ, в группе лиц с признаками СВСТ оказалась достоверно выше, чем в контроле, что свидетельствует о высокой чувствительности такого метода диагностики. Однако нельзя не обратить внимание на то, что в группе лиц без признаков СВСТ Пл также выявлялось в 11% случаев. Таким образом, можно заключить, что ПМ диагностики Пл обеспечивает высокую чувствительность, но недостаточную специфичность в распознавании СВСТ. Несмотря на то, что встречаемость плоскостопия при использовании ПК оказалась существенно ниже, чем при применении ПМ, плантографические коэффициенты ни разу не выявлялись у лиц без признаков СВСТ. Последнее обстоятельство подтверждает высокую специфичность расчетных ПК в диагностике плоскостопия, характеризующего СВСТ.

В таблице 2 представлены результаты сравнения встречаемости Пл, диагностированного ПМ и с помощью ПК, у пациентов с МВ и контрольной группы. Видно, что при использовании ПМ Пл выявлялось у 73,9% лиц с МВ и у 41% обследованных группы контроля ($p=0,1$), что свидетельствует о крайне низкой специфичности этого метода, что, в свою очередь, неизбежно приводит к гипердиагностике этого фенотипа. Напротив, плантографические коэффициенты, особенно коэффициент N, характеризующий вальгусную деформацию голеностопного сустава, имеет достаточно высокую чувствительность при 100% специфичности, что характеризует его как коэффициент, обладающий высокой диагностической мощностью, и позволяет рекомендовать для диагностики МВ.

На втором этапе исследования была изучена взаимосвязь между Пл и малыми аномалиями сердца,

которые, как мы полагаем, следует рассматривать в качестве одной из характеристик вовлечения экстрацеллюлярного матрикса сердца в системный дефект соединительной ткани. Вопрос о взаимоотношении понятий системного вовлечения и вовлечения сердца подробно рассмотрен в нашей статье, опубликованной в этом номере журнала [9]. С целью изучения взаимосвязи между Пл и МАС был выполнен корреляционный анализ. Выявлена тесная корреляция между патологическими значениями ПК и числом МАС ($r=0,73$, $p=0,003$). Кроме того, выявлена тесная корреляция между коэффициентом N, характеризующим вальгусную деформацию стопы, и АТАК, ПТК и ЛХЛЖ ($r=0,72$, $p<0,001$; $r=0,71$, $p<0,02$; $r=0,68$, $p<0,003$, соответственно), коэффициентом G, характеризующим снижение свода стопы и АТАК и ПТК ($r=0,73$, $p<0,05$; $r=0,78$, $p<0,04$), а также G с ПТПЖ и ЛХЛЖ ($r=0,70$, $p<0,02$ и $r=0,66$, $p<0,01$, соответственно).

Корреляционный анализ трех плантографических коэффициентов и фракции выброса левого желудочка (ФВ) выявил достоверную отрицательную корреляцию между всеми тремя коэффициентами и ФВ ($r=-0,69$, $p=0,002$). Иными словами, чем более выраженными являются отклонения коэффициентов, характеризующих плоскостопие, тем ниже фракция выброса. Разумеется, абсолютные значения ФВ у обследованных нами лиц молодого возраста с признаками СВСТ не были патологическими, а разброс значений ФВ среди обследованных составил от 49% до 65%.

Обсуждение

Суммируя вышеизложенное, можно прийти к заключению о том, что ПМ оценки Пл обладает высокой чувствительностью, но недостаточной специфичностью в распознавании как СВСТ, так и МВ. В последнем случае использование ПМ можно считать непригодным, поскольку при его использовании Пл выявляется с одинаковой частотой среди лиц с МВ и в контроле. Показано, что с помощью расчета ПК, полученных при сканировании стопы, удастся детализировать характер деформации стопы, связанной с СВСТ, а наиболее информативным является коэффициент N, характеризующий вальгусную деформацию стопы.

Кроме того, вышеизложенные данные подтверждают результаты проведенных нами ранее исследований о взаимосвязи между СВСТ в целом и плоскостопием, в частности, с МАС и возможности рассматривать МАС как отклонения в строении соединительно-тканного каркаса сердца, позволяющие характеризовать вовлечение сердца [8, 9]. Такая взаимосвязь представляется нам не случайной. В её основе может лежать патогенетическое единство

Таблица 2

Встречаемость плоскостопия у лиц молодого возраста с марфаноидной внешностью

Методы диагностики плоскостопия	МВ	Контроль	Достоверность различий (p)
Пальцевой метод	73,9%	41%	0,1
N	60,8%	0%	0,0001
K	23%	10%	0,00018
G	43%	5%	0,002

целого ряда наследуемых синдромов с марфаноидным фенотипом, в развитии которых принимают участие не только мутации гена фибриллина-1, но и мутации генов рецепторов трансформирующего фактора роста (TGF- β), которые способствуют гиперпродукции этого цитокина и приводят к потере контроля за активацией его молекул [10]. Можно предположить, что именно повышение активности TGF- β , реализующееся в развитии наследственных синдромов с марфаноподобным фенотипом и соответствующих скелетных нарушений, вызывает и нарушения формирования соединительно-тканного каркаса сердца и приводит к возникновению МАС.

Разумеется, полученные результаты о взаимосвязи плоскостопия и малых аномалий сердца и, особенно, выявленной нами корреляции между выраженностью плоскостопия и нарушением сократительной функции сердца, требуют дополнительных проверок.

Заключение

1. Пальцевой метод диагностики плоскостопия обладает высокой чувствительностью в распознавании СВСТ и МВ, однако не обладает достаточной специфичностью распознавания этой патологии.

2. Плантографическое сканирование стопы и расчет коэффициентов является высоко информативным методом диагностики плоскостопия, как признака системной наследственной патологии соединительной ткани. Наибольшей диагностической мощностью обладает коэффициент N, характеризующий вальгусную деформацию стопы.

3. Выявлена тесная взаимосвязь между вальгусной деформацией и степенью снижения свода стопы, с одной стороны, и такими малыми аномалиями сердца как асимметрия трехстворчатого аортального клапана, пролапс трикуспидального клапана, множественные ложные хорды левого желудочка и повышенная трабекулярность правого желудочка, что подтверждает обоснованность использования МАС в качестве критерия оценки вовлечения сердца у лиц молодого возраста с марфаноидной внешностью.

Литература

1. Michael S. Lee, John V. Vanore, James L. Thomas et al. Clinical Practice Guideline Adult Flatfoot Panel.//J. Foot and Ankle Surgery, March/April 2005; 44, Number 2
2. De Paepe A., Devereux R. B., Dietz H.C et al. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. Am J of Med Genetics. 1996; 62:417–26.
3. Loeys B. L., Dietz H. C., Braverman A. C et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome J Med Genet 2010; 47:476–85.
4. Zemtsovsky E. V., Reeva S. V., Timofeev E. V. et al. About heart rate disorders and its variability in marfanoid habitus patients. Vestnik of arrhythmology, 2010, 59:47–52. Russian (Земцовский Э. В., Реева С. В., Тимофеев Е. В. и др. О частоте нарушений ритма сердца и показателях его вариабельности у лиц с марфаноидной внешностью. Вестник аритмологии. 2010; 59:47–52).
5. Heritable disorders of connective tissue. Russian guidelines. Cardiovascular Therapy and Prevention 2009; 8 (6), suppl. 5:1–24. Russian (Наследственные нарушения соединительной ткани (Российские рекомендации). Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2009; 8 (6):1–24, приложение 5).
6. Zemtsovsky E. V., Malev E. G., Korshunova A. L. Left ventricular function in young person with marfanoid habitus and minor anomalies of the heart. Cardiotim 2012. Suppl. A 402. Russian (Земцовский Э. В., Малев Э. Г., Коршунова А. Л. Функция левого желудочка у лиц молодого возраста с марфаноидной внешностью и малыми аномалиями сердца//Материалы конгресса «Кардиостим 2012». Вестник аритмологии. Приложение А. 402).
7. Smirnova L. M. Hardware-software complex for an assessment of anatomic-functional violations and efficiency of prosthetics at foot pathology. Medical equipment 2009; 6:22–6. Russian (Смирнова Л. М. Программно-аппаратный комплекс для оценки анатомо-функциональных нарушений и эффективности протезирования при патологии стопы. Медицинская техника 2009; 6:22–6).
8. Zemtsovsky E. V., Malev E. G. Minor abnormalities of the heart and dysplastic phenotypes. SPb.: Publishing House "IFEREL", 2012. Russian (Земцовский Э. В., Малев Э. Г. Малые аномалии сердца и диспластические фенотипы. СПб.: Изд-во «ИВЭСЭП», 2012. с. 160).
9. Zemtsovsky E. V. About systemic involvement and involvement of the heart in the light of the revision of Ghent Nosology for the Marfan syndrome. Russ J Cardiol 2013; 1 (99):7–13. Russian (Земцовский Э. В. О понятиях «системное вовлечение соединительной ткани» и «вовлечение сердца» в свете пересмотра гентской нозологии для диагностики синдрома Марфана». Российский кардиологический журнал 2013; 1 (99):7–13).
10. Robinson P, Arteaga-Solis E, Baldock C. et al. The molecular genetics of Marfan syndrome and related disorders. J. Med. Genetics 2006; 43:769–87.

Flat footedness as a marker of systemic connective tissue and cardiac involvement in young patients with Marfanoid habitus

Korshunova A. L.^{1,2}, Parfenova N. N.^{1,2}, Malev E. G.², Smirnova L. M.³, Zemtsovsky E. V.^{1,2}

Aim. To assess the potential of plantography indices in the diagnostics of flat footedness, as a manifestation of Marfanoid habitus, systemic connective tissue involvement (SCTI), and cardiac involvement.

Material and methods. In total, 50 young patients (mean age 22,5±2,1 years) were examined. In some participants, Marfanoid habitus and/or signs of SCTI were registered. All patients underwent phenotypic examination, polyposition echocardiography, and plantography (Scan complex). The predictive potential of the visual method and plantography indices (PI) for flat footedness diagnostics in individuals with Marfanoid habitus and SCTI was assessed. The correlation between minor cardiac abnormalities and PI was also examined.

Results. The visual method was inadequately specific in the SCTI diagnostics, while PI were highly specific in diagnosing SCTI and Marfanoid habitus. Moreover, there was a strong correlation between the number of pathologic PI and the number of

minor cardiac abnormalities, as well as an inverse correlation between PI and ejection fraction.

Conclusion. The visual method is highly sensitive, but inadequately specific in the diagnostics of SCTI and Marfanoid habitus, while PI are highly specific. The strong correlation between PI and minor cardiac abnormalities suggests that flat footedness could be regarded as an additional marker of cardiac extracellular matrix pathology in hereditary syndromes with Marfanoid phenotype.

Russ J Cardiol 2013; 1 (99): 33-36

Key words: Marfanoid habitus, systemic connective tissue involvement, cardiac involvement, flat footedness, plantography indices.

ФУНКЦИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПРИ ПРОЛАПСЕ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА, ОСЛОЖНЕННОМ ТЯЖЕЛОЙ МИТРАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Малев Э. Г., Ким Г. И., Митрофанова Л. Б., Омельченко М. Ю., Земцовский Э. В.

Цель. Оценка систолической функции ЛЖ у пациентов с ПМК в зависимости от выраженности морфологических изменений митрального клапана.

Материал и методы. В исследование было включено 233 пациента (средний возраст – 53,8±12,9 лет), которым была выполнена пластика или протезирование МК по поводу тяжелой МР вследствие ПМК в Федеральном Центре сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова в период с 2009 по 2011 годы. Оценивались данные морфологического исследования резецированных сегментов МК. Продольная деформация и СД определялись по двумерным серошкальным изображениям (рабочая станция EchoPAC'08). **Результаты.** По данным морфологического исследования, у 60 пациентов (25,8%) был выявлен миксоматоз створок, у 173 пациентов (74,2%) – фиброэластиновая недостаточность. При дооперационном эхокардиографическом исследовании достоверных различий между группами по объему предоперационной МР (70,5±9,6 мл против 71,6±8,5 мл, $p=0,40$), систолической (фракция выброса по Симпсону: 52,7±6,6% против 52,0±7,4%, $p=0,53$) и диастолической (E/e' : 12,2±3,9 против 12,8±4,2, $p=0,35$) функций ЛЖ не было. Несмотря на отсутствие разницы во фракции выброса, у пациентов с миксоматозом створок было выявлено существенное снижение продольной систолической ($-13,5\pm2,2\%$ против $-16,6\pm2,3\%$, $p=0,008$) деформации, диастолической ($1,14\pm0,20\text{ с}^{-1}$ против $1,34\pm0,18\text{ с}^{-1}$, $p=0,04$) и систолической ($-0,89\pm0,15\text{ с}^{-1}$ против $-1,14\pm0,15\text{ с}^{-1}$, $p=0,002$) СД по сравнению с пациентами с ФЭН.

Заключение. Пациенты с выраженным миксоматозом МК имеют худший предоперационный контрактильный резерв по сравнению с пациентами с ФЭН, что может сказаться на выживаемости в отдаленном послеоперационном периоде. Данное снижение может быть обусловлено нарушением строения не только эндокардиального, но и интрамиокардиального внеклеточного матрикса при выраженном миксоматозе створок МК.

Российский кардиологический журнал 2013; 1 (99): 37-42

Ключевые слова: пролапс митрального клапана, болезнь Барлоу, фиброэластиновая недостаточность, функция левого желудочка, тяжелая митральная недостаточность.

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

Малев Э. Г. * – к. м. н., докторант, ведущий научный сотрудник НИЛ соединительнотканых дисплазий, Ким Г. И. – клинический ординатор кафедры кардиохирургии и кардиологии, Митрофанова Л. Б. – д. м. н., заведующая НИЛ патоморфологии, Омельченко М. Ю. – к. м. н., науч. сотрудник НИЛ профилактической кардиологии, Земцовский Э. В. – д. м. н., профессор, зав. НИЛ соединительнотканых дисплазий, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): edwardmalev@hotmail.com

АЭО – Американское эхокардиографическое общество, ББ – болезнь Барлоу, ЕЭА – Европейская эхокардиографическая ассоциация, ЛЖ – левый желудочек, ЛП – левое предсердие, МК – митральный клапан, МН – митральная недостаточность, МР – митральная регургитация, ПМК – пролапс митрального клапана, ППТ – площадь поверхности тела, СД – скорость деформации, ФВ – фракция выброса, ФЭН – фиброэластиновая недостаточность, ЭЦМ – экстрацеллюлярный матрикс, PISA – proximal isovelocity surface area.

Рукопись получена 17.01.2013
Принята к публикации 24.01.2013

Изолированная митральная регургитация (МР), обусловленная дегенеративным поражением митрального клапана (МК), встречается у 2% популяции [1]. Спектр изменений при дегенеративном поражении МК при этом варьирует (рис. 1 (все рисунки к статье смотрите на вклейке перед стр. 105)) от отрыва истонченной хорды, приводящего к пролапсу изолированного сегмента – т.н. фиброэластиновая недостаточность (ФЭН) – до пролапса нескольких миксоматозно измененных сегментов с вовлечением обеих створок и расширением кольца – болезни Барлоу (ББ) [2].

Понятие фиброэластиновой недостаточности (fibroelastic dysplasia, fibroelastic deficiency) было использовано Аланом Карпентье в 1980 г для описания состояния недостатка фибриллярных структур (коллагена и эластина) и протеогликанов в митральном клапанном комплексе, которое приводит к отрыву истонченных и удлинненных хорд, чаще всего – срединного сегмента задней створки [3–5]. Пролабирующие сегменты имеют нормальный размер и толщину или даже истончены, полупрозрачны на просвет с сохраненной трехслойной архитектурой (рис. 1 А). Диаметр кольца МК при этом не увеличен [2–5].

Для митрального клапана при болезни Барлоу (Barlow's disease) [6] характерна избыточность тканей. Размеры клапана увеличены, створки миксоматозно изменены с нарушением нормальной трехслойной архитектуры (истончение и прерывистость фиброзного слоя, утолщение спонгиозного), удлинены, утолщены, хорды удлинены [2–5] (рис. 1 Б). В ряде случаев может наблюдаться кальциноз кольца, фиброз и кальциноз подклапанных структур и папиллярных мышц [7].

Дегенеративное поражение МК является основной причиной возникновения МР в развитых странах и одним из наиболее частых сердечно-сосудистых состояний, требующих хирургического вмешательства [8]. Оно показано симптомным пациентам с тяжелой МН, а также бессимптомным пациентам, у которых имеются признаки дисфункции левого желудочка (ЛЖ) [9]. Для выявления дисфункции миокарда ЛЖ рекомендовано использовать такие показатели, как уменьшение фракции выброса и дилатация ЛЖ [9], но эти стандартные параметры являются объем-зависимыми и недооценивают снижение сократимости ЛЖ при наличии тяжелой МН [10]. А именно, снижен-

ная предоперационная функция ЛЖ является важным фактором ранней послеоперационной декомпенсации и плохого прогноза после пластики или протезирования МК [11, 12].

В последние годы распространенность получила новая методика оценки функции миокарда [13, 14]. Деформация и скорость деформации миокарда ЛЖ, оцениваемая при анализе двухмерного эхокардиографического изображения с помощью технологии *speckle tracking* (покадровое отслеживание движения неоднородных «крапинок» в толще миокарда), позволяет выявлять ранние признаки дисфункции ЛЖ независимо от наличия его объемной перегрузки [15].

Цель нашего исследования — оценить влияние этиологии (болезнь Барлоу или фиброэластиновая недостаточность) на функцию ЛЖ у пациентов с дегенеративным поражением МК, подвергшимся хирургическому вмешательству из-за тяжелой МН.

Материал и методы

В ретроспективное исследование было включено 233 пациента (средний возраст — $53,8 \pm 12,9$ лет), которым в Федеральном Центре сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова в период с 2009 по 2011 гг была выполнена пластика или протезирование МК по поводу тяжелой МР вследствие пролапса или отрыва хорд МК. Пациенты с ревматическим поражением МК (по данным патоморфологического исследования) и ишемической болезнью сердца (по данным предоперационной коронарографии) исключались из исследования.

Показания к хирургическому лечению определялись согласно рекомендациям АНА/ACC [9]: 73 пациента (31%) были симптомны (I класс показаний), 132 пациента (57%) не имели симптомов, но ФВ была ниже 60% или конечно-диастолический диаметр был больше 40 мм (I класс показаний), а оставшиеся 28 пациентов (12%) имели легочную гипертензию больше 50 мм рт.ст. (IIa класс показаний). Пластика МК (квадри- или триангулярная резекция пролабирующего сегмента, пластика кольца, а при необходимости — и использование искусственных хорд) была выполнена 196 (84%) пациентам; 37 пациентам (16%) проводилось протезирование МК с сохранением хордального аппарата, включая 5 пациентов (2%), у которых первичная пластика оказалась неэффективной.

Трансторакальная эхокардиография была выполнена всем пациентам до хирургического вмешательства с помощью эхокардиографов Vivid 7 (GE Healthcare), оснащенных матричными фазированными датчиками 3,5 МГц. ПМК диагностировался при максимальном систолическом смещении створок за линию кольца митрального клапана более чем на 2 мм в парастеральном продольном сечении, а «молящая створка» (*flail leaflet*) — при наличии высокомобільного кончика створки, протрудирую-

щего в полость ЛП, часто с видимой оторванной хордой. Посегментная локализация пораженного участка проводилась согласно номенклатуре Карпентье [16]. Степень митральной регургитации оценивалась в соответствии с рекомендациями Европейской эхокардиографической ассоциации (ЕЭА) по оценке клапанной недостаточности: определялась *vena contracta* струи регургитации, а также объем и величина отверстия регургитации по площади проксимальной изоскоростной поверхности (PISA) (рис. 2) [17]. Измерения размеров и объемов камер сердца, а также ФВ ЛЖ проводили в соответствии с рекомендациями Американского эхокардиографического общества (АЭО) [18]. Масса миокарда ЛЖ определялась по формуле Devereux R. B. et al. [19]. Диастолическая функция ЛЖ оценивалась при трансмитральной и тканевой доплерографии в соответствии с рекомендациями ЕЭА [20].

Продольная деформация и скорость деформации (СД) оценивались в трех стандартных верхушечных сечениях, радиальная и продольная — в трех парастеральных сечениях по короткой оси на базальном, среднем и верхушечном уровнях с помощью методики *sapckle tracking* при частоте кадров серошкального изображения 50–55/сек. В каждом сечении записывалось по одному кардиальному циклу с последующим анализом на рабочей станции EchoPAC'08 (GE Healthcare). Деформация и СД определялись для каждого из 16 сегментов ЛЖ с усреднением для каждой из шести стенок и для всего ЛЖ (глобальный стрейн). Систолическая СД определялась как максимальное отрицательное (для продольной и циркуферентной) или положительное (для радиальной) значение в фазу выброса, а пиковая систолическая деформация — на момент закрытия аортального клапана. Также определялась продольная ранняя диастолическая скорость деформации (SRe) согласно совместным рекомендациям АЭО и ЕЭА [13].

Данные патоморфологического исследования участков митрального клапана, удаленных при хирургическом вмешательстве, также анализировались ретроспективно. Макроскопическими признаками болезни Барлоу считалось диффузное или неравномерное утолщение створок до 3 мм, студневидная консистенция, наличие межхордальных капюшонов, очаговое или диффузное утолщение и студневидный вид хорд. При фиброэластиновой недостаточности, напротив, створки были истонченными, блестящими, хорды — удлинены и истончены [21]. Гистологическое исследование срезов толщиной 5 мкм проводилось при окрашивании гематоксилин-эозином и по ван Гизон с эластикой. Оценивался миксоматоз спонгиозного слоя с отростками в другие слои створок (рис. 3), фрагментация и лизис коллагеновых и эластических волокон (рис. 4), лизис субэндотелиальной эластической мембраны [21].

Результаты патоморфологического исследования при дифференциации двух вариантов дегенеративного поражения МК были дополнены хирургическим описанием из протоколов операции (визуальное утолщение створок, расширение кольца, наличие оторванных или удлиненных хорд).

Статистика

Все данные представлены как среднее $\pm$ стандартное отклонение. Значимость различий между количественными признаками определялась при помощи t-критерия Стьюдента, между качественными признаками – при помощи непараметрических методов (критерий Манна-Уитни, $p < 0,05$). Различия между группами по частоте изучаемого признака определялась по методу χ^2 . Линейная взаимосвязь двух количественных переменных оценивалась с помощью коэффициента корреляции Пирсона, качественных переменных – с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Статистическая обработка данных была выполнена при помощи программы Statistica 8 (StatSoft, Inc., США).

Результаты

По результатам патоморфологического исследования резецированных сегментов МК пациенты были разделены на две группы. Болезнь Барлоу была выявлена у 60 пациентов (25,8%), фиброэластиновая недостаточность – у 173 (74,2%).

Пациенты с ББ, как и ожидалось [4], оказались моложе, чем пациенты с ФЭН (табл. 1). В обеих группах гендерное соотношение было в пользу женщин. Большинство пациентов обеих групп до оперативного вмешательства имели легкую или умеренную симптоматику (I или II функциональный класс по NYHA). Фибрилляция предсердий выявлялась лишь у 12% пациентов с ББ и у 15% пациентов – с ФЭН. Также не было различий между группами по частоте сердечных сокращений и уровню артериального давления.

Стандартные эхокардиографические параметры сравниваемых групп представлены в таблице 2. Не было выявлено значимых различий между группами по размерам и объемам, а также глобальной систолической функции ЛЖ (конечно-диастолический объем и фракция выброса ЛЖ были несколько снижены в обеих группах). Размеры и объемы других камер сердца также не различались между группами. Предоперационная глобальная диастолическая функция ЛЖ, оцененная с помощью трансмитральной и тканевой доплерографии, была снижена как в ББ, так и в ФЭН группах.

Как видно из таблицы 3, наиболее частой эхокардиографической находкой у пациентов с ББ был изолированный пролапс задней створки (чаще – срединного сегмента). Молотящая задняя створка МК

Таблица 1

Клиническая характеристика групп пациентов

Показатели	ББ (n=60)	ФЭН (n=173)	p
Возраст, годы	48,2 $\pm$ 12,7	55,8 $\pm$ 13,3	0,0002
Пол, количество мужчин, %	66%	65%	0,89
Класс по NYHA I	11 (18%)	36 (21%)	0,68
II	25 (42%)	88 (51%)	0,22
III	20 (33%)	40 (23%)	0,12
IV	4 (7%)	9 (5%)	0,67
Фибрилляция предсердий, %	7 (12%)	26 (15%)	0,57
ППТ, м ²	1,98 $\pm$ 0,18	1,97 $\pm$ 0,16	0,69
ЧСС, уд/мин	73,9 $\pm$ 15,2	75,4 $\pm$ 16,8	0,54
Систолическое АД, мм рт.ст.	135,2 $\pm$ 14,3	137,9 $\pm$ 16,2	0,25
Диастолическое АД, мм рт.ст.	79,8 $\pm$ 8,7	77,4 $\pm$ 9,4	0,08

Сокращение: ППТ – площадь поверхности тела.

Таблица 2

Сравнение основных эхокардиографических показателей обследованных групп

Показатели	ББ (n=60)	ФЭН (n=173)	p
КДР, мм	55,5 $\pm$ 5,3	56,8 $\pm$ 5,2	0,1
КСР, мм	39,1 $\pm$ 7,2	38,1 $\pm$ 7,0	0,34
КДО, мл	157,5 $\pm$ 23,4	155,6 $\pm$ 21,7	0,57
КСО, мл	76,4 $\pm$ 18,1	73,2 $\pm$ 17,6	0,23
УО, мл	83,0 $\pm$ 16,6	80,4 $\pm$ 15,2	0,27
ФВ ЛЖ, %	52,7 $\pm$ 6,6	52,0 $\pm$ 7,4	0,53
Е, м/с	1,38 $\pm$ 0,30	1,36 $\pm$ 0,27	0,63
Е/е'	12,2 $\pm$ 3,9	12,8 $\pm$ 4,2	0,35
Ар – А, мс	36,6 $\pm$ 7,9	38,7 $\pm$ 8,8	0,10
ВИВР, мс	52,5 $\pm$ 12,7	49,6 $\pm$ 10,7	0,09
ВИВР/ТЕ-е'	2,8 $\pm$ 0,9	2,6 $\pm$ 1,1	0,20
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ²	161,8 $\pm$ 34,7	159,4 $\pm$ 43,9	0,70
Индекс объема ЛП, мл/м ²	69,6 $\pm$ 33,4	72,4 $\pm$ 38,3	0,61
Правый желудочек, мм	23,5 $\pm$ 3,7	24,3 $\pm$ 3,4	0,16
Систолическое давление в легочной артерии, мм рт.ст.	43,9 $\pm$ 7,2	45,4 $\pm$ 9,3	0,26

Сокращения: КДР – конечный диастолический размер, КДО – конечный диастолический объем, Е – величина волны раннего диастолического наполнения трансмитрального кровотока при импульсной доплерографии, Е/е' – соотношение ранних диастолических волн при импульсной и тканевой доплерографии, ЛП – левое предсердие.

с отрывом хорд, напротив, чаще выявлялась у пациентов с ФЭН. Поражение передней или обеих створок МК выявлялось в обеих группах значительно реже. Естественно, длина и толщина створок, а также диаметр кольца МК у пациентов с ББ были значительно больше, чем у пациентов с ФЭН.

С высокой диагностической точностью при проведении эхокардиографии идентифицировалась пораженная створка (0,95) и сегмент (0,91), определялось утолщение створок по сравнению с описаниями хирургов (0,81) и патоморфологов (0,87). Однако, только в 76% случаев трансторакальная эхокардио-

Таблица 3

Характеристики МК и аорты у пациентов обеих групп

Показатели	ББ (n=60)	ФЭН (n=173)	p
Пролапс передней створки	5 (8%)	2 (1%)	0,005
Пролапс задней створки	36 (60%)	24 (14%)	<0,0001
Пролапс обеих створок	7 (12%)	4 (2%)	0,003
Молотьящая передняя створка	2 (3%)	21 (12%)	0,05
Молотьящая задняя створка	10 (17%)	122 (71%)	<0,0001
Длина передней створки МК, мм	29,4±2,9	25,6±3,3	<0,0001
Толщина передней створки МК, мм	4,2±0,9	3,4±1,1	<0,0001
Длина задней створки МК, мм	16,1±2,3	14,2±2,8	<0,0001
Толщина задней створки МК, мм	5,1±0,8	3,5±1,2	<0,0001
Диаметр кольца МК, мм	37,1±3,5	31,3±3,7	<0,0001
Vena contracta, мм	7,5±2,5	7,9±2,8	0,33
Радиус PISA, мм	11,5±1,8	11,8±2,1	0,32
Объем МР, мл	70,5±9,6	71,6±8,5	0,40
Эффективная площадь отверстия регургитации, см ²	0,39±0,05	0,41±0,09	0,10
Корень аорты, мм	35,6±2,7	34,7±2,4	0,016
Z-критерий, см/м2	1,88±0,21	1,79±0,18	0,002
Восходящая аорта, мм	33,7±3,8	33,4±3,5	0,58

Сокращение: Z – критерий: отношение диаметра аорты к площади поверхности тела.

графия позволила выявить отрыв хорд. Наличие утолщения створок митрального клапана, пролапса обеих створок и расширение фиброзного кольца имело высокую прогностическую ценность (0,92) для выявления болезни Барлоу при трансторакальной эхокардиографии. Напротив, типичными эхокардиографическими особенностями ФЭН были: истончение створок, изолированный пролапс срединного сегмента задней створки и отрыв хорд (положительная прогностическая ценность – 0,88).

Объем и площадь отверстия регургитации была одинаковой в обеих группах, но чаще – позднесистолическая у пациентов с ББ (p=0,004). Также у них был больше диаметр корня аорты и Z-критерий, но размер восходящей аорты не различался.

При анализе деформации миокарда (табл. 4) было выявлено снижение индексов продольной деформации в обеих группах пациентов с тяжелой МН по сравнению с референсными данными, полученными в популяционном исследовании HUNT [22]. Хотя популяционных референсных данных по радиальной и циркуферентной деформации не имеется, в нашем исследовании они также были снижены в обеих группах по сравнению с данными Oxborough et al. для здоровых субъектов [23].

Несмотря на отсутствие различий по фракции выброса ЛЖ, нами было выявлено значимое снижение глобальной продольной, радиальной и циркуферентной деформации и скорости деформации миокарда у пациентов с болезнью Барлоу по сравнению с пациентами с ФЭН (рис. 4). Также у пациентов с ББ достоверно ниже была ранне-диастолическая продольная скорость деформации (табл. 4), хотя при сравнении параметров тканевой доплерографии – таких, как время изоволюметрического расслабления (ВИВР) и соотношение ВИВР к T_{E-c'} (табл. 2), которые хорошо коррелируют с давлением заклинивания легочной артерии вне зависимости от ФВ и объемной перегрузки при МН [20], достоверных различий между группами выявлено не было.

При проведении корреляционного анализа были выявлены значимые корреляции между предоперационной продольной деформацией и ФВ ЛЖ (деформация: r=-0,67, p<0,001; скорость деформации: r=-0,65, p<0,001). Также были выявлены корреляции между величиной радиальной деформации и ФВ ЛЖ (деформация: r=0,48, p<0,001; скорость деформации: r=0,51, p<0,001). В группе ББ диаметр корня аорты также оказался взаимосвязан с деформацией миокарда ЛЖ (продольная: r=-0,56, p<0,001; циркуферентная: r=0,42, p<0,001). При линейном регрессионном анализе было выявлено влияние пола (p=0,006), максимальной глубины пролабирования створок (p=0,01), наличия миксоматоза (p=0,001) и фиброза (p=0,01) удаленных створок МК на величины продольной и радиальной деформации миокарда ЛЖ.

Таблица 4

Деформация миокарда ЛЖ у пациентов обеих групп

Показатели	ББ (n=60)	ФЭН (n=173)	p*	Референсные значения
Продольная деформация, %	-13,5±2,2‡	-15,6±2,3‡	0,00001	-16,7±4,1§
Продольная СД, с ⁻¹	-0,89±0,15‡	-0,94±0,15‡	0,03	-1,03±0,27§
Продольная ранняя диастолическая СД, с ⁻¹	1,04±0,2‡	1,14±0,18‡	0,0004	1,24±0,35‡
Циркуферентная деформация, %	-14,6±3,0‡	-15,9±2,8‡	0,003	-19,4±3,6‡
Циркуферентная СД, с ⁻¹	-1,02±0,25‡	-1,11±0,26‡	0,02	-1,30±0,27‡
Радиальная деформация, %	29,7±9,3‡	33,6±10,2‡	0,01	49±15‡
Радиальная СД, с ⁻¹	1,08±0,3‡	1,2±0,36‡	0,02	1,68±0,50‡

Примечание: §Dalen H. et al. [22] и ‡Oxborough D. et al. [23]. * – достоверность различий при сравнении ББ и ФЭН групп. ‡ – достоверные (p<0,00001) различия при сравнении с референсными данными.

Сокращение: СД – скорость деформации.

Обсуждение

В нашем исследовании было выявлено снижение предоперационной систолической и диастолической функций ЛЖ, оцененных с помощью методики *speckle tracking* у обеих анализируемых групп пациентов с тяжелой МН. Хорошо известно, что хроническая тяжелая МН приводит к прогрессирующему ремоделированию ЛЖ и необратимым фиброзным изменениям в миокарде, которые сопровождаются дисфункцией миокарда ЛЖ [12]. Однако существующий при МН значительный сброс крови в левое предсердие приводит к завышению ФВ ЛЖ, оцениваемой традиционными методами, и скрывает ухудшение сократимости миокарда [24]. В этой ситуации определение деформации миокарда повышает чувствительность выявления субклинической дисфункции ЛЖ при тяжелой МН, что можно рассматривать как диагностический инструмент, который облегчает «демаскировку» даже начальной дисфункции миокарда у больных с тяжелой МН [11, 12]. Но в данном исследовании, помимо хорошо известного снижения деформации ЛЖ при тяжелой МН, выявлена достоверная разница в предоперационной систолической и диастолической деформации миокарда между пациентами с различными формами дегенеративного поражения МК. Так как соединительная ткань миокарда не изолирована, а представляет из себя единый континуум с соединительной тканью створок МК [25], то эти различия могут быть обусловлены более выраженным поражением интрамиокардиального экстрацеллюлярного матрикса при миксоматозе на фоне болезни Барлоу, что было подтверждено в исследовании Morales et al. [26]. А функция миокарда в значительной степени зависит от соединительной ткани, которая представляет из себя не только сеть, определяющую пространственное расположение кардиомиоцитов, но и ограничивает их растяжение в диастолу, а также обеспечивает передачу усилия

и сохранение энергии при сокращении в систолу [27]. При ряде наследственных нарушений соединительной ткани, протекающих с вовлечением сердечно-сосудистой системы, например, синдроме Марфана и Луиса-Дитца, ранее было описано нарушение систолической функции ЛЖ [28–30].

Утолщение створок МК при болезни Барлоу может быть обусловлено не только миксоматозом, но и повышенной продукцией соединительной ткани [5], при которой может увеличиваться количество белков ЭЦМ в миокарде, что, как известно, приводит к ухудшению как систолической, так и диастолической функции ЛЖ [31–32]. При фиброэластиновой недостаточности, напротив, продукция компонентов ЭЦМ значительно снижена [5].

Большой диаметр аорты у пациентов с миксоматозной болезнью Барлоу также может быть обусловлен более выраженными изменениями экстрацеллюлярного матрикса [33]. Известно, что миксоматозный ПМК является независимым предиктором ее большего размера в общей популяции с неизменными в остальном эхокардиографическими показателями [34].

Более низкая предоперационная систолическая функция ЛЖ у пациентов с ББ может сказываться на их послеоперационном средне- и долгосрочном прогнозе, т. к. было показано, что низкая продольная деформация миокарда ЛЖ является хорошим предиктором ухудшения ФВ ЛЖ у пациентов с тяжелой МН [12, 24].

Заключение

Пациенты с тяжелой митральной недостаточностью и с выраженным миксоматозом створок митрального клапана имеют худшую систолическую функцию ЛЖ, что может быть обусловлено поражением интрамиокардиального экстрацеллюлярного матрикса.

Литература

- Enriquez-Sarano M, Akins CW, Vahanian A. Mitral regurgitation. Lancet 2009;373: 1382–94.
- Adams D.H., Rosenhek R., Falk V. Degenerative mitral valve regurgitation: best practice revolution. Eur Heart J 2010; 31 (16):1958–66.
- Carpentier A., Chauvaud S., Fabiani J.N., et al. Reconstructive surgery of mitral valve incompetence: ten-year appraisal. J Thorac Cardiovasc Surg 1980; 79:338–48.
- Anyanwu A.C., Adams D.H. Etiologic classification of degenerative mitral valve disease: Barlow's disease and fibroelastic deficiency. Semin Thorac Cardiovasc Surg 2007; 19 (2):90–6.
- Fornes P., Heudes D., Fuzellier J.F., et al. Correlation between clinical and histologic patterns of degenerative mitral valve insufficiency: a histomorphometric study of 130 excised segments. Cardiovasc Pathol 1999; 8:81–92.
- Barlow J.B., Pocock W.A. The significance of late systolic murmurs and mid-late systolic clicks. Md State Med J 1963; 12:76–7.
- Carpentier A.F., Pellerin M., Fuzellier J.F., et al. Extensive calcification of the mitral valve anulus: pathology and surgical management. J Thorac Cardiovasc Surg 1996; 111:718–29.
- Pellerin D., Brecker S., Veyrat C. Degenerative mitral valve disease with emphasis on mitral valve prolapse. Heart 2002; 88 Suppl 4: iv20–8.
- Bonow R.O., Carabello B.A., Kanu C., et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2006; 114 (5): e84–231.
- Starling M. R., Kirsh MM, Montgomery DG, et al. Impaired left ventricular contractile function in patients with long-term mitral regurgitation and normal ejection fraction. J Am Coll Cardiol 1993; 22:239–50.
- Lancellotti P., Cosyns B., Zacharakis D., et al. Importance of left ventricular longitudinal function and functional reserve in patients with degenerative mitral regurgitation: assessment by two-dimensional speckle tracking. J Am Soc Echocardiogr 2008; 21 (12):1331–6.
- Marciniak A., Sutherland G.R., Marciniak M., et al. Prediction of postoperative left ventricular systolic function in patients with chronic mitral regurgitation undergoing valve surgery – the role of deformation imaging. Eur J Cardiothorac Surg 2011; 40 (5):1131–7.
- Mor-Avi V., Lang R.M., Badano L.P., et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. Eur J Echocardiogr 2011 Mar; 12 (3):167–205.
- Kozlov P.S., Malev E.G., Prokudina M.N., et al. Strain and strain rate – novel technique for quantification of regional myocardial function. Arterial hypertension 2010; 16 (2):215–7. Russian (Козлов П.С., Малев Э.Г., Прокудина М.Н. и соавт. Деформация и скорость деформации – новые возможности количественной

- оценки регионарной функции миокарда. Артериальная гипертензия 2010; 16 (2):215–7).
15. Mascle S., Schnell F., Thebault C., et al. Predictive value of global longitudinal strain in a surgical population of organic mitral regurgitation. *J Am Soc Echocardiogr* 2012; 25 (7):766–72.
 16. Ben Zekry S., Nagueh S.F., Little S.H., et al. Comparative accuracy of two- and three-dimensional transthoracic and transesophageal echocardiography in identifying mitral valve pathology in patients undergoing mitral valve repair: initial observations. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2011; 24 (10):1079–85.
 17. Lancellotti P., Moura L., Pierard L.A., et al. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr* 2010; 11 (4):307–32.
 18. Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B., et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr* 2006; 7:79–108.
 19. Devereux R.B., Alonso D.R., Lutas E.M., et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986; 57:450–8.
 20. Nagueh S.F., Appleton C.P., Gillebert T.C., et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009; 10:165–93.
 21. Mitrofanova L.B. Valvular heart disease. New view on the etiology, pathogenesis and morphology. SPb.: OOO "Meditsinskoye izdatel'stvo", 2007. 192 p. Russian (Митрофанова Л. Б. Клапанные пороки сердца. Новый взгляд на этиологию, патогенез и морфологию. СПб.: ООО «Медицинское издательство», 2007. 192 с).
 22. Dalen H., Thorstensen A., Aase S.A., et al. Segmental and global longitudinal strain and strain rate based on echocardiography of 1266 healthy individuals: the HUNT study in Norway. *Eur J Echocardiogr* 2010; 11 (2):176–83.
 23. Oxborough D., Batterham A.M., Shave R., et al. Interpretation of two-dimensional and tissue Doppler-derived strain (epsilon) and strain rate data: is there a need to normalize for individual variability in left ventricular morphology? *Eur J Echocardiogr* 2009 Jul; 10 (5):677–82.
 24. De Agustín J.A., Pérez de Isla L., Núñez-Gil I.J., et al. Assessment of myocardial deformation: Predicting medium-term left ventricular dysfunction after surgery in patients with chronic mitral regurgitation. *Rev Esp Cardiol* 2010; 63 (5):544–53.
 25. França H.H. An interpretation – mitral valve prolapse syndrome. *Arq Bras Cardiol* 2000; 74 (5):453–8.
 26. Morales A.R., Romanelli R., Boucek R.J., et al. Myxoid heart disease: An assessment of extravalvular cardiac pathology in severe mitral valve prolapse. *Human Pathology* 1992; 23 (2):129–37.
 27. Pope A.J., Sands G.B., Smaill B.H., et al. Three-dimensional transmural organization of perimysial collagen in the heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008 Sep; 295 (3): H1243–52.
 28. Kiotsekoglou A., Saha S., Moggridge J.C., et al. Impaired biventricular deformation in Marfan syndrome: a strain and strain rate study in adult unoperated patients. *Echocardiography* 2011; 28 (4):416–30.
 29. Eckman P.M., Hsieh E., Rodriguez E.R., et al. Impaired systolic function in Loeys-Dietz syndrome: a novel cardiomyopathy? *Circ Heart Fail* 2009; 2 (6):707–8.
 30. Malev E., Zemtsovsky E., Psheply A., et al. Cardiomyopathy in Mitral Valve Prolapse. *Journal of Cardiac Failure* 2012; 18 (8): S30.
 31. Klein G., Schaefer A., Hilfiker-kleiner D., et al. Increased collagen deposition and diastolic dysfunction but preserved myocardial hypertrophy after pressure overload in mice lacking PKCepsilon. *Circ Res* 2005; 96 (7):748–55.
 32. Meyer A., Wang W., Qu J., et al. Platelet TGF-β1 contributions to plasma TGF-β1, cardiac fibrosis, and systolic dysfunction in a mouse model of pressure overload. *Blood* 2012; 119 (4):1064–74.
 33. Saracini C., Bolli P., Sticchi E., et al. Polymorphisms of genes involved in extracellular matrix remodeling and abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 2012 Jan; 55 (1):171–9.e2.
 34. Matos-Souza J.R., Fernandes-Santos M.E., Hoehne EL, et al. Isolated mitral valve prolapse is an independent predictor of aortic root size in a general population. *Eur J Echocardiogr* 2010 Apr; 11 (3):302–5.

Left ventricular function in mitral valve prolapse and severe mitral regurgitation

Malev E. G., Kim G. I., Mitrofanova L. B., Omelchenko M. Yu., Zemtsovsky E. V.

Aim. To assess systolic left ventricular (LV) function in patients with mitral valve prolapse (MVP) and different morphological MV disorders.

Material and methods. The study included 233 patients (mean age 53,8±12,9 years), who underwent MV surgery due to MPV and severe mitral regurgitation (MR) at the V. A. Almazov Federal Centre of Heart, Blood, and Endocrinology in 2009–2011. The resected MV segments underwent a pathomorphological examination; preoperative strain and strain rate were assessed with the speckle tracking method (EchoPAC'08).

Results. Based on the pathomorphological data, Barlow's disease was registered in 60 patients (25,8%), and fibroelastic deficiency in 173 patients (74,2%). The pre-intervention echocardiography did not demonstrate any significant difference between the two groups in terms of preoperative MR volume (70,5±9,6 ml vs. 71,6±8,5 ml, p=0,40), systolic LV function (ejection fraction 52,7±6,6% vs. 52,0±7,4%; p=0,53) and diastolic LV function (E/e' 12,2±3,9 vs. 12,8±4,2; p=0,35). Despite no difference in ejection fraction, the Barlow's disease group demonstrated a significant reduction in LV longitudinal systolic (–13,5±2,2% vs. –16,6±2,3%;

p=0,008) and diastolic strain (1,14±0,20 s^{–1} vs. 1,34±0,18 s^{–1}; p=0,04), as well as in strain rate (–0,89±0,15 s^{–1} vs. –1,14±0,15 s^{–1}; p=0,002), compared to the fibroelastic deficiency group.

Conclusion. Patients with Barlow's disease, compared to patients with fibroelastic deficiency, have a lower preoperative LV systolic function, which might affect the postoperative long-term survival rates. The deteriorated LV function could be due to the damage of endocardial and intramyocardial extracellular matrix in Barlow's disease.

Russ J Cardiol 2013; 1 (99): 37–42

Key words: mitral valve prolapse, Barlow's disease, fibroelastic deficiency, left ventricular function, severe mitral regurgitation.

V. A. Almazov Federal Centre of Heart, Blood, and Endocrinology, St. Petersburg, Russia.

РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПОСЛЕ РАННЕЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ МИТРАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: СОХРАНЕНИЕ ПОСТОЯННОГО УДАРНОГО ОБЪЕМА

Ашихмина Е. А.^{1,2}, Шафф Х. В.¹, Сури Р. М.¹, Энрике-Сарано М.¹, Эйбл М. Д.¹

Цель. Изменение условий пред- и постнагрузки после пластики митрального клапана для коррекции митральной недостаточности провоцирует левый желудочек к ремоделированию. В данном исследовании были изучены изменения геометрии и функции левого желудочка в раннем послеоперационном периоде после пластики митрального клапана, показанием для которой являлся дегенеративный пролапс створок.

Материал и методы. В данное проспективное исследование было включено 40 пациентов, 25 из них была произведена пластика митрального клапана и 15 – аорто-коронарное шунтирование. Пациенты после аорто-коронарного шунтирования были включены в исследование в качестве группы контроля для оценки возможного влияния искусственного кровообращения и кардиоплегической остановки сердца на функцию левого желудочка. Всем пациентам, включенным в исследование, проводилась интраоперационная чреспищеводная эхокардиография перед началом и по окончании искусственного кровообращения после введения протамина и стабилизации гемодинамики. В дополнение к чреспищеводной эхокардиографии использовался катетер Сван-Ганца для подтверждения проведения эхокардиографических измерений при одинаковых условиях гемодинамики.

Результаты. Сразу после пластики митрального клапана наблюдалось снижение фракции изменения площади левого желудочка с $65\pm 7\%$ до $52\pm 8\%$ ($p < 0,001$). При этом конечно-диастолическая площадь левого желудочка в среднем уменьшилась (с $21,3\pm 5,3$ до $19,4\pm 4,5$ см²; $p = 0,005$), а конечно-систолическая площадь левого желудочка увеличилась (с $7,5\pm 2,3$ до $9,3\pm 2,5$ см²; $p < 0,001$). При этом ударный объем, измеренный методом термодилуции, не изменился (63 ± 24 и 66 ± 19 мл; $p = 0,5$). В группе контроля фракция изменения площади левого желудочка ($54\pm 12\%$ и $57\pm 10\%$; $p = 0,19$), конечно-диастолическая площадь левого желудочка ($16,6\pm 6,2$ и $15,7\pm 5,0$ см²; $p = 0,32$) и ударный объем (72 ± 29 и 65 ± 19 мл; $p = 0,15$) статистически не изменились до и после искусственного кровообращения. Наблюдалось небольшое снижение конечно-систолической площади левого желудочка ($7,9\pm 4,4$ и $6,9\pm 3,2$ см²; $p = 0,03$).

Заключение. По окончании искусственного кровообращения после коррекции митральной недостаточности, происходит статистически значимое снижение фракции изменения площади левого желудочка, в первую очередь – за счет

увеличения его размеров в систолу. Возможно, это один из компенсаторных механизмов, предотвращающих острое увеличение ударного объема после пластики митрального клапана и прекращения патологического тока крови в левое предсердие.

Российский кардиологический журнал 2013, 1 (99): 43-49

Ключевые слова: митральный клапан, ремоделирование левого желудочка.

Клиника Мейо¹, Рочестер, США; Госпиталь Бригам и Уомен², Бостон, США.

Ашихмина Е. А. – сотрудник отделения сердечно-сосудистой хирургии клиники Мейо, отделения анестезии госпиталя Бригам и Уомен, доктор медицины; Шафф Х. В. – сотрудник отделения сердечно-сосудистой хирургии клиники Мейо, доктор медицины; Сури Р. М. – сотрудник отделения сердечно-сосудистой хирургии клиники Мейо, доктор медицины и доктор философии; Энрике-Сарано М. – сотрудник отделения сердечно-сосудистых заболеваний клиники Мейо, доктор медицины; Эйбл М. Д. – сотрудник отделения сердечно-сосудистой и торакальной анестезии клиники Мейо, доктор медицины.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): ashikhmina@yahoo.com, 75 Francis Street, Boston, MA 02115 Brigham and Women's Hospital, Department of Anesthesiology, USA.

АКШ – аорто-коронарное шунтирование, ДЗЛК – давление заклинивания легочных капилляров, ИК – искусственное кровообращение, КДП – конечно-диастолическая площадь, КДР – конечно-диастолический размер, КСП – конечно-систолическая площадь, КСР – конечно-систолический размер, ЛЖ – левый желудочек, МК – митральный клапан, ППД – давление в правом предсердии, ТК – трехстворчатый клапан, ФВ – фракция выброса, ФИП – фракция изменения площади, ЧПЭХО – чреспищеводная эхокардиография, PISA – proximal isovelocity surface area.

Рукопись получена 30.11.2012

Принята к публикации 09.01.2013

На самом раннем этапе после хирургической коррекции митральной недостаточности наблюдается снижение показателей систолической функции левого желудочка (ЛЖ). Причины и механизм этого явления на настоящий момент до конца не изучены. Большинство опубликованных исследований описывают функцию ЛЖ как минимум через неделю после митральной пластики [1–4] или на еще более поздних сроках [5–12]. Преимущества пластики митрального клапана (МК) по сравнению с протезированием были продемонстрированы в исследованиях, описывающих функциональный статус пациентов только через несколько лет после операции [13, 14]. При этом, изменения ЛЖ в самые ранние сроки после митральной пластики пока не были точно определены. В данном исследовании нами были изучены изменения геометрии и функции ЛЖ в раннем послеоперационном периоде после пластики МК, показанием для которой являлся дегенеративный пролапс створок.

Материал и методы

После получения разрешения на проведение исследования от комиссии по рассмотрению научных проектов нашего госпиталя мы проспективно изучили данные 25 пациентов, которым была произведена пластика МК, а также 15 пациентов, которые перенесли аорто-коронарное шунтирование (АКШ). Пациенты после АКШ были включены в исследование в качестве группы контроля, для того чтобы оценить возможное влияние искусственного кровообращения (ИК) и кардиоплегической остановки сердца на функцию ЛЖ. Все операции проводились с нормотермическим ИК с использованием гипотермической антеградной кардиopleгии.

Чреспищеводная эхокардиография (ЧПЭХО) и одновременная регистрация гемодинамических показателей катетера Сван-Ганца проводились после стернотомии перед началом ИК, а также по окончании ИК через 10–15 мин. после введения протамина.

Таблица 1

Характеристика пациентов

Показатель	Пластика МК (n=25)	АКШ (n=15)	p
Возраст, годы	53±12	67±12	0,002
Мужчины (%)	17 (68)	10 (67)	>0,99
Индекс массы тела, кг/м ²	25,3±3,3	33,3±6,4	<0,001
NYHA класс			
I	12 (48)	-	0,001
II	9 (36)	3 (20)	0,48
III	4 (16)	11 (73)	<0,001
IV	None	1 (7)	0,38
Тип пролапса			
Передняя створка	2 (8)	-	-
Задняя створка	12 (48)	-	-
Обе створки	11 (44)	-	-
Количество шунтов	-	3±0,6	-
Время ИК, мин	39±14	78±25	<0,001
Время пережатия аорты, мин	28±11	56±16	<0,001

Примечание: все значения представлены как M±SD.

Сокращения: АКШ – аорто-коронарное шунтирование; ИК – искусственное кровообращение; МК – митральный клапан.

Измерения ЛЖ и описание его функции проводились off-line. При наборе материала для исследования нам пришлось столкнуться с тем, что получение адекватной проекции ЛЖ для точного измерения объемов не всегда было технически выполнимо, так как в некоторых случаях полость ЛЖ была искусственно укорочена по длинной оси – проблема, описанная ранее в литературе [15]. Schmidlin et al. продемонстрировали сильную корреляцию между интраоперационным измерением площади ЛЖ при помощи ЧПЭХО и объемами ЛЖ, измеренными при катетеризации сердца. Руководствуясь этим, мы приняли решение проводить измерение легко воспроизводимых линейных размеров и площади ЛЖ, коррелирующих с объемами ЛЖ, вместо измерения объемов. Измерения проводились из трансгастрального доступа на уровне папиллярных мышц. Конечного-систолический (КСР) и конечного-диастолический размеры (КДР) ЛЖ определялись при выборе самого маленького и большого размера ЛЖ в систолу и диастолу, которые соотносились с систолой и диастолой на одновременно записанной электрокардиограмме. Наибольшее расстояние между эндокардом передней и нижней стенки ЛЖ измерялось в систолу и в диастолу – КСР и КДР, соответственно. Затем мы обводили по контуру эндокарда площади полости ЛЖ в систолу и диастолу – конечно-систолическая (КСП) и конечно-диастолическая площадь (КДП). Эти измерения повторялись в трех последовательных сердечных циклах, затем результат среднего из трех измерений регистрировался в базе данных. Фракция изменения площади (ФИП), один из индексов систолической функции ЛЖ [17], коррелирующий с фракцией выброса

(ФВ) [18], подсчитывались по формуле: $ФИП = ((КДП - КСП) / КДП) \times 100\%$, см² [15].

Одновременно с эхокардиографическими измерениями мы определяли параметры гемодинамики с помощью катетера Сван-Ганца для подтверждения сопоставимых условий наполнения сердечных полостей до и после ИК: давление заклинивания легочных капилляров (ДЗЛК), 13,9±4,9 и 13,0±2,3 mm Hg (p=0,45), давление в правом предсердии (ППД), 6,9±3,3 и 7,3±3,0 mm Hg (p=0,2) – у пациентов после митральной пластики; ДЗЛК, 14,6±5,2 и 14,3±5,1 mm Hg (p=0,88), ППД, 9,2±4,5 и 8,7±3,8 mm Hg (p=0,7) – у пациентов после АКШ. Также проводилась полуколичественная оценка недостаточности трехстворчатого клапана (ТК), которая была минимальной или отсутствовала у всех 40 исследуемых пациентов. Таким образом, возможное влияние трикуспидальной регургитации на измерение гемодинамических параметров было исключено.

Ни один из исследуемых пациентов не нуждался в инотропной поддержке ни до, ни после ИК.

Объем митральной регургитации определялся методом PISA (proximal isovelocity surface area).

Статистика. Качественные данные представлены в виде процентов; количественные (непрерывные) данные представлены в виде суммы среднего значения и стандартного отклонения (M±SD). Сравнение качественных данных между изучаемой группой и группой контроля проводилось при помощи χ теста. Сравнение количественных данных для двух независимых групп проводилось при помощи t теста или критерия Wilcoxon для парных сравнений. Сравнение между качественными переменными внутри группы, на разных временных этапах проводилось при помощи теста McNemar. Сравнение между количественными переменными внутри группы на разных временных этапах проводилось при использовании парного t теста или критерия Wilcoxon. Все статистические тесты были двухсторонними. Величина уровня значимости p в исследовании была принята равной 0,05.

Результаты

В обеих группах пациентов по количеству преобладали мужчины (табл. 1). Пациенты с пролапсом МК были моложе пациентов контрольной группы. Большинство пациентов, перенесших пластику МК (84%), имели нерезко выраженные симптомы сердечной недостаточности (New York Heart Association, класс I или II), тогда как пациенты, перенесшие АКШ, функционально были более ограничены (73% New York Heart Association, класс III). Продолжительность ИК и пережатия аорты была значительно короче в группе митральной пластики (p<0,001). У 92% пациентов с пролапсом МК наблюдался пролапс задней створки, чаще всего – среднего сегмента, связанный с удлине-

Таблица 2

Интраоперационные эхокардиографические изменения и гемодинамические данные до и после пластики МК/АКШ

Показатель	До ИК	После ИК	p
Изменения на ЧПЭХО			
КДР, см			
МК	5,4±0,7	5,2±0,6	0,08
АКШ	4,7±1,0	4,5±0,8	0,4
КСР, см			
МК	3,2±0,6	3,6±0,5	<0,001
АКШ	3,1±0,9	2,9±0,8	0,02
КДП, см ²			
МК	21,3±5,3	19,4±4,5	0,005
АКШ	16,6±6,2	15,7±5,0	0,32
КСП, см ²			
МК	7,5±2,3	9,3±2,5	<0,001
АКШ	7,9±4,4	6,9±3,2	0,03
ФУ, %			
МК	40±8	31±7	<0,001
АКШ	35±10	36±10	0,59
ФИП, %			
МК	65±7	52±8	<0,001
АКШ	54±12	57±10	0,19
Показатели гемодинамики			
ЧСС, уд/мин			
МК	85±13	92±9	0,03
АКШ	70±10	90±11	<0,001
Ритм (%)			
Синусовый			
МК	24 (96)	16 (64)	0,005
АКШ	14 (93)	12 (80)	0,32
Фибрилляция предсердий			
МК	1 (4)	0 (0) ^c	NA
АКШ	1 (7)	0 (0) ^c	NA
Пейсмейкер			
МК	0 (0)	9 (36)	NA
АКШ	0 (0)	3 (20)	NA
АД, mm Hg			
Систолическое			
МК	105±17	104±13	0,77
АКШ	114±16	103±18	0,25
Диастолическое			
МК	60±10	62±8	0,4
АКШ	64±7	57±10	0,07
ДЛА, mm Hg			
Систолическое			
МК	27±8	23±5	0,04
АКШ	28±8	28±8	0,82
Диастолическое			
МК	14±5	12±3	0,08
АКШ	14±6	15±5	0,72

Показатель	До ИК	После ИК	p
ППД, mm Hg			
МК	7±3	7±3	0,2
АКШ	9±4	9±4	0,7
ДЗЛК, mm Hg			
МК	14±5	13±2	0,45
АКШ	15±5	14±5	0,88
СВ, л/мин			
МК	5,2±1,9	5,9±1,8	0,04
АКШ	5,0±2,2	5,7±1,6	0,12
СИ, л/мин/м ²			
МК	2,6±0,8	3,0±0,7	0,02
АКШ	2,4±0,8	2,7±0,5	0,24
УО, мл			
МК	63±24	66±19	0,5
АКШ	72±29	65±19	0,15
ИУО, мл/м ²			
МК	31±10	33±8	0,44
АКШ	34±11	31±7	0,38
ПСС, дин×сек/см ⁵			
МК	1,166±601	932±337	0,04
АКШ	1,345±591	997±474	0,03
ИПСС, дин×сек/см ⁵ /м ²			
МК	2,116±886	1,812±551	0,15
АКШ	2,563±807	1,912±790	0,07
ЛСС, дин×сек/см ⁵			
МК	84±41	75±40	0,42
АКШ	116±57	224±77	0,2
ИЛСС, дин×сек/см ⁵ /м ²			
МК	163±701	143±76	0,45
АКШ	96±80	183±124	0,28

Примечание: n=25 – МК; n=15 – АКШ; значения представлены как M±SD, значение p не подсчитывалось, если количество событий было одинаковым или равно 0.

Сокращения: АКШ – аорто-коронарное шунтирование; ДЗЛК – давление заклинивания легочных капилляров; ДЛА – давление в легочной артерии; ИК – искусственное кровообращение; ИЛСС – индекс легочного сосудистого сопротивления; ИУО – индекс ударного объема; ИПСС – индекс периферического сосудистого сопротивления; КДП – конечно-диастолическая площадь; КДР – конечно-диастолический размер; КСП – конечно-систолическая площадь; КСР – конечно-систолический размер; ЛЖ – левый желудочек; ЛСС – легочное сосудистое сопротивление; МК – митральный клапан; ППД – давление в правом предсердии; ПСС – периферическое сосудистое сопротивление; СВ – сердечный выброс; СИ – сердечный индекс; УО – ударный объем; ФИП – фракция изменения площади; ФУ – фракция укорочения.

нием или разрывом хорд. У 11 (44%) пациентов из 25 наблюдался также пролапс передней створки. Шестнадцати пациентам (64%) была выполнена стандартная треугольная резекция и ушивание задней

створки с имплантацией гибкого полукольца для аннулопластики. Семи пациентам (28%) коррекция митральной недостаточности была произведена путем имплантации митрального полукольца без пластики створок. Средний объем митральной регургитации составил 73±25 мл. В группе АКШ в среднем на пациента было выполнено 3 шунта, ни у одного из пациентов не было сопутствующей митральной недостаточности.

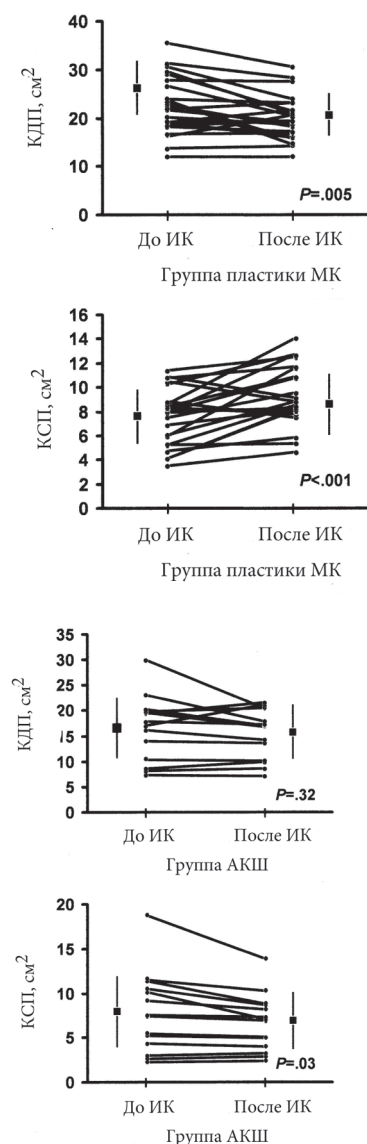


Рис. 1. Конечно-диастолическая площадь левого желудочка (КДП ЛЖ) и конечно-систолическая площадь левого желудочка (КСП ЛЖ) в группах с митральной пластикой (МК) и аорто-коронарным шунтированием (АКШ).

Изменения геометрии ЛЖ после отлучения от ИК

Сразу после коррекции митральной недостаточности при помощи метода интраоперационной ЧПЭХО были зарегистрированы значительные изменения размеров ЛЖ и его функций (табл. 2). Размер полости ЛЖ несколько уменьшился во время диастолы и значительно увеличился во время систолы (рис. 1). В результате произошло значительное уменьшение фракции укорочения и ФИП по сравнению с исходными показателями до ИК ($p<0,001$) (рис. 2).

В группе пациентов с АКШ изменения размеров ЛЖ были более гетерогенными (рис. 1 и 2). ФИП увеличилась после ИК в 4 случаях (27%) и уменьшилась в 2 случаях (13%). В целом по группе, фракция измене-

ния площади не изменилась до и после ИК (табл. 2); КДП и КСП несколько уменьшились.

Ударный объем ЛЖ в группе пациентов с пластикой МК не изменился и оставался в пределах нормы до и после ИК. В обеих группах пациентов наблюдалось увеличение частоты сердечных сокращений после ИК (табл. 2), за счет которого произошло статистически значимое увеличение сердечного индекса у пациентов после пластики МК (табл. 2). В группе пациентов с АКШ ударный объем также остался неизменным до и после ИК, сердечный индекс был несколько выше после ИК по сравнению с началом операции, однако эти изменения были статистически незначимы (табл. 2).

Ранние изменения геометрии ЛЖ после пластики МК

Для более глубокого понимания природы изменений геометрии и функции ЛЖ после пластики МК, в дополнение к анализу интраоперационного ЧПЭХО, мы также проанализировали данные пред- и послеоперационных трансторакальных эхокардиограмм 25 исследуемых пациентов. В среднем трансторакальная эхокардиография была проведена на 4 ± 1 день после операции. КДР ЛЖ уменьшился с $5,7\pm0,6$ см до операции до $5,2\pm0,4$ см после операции ($p<0,001$), при этом КСР ЛЖ фактически не изменился ($3,7\pm0,7$ см до и $3,6\pm0,5$ см после операции; $p=0,41$). ФВ ЛЖ значительно снизилась (с $64\pm6\%$ до $57\pm9\%$ после операции; $p<0,001$). Между средним артериальным давлением до и после операции не было статистически достоверной разницы (83 ± 8 и 85 ± 7 mm Hg; $p=0,44$), при этом наблюдалось увеличение частоты сердечных сокращений после операции (71 ± 18 и 82 ± 13 ; $p=0,010$). Измеренный при помощи трансторакальной эхокардиографии сердечный выброс и подсчитанный сердечный индекс увеличились после пластики митрального клапана ($6,3\pm2,6$ и $7,4\pm1,9$ л/мин; $3,2\pm1,3$ и $3,8\pm0,8$ л/мин/м²) при этом ударный объем оставался нормальным и фактически не изменился (92 ± 23 и 85 ± 20 мл; $p=0,31$).

Обсуждение

Результаты нашего исследования показывают, что изменения геометрии и систолической функции ЛЖ происходят практически сразу после хирургической коррекции недостаточности МК, еще на интраоперационном этапе. Необходимо отметить, что индексы систолической функции ЛЖ (в данном исследовании – фракция укорочения и ФИП) уменьшаются в первую очередь за счет увеличения размера ЛЖ в систолу. При этом гемодинамические параметры, включающие сердечный выброс и ударный объем, сохраняются неизменными, что свидетельствует о сохранной насосной функции сердца. В контрольной группе пациентов, перенесших АКШ, время кардиоплегической остановки сердца, как правило, было более продолжительным в сравнении с группой паци-

ентов, перенесших пластику МК. Несмотря на это, после ИК систолическая функция ЛЖ не ухудшилась, а в некоторых случаях улучшилась, не изменились и гемодинамические параметры, за исключением увеличения частоты сердечных сокращений. На основании полученных в нашем исследовании данных можно констатировать, что практически сразу после хирургической коррекции недостаточности МК изменение объемов ЛЖ происходит таким образом, что ударный объем ЛЖ, направленный вперед, в аорту, не меняется, при этом ФВ ЛЖ (ФИП в данном исследовании) снижается. Этот процесс ремоделирования нельзя объяснить влиянием ИК и кардиоплегии.

В повседневной клинической практике снижение ФВ ЛЖ после коррекции недостаточности МК – обычное явление, это снижение может сохраняться достаточно долго в послеоперационном периоде. Одно из общепринятых объяснений этого феномена – увеличение постнагрузки ЛЖ после коррекции порока, с которым изначально компрометированному ЛЖ труднее справляться. В ретроспективном исследовании Enriquez-Sarano et al. [5] наблюдалось снижение фракции выброса ЛЖ с 62% до 52% ($p < 0,001$) у 217 пациентов с органическим поражением МК в течение года после пластики или протезирования МК. При этом уменьшился КДР ЛЖ, а КСР претерпел минимальные изменения. Некоторые исследователи утверждают, что пластика МК имеет гемодинамические преимущества перед протезированием, которые можно наблюдать в ранние сроки после операции. Bonchek et al. [10] изучили пред- и послеоперационные вентрикулограммы и обнаружили минимальные изменения ФВ ЛЖ через неделю после митральной пластики (66% vs 62%; $p = \text{нд.}$). Corin et al. [11] описали снижение ФВ ЛЖ после протезирования МК с 60% до 48% ($p < 0,01$), однако после пластики МК ФВ оставалась неизменной (64% vs 61%; $p = \text{нд.}$). Kouris et al. наблюдали ту же динамику [12].

В нескольких публикациях описывается ремоделирование ЛЖ в течение первых недель после коррекции недостаточности МК [1–3]. Moreo et al. [1] наблюдали снижение ФВ и КДР ЛЖ через 9 ± 3 дней после пластики МК. Leung et al. [2] также описали снижение ФВ ЛЖ на 8 ± 14 день после пластики МК. Эти наблюдения совпадают с результатами недавно опубликованного исследования Suri et al. [3], в котором анализируются данные 861 пациента после хирургической коррекции митральной недостаточности, из которых 779 (90%) пациентам была выполнена пластика МК. В среднем через 5 дней после операции ФВ ЛЖ снизилась с 63% до 53% ($p < 0,001$) и КДР уменьшился с 70 до 53 мм ($p < 0,001$); КСР ЛЖ остался неизменным до и после операции. В нашем исследовании мы также наблюдали снижение ФВ ЛЖ и КДР при неизменном КСР через 4 ± 1 дней после операции.

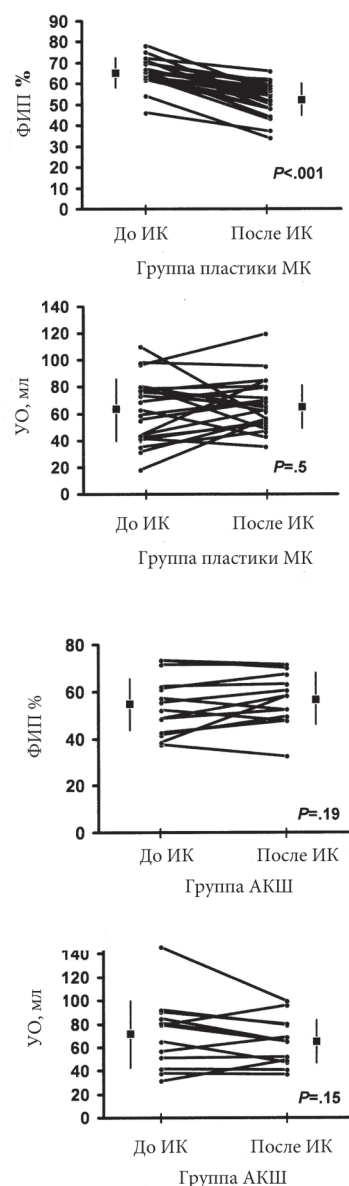


Рис. 2. Фракция изменения площади ЛЖ (ФИП) и ударный объем (УО) в группах с митральной пластикой (МК) и аорто-коронарным шунтированием (АКШ). Снижение ФИП в МК группе при сохраненном УО.

Вышеописанные работы не оценивали самые ранние изменения ЛЖ непосредственно после операции. Этот вопрос был затронут в только в исследовании Dubroff et al. [19]. В этой работе исследователи изучали изменения ЛЖ при помощи эпикардиальной эхокардиографии в 5 различных группах пациентов, включая тех, кому было произведено протезирование МК. По данным этого исследования, ФВ ЛЖ снизилась сразу после ИК (49% vs 32%; $p < 0,02$), при этом также уменьшились конечно-систолическая и диастолическая площади. В группе пациентов, которые подверглись операции АКШ, ФВ ЛЖ после ИК не изменилась (48% vs 49%; $p = \text{нд.}$). Эти данные совпадают

с результатами нашего исследования, в котором мы использовали ЧПЭХО, однако пациенты, включенные в наше исследование, подверглись пластике, а не протезированию МК.

Трудно представить себе гипотетическое объяснение ранних послеоперационных изменений геометрии и функции сердца, не принимая во внимание эффект глобальной ишемии, реперфузии и методов интраоперационной защиты миокарда. Кроме того, условия наполнения желудочков сердца значительно меняются после отлучения от ИК [19–21]. Для того чтобы оценить возможное влияние глобальной ишемии на функцию миокарда, мы включили в исследование пациентов, которые подверглись АКШ. В этой группе не наблюдалось значительных изменений ни ФИП, ни КДР, ни КСР ЛЖ, несмотря на большую продолжительность ИК, по сравнению с пациентами в группе пластики МК ($p < 0,001$). Таким образом, при неосложненных операциях современные методы защиты миокарда позволяют предотвратить его повреждение и, следовательно, это не может до конца объяснить причины снижения показателей систолических индексов у пациентов после пластики МК. Также снижение ФИП ЛЖ после пластики МК нельзя объяснить возможным различным давлением наполнения ЛЖ до и после ИК, так как все эхокардиографические измерения проводились при одинаковом давлении в правом предсердии и одинаковом ДЗЛК до и после ИК.

Таким образом, мы предполагаем, что послеоперационное снижение систолических индексов ЛЖ (ФВ, ФИП, фракция укорочения) должно быть интерпретировано не как дисфункция ЛЖ со снижением сократимости миокарда, а как «подгонка» объемов сердца для того, чтобы ударный объем, направленный в аорту, оставался прежним, а не увеличился, что должно было бы произойти, если бы отверстие для регургитации было закрыто, патологический ток крови в левое предсердие был бы прекращен, а сердце не подвергалось бы ремоделированию [3]. Данные нашего исследования поддерживают эту гипотезу и по содержанию совпадают с данными работы Dubroff et al. [19]. Мы считаем, что практически сразу после коррекции МК начинается пошаговое ремоделирование ЛЖ. В самые ранние послеоперационные сроки происходит увеличение КСР, что предотвращает острое увеличение ударного объема ЛЖ. Затем, в течение нескольких дней после операции, КДР начинает уменьшаться, соответственно изменяется и КСР, преследуя ту же цель — поддержание нормального ударного объема. Ремоделирование происходит, когда нервно-гуморальные механизмы адаптируются к новой гемодинамической ситуации. Последовательность этих изменений объясняет тот факт, что некоторые исследователи наблюдали неизменный КСР и уменьшенный КДР на первой послеоперационной трансторакальной эхо-

кардиографии примерно через неделю после операции [1–3]. Было показано, что у пациентов с хронической митральной недостаточностью наблюдается активация симпатической автономной нервной системы [22]. К сожалению, на данный момент совсем немного опубликовано о том, какие конкретно нервно-гуморальные изменения происходят сразу после хирургической коррекции митральной недостаточности, однако известно, что их триггером является изменение геометрии и функции ЛЖ [23].

В идеале, оценка ранних изменений функции ЛЖ после коррекции недостаточности МК должна быть произведена с использованием параметров, не зависящих от условий наполнения ЛЖ. По данным Naqee et al., Tei индекс — относительно независимый от условий преднагрузки показатель сократимости миокарда — не изменился после коррекции митральной регургитации. Также исследование Mabrouk-Zerguini et al. [25] показало, что сразу после пластики МК ФИП статистически значимо снизилась с 53% до 42% ($p < 0,001$), при этом Tei индекс оставался неизменным. Таким образом, сократительная функция миокарда не ухудшилась при сниженных систолических индексах, что концептуально совпадает с результатами нашего исследования, в котором мы наблюдали сохраненный ударный объем и сердечный выброс.

Ограничения исследования. Несмотря на то, что мы считаем снижение индексов глобальной сократимости ЛЖ физиологическим механизмом, отражающим приспособление организма к ликвидации митральной недостаточности, сниженная ФВ ЛЖ у пациентов с исходно компрометированной систолической функцией сердца до операции, скорее всего, в первую очередь связана именно с нарушением работы миокарда. Однако в этих случаях можно ожидать также снижение сердечного выброса и ударного объема, что мы не наблюдали у пациентов, включенных в исследование. Все пациенты, включенные в исследование, подверглись оперативному лечению на ранних стадиях заболевания, ФВ ЛЖ при этом была сохранной ($\geq 51\%$). Из этого следует, что по результатам данного исследования ошибочно делать какие-либо заключения о ремоделировании ЛЖ у пациентов со значительно сниженной систолической функцией.

Методы трансторакальной и транспищеводной эхокардиографии различаются по чувствительности. К тому же, влияние общего наркоза на системное сосудистое сопротивление и другие гемодинамические параметры может увеличить разницу между измерениями ЛЖ, проведенными в операционной при помощи ЧПЭХО и вне операционной при помощи трансторакальной эхокардиографии. Исходя из этого, мы приняли решение не проводить сравнение между показателями трансторакальной и чреспищеводной эхокардиографии.

Заключение

Немедленно после прекращения патологического тока крови в левое предсердие из ЛЖ после хирургической коррекции митральной недостаточности, объемы сердца изменяются таким образом, чтобы не произо-

шло острого увеличения ударного объема, при этом индексы систолической функции (ФИП, ФВ) ЛЖ снижаются. Это явление не связано с повреждением миокарда после ИК и кардиopleгической остановки сердца.

Литература

- Moreo A., Gordini V., Ciliberto G.R. et al. Left ventricular performance in chronic mitral regurgitation: temporal response to valve repair and prognostic value of early postoperative echocardiographic parameters. *Ital Heart J.* 2000; 1:122–7.
- Leung D.Y., Griffin B.P., Stewart W.J. et al. Left ventricular function after valve repair for chronic mitral regurgitation: predictive value of preoperative assessment of contractile reserve by exercise echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 1996; 28:1198–205.
- Suri R.M., Schaff H.V., Dearani J.A. et al. Determinants of early decline in ejection fraction after surgical correction of mitral regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008; 136:442–7.
- Rozich J.D., Carabello B.A., Usher B.W. et al. Mitral valve replacement with and without chordal preservation in patients with chronic mitral regurgitation: mechanisms for differences in postoperative ejection performance. *Circulation.* 1992; 86:1718–26.
- Enriquez-Sarano M., Tajik A.J., Schaff H.V. et al. Echocardiographic prediction of left ventricular function after correction of mitral regurgitation: results and clinical implications. *J Am Coll Cardiol.* 1994; 24:1536–43.
- Goldfine H., Aurigemma G.P., Zile M.R. et al. Left ventricular length-force-shortening relations before and after surgical correction of chronic mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol.* 1998; 31:180–5.
- Yun K.L., Sintek C.F., Miller D.C. et al. Randomized trial comparing partial versus complete chordal-sparing mitral valve replacement: effects on left ventricular volume and function. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002; 123:707–14.
- Hennein H.A., Swain J.A., McIntosh C.L. et al. Comparative assessment of chordal preservation versus chordal resection during mitral valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1990; 99:828–36.
- Chowdhury U.K., Kumar A.S., Airan B. et al. Mitral valve replacement with and without chordal preservation in a rheumatic population: serial echocardiographic assessment of left ventricular size and function. *Ann Thorac Surg.* 2005; 79:1926–33.
- Bonchek L.I., Olinger G.N., Siegel R. et al. Left ventricular performance after mitral reconstruction for mitral regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1984; 88:122–7.
- Corin W.J., Sutsch G., Murakami T. et al. Left ventricular function in chronic mitral regurgitation: preoperative and postoperative comparison. *J Am Coll Cardiol.* 1995; 25:113–21.
- Kouris N., Ikonomidis I., Kontogianni D. et al. Mitral valve repair versus replacement for isolated non-ischemic mitral regurgitation in patients with preoperative left ventricular dysfunction: a long-term follow-up echocardiography study. *Eur J Echocardiogr.* 2005; 6:435–42.
- Schaff H.V., Suri R.M., Enriquez-Sarano M. Indications for surgery in degenerative mitral valve disease. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2007; 19:97–102.
- Suri R.M., Schaff H.V., Dearani J.A., et al. Survival advantage and improved durability of mitral repair for leaflet prolapse subsets in the current era. *Ann Thorac Surg.* 2006; 82:819–26.
- Sivarajan M. Systolic left ventricular function. In: Sidebotham D, Merry A, Legget M, editors. *Practical perioperative transoesophageal echocardiography.* New York: Butterworth-Heinemann; 2003. p. 101–15.
- Schmidlin D., Aschkenasy S., Vogt P.R. et al. Left ventricular pressure-area relations as assessed by transoesophageal echocardiographic automated border detection: comparison with conductance catheter technique in cardiac surgical patients. *Br J Anaesth.* 2000; 85:379–88.
- Shanewise J.S., Cheung A.T., Aronson S. et al. ASE/SCA guidelines for performing a comprehensive intraoperative multiplane transesophageal echocardiography examination: recommendations of the American Society of Echocardiography Council for Intraoperative Echocardiography and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists Task Force for Certification in Perioperative Transesophageal Echocardiography. *Anesth Analg.* 1999; 89:870–84.
- Domanski M.J., Collieran J.A., Cunnion R.E., Nanda N.C. et al. Correlation of echocardiographic fractional area change with radionuclide left ventricular ejection fraction. *Echocardiogr.* 1995; 12:221–7.
- Dubroff J.M., Clark M.B., Wong C.Y. et al. Left ventricular ejection fraction during cardiac surgery: a two-dimensional echocardiographic study. *Circulation.* 1983; 68:95–103.
- Aybek T., Kahn M.F., Dogan S., et al. Cardiopulmonary bypass impairs left ventricular function determined by conductance catheter measurement. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2003; 51:301–5.
- Pasque M.K. Mathematic modeling and cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002; 123:617–20.
- Mehta R.H., Supiano M.A., Grossman P.M., et al. Changes in systemic sympathetic nervous system activity after mitral valve surgery and their relationship to changes in left ventricular size and systolic performance in patients with mitral regurgitation. *Am Heart J.* 2004; 147:729–35.
- Mehta R.H., Supiano M.A., Oral H. et al. Relation of systemic sympathetic nervous system activation to echocardiographic left ventricular size and performance and its implications in patients with mitral regurgitation. *Am J Cardiol.* 2000; 86:1193–7.
- Haque A., Otsuji Y., Yoshifuku S. et al. Effects of valve dysfunction on Doppler Tei index. *J Am Soc Echocardiogr.* 2002; 15:877–83.
- Mabrouk-Zerguini N., Leger P., Aubert S., et al. Tei index to assess perioperative left ventricular systolic function in patients undergoing mitral valve repair. *Br J Anaesth.* 2008; 101:479–85.

Left ventricular remodelling early after surgical correction of mitral regurgitation: stroke volume maintenance

Ashikhmina E.A.^{1,2}, Schaff H.V.¹, Suri R.M.¹, Enriquez-Sarano M.¹, Abel M.D.¹

Aim. Mitral valve surgery results in the left ventricular (LV) remodelling and adjustment to the new preload and afterload. This study evaluated the dynamics of LV geometry and function immediately after surgical correction of mitral valve (MV) degenerative prolapse.

Material and methods. This prospective study included 40 patients: 25 after MV surgery and 15 after coronary artery bypass graft surgery. The latter group served as controls, in order to assess potential impact of cardiopulmonary bypass and cardioplegic arrest on LV function. All participants underwent intraoperative transesophageal echocardiography, before and after cardiopulmonary bypass, after protamine infusion and hemodynamic stabilisation. Simultaneous pulmonary catheterisation ensured that the echocardiographic data were obtained in similar hemodynamic conditions.

Results. Immediately after MV surgery, LV fractional area change decreased from 65±7% to 52±% (p<0,001). End-diastolic LV area decreased from 21,3±5,3 to 19,4±4,5 cm² (p=0,005), while end-systolic LV area increased from 7,5±2,3 to 9,3±2,5 cm² (p<0,001). Stroke volume, measured by the thermodilution method,

did not change (54±12% and 57±0%; p=0,5). In the control group, LV fractional area change (54±12% and 57±10%; p=0,19), end-diastolic LV area (16,6±6,2 and 15,7±5,0 cm²; p=0,32), and stroke volume (72±29 and 65±19 ml; p=0,15) were similar before and after cardiopulmonary bypass; there was only some reduction in end-systolic LV area (7,9±4,4 and 6,9±3,2 cm²; p=0,03).

Conclusion. Early after MR surgery, LV fractional area change statistically decreased, primarily due to an increase in end-systolic LV dimensions. It could be one of the compensatory mechanisms to prevent acute increase in stroke volume and subsequent MR after MV surgery.

Russ J Cardiol 2013, 1 (99): 43-49

Key words: mitral valve, left ventricular remodelling.

Mayo Clinic¹, Rochester, USA; Brigham and Women's Hospital², Boston, USA.

РОЛЬ НАСЛЕДСТВЕННЫХ МЕХАНИЗМОВ В ВОЗНИКНОВЕНИИ СКЛЕРО-ДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ПОРАЖЕНИЙ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА

Парфенова Н. Н.^{1,2}, Хасанова С. И.^{1,2}, Митрофанова Л. Б.², Дубова Е. В.², Земцовский Э. В.^{1,2}

Цель. Выявить роль наследственных механизмов в возникновении склеро-дегенеративных поражений аортального клапана.

Материал и методы. Клиническое, фенотипическое и ЭхоКГ – обследование 180 лиц зрелого и пожилого возраста (средний возраст – 63,8±9 лет; м – 102, ж – 78,); 86 из них с кальцифицирующим аортальным стенозом, в том числе – 55 после протезирования аортального клапана, 61 человек – контрольная группа. Диагностика ДСиФ проводилась согласно Российским национальным рекомендациям по ННСТ (2009). Проведено гистологическое, морфологическое и иммуногистохимическое исследование с антителами к TGF-β удаленных клапанов.

Результаты. Марфаноидная внешность является одним из наиболее распространенных диспластических фенотипов. Чем больше костных признаков дисплазии соединительной ткани, тем больше степень выраженности аортального стеноза. Мезенхимальная дисплазия встречается в 36% случаев критического аортального стеноза. В большинстве удаленных аортальных клапанов обнаружена экспрессия антигена TGF-β.

Заключение. Выявленная взаимосвязь между марфаноидной внешностью и кальцифицирующим аортальным стенозом дает возможность предполагать наличие генетически обусловленной связи между ними и рассматривать этот фенотип как вероятный предиктор обызвествления аортального клапана.

Российский кардиологический журнал 2013; 1 (99): 50-53

Ключевые слова: наследственные нарушения соединительной ткани, марфаноидная внешность, кальцифицирующий аортальный стеноз.

Замена аортального клапана по поводу критического кальцифицирующего аортального стеноза (КАС) сегодня является обычной хирургической операцией. КАС характеризуется длительным бессимптомным течением и быстрым прогрессированием после манифестации клинических проявлений. В перечне известных факторов риска возникновения КАС наследственные нарушения соединительной ткани (ННСТ) практически не упоминаются. Вместе с тем, литературные данные о роли трансформирующего фактора роста бета (TGF-β) в развитии синдрома Марфана, характеризующегося как патологией восходящего отдела аорты, так и скелетными нарушениями, дают основание думать о существовании взаимосвязи между некоторыми наследственными синдромами и КАС [1, 2]. Недавние исследования клинической значимости марфаноидной внешности как фенотипа позволили выявить его роль в изменении характера вегетативной регуляции ритма сердца у лиц молодого возраста и в развитии аритмического синдрома у пациентов с ИБС [3–5]. Взаимосвязь скелетных признаков дизэмбриогенеза и марфаноидной внешности как одного из диспластических фенотипов со склеро-дегенеративными поражениями аорты (СДПА) еще не изучена. Не рассматривался также и вклад мезенхимальной дисплазии (МД), которую принято оценивать как морфологическое подтвер-

¹ ГБОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный педиатрический Медицинский Университет МЗ и СР РФ; ² ГБУ Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова МЗ и СР РФ, Санкт-Петербург, Россия.

Парфенова Н. Н.* – вед. н. сотрудник НИЛ соединительнотканых дисплазий, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом ухода за терапевтическим больным, Хасанова С. И. – ст. н. сотрудник НИЛ соединительнотканых дисплазий, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом ухода за терапевтическим больным, Митрофанова Л. Б. – зав. НИЛ морфологии, Дубова Е. В. – мл. н. сотрудник НИЛ соединительнотканых дисплазий, Земцовский Э. В. – д. м. н., профессор, заведующий лабораторией соединительнотканых дисплазий, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): 5403991@mail.ru

TGF-β (TGF-бета) – трансформирующий фактор роста β, ДСиФ – диспластические синдромы и фенотипы, КАС – кальцифицирующий аортальный стеноз, МВ – марфаноидная внешность, МД – мезенхимальная дисплазия, ННСТ – наследственные нарушения соединительной ткани, СДПА – склеро-дегенеративные поражения аортального клапана.

Рукопись получена 08.12.2012
Принята к публикации 09.01.2013

ждение ННСТ, в формирование склеро-дегенеративных поражений аортального клапана.

При некоторых ННСТ, сопровождающихся изменениями в костной и сердечно-сосудистой системах, обнаружены мутации генов рецепторов трансформирующего фактора роста бета (TGF-β). Как известно, TGF-β индуцирует апоптоз гладкомышечных клеток и способствует трансформации фибробластов в миофибробласты. При этом повышается активность матриксных металлопротеиназ и деградация внеклеточного матрикса [1]. В доступной литературе имеются публикации, посвященные исследованиям TGF-β в культурах клеток *in vitro* [6], в то время как работы, посвященные изучению TGF-β в аортальном клапане при наличии кальцифицирующего стеноза практически отсутствуют. Исходя из сказанного, целью работы стало выявление возможной роли наследственных механизмов в возникновении склеро-дегенеративных поражений аортального клапана.

Материал и методы

Исследование проводилось в два этапа. На первом этапе было обследовано 180 пациентов (102 мужчины и 78 женщин) в возрасте от 42 до 83 лет. В основную группу было включено 119 пациентов (средний возраст – 62,6±8,6 лет), среди которых 86 имели КАС (средний возраст – 63,4±9,0 лет), а у 33 пациентов

основной группы ($59,7 \pm 7,5$ лет) при ЭхоКГ-исследовании выявлялись СДПА (локальные уплотнения и наличие акустической тени от аортальных полулуний без увеличения скорости трансортального потока). Контрольную группу 1 составили 61 человек (средний возраст — $61,3 \pm 7,6$ лет) без клинических и ЭхоКГ-признаков КАС. Проводилось клиническое, фенотипическое и ЭхоКГ-обследование по стандартной методике. Диагностика ДСиФ проводилась в соответствии с Российскими рекомендациями по ННСТ (2009) [7]. МВ диагностировалась при выявлении в процессе фенотипического обследования 3 и более малых скелетных (костных) признаков, перечисленных в пересмотренных Гентских критериях диагностики синдрома Марфана [8].

ПМК, выявленный при ЭхоКГ-обследовании, диагностировался на основании признаков пролабирования одной или обеих створок митрального клапана более чем на 2 мм за уровень митрального кольца в парастернальной продольной позиции [9]. Из 86 пациентов с КАС у 55 было выполнено протезирование аортального клапана с последующим гистологическим исследованием удаленных аортальных полулуний. Замороженные срезы заслонок окрашивались суданом III, парафиновые — гематоксилином и эозином, толуидиновым синим по Ван Гизону с докрасиванием эластических волокон фукселином по Вейгерту и без него, конго красным с последующей поляризационной микроскопией. Для иммуногистохимического исследования использовались антитела к - и - легким цепям, АА-амилоиду фирмы DAKO и к преальбумину фирмы Millipore.

На втором этапе было проведено иммуногистохимическое исследование 20 удаленных аортальных клапанов с антителами к TGF- β (фирма Novocastra), из них 10 случаев — КАС и 10 — инфекционный эндокардит (контрольная группа 2).

Статистика: все данные представлены как среднее $\pm$ стандартное отклонение. Значимость различий между количественными признаками определялась при помощи t-критерия Стьюдента, между качественными признаками — при помощи непараметрических методов (критерий Манна-Уитни, $p < 0,05$). Различия между группами по частоте изучаемого признака определялась по методу χ^2 . Статистическая обработка данных была выполнена при помощи программы Statistica 6.0 (StatSoft, Inc., США).

Результаты

Проведенное сопоставление частоты выявления отдельных скелетных признаков и МВ в сформированных группах показало, что среди лиц со склеродегенеративными поражениями аортального клапана достоверно чаще выявлялись такие признаки как удлинение костей скелета (долихостеномелия), арахнодактилия, воронкообразная или килевидная

деформации грудной клетки, сколиотическая деформация позвоночника и плоскостопие. МВ выявлялась среди лиц со СДПА в 3 раза чаще, чем среди лиц группы контроля (16,9% и 4,9%, соответственно, $p < 0,05$), а среди пациентов с КАС в 4 раза чаще, чем в контрольной группе (26,4 и 6,5% соответственно, $p < 0,001$). По данным ЭхоКГ, у пациентов с наибольшим числом костных признаков максимальный трансортальный градиент оказался достоверно выше, чем в группе с минимальным их числом ($73,7 \pm 43,7$ и $50,5 \pm 34,2$ мм рт.ст., соответственно, $p < 0,01$). Полученные данные со всей очевидностью демонстрируют взаимосвязь между скелетными признаками, которые принято ассоциировать с синдромом Марфана, и рядом родственных ему наследственных синдромов, с одной стороны, и СДПА — с другой.

Далее мы попытались установить взаимосвязь между марфаноидной внешностью и ЭхоКГ-показателями, характеризующими морфологию и функцию сердца. Все пациенты с КАС были разделены на две группы — без МВ и с МВ. Оказалось, что в группе пациентов с МВ имели место более высокий максимальный трансортальный градиент давления ($73,7 \pm 43,7$ vs $50,5 \pm 34,2$ мм рт.ст., $p < 0,01$), больший размер аорты на уровне синусов ($37,9 \pm 4,3$ vs $35,4 \pm 3,4$ мм, $p < 0,01$), больший размер левого предсердия ($45,3 \pm 5,0$ vs $43,6 \pm 4,6$ мм, $p < 0,01$) и большая толщина миокарда межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки (ЗС) левого желудочка (МЖП — $14,3 \pm 3,1$ vs $13,8 \pm 2,0$ мм; ЗС — $12,5 \pm 2,6$ vs $11,1 \pm 1,5$ мм, $p < 0,01$).

При фенотипическом обследовании больных, оперированных по поводу критического КАС, удалось обнаружить, что пациенты с признаками мезенхимальной дисплазии (МД) удаленных аортальных полулуний имели большее количество скелетных признаков, чем пациенты, не имевшие таковых ($3,8 \pm 0,6$ vs $2,8 \pm 1,0$ признаков, $p < 0,01$). Точно также у пациентов с признаками МД створок были выявлены те или иные диспластические фенотипы в 77,8% случаев, в то время как у лиц без МД — лишь в 18,8% случаев, $p < 0,005$.

Морфологическое исследование створок аортального клапана у пациентов, имеющих признаки МД, показало, что у последних средняя длина аортальных полулуний была достоверно больше, чем у пациентов без признаков МД ($2,9 \pm 0,2$ vs $2,0 \pm 0,5$ см, $p < 0,01$). МД створок аортального клапана, которая, как известно, сопутствует наследственным поражениям клапанного аппарата [10–12], выявилась в 36% случаев. При гистологическом исследовании в участках с МД располагались плохо дифференцируемые мезенхимальные клетки, были видны фрагментация, расщепление, спирализация, диссоциация коллагеновых и эластических волокон с их явным дефицитом.

Во всех случаях в субэндотелиальном отделе и на границе pars spongiosa — pars fibrosa, а также по краю кальцинатов выявлялись депозиты амилоида, которые окрашивались конго красным в оранжево-красный цвет и давали яблочно-зеленое свечение в поляризованном свете. Депозиты были резистентны к предварительной обработке перманганатом калия. При иммуногистохимическом исследовании с антителами к АА-амилоиду, α_2 - и α_1 -легким цепям, к преальбумину экспрессии этих антигенов выявлено не было. Кроме того, во всех случаях выявлены признаки атеросклероза в виде пенистых клеток, отложений липидов и/или кристаллов холестерина. Хрящевая метаплазия выявлена в двух клапанах, в одном из них она сопровождалась костной метаплазией.

На втором этапе было проведено иммуногистохимическое исследование створок аортальных клапанов. Анализ результатов показал, что в 8 из 10 случаев КАС обнаружена экспрессия антигена TGF- β на 2–8% фибробластов, в то время как в группе сравнения (инфекционный эндокардит) экспрессия антигена TGF- β выявлялась только в 3 из 10 случаев в таком же количестве фибробластов.

Обсуждение

Среди лиц со склеро-дегенеративными поражениями аортального клапана МВ встречается в три раза чаще, чем в контрольной группе. Сравнение частоты выявления признаков МВ в группах с различной степенью выраженности КАС, по данным ЭхоКГ, показало, что у пациентов с выраженными признаками КАС МВ выявляется достоверно чаще, чем среди лиц с легким КАС. Все сказанное дает основание рассматривать этот фенотип как предиктор развития СДПА и КАС.

Пока еще нет ответа на вопрос, является ли миксоматоз аортального клапана самостоятельной наследственной патологией соединительной ткани или он развивается в результате внешних воздействий. С одной стороны, несомненная связь СДПА с МВ подтверждают наследственную природу выявленного миксоматоза. Об этом же косвенно свидетельствует важная роль TGF- β в развитии спонтанного миксоматоза митрального клапана [13]. С другой стороны, есть данные о роли вирусной инфекции в развитии миксоматозных изменений аортальных

полулуний [11]. Очевидно, что для решения этих вопросов необходимы дальнейшие исследования.

Определенную роль в развитии СДПА, по-видимому, играет TGF- β и мутации, выявленные в генах его рецепторов [2]. Известно, что TGF- β представляет собой белок, который контролирует пролиферацию, клеточную дифференцировку, апоптоз и другие функции в большинстве клеток, участвует не только в морфогенезе костной ткани, процессах восстановления и регенерации кости, но и в развитии соединительнотканного каркаса сердца и аорты. Присутствие TGF- β обнаружено в створках аортального клапана при их неревматическом поражении. TGF- β способствует обызвествлению клеток интерстиции аортального клапана посредством повышения уровня щелочной фосфатазы, что связано с апоптозом и повышением уровня матриксных металлопротеиназ. Таким образом, можно полагать, что первичными индукторами дифференцировки миофибробластов в створках аортального клапана при КАС являются механическое напряжение и TGF- β . TGF- β 1 способствует обызвествлению интерстициальных клеток в аортальных створках [6]. Полученные нами данные об экспрессии антигена TGF- β в фибробластах удаленных аортальных клапанов дают основание для дальнейшего изучения возможности участия TGF- β в патогенезе КАС.

Заключение

Среди лиц с КАС марфаноидная внешность встречается в 4 раза чаще, чем среди лиц без признаков поражения аорты, что позволяет рассматривать этот фенотип в качестве предиктора развития СДПА. Сравнение ЭхоКГ-показателей в группах с различной степенью тяжести КАС позволило установить, что при тяжелом КАС МВ выявляется достоверно чаще. Морфологическое и иммуногистохимическое исследования удаленных аортальных клапанов позволило установить, что в тканях, удаленных по поводу КАС, МД удастся обнаружить более чем в трети случаев, а экспрессия антигена TGF- β значительно чаще выявляется при КАС, чем в группе сравнения. Последнее дает основание думать о том, что в основе развития СДПА и кальцифицирующего стеноза аорты существенную роль, помимо атеросклероза, играют мутации генов белков внеклеточного матрикса и ферментов их биосинтеза.

Литература

1. Jeffrey A.J., Spinale F.G., Ikonomidis J.S. Transforming growth factor-beta signaling in thoracic aortic aneurysm development: a paradox in pathogenesis. *J. Vasc. Res.* 2009. 46 (2):119–37.
2. Loeys B., Chen J., Neptune E. et al. A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in TGFBR1 or TGFBR2. *Nat. Genet.* 2005. 37:275–81.
3. Davtyan K.U. Dysplastic syndromes and phenotypes as possible predictor of atrial fibrillation in ischemic heart disease. *Dis. ... kand. med. nauk. SPb.*; 2009, 146 p. Russian (Давтян К. У. Диспластические синдромы и фенотипы как возможный предиктор развития фибрилляции предсердий у больных с ишемической болезнью сердца: дис. ... канд. мед. наук. СПб. 2009. 146 с.).
4. Zemtsovsky E.V., Reeva S.V., Timofeev E.V. et al. About heart rate disorders and its variability in marfanoid habitus patients. *Vestnik of arrhythmology*, 2010, 59:47–52. Russian (Земцовский Э. В., Реева С. В., Тимофеев Е. В. и др. О частоте нарушений ритма сердца и показателях его вариабельности у лиц с марфаноидной внешностью. *Вестник аритмологии*. 2010. 59:47–52).
5. Viutrikh E.V. Diagnostic features of dysplastic syndromes and phenotypes in elderly patients. *Syn. Dis... kand. med. nauk. SPb.*; 2011, 24 p. Russian (Вютрих Е. В. Особенности диагностики диспластических синдромов и фенотипов у лиц старших возрастных групп: автореферат дисс. ... канд. мед. наук. СПб. 2011. 24 с.).

6. Cindy Ying Yin Yip, Jan-Hung Chen, Ruogang Zhao et al. Calcification by Valve Interstitial Cells Is Regulated by the Stiffness of the Extracellular Matrix. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2009; 29:936–42.
7. Heritable disorders of connective tissue. Russian guidelines. Cardiovascular Therapy and Prevention 2009; 6 (suppl. 5):1–24. Russian (Наследственные нарушения соединительной ткани (Российские рекомендации). Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009, 6 (прил. 5.):1–24).
8. Loeys B. L., Dietz H. C., Braverman A. C. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J. Med. Genet.* 2010, 47:476–85.
9. ACC/AHA 2006 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. *Circulation*. 2006. Aug. 1: 17–27.
10. Zemtsovsky E. V. Mitral valve prolapse. Spb. "Znaniye". 2010: 1–160. Russian (Земцовский Э. В. Протрузия митрального клапана: монография – СПб.: Общество "Знание" Санкт-Петербурга и Ленинградской области, 2010. 1–160).
11. Mitrofanova L. B., Karev V. E., Shlyakhto E. V. et al. Mesenchymal dysplasia of heart valves, aortic cystic medianecrosis and herpes infection. *Archives of Pathology*. 2005. 67 (5):20–22. Russian (Митрофанова Л. Б., Карев В. Е., Шляхто Е. В. и др. Мезенхимальная дисплазия клапанов сердца, кистозный медианекроз аорты и герпетическая инфекция. *Архив патологии*. М.: Медицина. 2005. 67 (5):20–22).
12. Mitrofanova L. B. Clinical and morphological features of a heart in valve disorders of different etiology. Dis. ... doct. med. nauk. SPb.; 2005:1–394. Russian (Митрофанова Л. Б. Клинико-морфологические особенности сердца при клапанных пороках различной этиологии: дисс. ... докт. мед. наук. 2005:1–394).
13. Geirsson A., Singh M., Ali R. et al. Modulation of Transforming Growth Factor- β Signaling and Extracellular Matrix Production in Myxomatous Mitral Valves by Angiotensin II Receptor Blockers. *Circulation*. 2012 Sep 11; 126 (Suppl 1): S189–97.

Hereditary mechanisms in the development of sclerotic degenerative disorders of aortic valve

Parfenova N. N.^{1,2}, Khasanova S. I.^{1,2}, Mitrofanova L. B.², Dubova E. V.², Zemtsovsky E. V.^{1,2}

Aim. To investigate the role of hereditary mechanisms in the development of sclerotic degenerative disorders of aortic valve.

Material and methods. Clinical, phenotypical, and echocardiographic examination was performed in 180 middle-aged and elderly people (mean age 63,8±9 years; 102 men, 78 women), including 86 patients with calcific aortic stenosis (55 after aortic valve surgery) and 61 controls. The diagnostic criteria of the National Guidelines on hereditary connective tissue disorders (2009) were used. The valve biopsy samples were examined using histological, morphological, and immunohistochemical (TGF- β antibodies) methods.

Results. Marfanoid habitus is one of the most prevalent signs of dysplastic phenotypes. The larger number of osteodysplastic signs was associated with the more severe aortic stenosis. Mesenchymal dysplasia was observed in 36% of the critical aortic stenosis cases. In most aortic biopsy samples, the antigen TGF- β expression was detected.

Conclusion. The association between Marfanoid habitus and calcific aortic stenosis suggests a genetic link between these two conditions and a potential role of Marfanoid phenotype as a predictor of aortic valve calcification.

Russ J Cardiol 2013; 1 (99): 50-53

Key words: hereditary connective tissue disorders, Marfanoid habitus, calcific aortic stenosis.

¹St. Petersburg State Pediatric Medical University; ²V.A. Almazov Federal Centre of Heart, Blood, and Endocrinology, St. Petersburg, Russia.

ОСОБЕННОСТИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СОННЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Акрамова Э. Г.

Цель. Оценка ремоделирования сонных артерий методом дуплексного сканирования и показателей суточного мониторирования АД у больных ХОБЛ.

Материал и методы. На ультразвуковом сканере HD11XE (Philips, USA) и регистраторе суточного мониторирования АД (Schiller, Switzerland) обследованы 131 человек: с ХОБЛ, ХОБЛ±АГ, АГ и практически здоровые лица.

Результаты. У 61,5% больных изолированной ХОБЛ визуализируется каротидная ангиопатия в виде утолщения КИМ, что сопровождается статистически значимым учащением дилатации ОСА, деформации сонных артерий и наличия атеросклеротических бляшек, концентрической гипертрофии и диастолической дисфункции левого желудочка сердца. При суточном мониторировании АД у больных изолированной ХОБЛ установлено повышение ночного гипертонического временного индекса и нарушение суточного профиля АД в виде non-dipper или night picker. Утолщение КИМ наблюдалось лишь у каждого второго больного ХОБЛ±АГ и у каждого третьего пациента с АГ.

Заключение. У больных ХОБЛ±АГ в отличие от изолированной АГ при суточном мониторировании АД определялись меньшие дневные значения АД, нарушения суточного профиля АД, повышение временного гипертонического индекса лишь в ночное время и нормальные показатели вариабельности АД.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, артериальная гипертензия, эхокардиография, суточное мониторирование артериального давления.

ГАУЗ Центральная городская клиническая больница № 18, Казань, Россия.

Акрамова Э. Г. – зав. отделением функциональной диагностики.

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

АД – артериальное давление, АГ – артериальная гипертензия, ДАД – диастолическое артериальное давление, КИМ – комплекс интима-медиа, ОСА – общая сонная артерия, ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду, САД – систолическое артериальное давление, СМ – суточное мониторирование, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ЭКГ – электрокардиограмма.

Рукопись получена 18.04.2012

Принята к публикации 06.11.2012

Российский кардиологический журнал 2013, 1 (99): 54–57

В когорте больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) по сравнению с общей популяцией стандартизованные коэффициенты кардиоваскулярной заболеваемости и смертности выше в 1,9 и 2,0 раза, соответственно [1]. Относительный риск развития инфаркта миокарда у этих лиц варьирует в пределах 1,61±2,2; инсульта – 1,11±1,5 [2, 3]. Вместе с тем, на практике, как правило, диагностический поиск у больных ХОБЛ направлен в сторону поражения сердца, тогда как состояние брахиоцефальных сосудов остается без внимания.

Наиболее детально изменения сонных артерий описаны при артериальной гипертензии (АГ). Существуют лишь единичные исследования по ремоделированию сонных артерий у пациентов с изолированной ХОБЛ. Так, утолщение комплекса интима-медиа (КИМ) общей сонной артерии (ОСА) визуализировали не только при ХОБЛ+АГ, но и при изолированной ХОБЛ [4]. Для больных ХОБЛ показана достоверная корреляция между толщиной КИМ и объемом форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁), между бляшками и С-реактивным белком ($r=0,013$) [5].

Редкими являются и работы по суточному мониторированию (СМ) артериального давления (АД) у больных ХОБЛ+АГ, которые обнаружили лишь тенденцию к повышению среднесуточных значений систолического АД (САД), увеличение вариабельности АД и преобладание нарушенного суточного профиля АД (non-dipper, night picker) [6].

В стандарт инструментального обследования при ведении больных с обострением ХОБЛ помимо спи-

рометрии и рентгенографии органов грудной клетки включено лишь снятие электрокардиограммы (ЭКГ). Однако большая распространенность сердечно-сосудистых заболеваний среди больных ХОБЛ, их значимость для течения и прогноза заболевания определяют важность углубленного исследования сердечно-сосудистой системы, своевременного и раннего выявления нарушений.

Задачей данного исследования явилась оценка ремоделирования сонных артерий методом дуплексного сканирования и показателей суточного мониторирования АД у больных ХОБЛ.

Материал и методы

Обследовали 131 человека в возрасте 39–77 лет: 83 мужчин и 48 женщин. Пациентов распределили на следующие группы: I – 26 лиц с изолированной ХОБЛ; II – 32 больных ХОБЛ+АГ; III – 31 пациент с изолированной АГ. Тяжесть ХОБЛ соответствовала I–III стадии (GOLD 2006); АГ – I–II стадии I–III степени (ВОЗ/МОГ 2003, ВНОК 2004). Контрольная группа состояла из 42 практически здоровых лиц.

Дуплексное сканирование сонных артерий и эхокардиографию осуществляли на ультразвуковом аппарате HD 11XE (Philips, USA) с использованием линейного (12–3 МГц), конвексного (5–2 МГц) и секторного (4–2 МГц) датчиков по общепринятой методике.

СМАД проводили на регистраторе BR 102 plus (Schiller, Switzerland). При СМАД у обследованных практически здоровых лиц средние величины АД варьировали днем от 104/56 мм рт.ст. до 135/85 мм рт.ст.

Таблица 1

Параметры общих сонных артерий при дуплексном сканировании

Показатель	ХОБЛ	ХОБЛ+АГ	АГ	Контроль
Толщина КИМ справа, мм	0,900±0,063*	0,916±0,046*	0,853±0,063*	0,552±0,021
Толщина КИМ слева, мм	0,964±0,060*	0,938±0,079*	0,947±0,088*	0,559±0,025
Диаметр ОСА справа, см	7,1±0,2*	7,4±0,2*	6,5±0,2*	6,1±0,1
Диаметр ОСА слева, см	6,9±0,2*	7,1±0,2*	6,2±0,2	6,1±0,1
Толщина КИМ/диаметр ОСА справа	0,12±0,01*	0,12±0,01*	0,13±0,01*	0,09±0,004
Толщина КИМ/диаметр ОСА слева	0,13±0,01*	0,13±0,01*	0,15±0,01*	0,09±0,004

Примечание: * – достоверные различия с контрольной группой ($p < 0,05$).

и ночью – от 88/51 мм рт.ст. до 121/70 мм рт.ст., что укладывается в приводимую в литературе норму [7].

Холтеровское мониторирование ЭКГ проводили на 3-х канальном регистраторе Microvit MT-101 с помощью программы анализа MT-200 (Schiller, Switzerland). Функцию внешнего дыхания оценивали по результатам спирографии на АФД-02-«МФП» (Россия) в условиях относительного покоя в положении сидя.

Обработку данных проводили с использованием статистических программ Microsoft Excel – 2000 с определением средней арифметической (M), ее ошибки (m), критерия Стьюдента (t) при различных уровнях значимости (p), коэффициента парной корреляции (r). Достоверными считали результаты при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

На практике критерием поражения сонных артерий, помимо наличия атеросклеротических бляшек, является утолщение КИМ. Согласно современным воззрениям, утолщение КИМ ОСА, с одной стороны, относится к суррогатным маркерам атеросклероза, а с другой – свидетельствует о повышенном риске развития сердечно-сосудистых осложнений. В настоящее время рекомендуемое значение толщины КИМ в норме – менее 0,9 мм. В группе контроля у всех обследуемых значение КИМ было ниже этой величины. У 61,5% больных изолированной ХОБЛ толщина КИМ ОСА превышала указанное значение.

Диаметр ОСА, по данным литературы, у здоровых лиц составляет справа – $5,6 \pm 0,7$ см, слева – $5,8 \pm 0,6$ см [8], тогда как в нашем исследовании равнялся $6,1 \pm 0,1$ см с обеих сторон.

При дуплексном сканировании в группе с утолщенной стенкой ОСА, относительно группы с сохраненной величиной КИМ, достоверно чаще визуализировались деформации сонных артерий (соответственно 37,5% и 10,0%; $p < 0,05$), атеросклеротические бляшки (56,3% и 20,0%; $p < 0,05$) и дилатация ОСА (93,8% и 60%; $p < 0,05$).

При эхокардиографии в группе с утолщенным КИМ относительно группы с тонкой стенкой ОСА выявлено утолщение стенок левого желудочка (индекс массы миокарда равнялся $94,2 \pm 6,1$ г/м²

и $66,1 \pm 6,7$ г/м², соответственно; $p < 0,01$), концентрическое ремоделирование левого желудочка (относительная толщина стенок – $0,36 \pm 0,02$ и $0,40 \pm 0,01$), диастолическая дисфункция левого желудочка (снижение отношения E'/A' медиального конца фиброзного кольца митрального клапана, измеренного в режиме тканевого доплера с $1,0 \pm 0,05$ до $0,63 \pm 0,05$; $p < 0,05$), дилатация восходящего отдела аорты (диаметр аорты – $3,0 \pm 0,1$ см и $3,4 \pm 0,1$ см; $p < 0,05$).

При холтеровском мониторировании ЭКГ и исследовании функции внешнего дыхания различия между обозначенными группами отсутствовали.

Ручное измерение АД у всех больных ХОБЛ определило его нормальные значения (рис. 1), хотя показатели АД были достоверно выше в группе с утолщенным КИМ по сравнению с группой, где толщина КИМ была в пределах нормы ($129,4 \pm 3,2/80,6 \pm 2,1$ мм рт.ст. и $114,0 \pm 4,2/73,0 \pm 2,8$ мм рт.ст., соответственно).

Следовательно, у больных изолированной ХОБЛ с утолщенным КИМ на фоне нормальных значений ручного измерения АД визуализируются изменения в сонных артериях и левых отделах сердца, описанные в литературе у больных АГ.

Для исключения латентной АГ у больных изолированной ХОБЛ провели СМАД. Среднедневные и средненочные значения САД и ДАД у пациентов с изолированной ХОБЛ при мониторировании оказались в пределах нормальных величин, хотя в ночное время и более высокие относительно контрольной группы: $112,6 \pm 0,5/67,6 \pm 2,7$ мм рт.ст. и $104,4 \pm 1,2/61,5 \pm 0,9$ мм рт.ст. ($p < 0,05$). Выше контроля были также максимальные за сутки значения ДАД ($109,0 \pm 2,4$ и $96,1 \pm 2,0$ мм рт.ст.) и минимальные за сутки САД/ДАД ($93,0 \pm 0,9/50,6 \pm 0,5$ и $87,1 \pm 1,4/45,1 \pm 1,0$ мм рт.ст.).

У больных изолированной ХОБЛ в сравнении как с общепринятой нормой (более 10%), так и с контролем ($5,4 \pm 1,8\%/5,3 \pm 1,3\%$), ночью повышался временной гипертензивный индекс ($13,8 \pm 1,5\%/9,9 \pm 1,9\%$; $p < 0,05$). Временной гипертензивный индекс указывает, в каком проценте времени от общей длительности мониторирования уровень АД был выше нормальных величин. Считают, что данный показатель при невысоких цифрах АД отражает нагрузку на органы-мишени.

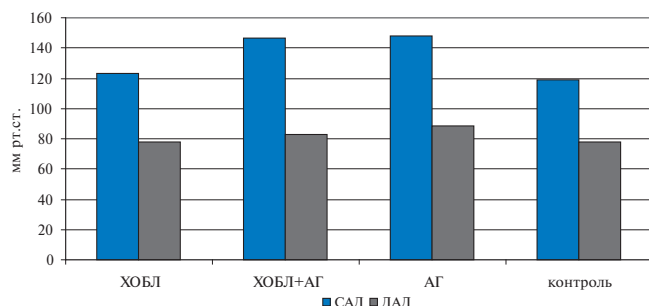


Рис. 1. Средне-арифметические значения САД/ДАД при ручном измерении.

У лиц с изолированной ХОБЛ циркадный индекс АД колебался от $-3,0$ до $+3,0\%$, другими словами, соответствовал профилям *night picker* и *non-dipper*. Известно, что степень ночного снижения АД чувствительна к качеству сна. Для исключения плохого качества сна использована степень ночного снижения частоты сердечных сокращений, которая в норме, как правило, превышает $8-10\%$ независимо от степени ночного снижения АД. В группе изолированной ХОБЛ данный показатель равнялся $17,0 \pm 3,1\%$. Полагают, что отрицательный суточный индекс по САД и ДАД, который мы наблюдали у пациентов ХОБЛ, свидетельствует об одновременном атеросклеротическом поражении коронарных и мозговых артерий и отражает повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений.

В настоящее время рассматриваются две теории формирования гипертонической ангиопатии. В соответствии с первой теорией изменения сосудов вторичны: исходно повышается АД, а затем последовательно формируются спазм, гипертрофия гладкомышечных элементов медики стенки сосудов и их фиброзносклеротическая трансформация. Согласно второй теории — все изменения первичны. Результаты данного исследования свидетельствуют в пользу второй теории (развитие ремоделирования сонных артерий у пациентов с ХОБЛ в отсутствие подъемов АД).

Таким образом, у больных изолированной ХОБЛ отсутствует оптимальное снижение или даже небольшой подъем АД ночью и умеренное ночное повышение временного гипертонического индекса. Возможно, именно эти изменения СМАД способствуют развитию каротидной ангиопатии. В то же время, не исключено, что каротидная ангиопатия формируется как реакция на хроническое системное воспаление, сопровождающее ХОБЛ.

ХОБЛ в $34,3-53\%$ случаев сочетается с АГ [6, 9]. Существуют два взгляда на данную коморбидность. Согласно одному из них, эти две нозологии возникают и протекают независимо друг от друга, и четкая связь между обострением ХОБЛ и подъемами АД отсутствует [10]. Другая точка зрения состоит в том, что ХОБЛ является причиной развития АГ. С этой

позиции АГ является симптоматической, «пульмогенной» этиологии, и АД повышается в момент обострения ХОБЛ, снижается или нормализуется по мере стихания бронхообструктивного синдрома [11]. Формированию АГ способствуют повышение активности симпатического отдела вегетативной нервной системы, гипоксия, резкие колебания интраторакального давления из-за бронхиальной обструкции, нарушение метаболизма вазоактивных веществ, β -адреномиметики и глюкокортикостероиды, применяемые в терапии ХОБЛ.

Традиционно АГ классифицируется по этиологии, уровню АД и степени поражения органов-мишеней. Уровень АД определяют по результатам ручного измерения или по параметрам СМАД. Считают, что показатели СМАД теснее, чем одномоментное измерение АД, коррелируют с поражением органов-мишеней и обладают большей прогностической значимостью в отношении сердечно-сосудистых осложнений [7]. К органам-мишеням при АГ относят наиболее «уязвимые» участки, в которых степень патологических изменений, обусловленных повышением АД, значительно выше, а развитие осложнений чаще. К ним относят сосудистую систему головного мозга, сердца, почек, сетчатки глаза [8].

В группе ХОБЛ+АГ по сравнению с изолированной АГ достоверно чаще выявляли утолщение стенки ОСА (в 50% и $32,2\%$ случаев, соответственно); дилатацию ОСА (в $93,7\%$ и $58,1\%$), гемодинамически незначимые каротидные атеросклеротические бляшки (в 50% и $29,0\%$). Дилатация ОСА у пациентов с АГ наблюдалась с одной стороны, у лиц с ХОБЛ+АГ — с обеих сторон (табл. 1). Частота формирования деформаций сонных артерий в группах ($53,1\%$ и $48,3\%$), как и величина соотношения толщина КИМ/диаметр ОСА не различалась. Следовательно, у больных ХОБЛ+АГ каротидная ангиопатия формируется чаще, нежели при изолированной АГ.

Сравнение показателей СМАД у пациентов ХОБЛ+АГ и АГ определило более высокие среднесуточные, максимальные и минимальные значения АД, дневные индексы времени и площади САД и ДАД при АГ ($p < 0,05$). Показатели вариабельности АД повышались лишь у лиц с АГ, в то время как при ХОБЛ+АГ оставалась в норме. Если у пациентов с АГ наблюдалось круглосуточное повышение индекса времени (днем $-47,5 \pm 8,6\%/38,7 \pm 9,1\%$; ночью $-56,1 \pm 10,5\%/35,3 \pm 9,5\%$), то у больных ХОБЛ+АГ (подобно изолированной ХОБЛ) — только в ночное время (днем $-16,3 \pm 6,0\%/10,6 \pm 5,1\%$; ночью $-54,0 \pm 11,8\%/32,9 \pm 10,2\%$).

У пациентов с ХОБЛ+АГ отмечался нарушенный циркадный профиль АД в виде *non-dipper* ($2,1 \pm 2,5\%/4,7 \pm 2,5\%$), тогда как у лиц с изолированной АГ — нормальный циркадный профиль в виде *dipper* ($8,4 \pm 2,0\%/11,2 \pm 2,2\%$).

Только в группе ХОБЛ+АГ нами установлена достоверная связь между толщиной КИМ и величиной ОФВ₁ ($r=-0,38$); толщиной КИМ и параметрами СМАД (максимальным и циркадным индексом САД и ДАД — r от 0,5 до 0,75); толщиной КИМ и возрастом ($r=0,58$).

Результаты эхокардиографического исследования свидетельствуют, что параметры левого желудочка сердца (индекс массы миокарда, относительная толщина стенок, соотношение E'/A' фиброзного кольца митрального клапана в режиме тканевого доплера) в группах ХОБЛ+АГ и АГ не различались. Однако, как и следовало ожидать, у больных ХОБЛ+АГ в отличие от лиц с АГ изменялись параметры правого желудочка. Визуализировалась его гипертрофия (передняя стенка — $0,63 \pm 0,03$ см и $0,42 \pm 0,02$ см, $p < 0,05$), дилатация (соотношение конечно-диастолических объемов правого желудочка и левого желудочка — $0,46 \pm 0,02$ и $0,37 \pm 0,02$, $p < 0,05$) и диастолическая дисфункция (соотношение E'/A' латерального конца фиброзного кольца трехстворчатого клапана — $0,58 \pm 0,06$ и $0,83 \pm 0,09$).

Таким образом, при коморбидном течении ХОБЛ+АГ наблюдается более частое формирование каротидной ангиопатии и поражение обоих желудочков сердца при меньших значениях показателей СМАД, нежели при изолированной АГ, что диктует

необходимость динамического ультразвукового наблюдения за состоянием сонных артерий и обоих желудочков сердца.

Заключение

1. При дуплексном сканировании у 61,5% больных изолированной ХОБЛ визуализируется каротидная ангиопатия в виде утолщения КИМ, что сопровождалось статистически значимым учащением дилатации ОСА, деформацией сонных артерий и наличием атеросклеротических бляшек, концентрической гипертрофии и диастолической дисфункции левого желудочка сердца.

2. При суточном мониторингировании АД у больных изолированной ХОБЛ установлено повышение ночного гипертонического временного индекса и нарушение суточного профиля АД в виде non-dipper или night picker.

3. Утолщение КИМ наблюдается лишь у каждого второго больного ХОБЛ+АГ и у каждого третьего пациента с АГ. У больных ХОБЛ+АГ, в отличие от изолированной АГ, при суточном мониторингировании АД определяются меньшие дневные значения АД, нарушения суточного профиля АД, повышение временного гипертонического индекса лишь в ночное время и нормальные показатели вариабельности АД.

Литература

- Huairt L., Ernst P., Suissa S. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD. Chest 2005; 128:2640–6.
- Curkendall S.M., DeLuise C., Jones J.K. et al. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients. Ann. Epidemiol. 2006; 16:63–70.
- Finkelstein J., Cha E., Scharf S.M. Chronic obstructive pulmonary disease as an independent risk factor for cardiovascular morbidity. Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2009; 4:337–49.
- Chycherina E.N., Milutina O.V. Systemic inflammation and atherosclerosis of common carotid arteries in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Clin. med. 2009; 2:18–20. (Чичерина Е.Н., Милутина О.В. Системное воспаление и атеросклероз общих сонных артерий у больных хронической обструктивной болезнью легких. Клиническая медицина 2009; 2:18–20).
- Iwamoto H., Yokoyama A., Kitahara Y. et al. Airflow limitation in smokers is associated with subclinical atherosclerosis. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2009; 179:35–40.
- Zadionchenko V.S., Adasheva T.V., Shilova E.V. et al. Clinical and functional characteristics of hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Russ med J 2003; 9:535–8. Russian (Задюченко В.С., Адашева Т.В., Шилова Е.В. и соавт. Клинико-функциональные особенности артериальной гипертонии у больных хроническими обструктивными болезнями легких. Русский медицинский журнал 2003; 9:535–38).
- Ivashkin V.T., Kuznetsov E.N., Drapkina O.M. Clinical value of ambulatory blood pressure monitoring. M.: 2001. Russian (Ивашкин В.Т., Кузнецов Е.Н., Драпкина О.М. Клиническое значение суточного мониторирования артериального давления. М.: 2001).
- Leluk V.G., Leluk S.E. Cerebral blood flow and blood pressure. M.: Real time; 2004. Russian (Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Церебральное кровообращение и артериальное давление. М.: Реальное время; 2004).
- De Lucas-Ramos P., Isquierdo-Alonso J.L., Rodriguez-Gonzalez Moro J.M. et al. Cardiovascular risk factors in chronic obstructive pulmonary disease: results of the ARCE study. Arch. Bronconeumol 2008; 44:233–8.
- Paleev N.R., Raspokina N.A., Fedorova S.I. et al. Is there a "pulmogennaya hypertension?" Cardiology 2002; 6:51–3. Russian (Палеев Н.Р., Распокина Н.А., Федорова С.И. и соавт. Существует ли «пульмогенная гипертония?». Кардиология 2002; 6:51–3).
- Mukharlamov N.M., Sattbekov G.S., Suchkov B.V. Systemic hypertension in patients with chronic nonspecific lung diseases. Cardiology 1974; 12:55–61. Russian (Мухарлямов Н.М., Саттбеков Ж.С., Сучков В.В. Системная артериальная гипертония у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких. Кардиология 1974; 12:55–61).

Carotid artery remodelling in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Akramova E.G.

Aim. To assess the carotid artery (CA) remodelling, using the results of the duplex ultrasound and 24-hour blood pressure monitoring (BPM) in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Material and methods. In total, 131 participants (patients with COPD, patients with COPD and arterial hypertension (AH), patients with AH, and healthy volunteers) underwent an ultrasound examination (HD11XE scanner, Philips, USA) and 24-hour BPM (Schiller, Switzerland).

Results. Among patients with isolated COPD, 61,5% had ultrasound signs of carotid angiopathy (increased intima-media thickness, IMT), which was associated with a statistically significant increase in common carotid artery (CCA) dilatation, CA deformation and atherosclerotic plaques, left ventricular concentric hypertrophy and diastolic dysfunction. According to the 24-hour BPM results, patients with isolated COPD had increased nighttime hypertensive index

and disturbed circadian BP profile (non-dipper or night peaker types). IMT was increased only in every second patient with COPD and AH, and in every third AH patient.

Conclusion. Patients with COPD and AH, compared to participants with isolated AH, demonstrated lower daytime BP levels, disturbed circadian BP profile, increased nighttime hypertensive index, and normal values of BP variability.

Russ J Cardiol 2013, 1 (99): 54-57

Key words: Chronic obstructive pulmonary disease, arterial hypertension, echocardiography, 24-hour blood pressure monitoring.

City Central Clinical Hospital No. 18, Kazan, Russia.

ГОДОВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

Сумин А. Н., Гайфулин Р. А., Иванов С. В., Корок Е. В., Щеглова А. В., Моськин М. Г., Барбараш О. Л., Барбараш Л. С.

Цель. Изучить годовую выживаемость после коронарного шунтирования (КШ) больных различных возрастных групп, а также оценить факторы, связанные с развитием сердечно-сосудистых событий за указанный период времени.

Материал и методы. 662 пациента, подвергшиеся КШ, были разделены на 4 группы в зависимости от возраста: I группа – больные до 60 лет (n=363), II группа – 60–64 лет (n=140), III группа – 65–69 лет (n=88), IV группа – 70 лет и старше (n=71). За контрольные точки в течение года после КШ принимались летальный исход, инфаркт миокарда (ИМ), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), повторная реваскуляризация, а также их комбинация. Дополнительно проведен анализ влияния различных дооперационных и периоперационных факторов на развитие вышеперечисленных событий в течение года.

Результаты. При годичном наблюдении выявлено достоверное возрастание общей летальности по мере увеличения возраста больных. Однако различия в смертности от сердечно-сосудистых причин между группами были статистически значимыми (p=0,04 для тренда). При множественном регрессионном анализе возраст не влиял на смертность от сердечно-сосудистых причин, а независимыми предикторами являлись индекс атерогенности, снижение насосной функции левого желудочка, а также развитие почечной дисфункции в послеоперационном периоде. Независимое влияние на развитие комбинированной конечной точки оказывало время искусственного кровообращения, возникновение ОНМК в периоперационном периоде, поражение двух и более коронарных артерий.

Заключение. В течение года после КШ у пациентов 65–69 лет отмечена более высокая смертность от сердечно-сосудистых причин, однако по общей смертности и частоте развития комбинированной конечной точки различные возрастные группы не различались. Не отмечено независимого влияния возраста на частоту возникновения сердечно-сосудистых событий в течение года после операции.

Российский кардиологический журнал 2013; 1 (99): 58–64

Ключевые слова: коронарное шунтирование, выживаемость, отдаленные результаты, пожилой возраст.

ФГБУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» Сибирского отделения РАМН, Кемерово, Россия.

Сумин А. Н. – д. м. н., и. о. зав. отделом мультифокального атеросклероза, Гайфулин Р. А. – к. м. н., н. с. лаборатории интервенционных методов, Иванов С. В. – д. м. н., зав. лабораторией реконструктивной хирургии, Корок Е. В. – н. с. лаборатории патологии кровообращения, Щеглова А. В. – м. н. с. лаборатории патологии кровообращения, Моськин М. Г. – н. с. лаборатории патологии кровообращения, Барбараш О. Л. – д. м. н., профессор, директор, Барбараш Л. С. – академик РАМН, главный врач МУЗ Кемеровский кардиологический диспансер.

*Автор ответственный за переписку (Corresponding author): sumin@cardio.kem.ru

АГ – артериальная гипертензия, ВАБК – внутриаортальная баллонная контрапульсация, ДИ – доверительный интервал, ДН – дыхательная недостаточность, ИА – индекс атерогенности, и-АПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ИВЛ – искусственная вентиляция легких, ИК – искусственное кровообращение, ИМ – инфаркт миокарда, ИМТ – индекс массы тела, КА – коронарная артерия, КАГ – коронароангиография, КИМ – комплекс интима-медиа, КШ – коронарное шунтирование, МТ – медикаментозная терапия, МФА – мультифокальный атеросклероз, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ОПН – острая почечная недостаточность, ОХ – общий холестерин, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, СД – сахарный диабет, СН – сердечная недостаточность, СПОН – синдром полиорганной недостаточности, УЗИ – ультразвуковое исследование, ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ФП – фибрилляция предсердий, ХОБЛ – хроническое обструктивное заболевание легких, ХСЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ЭхоКГ – эхокардиография.

Рукопись получена 22.05.2012

Принята к публикации 09.01.2013

Увеличение продолжительности жизни населения развитых стран обуславливает тот факт, что пациенты пожилого и старческого возраста все чаще подвергаются оперативному лечению. Операции коронарного шунтирования (КШ) не являются исключением – в их структуре доля лиц в возрасте ≥ 70 лет достигает 39,1% [1], а старше 75–24,3% [2]. Известно, что возраст является фактором риска летального исхода оперативного вмешательства, который учитывается в большинстве шкал оценки риска оперативного вмешательства (например, EuroScore [1, 3]). Значимость этого риска у пациентов старших возрастных групп до сих пор остается предметом дискуссий даже в Западных странах [1, 4]. Хотя средняя продолжительность жизни в Европе заметно выше (например, ожидаемое время жизни для 80-летних составляет 8–8,5 лет для мужчин и 9–11 лет для женщин) [5]. В российских условиях средняя продолжительность жизни гораздо ниже, поэтому вопрос о риске КШ у пациентов старшего возраста является актуальным. Соответственно, цель настоящего исследования была связана с необходимостью изучения годичной выживаемости после КШ больных

различных возрастных групп, а также оценки факторов, связанных с развитием сердечно-сосудистых событий за указанный период времени.

Материал и методы

За период с 1 февраля 2009 по 31 января 2010 гг. в клинике НИИКПССЗ СО РАМН плановое КШ выполнено 866 больным. Сбор информации проходил через год после проведения оперативного вмешательства посредством беседы по телефону либо при непосредственном общении лечащего врача с пациентом. Все пациенты (n=662), по которым удалось получить информацию, были разделены на 4 группы в зависимости от возраста: I группа – больные до 60 лет (n=363), II группа – 60–64 лет (n=140), III группа – 65–69 лет (n=88), IV группа – 70 лет и старше (n=71). По данным дооперационного обследования, методике, гемодинамическим параметрам и особенностям КШ, непосредственным результатам оперативного лечения различий между этими группами больных не выявлено.

Группы были сопоставлены по основным демографическим, антропологическим показателям, наличию

Таблица 1

Клиническая характеристика больных выполнявшим плановое коронарное шунтирование в различных возрастных группах

Показатели	1 группа <60 лет (n=363)	2 группа 60–64 года (n=140)	3 группа 65–69 лет (n=88)	4 группа >70 лет (n=71)	p
Мужской пол (n,%)	328 (90,4)	99 (70,7)	57 (64,8)	48 (67,6)	0,01
Возраст, лет (Me±Q)	54±7	62±3	68±2	71±2	0,01
ИМТ, кг/м ² (Me±Q)	28,7±6,2	28,5±5,1	27,8±6,3	26,7±4,9	0,04
Курение (n,%)	223 (61,4)	56 (40,0)	29 (33,0)	17 (23,9)	0,01
Аспирин (n,%)	333 (91,7)	129 (92,1)	80 (90,9)	64 (90,1)	0,96
Бета-блокаторы (n,%)	351 (96,7)	131 (93,6)	83 (94,3)	66 (93,0)	0,31
иАПФ (n,%)	231 (63,6)	96 (68,6)	62 (70,5)	49 (69,0)	0,50
Статины (n,%)	318 (87,6)	120 (85,7)	76 (86,4)	58 (81,7)	0,61
ПИКС (n,%)	277 (76,3)	97 (69,3)	63 (71,6)	43 (60,6)	0,03
Артериальная гипертензия (n,%)	310 (85,4)	133 (95,0)	83 (94,3)	65 (91,5)	0,01
Инсульт в анамнезе (n,%)	24 (6,6)	13 (9,3)	7 (8,0)	8 (11,3)	0,46
Сахарный диабет (n,%)	52 (14,3)	21 (15,0)	20 (22,7)	17 (23,9)	0,05
ХОБЛ (n,%)	5 (1,4)	2 (1,4)	2 (2,3)	1 (1,4)	0,94
Фибрилляция предсердий (n,%)	16 (4,4)	16 (11,4)	13 (14,8)	11 (15,5)	0,01
ФВЛЖ, % (Me±Q)	57±12	58±9	57±10	54±15	0,41
КДРЛЖ, см (Me±Q)	5,6±0,9	5,6±0,9	5,4±1,0	5,4±0,7	0,09
КИМ, мм (Me±Q)	1,1±0,3	1,2±0,2	1,1±0,3	1,2±0,3	0,92
Общий холестерин (Me±Q)	4,6±1,5	4,5±1,1	4,6±1,3	4,6±1,5	0,83
Индекс атерогенности (Me±Q)	3,0±1,8	2,6±1,1	2,6±0,9	2,2±1,1	0,05
Глюкоза, ммоль/л (Me±Q)	5,5±1,1	5,8±1,2	5,5±0,7	5,5±1,1	0,78
Креатинин, мкмоль/л (Me±Q)	89±33	100±29	96±31	98±10	0,04
Наличие МФА (n,%)	76 (20,9)	36 (25,7)	19 (21,6)	18 (25,4)	0,63
Стенозы в 1 бассейне (n,%)	287 (79,1)	104 (74,3)	69 (78,4)	53 (74,7)	0,68
Стенозы в 2 бассейнах (n,%)	65 (17,9)	35 (25)	17 (19,3)	13 (18,3)	0,34
Стенозы в 3 бассейнах (n,%)	11 (3,0)	1 (0,7)	2 (2,3)	5 (7,0)	0,08
Стенозы 1 КА (n,%)	105 (28,9)	41 (29,3)	21 (23,9)	14 (19,7)	0,34
Стенозы 2 КА (n,%)	169 (46,6)	58 (41,4)	47 (53,4)	33 (46,5)	0,42
Стенозы 3 КА (n,%)	89 (24,5)	41 (29,3)	20 (22,7)	24 (33,8)	0,16

Сокращения: иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ИМТ – индекс массы тела, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, АГ – артериальная гипертензия, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ХПН – хроническая почечная недостаточность, ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка, КДРЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка; КИМ – комплекс интима-медиа, МФА – мультифокальный атеросклероз, КА – коронарная артерия.

факторов риска атеросклероза, сопутствующей патологии, распространенности мультифокального атеросклероза (МФА) и атеротромботических событий в анамнезе, данным лабораторного и инструментального обследования.

До проведения операции КШ всем больным проводили коронароангиографию (КАГ), эхокардиографию (Эхо-КГ) с оценкой размеров, объемных показателей и фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ), ультразвуковое исследование (УЗИ) аорты, брахиоцефальных и артерий нижних конечностей (аппарат «Аloка 5500»). Оценивали присутствие у пациентов клинических симптомов облитерирующего некардиального заболевания, стенозов аорты или некоронарных артерий $\geq 50\%$, либо наличие реконструктивной реваскуляризирующей операции в прошлом. Ангиографическое исследование экстракраниальных и артерий нижних конечностей проводили лишь после выявления стенозов свыше 50% по данным ультра-

звука. Толщину комплекса интима-медиа (КИМ) определяли в сонных артериях. Атеросклеротическим поражением считали утолщение КИМ $>0,9$ мм. Критерием МФА являлось поражение (стенозы более 50%) двух и более артериальных бассейнов. Из лабораторных показателей оценивали уровень глюкозы, креатинина, общего холестерина (ОХ) и его фракций (липопротеиды низкой, очень низкой и высокой плотности) в плазме крови с последующим расчетом индекса атерогенности (ИА).

К неблагоприятным событиям после КШ относили госпитальную летальность, интра- и послеоперационный инфаркт миокарда (ИМ), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), острую или декомпенсацию хронической сердечной (СН) и дыхательной недостаточности (ДН), требовавшие пролонгированной инотропной терапии, искусственной вентиляции легких (ИВЛ) а в некоторых случаях внутриаортальной баллонной контрапульсации

Таблица 2

**Клиническая характеристика больных различных возрастных групп
с выполненным плановым коронарным шунтированием**

Показатель	1 группа <60 лет (n=363)	2 группа 60–64 года (n=140)	3 группа 65–69 лет (n=88)	4 группа >70 лет (n=71)	p
КШ в условиях ИК (n,%)	304 (83,7)	117 (83,6)	70 (79,6)	58 (81,7)	0,80
КШ на работающем сердце (n,%)	59 (16,3)	23 (16,4)	18 (20,4)	13 (18,3)	0,80
Вентрикулопластика (n,%)	18 (5,0)	5 (3,6)	2 (2,3)	0 (0)	0,19
Время ИК, мин	88,5±32,0	94,0±25,0	101,0±30,0	100,0±40,0	0,14
Время пережатия аорты, мин	58,0±24,0	59,0±22,0	65,0±23,0	57,5±26,5	0,13
EuroSCORE, баллы	1,36±1,73	1,98±1,94	2,36±2,05	3,00±2,54	0,01
ИМ (n,%)	5 (1,4)	2 (1,4)	1 (1,1)	-	0,80
ОНМК (n,%)	4 (1,1)	1 (0,7)	-	1 (1,4)	0,75
ОПН (n,%)	7 (1,9)	6 (4,3)	4 (4,6)	4 (5,6)	0,23
Пневмония (n,%)	21 (5,8)	12 (8,6)	9 (10,2)	9 (12,7)	0,15
СПОН (n,%)	10 (2,8)	0,7 (0,2)	3 (3,41)	1 (1,4)	0,45
СН (n,%)	32 (8,8)	7 (5,0)	11 (12,5)	6 (8,5)	0,25
ФП (n,%)	46 (12,7)	25 (17,9)	22 (25,0)	20 (28,2)	0,01
ДН (n,%)	6 (0,9)	2 (1,4)	1 (1,1)	-	0,74
Использование ВАБК (n,%)	6 (1,7)	1 (0,7)	-	1 (1,4)	0,58
Длительная инотропная поддержка (n,%)	32 (8,8)	7 (5,0)	10 (11,4)	5 (7,0)	0,33

Сокращения: КШ – коронарное шунтирование, ИК – искусственное кровообращение, КА – коронарная артерия, ИМ – инфаркт миокарда, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ОПН – острая почечная недостаточность, СПОН – синдром полиорганной недостаточности, СН – сердечная недостаточность, ФП – фибрилляция предсердий, ДН – дыхательная недостаточность, ВАБК – внутриаортальная баллонная контрапульсация.

(ВАБК), пароксизмы фибрилляции предсердий (ФП), острую почечную недостаточность (ОПН), синдром полиорганной недостаточности (СПОН), пневмонии.

При анализе периоперационного этапа, помимо оценки риска вмешательства по шкале Euroscore, учитывали длительность искусственного кровообращения (ИК), длительность пережатия аорты, процент выполнения операций без ИК, число шунтированных коронарных ветвей, проведение вентрикулопластики в ходе операции КШ. В разных возрастных группах оценивали развитие в течение года после КШ таких осложнений как летальный исход, инфаркт миокарда (ИМ), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), повторную реваскуляризацию, а также наступление комбинированной конечной точки с включением всех вышеперечисленных осложнений. Дополнительно проведен анализ влияния различных дооперационных и периоперационных факторов на развитие вышеперечисленных событий в течение года.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования одобрен локальным Этическим комитетом и до включения в исследование у всех пациентов было получено письменное информированное согласие.

Для статистической обработки использовали стандартный пакет прикладных программ «STATISTICA 6.0». Для принятия решения о виде распределения использовали критерий Шапиро-Уилка. При распределении переменных, отличном от нормального, дан-

ные представлялись в виде медианы и квартилей ($Me \pm Q$). Для сравнения качественных признаков использовали непараметрический метод Краскела-Уоллиса с последующей оценкой межгрупповых различий. Связь возможных факторов с вероятностью возникновения неблагоприятных событий оценивали в модели логистической регрессии. В многофакторный анализ включали переменные, для которых критерий статистической значимости при однофакторном анализе составлял меньше 0,1. Многофакторный анализ выполняли методом пошагового исключения. Первоначально выделяли признак, наиболее тесно связанный с изучаемым исходом. Включение последующих переменных происходило только в случае, если их добавление к уже отобранному фактору демонстрировало значимость вклада на уровне $\alpha \leq 0,1$. Уровень статистической значимости показателей был определен как $p < 0,05$.

Результаты

Средний возраст больных, включенных в исследование, составил 58 ± 11 лет (от 37 до 78) лет (табл. 1). Среди обследованных преобладали мужчины ($N=52,0$; $p=0,01$ для тренда). Достоверные межгрупповые различия получены для индекса массы тела (ИМТ), числу курильщиков, наличию в анамнезе постинфарктного кардиосклероза (ПИКС), артериальной гипертензии (АГ) и ФП. По частоте ОНМК, наличию в анамнезе сахарного диабета (СД), хронических обструктивных заболеваний легких (ХОБЛ). Группы не различались и по приему медикаментозной терапии (МТ), они оди-

Таблица 3

**Отдаленные результаты у больных различных возрастных групп,
перенесших плановое аортокоронарное шунтирование**

Неблагоприятные События	1 группа <60 лет (n=363)	2 группа 60–64 года (n=140)	3 группа 65–69 лет (n=88)	4 группа >70 лет (n=71)	p
Общее количество, n (%)	22 (6,1)	15 (10,7)	11 (12,5)	5 (7,0)	0,12
Смертность, n (%)	10 (2,8)	5 (3,6)	7 (8,0)	3 (4,2)	0,15
Причины смертности					
Сердечно-сосудистая смерть, n (%)	8 (2,2)	1 (0,7)	6 (6,8)	2 (2,8)	0,04
Другие причины, n (%)	2 (0,6)	4 (2,9)	1 (1,1)	1 (1,4)	0,21
Инфаркт миокарда, n (%)	4 (1,1)	5 (3,6)	-	-	0,06
Инсульт, n (%)	4 (1,1)	3 (2,1)	4 (4,6)	1 (1,4)	0,18
Повторная реваскуляризация, n (%)	4 (1,1)	2 (1,4)	-	1 (1,4)	0,75
Коронарное шунтирование	3 (0,8)	-	-	-	0,48
ЧКВ	1 (0,3)	2 (1,4)	-	1 (1,4)	0,32

Сокращение: ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

наково часто получали аспирин, бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (и-АПФ) и холестеринснижающие препараты ($p>0,05$). С увеличением возраста больных у них отмечено повышение уровня креатинина в плазме крови и тенденция к снижению ИА ($p=0,05$). Группы не различались между собой как по числу пораженных сосудистых бассейнов, так и по количеству коронарных артерий с гемодинамически значимыми стенозами.

По количеству операций в условиях ИК и на работающем сердце, времени ИК и пережатия аорты, количеству выполненных вентрикулопластик и индексу реваскуляризации миокарда достоверных различий между группами получено не было (табл. 2). По данным предоперационного обследования по мере увеличения возраста отмечается возрастание риска по шкале EuroScore ($F=15,9$; $p=0,01$), а также частоты ФП (у 12,7% среди пациентов до 60 лет и у 28,2% – у больных старше 70 лет; $p=0,01$ для тренда).

По результатам годичного наблюдения выявлено недостоверное возрастание общей летальности по мере увеличения возраста больных (табл. 3). Однако при анализе смертности от сердечно-сосудистых причин различия между группами стали значимыми с максимальной частотой в III группе больных ($p=0,04$ для тренда). Среди пациентов старше 70 лет общая (4,2%) и смертность от сердечно-сосудистых причин (2,8%) была ниже, чем в группе 65–69 лет, но выше по сравнению с более молодыми пациентами. ИМ за анализируемый период чаще возникал во II группе (3,6%) и не отмечен вовсе в III и IV группах ($H=7,5$; $p=0,06$ для тренда). По частоте развития ОНМК статистически значимых различий не отмечено ($H=4,7$; $p=0,18$), однако наиболее часто они возникали у больных III группы (4,6%). Повторные реваскуляризации в течение года проводились редко среди обследованных больных, различий между группами не выявлено ($H=1,2$; $p=0,75$).

Проведение однофакторного логистического регрессионного анализа показало связь с развитием комбинированной конечной точки следующих показателей (табл. 4): возраст, время ИК, множественное поражение коронарных артерий, наличие инфаркта миокарда в анамнезе, баллы по EuroScore, а также осложнений послеоперационного периода – ОНМК и ОПН. При множественном регрессионном анализе независимое влияние на развитие комбинированной конечной точки оказывало время ИК (увеличение риска в 1,1 раза), возникновение ОНМК в периоперационном периоде (увеличение риска в 7,49 раза), поражение двух и более коронарных артерий (увеличение риска в 1,54 раза).

На смертность от сердечно-сосудистых причин (табл. 4) оказывало влияние много факторов. Её вероятность снижали прием бета-блокаторов и статинов. Наоборот, повышали наличие дислипидемии, систолической дисфункции левого желудочка длительность операции и развитие почечной недостаточности после операции. При этом возраст не влиял на этот показатель, а независимыми предикторами (табл. 5) являлись индекс атерогенности (его увеличение на 1 единицу приводило к возрастанию риска в 1,4 раза), снижение ФВЛЖ (при снижении на 1% возрастание риска в 1,04 раза), развитие ОПН в послеоперационном периоде (повышение риска в 5,59 раза). По данным однофакторного анализа, риск развития ИМ в течение года был ассоциирован с количеством наложенных шунтов, множественным поражением коронарных артерий, индексом атерогенности, развитием сердечной и дыхательной недостаточности в раннем послеоперационном периоде, а также с необходимостью длительной инотропной терапии. Так, риск развития ИМ увеличивался в 5,02 раза при множественном поражении КА ($p=0,02$) и в 1,76 раз при возрастании ИА ($p=0,04$).

Таблица 4

Факторы, влияющие на развитие отдаленных неблагоприятных исходов у больных, перенесших коронарное шунтирование (однофакторный анализ)

Показатель	ОШ (95% ДИ)	p
Все неблагоприятные события		
Время искусственного кровообращения	1,01 (1,00–1,02)	0,01
Возраст	1,79 (1,01–3,17)	0,04
Множественное поражение коронарных артерий	1,68 (1,14–2,47)	0,01
Баллы по EuroScore	1,20 (1,05–1,36)	0,01
Инсульт в послеоперационном периоде	5,93 (1,06–33,27)	0,04
ОПН в послеоперационном периоде	2,84 (0,92–8,80)	0,07
Постинфарктный кардиосклероз	2,35 (1,00–5,58)	0,05
Сердечно-сосудистая смертность		
Бета-блокаторы	0,14 (0,04–0,47)	0,01
Статины	0,36 (0,14–1,06)	0,06
Постинфарктный кардиосклероз	3,83 (1,36–10,8)	0,02
Общий холестерин	1,29 (1,00–1,69)	0,01
Индекс атерогенности	1,26 (1,00–1,58)	0,06
Конечно-диастолический размер левого желудочка	1,85 (1,09–3,10)	0,03
Фракция выброса левого желудочка	0,96 (0,93–0,99)	0,03
Комплекс интима-медиа	1,48 (0,95–232,16)	0,07
Баллы по шкале EuroSCORE	1,26 (1,06–1,49)	0,01
Время искусственного кровообращения	1,02 (1,01–1,03)	0,01
Время пережатия аорты	1,02 (1,00–1,03)	0,01
ОПН в послеоперационном периоде	6,95 (2,15–22,49)	0,01
Инфаркт миокарда		
Количество шунтов	4,97 (1,64–15,04)	0,02
Множественное поражение коронарных артерий	5,01 (1,47–17,12)	0,01
Индекс атерогенности	1,41 (1,02–1,95)	0,04
СН в послеоперационном периоде	5,66 (1,37–23,34)	0,02
ДН в послеоперационном периоде	10,08 (1,12–90,64)	0,04
Длительная инотропная поддержка	5,90 (1,43–24,36)	0,01
Острое нарушение мозгового кровообращения		
Женский пол	0,23 (0,07–0,74)	0,01
Хроническая сердечная недостаточность	2,64 (1,02–6,86)	0,04
Сахарный диабет	3,58 (1,11–11,53)	0,03
Мультифокальный атеросклероз	4,02 (1,25–12,96)	0,02
Индекс атерогенности	3,52 (2,28–5,79)	0,04
Инсульт в послеоперационном периоде	11,73 (1,26–109,30)	0,03
Кровотечение в послеоперационном периоде	8,47 (1,70–42,16)	0,01
Повторная реваскуляризация миокарда		
Прием статинов	0,20 (0,04–0,93)	0,04

Сокращения: ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал; ОПН – острая почечная недостаточность, СН – сердечная недостаточность, ДН – дыхательная недостаточность.

Потребность в повторной реваскуляризации миокарда была связано с отсутствием приема статинов (табл. 4). Важными предикторами возникновения ОНМК в течение анализируемого периода были мужской пол, наличие хронической сердечной недостаточности, сахарного диабета, поражения некардиальных сосудистых бассейнов. При множественном регрессионном анализе независимое влияние на риск возникновения ОНМК после КШ в течение года имели мужской пол ($p=0,03$), наличие СД (увеличение риска в 4,24 раза), МФА (возрастание риска в 4,59 раза), дислипидемия (табл. 5).

Обсуждение

Более высокая сердечно-сосудистая смертность в течение года после КШ отмечена у пациентов 65–69 лет, однако по общей смертности и частоте развития комбинированной конечной точки они не имели достоверных статистических отличий в разных возрастных группах. Также не отмечено независимого влияния возраста на частоту возникновения годовых сердечно-сосудистых событий в течение года после операции.

В современных условиях непосредственные результаты КШ у больных пожилого возраста постоянно улучшаются. Например, госпитальная летальность после КШ у больных ≥ 75 лет снизилась с 6% в период 1990–96 гг до 1,9% (с 2003 по 2010 г; $p<0,001$). Среди больных низкого риска (плановые, первичные операции с ФВЛЖ $>40\%$) за этот же период времени летальность уменьшилась с 5,9% до 0% [6]. По данным по данным национального регистра США, включившего 86244 больных старших возрастных групп (65 лет и старше), годовичная смертность после КШ составила 6% [1] и оказалась очень близкой к данным настоящего исследования (6,23% в той же возрастной группе). Также не отмечено негативного влияния возраста на число периоперационных осложнений и летальность при операциях на некардиальных сосудистых бассейнах (при условии предварительного проведения коронароангиографии, а при необходимости – превентивной реваскуляризации миокарда) [7].

Следует отметить, что сам по себе возраст в настоящем исследовании только в одной из моделей (при однофакторном анализе) влиял на комбинированную конечную точку в течение года, причем эта связь не оказалась независимой от других факторов, как показал множественный регрессионный анализ. Не приходится удивляться сопоставимыми значениями прогноза у больных через год после КШ, поскольку недавно было показано, что проходимость шунтов через год после операции составляла 91,6% среди больных до 75 лет и 89,3% среди пациентов 75 лет и старше ($p=0,28$) [8]. Более важными прогностическими факторами оказались распространенность коронарного и некоронарного атеросклероза, выра-

женность дислипидемии, наличие систолической дисфункции левого желудочка, что вполне ожидаемо. Так, наличие атеросклероза артерий нижних конечностей является независимым фактором риска летального исхода у больных после КШ (отношение рисков (ОР) 1,67; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,43–1,95; $p < 0,0001$) [9]. Даже субклинический МФА соотносится с неблагоприятным прогнозом у больных после КШ [10]. По данным обзора, систематический прием статинов до КШ способствует снижению летальности, частоты инсультов и развития ФП в периоперационный период [11]. У больных старше 65 лет применение статинов после КШ существенно улучшает выживание без событий (ОР 0,65; 95% ДИ 0,57–0,74, $p < 0,0001$) [12]. Показано, что через 1 год после КШ снижение холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) за счет приема статинов < 100 мг/дл ассоциирует проходимость венозных коронарных шунтов в 96,5%, что существенно больше, чем у пациентов с уровнем ХС ЛПНП > 100 мг/дл (83,3%; $p = 0,03$). Кроме того, по данным внутрисосудистого ультразвукового исследования низкий уровень ХС ЛПНП сопровождается меньшей гиперплазией неоинтимы в венозных шунтах через год [13]. Такое влияние статинов на венозные шунты обусловлено их плеiotропным эффектом: прямое ингибирование метаболизма мевалонатов в стенке венозных трансплантатов улучшает эндотелиальную функцию, снижает сосудистое воспаление и уровень оксидативного стресса, ингибируя пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток [14]. У больных старшего возраста, следует принимать в расчет не тотальную приверженность терапии статинами, которая даже в западных странах после КШ составляет 70,2%, что ниже, чем при медикаментозном лечении ИБС (79,4%, $p < 0,0001$) [15]. В силу известных экономических причин для нашей страны эта проблема является еще более значимой.

Одним из возможных путей снижения периоперационных осложнений и улучшения прогноза у больных старших возрастных групп является выполнение операций на работающем сердце. По данным мета-анализа восьми исследований у больных 80 лет и старше выживание составило 82,8% (95% ДИ 76,4–89,2) при КШ в условиях ИК и 88,3% (95% ДИ 82,9–93,7) после операций на работающем сердце. Однако сами авторы анализа отмечают, что субоптимальная сопоставимость исследованных групп не позволяет сделать окончательных выводов в этом противоречивом вопросе [16]. В нашей работе также не отмечено влияния выполнения КШ в условиях ИК или на работающем сердце на годовой прогноз пациентов.

Определенным ограничением представленного исследования может быть отбор больных старших возрастных групп на операцию КШ. Понятно, что некоторые пациенты старше 70 лет не попали на операционный стол по ряду объективных или субъективных

Таблица 5

Факторы, влияющие на развитие отдаленных неблагоприятных исходов у больных, перенесших коронарное шунтирование (многофакторный анализ)

Показатель	ОШ (95% ДИ)	p
Все неблагоприятные события		
Время искусственного кровообращения	1,10 (1,01–1,19)	0,04
Множественное поражение коронарных артерий	1,54 (1,03–2,31)	0,03
Инсульт в послеоперационном периоде	7,49 (1,19–47,02)	0,03
Сердечно-сосудистая смертность		
Индекс атерогенности	1,40 (1,06–1,85)	0,02
Фракция выброса левого желудочка	0,96 (0,91–0,99)	0,04
ОПН в госпитальном периоде	5,59 (1,40–22,34)	0,01
Инфаркт миокарда		
Множественное поражение коронарных артерий	5,02 (1,36–18,54)	0,02
Индекс атерогенности	1,76 (1,03–3,00)	0,04
Острое нарушение мозгового кровообращения		
Женский пол	0,24 (0,07–0,87)	0,03
Сахарный диабет	4,24 (1,11–16,16)	0,03
Мультифокальный атеросклероз	4,59 (1,27–16,63)	0,02
Индекс атерогенности	4,98 (2,40–10,33)	0,01

Сокращения: ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, ОПН – острая почечная недостаточность.

причин (несостоятельность дистального коронарного русла, наличие серьезной сопутствующей патологии, общесоматического состояния и т.д.). Поэтому сложно определить место операции КШ в оптимальной тактике лечения пациентов этого возраста. Однако если уж они подвергаются КШ, то их непосредственные результаты и годичный прогноз мало отличается от аналогичных результатов в сравнение с более молодыми пациентами. В конечном итоге, как показало 5-летнее проспективное наблюдение [17], выживаемость данной категории пациентов после КШ сопоставима с общепопуляционной среди лиц того же возраста, а качество их жизни даже может превышать общепопуляционный уровень сверстников [18].

Нельзя забывать и о еще одном аспекте проблемы – реабилитации больных после КШ. В западных странах в этой категории пациентов отмечается увеличение возраста и тяжести состояния. Так, в одном из реабилитационных центров Италии за последние 4 года по сравнению с предыдущими годами отмечено увеличение доли пациентов старше 75 лет (26,3% против 19,8%, $p < 0,0001$), а также частоты систолической сердечной недостаточности (18,3% против 9,0%, $p < 0,0001$), снижение числа пациентов, способных выполнить программу возрастающих физических тренировок (14,8% против 60,6%, $p < 0,0001$) [19]. В нашей стране пациенты старших возрастных групп редко участвуют в программах реабилитации. Тем не менее, следует отдавать отчет, что при распространении этих

программ на лиц пожилого возраста можно столкнуться с таким же увеличением сложности клинической курации пациентов.

Заключение

Среди больных, подвергшихся коронарному шунтированию, доля лиц старших возрастных групп составила 24%. В течение года после операции у пациентов 65–69 лет отмечена более высокая смертность от сердечно-сосудистых причин, однако по общей смертно-

сти и частоте развития комбинированной конечной точки различные возрастные группы не различались. На частоту развития отдельных сердечно-сосудистых событий в течение года оказывали влияние длительность операции, распространенность поражения коронарных и экстракардиальных артерий, уровень дислипидемии, периоперационные осложнения, последующий прием статинов. Не отмечено независимого влияния возраста на частоту возникновения сердечно-сосудистых событий в течение года после операции.

Литература

1. Wiedemann D, Bernhard D, Laufer G, Kocher A. The elderly patient and cardiac surgery – a mini-review. *Gerontology*. 2010; 56 (3):241–9.
2. Li Z, Amsterdam EA, Yeo KK, et al. Coronary Artery Bypass Operations for Elderly Patients in California, 2003 to 2008. *Ann Thorac Surg*. 2012;93 (4):1167–72.
3. Olofinskaja I.E. Heart surgery with extracorporeal circulation in elderly patients: risk factors, prognosis. *Kardiologija*. 2008; 8:76–81. Russian. (Олофинская И. Е. Операции на сердце с искусственным кровообращением у больных пожилого возраста: факторы риска, прогноз. *Кардиология*. 2008; 8:76–81).
4. lung B, Cachier A, Baron G, et al. Decision making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many denied surgery? *Eur Heart J* 2005; 26: 2714–20.
5. Gohlke H. Is it ever too late for cardiovascular prevention and rehabilitation? Oral presentation. *EuroPrevent*, Praha, 2010
6. Yanagawa B, Algarni KD, Yau TM, et al. Improving results for coronary artery bypass graft surgery in the elderly. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012 Jan 13. (Epub ahead of print)
7. Sumin A.N., Gaifulin R.A., Evdokimov D.O., et al. Effect of advanced age on the risk of perioperative complications in operations on non-coronary vascular beds. *Adv Gerontol*. 2012; 1:143–51. Russian (Сумин А. Н., Гайфулин Р. А., Евдокимов Д. О., и др. Влияние пожилого возраста на риск периоперационных осложнений при операциях на некоронарных сосудистых бассейнах. *Успехи геронтологии*. 2012; 1:143–51).
8. Fukui T, Tabata M, Matsuyama S, Takanashi S. Graft selection in elderly patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2011; 59 (12):786–92.
9. van Straten AH, Firanescu C, Soliman Hamad MA, et al. Peripheral vascular disease as a predictor of survival after coronary artery bypass grafting: comparison with a matched general population. *Ann Thorac Surg*. 2010; 89 (2):414–20.
10. Barbarash LS, Shafanskaja KS, Ivanov SV, et al. Ability to use a modified scale EUROSCORE to assess the annual forecast of coronary artery bypass grafting in patients with multifocal atherosclerosis. *Patologija krovoobraschenija i kardiokirurgija*. 2010; 2:52–6. Russian. (Барбараш ЛС, Шафранская КС, Иванов СВ, и др. Возможность использования модифицированной шкалы EUROSCORE для оценки годового прогноза коронарного шунтирования у пациентов с мультифокальным атеросклерозом. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2010; 2:52–6)
11. Kulik A, Ruel M. Lipid-lowering therapy and coronary artery bypass graft surgery: what are the benefits? *Curr Opin Cardiol*. 2011;26 (6):508–17.
12. Kalavrouziotis D, Buth KJ, Cox JL, Baskett RJ. Should all patients be treated with an angiotensin-converting enzyme inhibitor after coronary artery bypass graft surgery? The impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors, statins, and β -blockers after coronary artery bypass graft surgery. *Am Heart J*. 2011;162 (5):836–43.
13. Kulik A, Voisine P, Mathieu P, et al. Statin therapy and saphenous vein graft disease after coronary bypass surgery: analysis from the CASCADE randomized trial. *Ann Thorac Surg*. 2011;92 (4):1284–90.
14. Margaritis M, Channon KM, Antoniadou C. Statins and vein graft failure in coronary bypass surgery. *Curr Opin Pharmacol*. 2012 Feb 10. (Epub ahead of print)
15. Kulik A, Shrank WH, Levin R, Choudhry NK Adherence to statin therapy in elderly patients after hospitalization for coronary revascularization. *Am J Cardiol*. 2011 May 15;107 (10):1409–14.
16. Vasques F, Rainio A, Heikkinen J, et al. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass surgery in patients aged 80 years and older: institutional results and meta-analysis. *Heart Vessels*. 2011 Nov 9. (Epub ahead of print)
17. Saxena A, Dinh DT, Yap CH, et al. Critical analysis of early and late outcomes after isolated coronary artery bypass surgery in elderly patients. *Ann Thorac Surg*. 2011;92 (5):1703–11.
18. Ghanta RK, Shekar PS, McGurk S, et al. Long-term survival and quality of life justify cardiac surgery in the very elderly patient. *Ann Thorac Surg*. 2011;92 (3):851–7.
19. Baravelli M, Picozzi A, Rossi A, et al. Major epidemiological changes and clinical variables in patients undergoing a program of heart rehabilitation after cardiac surgery – MEPISTOPHELES. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2011;12 (9):611–8.

One-year results of coronary artery stenting in elderly patients

Sumin A.N., Gaifullin R.A., Ivanov S.V., Korok E.V., Shcheglova A.V., Mos'kin M.G., Barbarash O.L., Barbarash L.S.

Aim. To study the one-year survival after coronary artery stenting (CAS) across age groups and to identify the predictors of cardiovascular events registered during the follow-up period.

Material and methods. In total, 662 patients who underwent CAS were divided into 4 groups: Group I – under 60 years (n=363); Group II – 60–64 years (n=140); Group III – 65–69 years (n=88); Group IV – 70+ years (n=71). The end-points, registered during the one-year follow-up period, included death, myocardial infarction (MI), stroke (S), repeat revascularisation, and their combinations. In addition, the pre- and peri-intervention predictors of the abovementioned cardiovascular events were analysed.

Results. Based on the one-year follow-up data, there was an insignificant increase in all-cause mortality among older patients. However, the difference in cardiovascular mortality across the groups was statistically significant (p for trend 0,04). In multivariate regression analyses, age was not independently associated with the risk of cardiovascular death, while atherogenic index, decreased left ventricular

contractility, and post-intervention renal dysfunction were independent predictors of cardiovascular mortality. The independent predictors of combined end-point were circulatory support duration, peri-intervention S, and the lesions in two or more coronary arteries.

Conclusion. In one year after CAS, 65–69-year-old patients demonstrated higher cardiovascular mortality levels, with no apparent increase in all-cause mortality and the incidence of combined end-point. Age was not an independent predictor of the one-year risk of cardiovascular events.

Russ J Cardiol 2013; 1 (99): 58–64

Key words: coronary artery stenting, survival, long-term results, elderly.

Research Institute of Complex Cardiovascular Problems, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences, Kemerovo, Russia.

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ СОДЕРЖАНИЕМ БИОМАРКЕРОВ И ТЕЧЕНИЕМ ПОСТИНФАРКТНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИОКАРДА

Кухарчик Г. А., Павлова А. М., Нестерова Н. Н., Митрофанов Н. А., Гайковая Л. Б.

Цель. Оценить взаимосвязь между содержанием лабораторных биомаркеров, ассоциированных с процессами воспаления и ремоделирования в миокарде, и особенностями течения постинфарктного ремоделирования левого желудочка, определяемого с помощью магнитно-резонансной томографии сердца.

Материал и методы. В исследование было включено 60 больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ, которым выполнялось стандартное обследование и определение содержания биомаркеров в сыворотке крови, и проводилась оценка течения ремоделирования миокарда с помощью магнитно-резонансной томографии сердца.

Результаты. Прогрессирующее постинфарктное ремоделирование было выявлено у 28,3% больных, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST. Была выявлена взаимосвязь между содержанием предшественника матриксной металлопротеиназы-1, матриксной металлопротеиназы-9, тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1, N-концевого предшественника мозгового натрий-уретического пептида, интерлейкина-6, индексами конечного систолического и диастолического объемов, фракцией выброса левого желудочка, а также индексом массы пораженного миокарда.

Заключение. В ходе исследования была установлена роль повышенного содержания матриксных металлопротеиназ и их тканевого ингибитора, N-концевого предшественника мозгового натрий-уретического пептида и интерлейкина-6 в процессе структурного и функционального ремоделирования миокарда левого желудочка при инфаркте миокарда.

Российский кардиологический журнал 2013; 1 (99): 65-69

Ключевые слова: биомаркеры, ремоделирование, инфаркт миокарда, магнитно-резонансная томография.

Постинфарктное ремоделирование сердца, включающее структурно-геометрические изменения и механическое (функциональное) ремоделирование, лежит в основе возникновения и прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН) у пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ). Известно, что наиболее точным методом, позволяющим оценить объемы сердца, толщину стенок, массу миокарда, протяженность некроза и другие изменения, связанные с развитием ремоделирования, является магнитно-резонансная томография сердца (кМРТ) [1]. В ходе реализации морфологического и функционального ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) задействованы процессы, происходящие на различных уровнях структурной организации сердца. При этом происходит активация определенных участков генома, молекулярные, клеточные, интерстициальные преобразования, что приводит к изменениям размера, формы и функциональных возможностей сердца в ответ на действие патологического фактора [2]. Одним из компонентов, участвующих в развитии ремоделирования миокарда является экстрацеллюлярный матрикс, занимающий до 25% массы ЛЖ и состоящий из волокон коллагена (1, 3,

ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им И. И. Мечникова» Минздравсоцразвития России, Санкт-Петербург, Россия.

Кухарчик Г. А.* – к. м. н., доцент, докторант кафедры факультетской и госпитальной терапии, Павлова А. М. – кафедры факультетской и госпитальной терапии, Нестерова Н. Н. – аспирант кафедры факультетской и госпитальной терапии, Митрофанов Н. А. – к. м. н., доцент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии, Гайковая Л. Б. – к. м. н., доцент кафедры клинической лабораторной диагностики.

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

ДММ – диастолическая масса миокарда, иКДО – индекс конечного диастолического объема, иКДР – индекс конечного диастолического размера, ИМ – инфаркт миокарда, иММ – индекс массы миокарда, иМПМ – индекс массы пораженного миокарда, ИМпST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, иКСО – индекс конечного систолического объема, иКСР – индекс конечного систолического размера, КАГ – коронароангиография, кМРТ – магнитно-резонансная томография сердца, ЛЖ – левый желудочек, МВО – микроваскулярная обструкция, ФВ – фракция выброса, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ – электрокардиография, ЭхоКГ – эхокардиография, IL-6 – интерлейкин 6, hsCRP – высокочувствительный С-реактивный белок, MMP – матриксная металлопротеиназа, NT-proBNP – N-концевой предшественник мозгового натрий-уретического пептида, TIMP – ингибитор матриксных металлопротеиназ, % МПМ – процент массы пораженного миокарда.

Рукопись получена 15.10.2012
Принята к публикации 09.01.2013

4 типов), гликопротеингликанов, сигнальных молекул и в норме обеспечивающий целостное и координированное сокращение миокарда [3]. В этой связи представляется актуальным изучение взаимосвязи между содержанием матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов, цитокинов, а также других биомаркеров и развитием постинфарктного ремоделирования миокарда.

Целью исследования было выявление и оценка взаимосвязи между содержанием лабораторных биомаркеров, ассоциированных с процессами воспаления и ремоделирования в миокарде, с морфо-функциональными особенностями течения постинфарктного ремоделирования ЛЖ, определяемых с помощью кМРТ.

Материал и методы

В исследование было включено 60 больных ИМ (49 мужчин и 11 женщин) с подъемом сегмента ST (ИМпST) на электрокардиограмме при госпитализации. Возраст пациентов составил $55,9 \pm 9,7$ лет. У большинства пациентов были выявлены такие факторы риска ИБС, как: артериальная гипертензия (81,7%), наследственность (61,7%), гиперхолестеринемия

(81,7%), курение (65%). У 10% больных был сахарный диабет, у 15 пациентов (25%) в анамнезе имелась стенокардия напряжения длительностью более трех месяцев. У 48 пациентов (80%) в последующем был диагностирован ИМ с зубцом Q, у 23 пациентов (38,3%) выявлена передняя локализация ИМ, у 37 (61,7%) – нижняя.

На момент госпитализации течение заболевания осложнилось развитием отека легких у 2 пациентов (3,3%), фибрилляции желудочков – у 3 больных (5%), полной атриовентрикулярной блокады – у 2 (3,3%).

Всем пациентам выполнялись стандартные исследования, в том числе ЭКГ в 12 отведениях, суточное мониторирование ЭКГ, определение содержания кардиоспецифичных ферментов (тропонин Т, МВ-фракция креатинфосфокиназы). Всем больным была выполнена диагностическая коронароангиография (КАГ). Критерии исключения из исследования: ИМ в анамнезе, тяжелые нарушения ритма, высокий класс ХСН, клаустрофобия, наличие искусственных водителей ритма и металлических имплантов, острый воспалительный процесс, аутоиммунные заболевания, онкологические заболевания, анемия (при концентрации гемоглобина 100 г/л и менее), хроническая болезнь почек (при снижении скорости клубочковой фильтрации до 60 мл/мин/1,73 м² и менее), активные заболевания печени (повышение аланинаминотрансферазы более чем в 2 раза по сравнению с верхним значением референсного интервала по результатам двукратного измерения), кардиомиопатия неишемического генеза, острая или хроническая экзогенная интоксикация, отказ пациента от обследования.

Пациенты получали стандартную терапию, включавшую: двойную антиагрегантную терапию, β-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, статины [4]. Всем пациентам была выполнена реваскуляризация миокарда (системный тромболизис и/или ангиопластика и стентирование инфаркт-связанной коронарной артерии).

Всем пациентам в сыворотке крови на 3–5 сутки госпитализации выполнялось определение концентраций матриксных металлопротеиназ (ММР) и их тканевого ингибитора (TIMP-1) методом иммуноферментного анализа (с использованием иммуноферментных тест-систем “eBioscience” для ММР-9 и TIMP-1, “R&D Systems” для proMMP-1) и содержание интерлейкина-6 (IL-6) (тест-система ООО «Цитокин», Санкт-Петербург, Россия) на анализаторе BioRad (Япония). Содержание N-концевого предшественника мозгового натрий – уретического пептида (NT-proBNP) определяли методом электрохемилюминесцентного иммуноанализа (автоматический анализатор Elecsys 2010), концентрацию высокочувствительного С-реактивного белка (hsCRP) измеряли иммунотурбидиметрическим методом

с латексным усилением на частицах (биохимический автоматический анализатор COBAS INTEGRA 400 plus) с использованием соответствующих наборов реактивов фирмы “Roche”.

Всем больным на 9–11 сутки ИМ и через 3 месяца от начала заболевания была выполнена кМРТ на сверхпроводящем магнитно-резонансном томографе “Signa EXCITE HD” (GE) с напряжением поля 1,5 Тл, с использованием гадолиний-содержащего контрастного вещества. Полученное изображение обрабатывалось с помощью программы Repord CARD. Были определены ударный и минутный объемы ЛЖ, фракция укорочения, индекс конечного систолического (иКСО) и конечного диастолического объема (иКДО) ЛЖ, индекс массы миокарда (иММ), фракция выброса (ФВ) ЛЖ. Проводилась оценка перфузии миокарда при первом прохождении контраста и оценка отсроченного контрастирования миокарда.

Постинфарктное ремоделирование миокарда оценивалось согласно общепринятым параметрам, характеризующим, прежде всего, систолическую и диастолическую дисфункцию [1]. Критериями неблагоприятной динамики ремоделирования (при сравнении исходных параметров и через 3 месяца) были: прогрессирование ремоделирования и тяжести ХСН, в том числе увеличение иКДО более чем на 20%, иКСО – до 35 мл/м² и более, снижение ФВ ЛЖ менее 40% [1, 5, 6].

Статистическая обработка полученных результатов была проведена с использованием программы Statistica 6.0 (StatSoft, Inc. 1984–2001). Средние величины (М) приведены с учетом стандартного отклонения (SD). В случае отличного от нормального распределения результаты приводились в виде медианы (Me) и интерквартильных интервалов (25%; 75%). Достоверная значимость при сравнении двух независимых групп была выполнена с помощью критерия Стьюдента (t-критерия) или Манна-Уитни. При сравнении двух зависимых групп использовались критерий Стьюдента или критерий знаков, соответственно. Корреляционный анализ проводился с использованием непараметрического критерия Спирмена. Статистически значимыми считались полученные результаты при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Параметры ЛЖ и их изменения в постинфарктном периоде по данным кМРТ

Развитие постинфарктного ремоделирования миокарда зависит от многих факторов и, в первую очередь, от степени поражения миокарда (обширность поражения, трансмуральный характер, наличие перинфарктной зоны). На кМРТ-томограммах пациентов, включенных в исследование, полученных через 15 мин после введения контрастного препарата,

Таблица 1

Содержание биомаркеров на 3–5 сутки ИМпСТ в группах благоприятной и неблагоприятной динамики ФВ, иКСО и иКДО через 3 месяца

Показатель	ФВ >40%	иКСО ≤35 мл/м ²	ΔиКДО ≤20%	ФВ ≤40%	иКСО >35 мл/м ²	ΔиКДО >20%
pro-MMP-1 (нг/мл), Ме (25%; 75%)	6,4 (3,5; 8,8)	6,4 (3,9; 8,8)	6,5 (3,7; 11,1)	9,9 (7,9; 12,9)	7,9 (4,1; 12,9)	8,3 (4,6; 10,9)
MMP-9 (нг/мл), М±SD	295,0±71,5*	297,0±73,8†	305,3±87,3	404,4±93,9*	396,0±101,4†	332,5±74,4
TIMP1 (нг/мл), М±SD	935,6±187,0*	935,5±179,6†	948,2±217,1	1180,3±224,4*	1110,6±264,9†	1050,9±175,5
NT-proBNP (нг/мл), Ме (25%; 75%)	535,1 (263,8; 808,8) *	566 (263,8; 808,8)	550,6 (267,1; 870,7)	1867 (932,6; 286) *	932,6 (535,1; 286)	1228,8 (499,6; 280)
hsCRP (мг/л), Ме (25%; 75%)	12,4 (6,3; 30,4)	12,1 (6,3; 18,7)	13,7 (6,5; 29,7)	21,1 (18,2; 28,6)	22,6 (18,2; 29,0)	15,3 (6,5; 24,81)
IL-6 (пг/мл), Ме (25%; 75%)	10,5 (2,5; 17,4)	10,5 (2,5; 17,4)	12,1 (3,1; 23,3)	14,1 (10,7; 94,8)	13,4 (9,5; 94,8)	10,1 (6,0; 23,1)

Примечание: * – p<0,05 при сравнении между группами с ФВ >40% и ФВ ≤40%, † – p<0,05 при сравнении между группами с иКСО ≤35 мл/м² и иКСО >35 мл/м².

визуализировались зоны задержки выведения контрастного препарата (феномен «позднего усиления гадолинием»), совпадающие с локализацией поражения по данным ЭКГ и эхокардиографии (ЭхоКГ). Исходно индекс массы пораженного миокарда (иМПМ₁) составил 10,41 (6,65;18,72) г/м², % массы пораженного миокарда (%МПМ₁) – 14,8% (9,5;25,2), диастолическая масса миокарда (ДММ₁) – 140,8±31,3 г. Исходные значения иКДО₁ составили 62,39 (44,48;76,91) мл/м² (при норме 35–75 мл/м²), иКСО₁ – 25,73 (14,98;36,79) мл/м² (при норме 12–30 мл/м²), индекс конечного диастолического размера (иКДР₁) – 25,37±3,56 мм/м², индекс конечного систолического размера (иКСР₁) – 18,57±3,66 мм/м², ФВ₁ ЛЖ – 60% (47;67). У 5 пациентов (8,3%) были выявлены зоны микроваскулярной обструкции (МВО₁), которые принято определять при визуализации как ядро без магнитно-резонансного сигнала с зоной гиперусиления инфарктированного миокарда при позднем отсроченном контрастировании [7]. Наличие зоны МВО связано с микроэмболизацией мелких коронарных сосудов фрагментами разрушенного тромба и содержимым бляшки после восстановления кровотока в крупной субэпикардиальной артерии. В ходе реперфузии под действием свободных радикалов, перегрузки кардиомиоцитов ионами кальция, эндотелиальной дисфункции, происходит активация апоптоза в ишемизированных клетках, усиливается неспецифическое воспаление, что препятствует восстановлению циркуляции в мелких сосудах и, соответственно, функции миокарда. В сочетании с локальными вазоспастическими реакциями это приводит к серьезным нарушениям микроциркуляции, вплоть до развития множественных мелких некрозов, что существенно ухудшает прогноз больных с ИМ [4, 8].

Снижение диастолической массы миокарда, индекса массы пораженного миокарда, толщины стенок ЛЖ в постинфарктном периоде (по результатам

повторной кМРТ – кМРТ₂) по сравнению с исходными данными можно объяснить уменьшением отека и развитием фиброза миокарда с истончением стенки ЛЖ (ДММ₂ составила 129,66±30,63 г, против ДММ₁ – 140,79±31,29 г, p=0,002; иМПМ₂ – 8,61 (4,25; 17,01) г/м² и иМПМ₁ 10,41 (6,65;18,72) г/м², p=0,005; толщина ЗС ЛЖ₂ – 9,03±2,55 мм и толщина ЗС ЛЖ₁ – 10,29±2,88 мм, при p=0,005). Характер изменений структурных и функциональных параметров в динамике (при сравнении результатов, полученных на 10-е сутки заболевания и через 3 месяца) был разнонаправленный. У 72% пациентов отмечалось сохранение или уменьшение размерно-объемных показателей, увеличение ФВ ЛЖ, уменьшение инфарктной зоны, и такие пациенты ретроспективно на 3 месяц исследования были отнесены в группу благоприятного течения ремоделирования. Однако, уже через 3 месяца после ИМ у 9 пациентов иКДО₂ ЛЖ увеличился более чем на 20% по сравнению с исходным, кроме того у 5 больных имелась тенденция к увеличению иКДО₂ (Δ иКДО составила более 10%). В динамике (через 3 месяца) иКСО₂ превышал 35 мл/м² у 8 пациентов, а ФВ₂ составляла менее 40% у 6 больных. Таким образом, в группу неблагоприятного течения постинфарктного ремоделирования вошли 17 пациентов, имеющих один или несколько признаков, свидетельствующих об изменении геометрии и функции ЛЖ.

Взаимосвязь между содержанием биомаркеров и кМРТ-показателями, характеризующими постинфарктное ремоделирование

В результате проведения корреляционного анализа с использованием коэффициента Спирмена были определены взаимосвязи между содержанием исследуемых лабораторных биомаркеров, ассоциированных с процессами воспаления и ремоделирования, и структурно-функциональными показателями ЛЖ по данным кМРТ. Выявлена линейная корреляционная зависимость между уровнями MMP-9 и сле-

дующими параметрами ЛЖ, определенными на 10-е сутки ($p < 0,05$): иКДР₁ ($r = 0,31$), иКСР₁ ($r = 0,32$), иКДО₁ ($r = 0,27$), иКСО₁ ($r = 0,46$), иМПМ₁ ($r = 0,47$), %МПМ₁ ($r = 0,4$), ФВ₁ ($r = -0,56$); зависимость между исходным содержанием ММР-9 и иМПМ₂, %МПМ₂, ФВ₂ ЛЖ, определенными через 3 месяца, сохранялась. Полученные нами данные подтверждают результаты проведенных ранее исследований, свидетельствующих о влиянии высокого содержания ММР-9 на развитие постинфарктного ремоделирования. Однако в ряде работ установлена зависимость только между ММР-9 и ФВ ЛЖ и не выявлено влияние, в том числе пиковых концентраций ММР-9, на объемные показатели ЛЖ [9, 10]. Другие авторы, напротив, получили данные о слабой корреляционной зависимости между содержанием ММР-9 и постинфарктным ремоделированием миокарда, проявляющейся изменениями как функциональных, так и объемных показателей [11].

В миокарде ММР и их тканевые ингибиторы (TIMP) локализованы совместно и вместе экспрессируются, благодаря чему существует система эндогенного ингибирования ММР [12]. Деструкция коллагеновой сети может быть вызвана как активацией ММР, так и снижением фоновой активности TIMP. С другой стороны, вероятно, происходит синергизм действия за счет одновременной активации ММР и ингибирования TIMP [3]. Дифференцированная регуляция комплекса ММР-TIMP происходит посредством изменения транскрипции генов, на что могут влиять различные факторы (ишемия, реперфузия, катехоламины, трансформирующий фактор роста TGF- β и др.). У пациентов с ИМ исходно наблюдалось увеличение уровней TIMP-1. Выявлена умеренная корреляционная связь между содержанием TIMP-1 и показателями, характеризующими объем поражения миокарда на 10-е сутки ($p < 0,05$): иМПМ₁ ($r = 0,35$), %МПМ₁ ($r = 0,45$). На 3 месяц наблюдения была определена обратная корреляционная зависимость между содержанием TIMP-1 и ФВ₂ ЛЖ ($r = -0,50$, $p < 0,05$), а также сохранение прямой корреляции с иМПМ₂ и %МПМ₂ ($p < 0,05$). В некоторых исследованиях были получены данные о слабой прямой корреляции между содержанием TIMP-1 и КСР и КСО ЛЖ и обратной – с ФВ ЛЖ [13].

Умеренные корреляционные связи определены между содержанием NT-pro-BNP и параметрами ЛЖ на 10-е сутки ($p < 0,05$), а именно: иКДР₁ ($r = 0,43$),

иКСР₁ ($r = 0,37$), иКДО₁ ($r = 0,47$), иКСО₁ ($r = 0,50$), иМПМ₁ ($r = 0,53$), %МПМ₁ ($r = 0,52$), ФВ₁ ($r = -0,46$), что свидетельствует о взаимосвязи между содержанием NT-pro-BNP и морфологическими и структурными изменениями ЛЖ при ИМ и подтверждает результаты, полученные в других исследованиях [14]. Данные связи между содержанием NT-pro-BNP и следующими параметрами ЛЖ сохранялись и через 3 месяца: иКДР₂ ($r = 0,43$), иКСР₂ ($r = 0,47$), иКДО₂ ($r = 0,42$), иКСО₂ ($r = 0,44$), иМПМ₂ ($r = 0,53$), %МПМ₂ ($r = 0,55$), ФВ₂ ($r = -0,58$). При проведении анализа корреляционных взаимосвязей выявлена обратная зависимость между содержанием IL-6 и ФВ ЛЖ ($p < 0,05$) как исходно, так и через 3 месяца ($r = -0,51$ и $r = -0,38$, соответственно). Кроме того, определена линейная корреляция между содержанием IL-6 с концентрацией ММР-9 ($r = 0,37$) и NTproBNP ($r = 0,43$).

Нами было проанализировано содержание биомаркеров в зависимости от течения постинфарктного ремоделирования, характеризующегося изменениями ФВ ЛЖ, иКСО и иКДО через 3 месяца от начала заболевания. Полученные результаты свидетельствуют о значительном повышении содержания про-ММР-1 (9,86 (7,9;12,9) нг/мл), ММР-9 (404,4 $\pm$ 93,9 нг/мл), TIMP1 (1180,3 $\pm$ 224,4 нг/мл) и hsCRP (21,1 (18,2;28,6) мг/л) в группе пациентов с неблагоприятной динамикой ремоделирования и низкой ФВ ЛЖ через 3 месяца после ИМ (табл. 1).

Заключение

Прогрессирующее течение постинфарктного ремоделирования через 3 месяца после перенесенного ИМпST было выявлено у 28,3% больных. Увеличение содержания матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов влияет на развитие структурных и функциональных изменений миокарда ЛЖ при перенесенном ИМ. А именно, повышение концентраций матриксных металлопротеиназ (ММР-9, про-ММР-1), а также N-концевого предшественника мозгового натрий-уретического пептида и интерлейкина-6 связано с неблагоприятным течением постинфарктного ремоделирования, проявляющегося в увеличении объемных показателей и снижении ФВ ЛЖ. Выявленное повышение TIMP-1 у пациентов с ИМ, по всей видимости, связано с активацией эндогенного ингибирования металлопротеиназ, которое инициируется процессом деградации экстрацеллюлярного матрикса.

Литература

1. Diagnostics and treatment of chronic heart failure. In: National clinical guidelines 3th ed. Moscow: Silicea-Polygraf; 2010:70–160. Russian (Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности. В кн: Национальные клинические рекомендации. 3-е издание. М.: Силицея-Полиграф; 2010:70–160).
2. Nechesova T.A., Korobko I.Y., Kuznetsova N.I. Left ventricular remodeling: pathogenesis and methods of evaluation. Medical news 2008; 11:7–13. Russian (Нечесова Т.А., Коробко И.Ю., Кузнецова Н.И. Ремоделирование левого желудочка: патогенез и методы оценки. Медицинские новости 2008; 11:7–13).
3. Kapelko V.I. Myocardial remodeling: the role of matrix metalloproteinases. Kardiologija 2001; 6:49–55. Russian (Капелько В.И. Ремоделирование миокарда: роль матриксных металлопротеиназ. Кардиология 2001; 6: 49–55).
4. Diagnostics and treatment of patients myocardial infarction with ST elevation. In: National clinical guidelines 2th ed. Moscow: «МДИ Экспо»; 2009. pp.167–230. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ. В кн: Национальные клинические рекомендации. 2-е издание. М.: МЕДИ Экспо; 2009. с. 167–230).

5. Berstein L. L., Novikov V. I., Vishevsky A. YU. et al. Prediction of left ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *Kardiologiya* 2011; 3:17–23. Russian (Берштейн Л. Л., Новиков В. И., Вишевский А. Ю. и др. Прогнозирование постинфарктного ремоделирования левого желудочка. *Кардиология* 2011; 3:17–23).
6. Bolognese L., Neskovic A. N., Parodi G. et al. Left ventricular remodeling after primary angioplasty: patterns of left ventricular dilation and long-term prognostic implications. *Circulation* 2002; 106:2351–7.
7. Hombach V., Merkle N., Bernhardt P. et al. Prognostic significance of cardiac magnetic resonance imaging. *Cardiology Journal* 2010; 17 (6):549–57.
8. Lockie T., Nagel E., Redwood S. et al. Use of cardiovascular magnetic resonance imaging in acute coronary syndromes. *Circulation* 2009; 119:1671–1681.
9. Orn S., Manhenke C., Squire I. B. et al. Plasma MMP-2, MMP-9 and N-BNP in long-term survivors following complicated myocardial infarction: relation to cardiac magnetic resonance imaging measures of left ventricular structure and function. *J Card Fail* 2007; 13 (10):843–9.
10. Kelly D., Cockerill G., Ng L. L. et al. Plasma matrix metalloproteinase-9 and left ventricular remodeling after acute myocardial infarction in man: a prospective cohort study. *Eur Heart J* 2007; 28 (6):711–8.
11. Tan J., Hua Qi. Correlations between serum inflammation factors and left ventricular remodeling in acute ST segment elevation myocardial infarction. *Yonsei Med J* 2012; 53 (3):501–7.
12. Tyagi S. C., Kumar S. G., Banks J. et al. Co-expression of tissue inhibitor and matrix metalloproteinase in myocardium. *J Mol Cell Cardiol* 1995; 27:2177–89.
13. Kelly D., Khan S. Q., Thompson M. et al. Plasma tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and matrix metalloproteinase-9: novel indicators of left ventricular remodeling and prognosis after acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2008; 29 (17):2116–24.
14. Mayr A., Mair J., Schocke M. et al. Predictive value of NT-pro BNP after acute myocardial infarction: relation with acute and chronic infarct size and myocardial function. *Int J Cardiol* 2011; 147 (1):118–23.

Association between biomarkers and progression of post-infarction myocardial remodelling

Kukharchik G. A., Pavlova A. M., Nesterova N. N., Mitrofanov N. A., Gaikovaya L. B.

Aim. To study the association between the levels of inflammation and myocardial remodelling biomarkers and the progression of post-infarction left ventricular (LV) remodelling, based on the cardiac magnetic resonance tomography data.

Material and methods. The study included 60 patients with ST segment elevation myocardial infarction, who underwent the standard examination, measurement of serum biomarker levels, and cardiac magnetic resonance tomography, in order to assess the progression of myocardial remodelling.

Results. Progressing post-infarction myocardial remodelling was observed in 28,3% of the patients. There was an association between the levels of matrix metalloproteinase (MMP) 1 precursor, MMP-9, tissue inhibitor of MMP-1, N-terminal pro-brain natriuretic peptide (N-proBNP), interleukin-6 (IL-6), end-systolic and end-

diastolic volume indices, LV ejection fraction, and damaged myocardial mass index.

Conclusion. The study emphasised the important role of the increased levels of MMP and their tissue inhibitor, N-proBNP, and IL-6 in the process of structural and functional post-infarction LV remodelling.

Russ J Cardiol 2013; 1 (99): 65-69

Key words: biomarkers, remodelling, myocardial infarction, magnetic resonance tomography.

I. M. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia.

«АСТРАЗЕНЕКА» ИНИЦИИРУЕТ СОТРУДНИЧЕСТВО ДЛЯ СОЗДАНИЯ ПЕРВОГО В РОССИИ БИОБАНКА

«АстраЗенека» объявила о заключении Меморандума о сотрудничестве с Федеральным центром сердца, крови и эндокринологии имени В. А. Алмазова и Биофондом РВК. Стороны объединят усилия для решения наиболее актуальных проблем, стоящих перед российским здравоохранением, а также для создания условий для развития персонализированной медицины. В рамках сотрудничества будет создан первый в России биобанк «Российский Национальный БиоСервис» – уникальная инфраструктура, которая будет способствовать повышению инновационного потенциала России в области биомедицины.

Усилия партнеров будут сосредоточены в нескольких терапевтических областях, включая кардиологию и эндокринологию, поскольку сердечно-сосудистые и эндокринные заболевания являются основными причинами смертности в Российской Федерации. Понимание причин и механизмов развития этих заболеваний, а также расширение возможностей в области их профилактики, диагностики и лечения – один из ключевых приоритетов развития здравоохранения.

В рамках сотрудничества «АстраЗенека», Биофонд РВК и Центр им. В. А. Алмазова объединят усилия и имеющиеся ресурсы для развития знаний в области лечения социально-значимых заболеваний, а также для создания инфраструктуры для проведения биомедицинских исследований.

Создание первого в России биобанка – проект национального масштаба и значения. «Российский Национальный БиоСервис», который начнет работать во второй половине 2013 года, будет осуществлять хранение и изучение характеристик биологических образцов для ведения биомедицинских исследований. Проект также подразумевает создание лабораторий и формирование широкой сети участвующих в программе исследовательских организаций по всей России. «Российский Национальный БиоСервис» станет инфраструктурной платформой для дальнейшего развития персонализированной медицины. Деятельность биобанка будет полностью соответствовать международным этическим стандартам в области биобанкинга.

Роль «АстраЗенека» в проекте будет заключаться в оказании экспертной и консультационной поддержки партнеров в области создания биобанка, отвечающего мировым стандартам. «Соглашение, которое мы заключаем сегодня, будет способствовать ведению исследований в ключевых для российского здравоохранения терапевтических областях – таких, как кардиология и эндокринология, – отмечает профессор Евгений Шляхто, директор Центра им. В. А. Алмазова, академик РАМН, д. м. н. – Являясь одним из крупнейших научно-медицинских центров России, мы рады присоединиться к этому партнерству, нацеленному на развитие инноваций во благо российских пациентов».

Сотрудничество с Биофондом РВК и Центром им. В. А. Алмазова – это новый шаг «АстраЗенека» в реализации стратегической программы компании – работать в России на благо российских пациентов. Общий вклад «АстраЗенека» в российскую экономику в последующие пять лет составит около 1,2 млрд долларов США.

О компании «АстраЗенека»

«АстраЗенека» – глобальная инновационная биофармацевтическая компания, продажи которой составляют более 33 миллиардов долларов США в год и осуществляются на территории более 100 стран. Компания занимается исследованием и разработкой рецептурных лекарственных препаратов и является лидером в таких областях как кардиология, пульмонология, онкология, неврология и психиатрия, гастроэнтерология, эндокринология, инфекции и др. «АстраЗенека» входит в пятерку ведущих фармацевтических компаний мира.

Для получения дополнительной информации, пожалуйста, обращайтесь:

Отдел по корпоративным коммуникациям «АстраЗенека Россия»

Евгения Гимерверт, руководитель направления по корпоративным коммуникациям

Тел: (495) 799-5699 (доб. 1622), e-mail: Evgeniya.Gimervert@AstraZeneca.com

Служба по связям с общественностью ОАО «РВК»

Тел: (495) 777-0104, e-mail: pr@rusventure.ru

ТИПЫ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

Гаджиева Л.Х.¹, Масуев К.А.², Ибрагимов М.И.²

Цель. Изучить типы ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) у больных гипертонической болезнью II–III стадии пожилого и старческого возраста в зависимости от возраста, пола, стажа артериальной гипертензии, а также анализ нарушений ритма сердца при различных типах ремоделирования.

Материал и методы. В исследование включили 80 больных АГ различной степени риска сердечно-сосудистых осложнений (23 мужчины и 57 женщин) в возрасте от 60 до 86 лет (средний возраст – 72,4±6,5 лет). Длительность заболевания составила 19,6±6,8 лет. Всем пациентам проводили эхокардиографическое исследование и длительное мониторирование ЭКГ. Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ «Statistica-6.0» фирмы StatSoft Inc. 1984–2001.

Результаты. У обследованной выборки пациентов пожилого и старческого возраста наблюдались следующие геометрические модели ЛЖ: концентрическое ремоделирование (КРЛЖ) – 30 (37,5%) пациентов, концентрическая гипертрофия (КГЛЖ) – 36 (45,0%) и эксцентрическая гипертрофия (ЭГЛЖ) – 14 (17,5%). В структуре больных АГ преобладало сочетание наджелудочковых (НЖЭ) и желудочковых (ЖЭ) экстрасистол со значительным перевесом их среди пациентов с КГЛЖ, у которых также доминировала фибрилляция предсердий, и на втором месте – пациенты с НЖЭ с наибольшим процентом в группе с КРЛЖ.

Заключение. У пациентов пожилого и старческого возраста с гипертонической болезнью II–III стадии, преобладает КГЛЖ, что указывает на наиболее высокий уровень сердечно-сосудистого риска у вышеуказанной группы пациентов. У этой же категории пациентов наблюдалось наибольшее количество аритмий, в т.ч. прогностически неблагоприятных. При анализе ЭхоКГ – признаков ремоделирования ЛЖ, различия не носили достоверный характер в исследуемых группах пациентов от 60 до 74 лет и от 75 лет и выше. Выявлена слабая, но статистически достоверная связь типа ремоделирования и длительности артериальной гипертензии.

Российский кардиологический журнал 2013; 1 (99): 70–74

Ключевые слова: ремоделирование левого желудочка, артериальная гипертензия, пациенты пожилого и старческого возраста.

¹ГБУ Республики Дагестан «Республиканский медицинский центр»; ²ГБОУ высшего профессионального образования «Дагестанская государственная медицинская академия МЗ РФ, Махачкала, Россия.

Гаджиева Л.Х. – зав. отд. кардиологии госпиталя ветеранов, Масуев К.А. – д.м.н., профессор, зав. каф. госпитальной терапии № 2, Ибрагимов М.И. – к.м.н., ассистент каф. госпитальной терапии № 2.

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

АГ – артериальная гипертензия, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ГБ – гипертоническая болезнь, ЛЖ – левый желудочек, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, КРЛЖ – концентрическое ремоделирование левого желудочка, КГЛЖ – концентрическая гипертрофия левого желудочка, ЭГЛЖ – эксцентрическая гипертрофия левого желудочка, САС – симпатoadренальная система, РАС – ренин-ангиотензиновая система, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, НЖЭ – наджелудочковая экстрасистолия, ЖЭ – желудочковая экстрасистолия.

Рукопись получена 07.12.2012
Принята к публикации 09.01.2013

Артериальная гипертензия (АГ) остается одной из наиболее актуальных проблем здравоохранения во всем мире, в том числе, и в России. Это обусловлено большой распространенностью заболевания и высоким риском его осложнений – ишемической болезни сердца (ИБС), мозговых инсультов, сердечной и почечной недостаточности [1]. Риск сердечно-сосудистых осложнений у больных артериальной гипертензией значительно увеличивается с возрастом. Возраст является независимым фактором риска развития инфаркта миокарда, инсульта, недостаточности кровообращения.

Известно, что при АГ влияние гемодинамических и не гемодинамических факторов приводит к развитию ремоделирования сердца [2]. Ремоделирование сердца, представляющее собой процесс комплексного нарушения его структуры и функции, включает увеличение массы миокарда, дилатацию полостей и изменение геометрической характеристики желудочков, нарушение систолической и диастолической функций, которые являются предвестниками и одновременно предикторами декомпенсации сердечной деятельности [3].

Классификация ремоделирования левого желудочка у больных АГ, включает 4 типа геометрических

моделей в зависимости от относительной толщины стенки ЛЖ и индекса массы миокарда ЛЖ [4]. В рекомендациях Европейского кардиологического общества по лечению АГ (2007) подчеркнута важность определения типа геометрии ЛЖ для стратификации риска больных с АГ [5].

Результаты многих исследований свидетельствуют о значительном влиянии ремоделирования сердца на прогноз в отношении становления и прогрессирования сердечной недостаточности, возникновения аритмий, а также сердечно-сосудистой смертности [6, 7]. С учетом значимости проблемы актуальность данного исследования не вызывает сомнений.

Целью проведенного исследования явилось изучение параметров ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) у больных гипертонической болезнью II–III стадии пожилого и старческого возраста в зависимости от возраста, пола, стажа артериальной гипертензии, а также анализ нарушений ритма сердца при различных типах ремоделирования.

Материал и методы

Всего обследовано 147 больных с АГ за период с 2010 по 2012 гг. Отбор больных в исследование проводился по следующим критериям включения: под-

твержденная эссенциальная артериальная гипертензия II–III стадии и/или ишемическая болезнь сердца (ИБС) со стабильным I–III ФК стенокардии; наличие гипертрофии миокарда левого желудочка по данным электрокардиографии (признак Соколова-Лайона больше 38 мм, Корнелльское произведение больше 2440 мм²/мс) или эхокардиографии (ИММЛЖ больше 125 г/м² для мужчин и 110 г/м² для женщин); отсутствие регулярного приема гипотензивных препаратов до начала исследования.

Из исследования были исключены 67 пациентов, подпадающие под следующие критерии исключения: возраст пациента менее 60 лет, наличие признаков перенесенного инфаркта миокарда или инсульта, ХСН IV-го функционального класса по NYHA, выявление у больного сопутствующей патологии, требующей постоянной медикаментозной коррекции (декомпенсированные пороки сердца, почечно-печеночная недостаточность, злокачественная опухоль, аутоиммунные заболевания, злоупотребление алкоголем и т.д.), непереносимость намеченных для терапии препаратов, участие пациента в любом другом активном исследовании, несогласие пациента на участие в исследовании или отказ от участия в нем на любом этапе.

Таким образом, была сформирована выборка из 80 больных АГ различной степени риска сердечно-сосудистых осложнений (23 мужчины и 57 женщин) в возрасте от 60 до 86 лет (средний возраст – 72,4±6,5 лет, медиана – 72 года, квартили – 69,5 и 76 лет). Длительность заболевания составила 19,6±6,8 лет.

Диагноз и степень тяжести гипертензии устанавливали на основании Российских рекомендаций по диагностике и лечению артериальной гипертензии [8].

Всем пациентам проводили эхокардиографию на аппаратах «Vivid 7 Pro» и «TOSHIBA Aplio» по стандартной методике с использованием рекомендаций Американского эхокардиографического общества и Европейской исследовательской группы по диастолической сердечной недостаточности.

Определяли переднезадний размер левого предсердия (ЛП), переднезадний размер ЛЖ в диастолу (КДР) и систолу (КСР), толщину межжелудочковой перегородки (тМЖП), толщину задней стенки ЛЖ (тЗСЛЖ), рассчитывали фракцию выброса (ФВ) ЛЖ, массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ), индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) как соотношение ММЛЖ к площади поверхности тела.

ГЛЖ диагностировалась при ИММЛЖ >125 г/м² для мужчин и 110 г/м² – для женщин. Для оценки характера ГЛЖ нами использовался показатель относительной толщины миокарда левого желудочка (ОТМ), рассчитываемый по формуле: ОТМ = (тМЖП+тЗСЛЖ)/КДР. На основании значений

Таблица 1

**Характеристика типа
ремоделирования левого желудочка**

Геометрия ЛЖ	ИММЛЖ (г/м ²)		ОТМ
	муж	жен	
Нормальная	<125	<110	<0,45
КРЛЖ	<125	<110	>0,45
КГЛЖ	>125	>110	>0,45
ЭГЛЖ	>125	>110	<0,45

ИММЛЖ и ОТМ выделяли 4 типа ремоделирования (табл. 1).

Диастолическая функция (ДФ) оценивалась при исследовании трансмитрального потока методом доплер-эхокардиографии (доплер-ЭхоКГ). Изучались следующие показатели: максимальная скорость кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ – Емк (м/с), скорость кровотока позднего диастолического наполнения желудочков или систолы предсердий – Амк (м/с), отношение скоростей кровотока раннего и позднего наполнения (Емк/Амк), время замедления кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ – DT (мс).

Длительное мониторирование ЭКГ проводилось на аппарате «Инкарт» с последующим автоматизированным анализом на IBM PC – совместимом компьютере. Проводилась оценка частоты желудочковой (ЖЭ) и наджелудочковой (НЖЭ) экстрасистол относительно статистической нормы, а также наличия фибрилляции предсердий (ФП).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica-6.0 фирмы StatSoft Inc. 1984–2001. Количественные данные при их нормальном распределении представлены через среднее значение (М) и стандартное отклонение (±σ). Достоверность различий оценивали по t – критерию Стьюдента, χ^2 и др. (примененный критерий указан по ходу изложения материала). Различия считались статистически значимыми при p<0,05.

Результаты и обсуждение

Анализ частоты встречаемости сопутствующих факторов риска, степени поражения органов мишеней и сопутствующих клинических состояний показал, что включенные в исследование больные относились к группам высокого и очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

У 6 (7,5%) пациентов имела место II степень АГ, у 72 (92,5%) – III степень АГ. У 60 пациентов (75,0%) выявлено сочетание АГ с ИБС, у 2 (2,5%) – с СД, у 16 (20%) – АГ с ИБС и СД. Изолированная систолическая гипертензия выявлена у 35 пациентов (44%). Индекс массы тела у мужчин и женщин составлял 28,1±2,17 и 28,1±3,54, соответственно. У обследован-

Таблица 2

Эхокардиографические критерии ремоделирования левого желудочка у исследуемых пациентов в зависимости от возраста

Показатели	I группа (n=53)	II группа (n=27)	p (t)
ЛП, см	4,2±0,27	4,1±0,20	0,66 (0,43)
КДР, см	4,9±0,50	4,8±0,46	0,27 (1,1)
КСР, см	3,0±0,60	2,9±0,36	0,52 (0,65)
МЖП, см	1,2±0,08	1,2±0,08	0,12 (1,58)
ЗСЛЖ, см	1,2±0,09	1,2±0,11	0,21 (1,27)
ММЛЖ, г	238,4±41,02	235,7±48,02	0,79 (0,27)
ИММЛЖ, г/см ²	118,9±19,02	118,8±14,75	0,98 (0,02)
ФВ, %	68,9±9,05	68,8±5,62	0,99 (0,01)
Е/А	0,68±0,102	0,63±0,104	0,08 (1,78)

Сокращения: ЛП – левое предсердие, КДР – конечно-диастолический размер левого желудочка, КСР – конечно-систолический размер левого желудочка, МЖП – межжелудочковая перегородка, ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка, ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ФВ, % – фракция выброса левого желудочка, Е/А – отношение скоростей раннего диастолического наполнения левого желудочка и скорости кровотока в систолу предсердий.

Таблица 3

Коэффициенты корреляции критериев ремоделирования с возрастом пациентов

Критерий ремоделирования	Коэффициент корреляции Пирсона r_p	p
ЛП	0,19	p=0,122
КДР	-0,10	p=0,397
КСР	-0,03	p=0,784
МЖП	0,13	p=0,278
ЗСЛЖ	0,18	p=0,137
ММЛЖ	0,02	p=0,902
ИММЛЖ	0,03	p=0,805
ФВ%	-0,03	p=0,821
Е/А	-0,31	p=0,010

Сокращения: ЛП – левое предсердие, КДР – конечно-диастолический размер левого желудочка, КСР – конечно-систолический размер левого желудочка, МЖП – межжелудочковая перегородка, ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка, ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ФВ, % – фракция выброса левого желудочка, Е/А – отношение скоростей раннего диастолического наполнения левого желудочка и скорости кровотока в систолу предсердий.

Таблица 4

Тип ремоделирования левого желудочка в зависимости от возраста пациентов

$\chi^2=1,38$ df=2 p=0,502	Тип ремоделирования			Всего
	КРЛЖ	ЭГЛЖ	КГЛЖ	
1 группа (до 75 лет)	20 (37,7%)	11 (20,8%)	22 (41,5%)	53
2 группа (75 лет и более)	10 (37,0%)	3 (11,1%)	14 (51,6%)	27
Всего	30	14	36	80

Сокращения: КРЛЖ – концентрическое ремоделирование левого желудочка, КГЛЖ – концентрическая гипертрофия левого желудочка, ЭГЛЖ – эксцентрическая гипертрофия левого желудочка.

Таблица 5

Тип ремоделирования левого желудочка в зависимости от пола пациентов

$\chi^2=0,6$ df=2 p=0,77	Тип ремоделирования			Всего
	КРЛЖ	ЭГЛЖ	КГЛЖ	
Мужчины	10 (43,5%)	4 (17,4%)	9 (39,1%)	23
Женщины	20 (35,1%)	10 (17,5%)	27 (47,4%)	57
Всего	30	14	36	80

Сокращения: КРЛЖ – концентрическое ремоделирование левого желудочка, КГЛЖ – концентрическая гипертрофия левого желудочка, ЭГЛЖ – эксцентрическая гипертрофия левого желудочка.

ных пациентов пожилого и старческого возраста наблюдались следующие геометрические модели ЛЖ: концентрическое ремоделирование (КРЛЖ) – у 30 (37,5%) пациентов, концентрическая гипертрофия (КГЛЖ) – у 36 (45,0%) и эксцентрическая гипертрофия (ЭГЛЖ) – у 14 (17,5%) (рис. 1), что соответствует данным ряда авторов, изучавших процессы ремоделирования сердца при гипертонии [9, 10].

При анализе нарушений ритма у больных пожилого и старческого возраста в зависимости от типов ремоделирования ЛЖ (рис. 2) выявлено преобладание сочетания наджелудочковой (НЖЭ) и желудочковой (ЖЭ) экстрасистолии со значительным перевесом их среди пациентов с КГЛЖ. На втором месте по частоте – пациенты с НЖЭ с наибольшим процентом в группе с КРЛЖ. Фибрилляция предсердий преобладает в группе пациентов с КГЛЖ.

Наибольшее количество аритмий, в том числе прогностически неблагоприятных, зарегистрировано у больных АГ пожилого и старческого возраста с типом ремоделирования КГЛЖ. При различных типах ремоделирования ЛЖ в разной степени наблюдаются НЖЭ ($\chi^2=23,8$, $p<0,001$) и сочетание НЖЭ+ЖЭ ($\chi^2=31,9$, $p<0,001$). НЖЭ чаще наблюдается при ЭГЛЖ (71,4%) и КРЛЖ (66,7%), нежели при КГЛЖ (13,9%). Сочетание НЖЭ и ЖЭ чаще наблюдается при КГЛЖ (86,1%), нежели при КРЛЖ (23,3%) или ЭГЛЖ (21,4%).

Проанализированы эхокардиографические критерии ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) у паци-

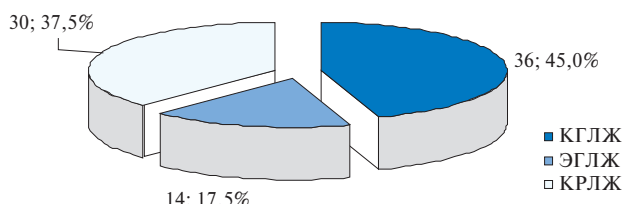


Рис. 1. Типы ремоделирования ЛЖ у больных пожилого и старческого возраста (n=80).

ентов в зависимости от возраста: I группа — пациенты в возрасте от 60 до 74 лет и вторая группа — от 75 лет и выше (табл. 2).

Показатели в обеих группах оказались практически идентичны. Как следует из данных корреляционного анализа (табл. 3), критерии ремоделирования, за исключением показателя диастолической функции левого желудочка, который определяли по соотношению скоростей раннего и позднего трансмитрального потока — $E/A < 1$, у обследованных больных не зависят от возраста. Зависимость показателя E/A от возраста, несмотря на ее статистическую значимость ($p=0,01$), оказалась слабой и обратной ($r_p = -0,31$).

В целом у больных средние показатели размеров левого предсердия (ЛП), толщины стенок левого желудочка (ЛЖ), ММЛЖ и ИММЛЖ увеличены: ЛП $= 4,2 \pm 0,25$ см; ЗСЛЖ $= 1,2 \pm 0,10$ см; ММЛЖ $= 237,5 \pm 43,22$ см; ИММЛЖ $= 118,9 \pm 17,59$ см.

Не было обнаружено также различий соотношения типа геометрии левого желудочка в первой и второй возрастных группах (табл. 4).

Не выявлено различий типа ремоделирования у обследованных пациентов и по гендерному признаку (табл. 5).

Одним из факторов, влияние которого на ремоделирование ЛЖ, казалось бы, ожидаемо, является длительность течения (стаж) артериальной гипертензии. Однако в нашем исследовании подобного влияния не наблюдалось. В группах больных со стажем АГ до 10 лет и более 10 лет соотношение типов ремоделирования примерно одинаково ($p=0,2$) (табл. 6). Однако следует отметить, что коэффициент гамма-корреляции ($r_\gamma = 0,2$ $p=0,042$) указывает на слабую, но статистически достоверную связь типа ремоделирования и длительности артериальной гипертензии.

Заключение

1. У пациентов пожилого и старческого возраста с гипертонической болезнью II–III стадии, преобладает КГЛЖ, что указывает на наиболее высокий уровень сердечно-сосудистого риска у вышеуказанных групп пациентов.

Литература

- Shalnova S.A., Balanova Y.A., Konstantinov V.V. et al. Arterial hypertension: spread, awareness, use of antihypertensive drugs and effectiveness of treatment among population of Russian Federation. 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).
- Shlyakhto E.V., Conrady A.O. Cardiac remodeling in hypertension. Heart. 2002; 1, 5 (5):13–8. Russian (Шляхто Е.В., Конради А.О. Ремоделирование сердца при гипертонической болезни. Сердце 2002; 1, 5 (5):13–8).
- Belenkov Y.N. Remodeling of left ventricle: complex approach. Heart failure. 2002; 4 (14):161–3. Russian (Беленков Ю.Н. Ремоделирование левого желудочка: комплексный подход. Сердечная недостаточность. 2002; 4 (14):161–3).

Таблица 6

Тип ремоделирования левого желудочка в зависимости от длительности течения артериальной гипертензии

$\chi^2=3,2$ df=2 $p=0,2$	Тип ремоделирования			Всего
	КРЛЖ	ЭГЛЖ	КГЛЖ	
До 10 лет	6 (60,0%)	2 (20,0%)	2 (20,0%)	10
Более 10 лет	24 (34,3%)	12 (17,1%)	34 (48,6%)	70
Всего	30	14	36	80

Сокращения: КРЛЖ – концентрическое ремоделирование левого желудочка, КГЛЖ – концентрическая гипертрофия левого желудочка, ЭГЛЖ – эксцентрическая гипертрофия левого желудочка.

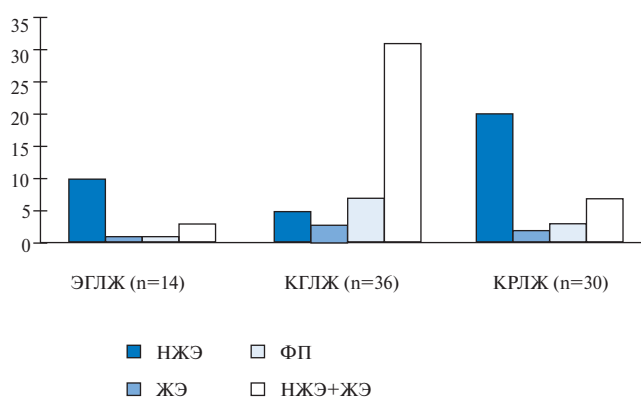


Рис. 2. Структура аритмий при различных типах ремоделирования ЛЖ.

2. При анализе ЭхоКГ — признаков ремоделирования ЛЖ, выявленных у больных пожилого и старческого возраста (увеличение размеров левого предсердия, утолщение стенок левого желудочка, увеличение ММЛЖ и ИММЛЖ), различия не носили достоверный характер в обеих выделенных возрастных группах.

3. Выявлена слабая, но статистически достоверная связь типа ремоделирования и длительности артериальной гипертензии.

4. Наибольшее количество аритмий, в том числе прогностически неблагоприятных, характерно для больных АГ пожилого и старческого возраста с КГЛЖ — типом ремоделирования.

- Ganau A., Devereux R.B., Roman M.J. et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. J Am Coll Cardiol. 1992; 19:1550–8.
- The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2007; 25:1105–87.
- Khlebodarov F.E. Deremodelling of cardiovascular system on background of hypotensive and cardioprotective therapy. Research dissertation PhD. Kursk. 2010. Russian (Хлебодаров Ф.Е. Деремоделирование сердечно-сосудистой системы у больных гипертонической болезнью на фоне гипотензивной и кардиопротективной терапии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Курск., 2010).
- Poteshkina N.G., Djanashiya P.K., Structural and functional remodeling of myocardium and prognosis of arrhythmia in patients with arterial hypertension. Arterial hypertension 2005; 11 (4). Russian (Потешкина Н.Г.,

- Джанашия П. Х. Структурно-функциональное ремоделирование миокарда и прогнозирование аритмий у больных артериальной гипертензией. Артериальная гипертензия 2005; 11 (4)).
8. Russian medical association of arterial hypertension (RMAAH), Russian Scientific Association of Cardiologists (RSAC). Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Russian recommendations (4th edition), 2010. Russian (Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр), 2010).
 9. Konradi A. O., Remodeling of the heart and major blood vessels in hypertension: Reasearch dissertation PhD. M., 2003. Russian (Конради А. О. Ремоделирование сердца и крупных сосудов при гипертонической болезни: автореф. дис... д-ра мед. наук. М., 2003).
 10. Djanashiya P. K., Mogutova P. A., Poteshkina N. G., et al. Remodeling of the heart and its role in initiation of arrhythmias in patients with diabetes mellitus type 2 and arterial hypertension. Russ J Cardiol 2008; 6:10–13. Russian (Джанашия П. Х., Могутова П. А., Потешкина Н. Г. и др. Ремоделирование сердца и его роль в формировании аритмий у больных сахарным диабетом типа 2 и артериальной гипертензией. Российский кардиологический журнал. 2008; 6:10–3).

Left ventricular remodelling types in elderly patients with arterial hypertension

Gadzhieva L. Kh.¹, Masuev K. A.², Ibragimova M. I.²

Aim. To study left ventricular (LV) remodelling types and their association with age, gender, duration of arterial hypertension (AH), and cardiac arrhythmias in elderly patients with Stage II–III AH.

Material and methods. The study included 80 AH patients (23 men, 57 women) with different levels of cardiovascular risk (age 60–86 years; mean age 72.4±6.5 years). The mean AH duration was 19.6±6.8 years. All participants underwent echocardiography and long-term ECG monitoring. Statistical analyses were performed using "Statistica-6.0" software (StatSoft Inc., 1984–2001).

Results. In the study sample of elderly AH patients, the following geometric LV models were registered: concentric LV remodelling (n=30, 37.5%), concentric LV hypertrophy (n=36, 45.0%), and eccentric LV hypertrophy (n=36, 45.0%). The most prevalent cardiac arrhythmia was the combination of supraventricular (SVE) and ventricular (VE) extrasystoles, particularly in patients with concentric LV hypertrophy. In this group, atrial fibrillation was also prevalent. The second most prevalent cardiac arrhythmia was SVE, with the highest prevalence in patients with concentric LV remodelling.

Conclusion. Elderly patients with Stage II–III AH were characterised by the high prevalence of concentric LV hypertrophy. This clinical group had the highest levels of cardiovascular risk, as well as the highest prevalence of cardiac arrhythmias, including arrhythmias with poor prognosis. Echocardiographic parameters of LV remodelling were similar in patients aged 60–74 vs. 75+ years. There was a weak, albeit statistically significant, association between LV remodelling type and AH duration.

Russ J Cardiol 2013; 1 (99): 70-74

Key words: left ventricular remodelling, arterial hypertension, elderly patients.

¹Dagestan Republic Medical Centre; ²Dagestan State Medical Academy, Makhachkala, Russia.

ОСОБЕННОСТИ ПАРАМЕТРОВ ЦЕНТРАЛЬНОГО АОРТАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИИ

Темирсултанова Т.Х.^{1,2}, Илюхин О.В.¹, Лопатин Ю.М.^{1,2}**Цель.** Оценка параметров центрального аортального давления у больных с ХСН ишемической этиологии.**Материал и методы.** В исследование включено 89 пациентов с ХСН ишемической этиологии в возрасте от 41 до 73 лет (средний возраст – $56,1 \pm 0,8$ лет) и 15 лиц контрольной группы в возрасте от 39 до 56 лет (средний возраст – $49,4 \pm 1,5$ лет) без признаков сердечно-сосудистых заболеваний. Всем пациентам параметры центрального аортального давления определяли методом аппланационной тонометрии, на аппарате «SphygmoCor», параметры систолической и диастолической функций ЛЖ изучались с помощью метода эхокардиографии на аппарате ACUSON.**Результаты.** Правильная интерпретация результатов измерения параметров центрального аортального давления у больных с ХСН ишемической этиологии требует обязательного учета исходного уровня АД. Для больных с ХСН ишемической этиологии представляется более целесообразной комплексная оценка всех изучаемых параметров (напомним, что для больных АГ чаще используется анализ индекса аугментации).**Заключение.** Оценка параметров центрального аортального давления у больных с ХСН ишемической этиологии позволяет оценить неинвазивно контурный анализ не только периферических, но и центральных пульсовых волн, измерить уровни центрального артериального давления, определить модифицирующие его факторы (аугментацию, амплификацию), назначить патогенетически обоснованную терапию.

Российский кардиологический журнал 2013; 1 (99): 75-78

Ключевые слова: сердечная недостаточность, центральное аортальное давление, индекс аугментации, пульсовое давление.

В настоящее время параметрам центрального аортального давления уделяется повышенное внимание, поскольку установлено, что некоторые из них (например, такие как пульсовое давление, давление аугментации и индекс аугментации) могут выступать не только в качестве маркера тяжести течения заболевания, но и предиктора развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов [1–5]. Более того, параметры центрального аортального давления стали рассматриваться в качестве самостоятельной цели проводимой антигипертензивной терапии [6]. Заметим, что измерение центрального аортального давления уже упоминается в текущих рекомендациях по ведению пациентов с артериальной гипертензией как более ценный метод оценки эффективности антигипертензивной терапии, чем контроль АД на лучевой артерии [7, 8].

Значительно меньше известно о роли параметров центрального аортального давления у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), в том числе и при развитии хронической сердечной недостаточности (ХСН). Установлено, что давление аугментации выступает в качестве мощного и независимого предиктора повторных эпизодов острого коронарного синдрома и смерти [9], а индекс аугментации ассоциируется с повышением риска развития неблагоприят-

¹Волгоградский государственный медицинский университет; ²ГБУЗ Волгоградский областной клинический Кардиологический Центр, Волгоград, Россия.

Темирсултанова Т.Х.* – аспирант кафедры кардиологии и функциональной диагностики ФУВ ВолГМУ, врач 1 кардиологического отделения ВОККЦ, Илюхин О.В. – к.м.н., ассистент кафедры кардиологии и функциональной диагностики, Лопатин Ю.М. – д.м.н., профессор, зав кафедрой кардиологии и функциональной диагностики ФУВ ВолГМУ, зав 1 кардиологическим отделением ВОККЦ.

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

ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФК – функциональный класс, ИМТ – индекс массы тела, САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД, ПАД – пульсовое АД, ЧСС – частота сердечных сокращений, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ТГ – триглицериды, АР – давление аугментации, Alx – индекс аугментации, Alx@HR75 – ЧСС-корригированный индекс аугментации, Tr – время отраженной пульсовой волны, SEVR – индекс Buckberg, СПВ – скорость пульсовой волны.

Рукопись получена 17.07.2012

Принята к публикации 09.01.2013

ных сердечно-сосудистых событий после чрескожных коронарных вмешательств [10]. Вместе с тем, открытым остается вопрос о том, каким параметрам центрального аортального давления следует отдавать предпочтение у больных ИБС, осложненной развитием ХСН.

В свете вышеизложенного целью нашей работы стала оценка параметров центрального аортального давления у больных с ХСН ишемической этиологии.

Материал и методы

В исследование включено 89 пациентов с ХСН ишемической этиологии в возрасте от 41 до 73 лет (средний возраст – $56,1 \pm 0,8$ лет) и 15 лиц контрольной группы в возрасте от 39 до 56 лет (средний возраст – $49,4 \pm 1,5$ лет) без признаков сердечно-сосудистых заболеваний.

Основные клинико-инструментальные характеристики больных ХСН, включенных в исследование, приведены в таблице 1.

Средний ФК ХСН по классификации Общества специалистов по сердечной недостаточности составил $2,5 \pm 0,1$. Кроме того, у всех больных имела место стенокардия напряжения (ФК стенокардии в среднем был равен $1,5 \pm 0,9$), все они ранее перенесли инфаркт миокарда (от 1 до 4) в сроки от 1 месяца

Таблица 1

Клинико-инструментальные характеристики больных, включенных в исследование

Характеристики	Результаты
Число больных	89
Возраст, лет	56,1±0,8
ФК ХСН,	2,5±0,1
ФК стенокардии,	1,5±0,9
Инфаркт миокарда, %	100
Артериальная гипертензия в анамнезе, %	72,4
Сахарный диабет 2 типа, %	10,2
ИМТ, кг/м ²	2,2±0,7
САД, мм рт.ст.	120,7±1,9
ДАД, мм рт.ст.	76,3±0,9
ЧСС, уд/мин.	64,7±1,2
ФВ ЛЖ, %	29,9±0,7
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,38±0,5
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,1±0,1
ТГ, ммоль/л,	1,5±0,2

Сокращения: ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ИМТ – индекс массы тела, САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД, ЧСС – частота сердечных сокращений, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ТГ – триглицериды.

до 10 лет. Указания в анамнезе на наличие артериальной гипертензии (АГ) встречались у 72,4% пациентов с ИБС, сахарный диабет 2 типа наблюдался у 10,2% больных, включенных в исследование.

Медикаментозная терапия больных ХСН, включенных в исследование, проводилась в соответствии с текущими рекомендациями ВНОК по ведению больных со стабильной стенокардией и ХСН и включала антитромбоцитарные препараты (100%), статины (100%), ингибиторы АПФ (89,3%), бета-блокаторы (95,6%), диуретики (98,2%), антагонисты кальция (41,3%), нитраты пролонгированного действия (37,8%) и миокардиальный цитопротектор триметазидин МВ (45,9%). На фоне проводимой оптимальной медикаментозной терапии у пациентов с ХСН частота сердечных сокращений (ЧСС) равнялась в среднем 64,7±1,2 уд/мин, уровни систолического и диастолического АД (САД и ДАД) составили в среднем, соответственно 120,7±1,9 мм рт.ст. и 76,3±0,9 мм рт.ст.

Параметры центрального аортального давления определяли методом аппланационной тонометрии, на аппарате «SphygmoCor» («AtCor Medical», Австралия) в условиях температуры воздуха в помещении 21–22⁰ С, в положении пациента лежа, после 10-минутного отдыха. С помощью аппланационного датчика регистрировалась пульсовая волна на лучевой артерии, методом инверсированной трансферной функции определялась пульсовая волна в восходящем

Таблица 2

Параметры центрального аортального давления у больных и лиц контрольной группы

Параметры	Пациенты с ХСН (n=89)	Контрольная группа, (n=15)	p
АР, мм рт.ст.	9,1 (3;13)	7,8 (4,1;10,1)	н.д.
Alx, %	16,2 (7;29)	20,9 (13,5;30,1)	н.д.
Alx@75, %	20,1 (9;27)	19,6 (9,9;25,1)	н.д.
SEVR, %	189,3±3,9	163,1±4,6	0,001
Tr, мсек	142,3±1,6	142,7±3,6	н.д.
САД в аорте, мм рт.ст.	110,8±1,7	102,7±2,2	0,05
ДАД в аорте, мм рт.ст.	76,1±1,2	72,1±1,0	0,05
ПАД в аорте, мм рт.ст.	33,7±1,2	30,6±1,1	н.д.
СПВ в аорте, м/сек	11,4±0,1	9,1±0,2	0,05
САД в лучевой артерии, мм рт.ст.	120,7±1,9	111,7±2,6	0,04
ДАД в лучевой артерии, мм рт.ст.	76,3±0,9	71,2±1,9	0,03
ПАД в лучевой артерии, мм рт.ст.	44,3±1,3	39,8±1,4	н.д.
ЧСС, уд/мин	64,7±1,2	64,8±1,3	н.д.

Сокращения: АР – давление аугментации, Alx – индекс аугментации, Alx@HR75 – ЧСС-корригированный индекс аугментации, время отраженной пульсовой волны (Tr), SEVR – индекс Buckberg, СПВ – скорость пульсовой волны, ПАД – пульсовое АД.

отделе аорты. Для калибровки центрального давления АД измерялось на плече методом Короткова. Оценивались: САД, ДАД и пульсовое АД (ПАД) в аорте (мм рт.ст.); прирост давления за счет отраженной волны (давление аугментации – АР, мм рт.ст.); индекс аугментации (Alx, %); ЧСС – скорректированный индекс аугментации (Alx@HR75, %); время отраженной пульсовой волны (Tr); индекс Buckberg (SEVR, %) (отношение систолического к диастолическому индексу площади сердечного цикла), отражающий жизнеспособность миокарда; скорость пульсовой волны (СПВ) в аорте (м/сек).

Параметры систолической и диастолической функций ЛЖ изучались с помощью метода эхокардиографии на аппарате ACUSON 128 XP/10 m (США).

На проведение исследования было получено разрешение регионального этического комитета.

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью пакета статистических программ Microsoft Excel 2003. Данные представлены в виде M±m, или Медиана (25; 75 процентиль). Статистически достоверными различиями считались значения p<0,05.

Результаты и обсуждение

Параметры центрального аортального давления у больных ХСН ишемической этиологии и лиц контрольной группы представлены в таблице 2.

Таблица 3

Параметры центрального аортального давления у больных ИБС с ФК сердечной недостаточности

Параметры	ФК II (n=48)	ФК III (n=41)	p
AP, мм рт.ст.	8,5 (3,1;12,5)	9,1 (3,7;13)	н. д.
AIx, %	10,1 (1,2;24,1)	26,5 (12,1;31,7)	0,004
AIx@75, %	19,2 (5,7;26,2)	20,1 (13,1;27,2)	н. д.
SEVR, %	196,1±4,9	193,1±6,6	н. д.
Tr, мсек	144,6±2,1	139,6±2,6	н. д.
САД в аорте, мм рт.ст.	109,5±2,2	111,9±2,8	н. д.
ДАД в аорте, мм рт.ст.	76,1±1,3	75,9±2,3	н. д.
ПАД в аорте, мм рт.ст.	33,2±1,5	34,1±1,9	н. д.
СПВ в аорте, м/сек	11,1±0,3	11,8±0,2	н. д.
САД в лучевой артерии, мм рт.ст.	118,8±2,3	122,7±3,1	н. д.
ДАД в лучевой артерии, мм рт.ст.	75,7±1,3	77,1±1,4	н. д.
ПАД в лучевой артерии, мм рт.ст.	43,1±1,7	45,5±2,	н. д.
ЧСС, уд/мин	62,9±1,6	67,1±2,1	н. д.

Сокращения: AP – давление аугментации, AIx – индекс аугментации, AIx@HR75 – ЧСС-корректированный индекс аугментации, Tr – время отраженной пульсовой волны, SEVR – индекс Buckberg, СПВ – скорость пульсовой волны, ПАД – пульсовое АД.

Было установлено, что давление аугментации, ЧСС-корректированный индекс аугментации и скорость пульсовой волны в аорте оказались достоверно выше у пациентов с ХСН, чем в контроле. При этом нельзя не отметить, что и систолическое, и диастолическое, и пульсовое АД как в лучевой артерии, так и в аорте, были также достоверно выше у больных ХСН. Очевидно, что этот факт не мог не оказать влияния на полученные достоверные различия между сравниваемыми группами.

Заметим, что индекс Buckberg, отражающего жизнеспособность миокарда, а также соотношение потребности миокарда и возможностей коронарного кровообращения и склонности к ишемии оказался даже выше в среднем у пациентов с ХСН. По-видимому, правильная интерпретация этих различий требует обязательного учета уровней АД, которые оказались выше у больных с ХСН. Вместе с тем, при сравнении пациентов с ХСН и лиц контрольной группы с одинаковым уровнем систолического АД, индекс Buckberg все равно оказался выше в первой группе, что подвергает сомнению информативность данного показателя у этой категории пациентов.

Интересно, что при разделении пациентов с ХСН ишемической этиологии на подгруппы в зависимости от уровня ФК ХСН: (ХСН ФК II n=48), (ХСН ФК III, n=41), именно в последней подгруппе больных регистрировались достоверно высокие значения индекса аугментации ($p<0,004$): соответственно 10,1 (1,2; 24,1)% и 26,5 (12,1; 31,7)%, $p=0,004$ (табл. 3).

Заметим, многие факторы могут оказывать влияние на жесткость магистральных артерий, а, значит, и влиять на значения параметров центрального аортального давления [11]. Достоверных взаимосвязей между параметрами центрального аортального да-

вления и показателями систолической и диастолической функции левого желудочка обнаружено не было. Эти данные согласуются с результатами исследования Sharman J. E. et al. [12], которые показали, что индекс аугментации AIx скорее определяется хронотропными, чем инотропными эффектами, равно как и другими факторами, не связанными с волной отражения в аорте. По данным корреляционного анализа, выявлена отрицательная взаимосвязь между временем прохождения отраженной волны по аорте (Tr) и ЧСС-корректированным индексом и давлением аугментации (AIx@HR75, $r=-0,41$, $p<0,05$) и AP ($r=-0,31$, $p<0,05$).

Заключение

Полученные нами результаты исследования параметров центрального аортального давления у больных с ХСН ишемической этиологии позволяют выделить несколько принципиальных позиций:

во-первых, правильная интерпретация результатов измерения параметров центрального аортального давления у больных с ХСН ишемической этиологии требует обязательного учета исходного уровня АД;

во-вторых, для больных с ХСН ишемической этиологии представляется более целесообразной комплексная оценка всех изучаемых параметров (напомним, что для больных АГ чаще используется анализ индекса аугментации);

в-третьих, для объяснения полученных результатов, в том числе и в подгруппах пациентов с более высокой ЧСС, сердечной недостаточностью с сохранной систолической функцией левого желудочка требуются дополнительные исследования.

Литература

1. Nakamura K., Tomaru T., Yamamura S., et al. Cardio-ankle vascular index is a candidate predictor of coronary atherosclerosis. *Circ. J.* 2008; 72: 598–604.
2. Orlova Ya.A., Ageev F.T. Arterial stiffness as an integral indicator of cardiovascular risk: physiology, methods of assessment and medical treatment. *Heart.* 2006, 5 (2):65–9. Russia (Орлова Я.А., Агеев Ф.Т. Жесткость артерий как интегральный показатель сердечно-сосудистого риска: физиология, методы оценки и медикаментозной коррекции. *Сердце.* 2006; 5 (2):65–9).
3. Imanishi R., Seto S., Toda G., et al. High brachial-ankle pulse wave velocity is an independent predictor of coronary artery disease in men. *Hypertens Res.* 2004; 27 (2):71–8.
4. Roman M.J., Devereux R.B., Kizer J.R. et al. Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study. *Hypertension.* 2007; 50:197–203.
5. Sharman J.E. New insights into cardiovascular risk from the exercise central waveform. *Artery Res.* 2009; 2:132–7.
6. Williams B., Lacy P.S., Thom S.M. et al. CAFE Investigators; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes. *Circulation.* 2006; 113: 1213–25.
7. Mancia G., Laurent St., Agabiti-Rosei E. et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J. Hypertens.* 2009; 27: 2121–58.
8. National guidelines for the diagnosis and treatment of hypertension. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2008, 7 (6); Supl. 2. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертонии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008, Москва 2009; 7 (6), Приложение 2).
9. Chirinos J.A., Zambrano J.P., Chakko S. et al. Aortic pressure augmentation predicts adverse cardiovascular events in patients with established coronary artery disease. *Hypertension.* 2005; 45:980–5.
10. Weber T., Auer J., O'Rourke M.F. et al. Increased arterial wave reflections predict severe cardiovascular events in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J.* 2005; 26:2657–63.
11. 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; 27:2588–605.
12. Sharman J.E., Davies J.E., Jenkins C. et al. Augmentation Index, Left Ventricular Contractility, and Wave Reflection Hypertension 2009; 54:1099–105.

Central aortic pressure parameters in patients with ischemic chronic heart failure

Temirsultanova T. Kh.^{1,2}, Ilukhin O. V.¹, Lopatin Yu. M.^{1,2}

Aim. To evaluate the parameters of central aortic pressure in patients with chronic heart failure (CHF) of ischemic aetiology.

Material and methods. The study included 89 patients with ischemic CHF, aged from 41 to 73 years (mean age 56,1±0,8 years), and 15 controls, aged 39–56 years (mean age 49,4±1,5 years) without overt cardiovascular disease. All participants underwent the measurement of central aortic pressure (applanation tonometry, SphygmoCor) and the echocardiographic assessment of systolic and diastolic left ventricular function (ACUSON).

Results. An accurate interpretation of central aortic pressure parameters in patients with ischemic CHF requires taking into account the baseline levels of blood pressure (BP). In these patients, the complex assessment of all measured parameters is preferable (by contrast, in patients with arterial hypertension, the main parameter of interest is typically augmentation index).

Conclusion. The investigation of central aortic pressure parameters in patients with ischemic CHF provides an opportunity for non-invasive assessment of both peripheral and central pulse waves, for the measurement of central BP levels, for the identification of the BP-modifying factors (augmentation and amplification), and for the selection of a pathogenesis-based therapy.

Russ J Cardiol 2013; 1 (99): 75-78

Key words: heart failure, central aortic pressure, augmentation index, pulse pressure.

¹Volgograd State Medical University; ²Volgograd Region Clinical Cardiology Centre, Volgograd, Russia.

ВЛИЯНИЕ АМБУЛАТОРНОГО САМОКОНТРОЛЯ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК И ЭЛЕКТРОЛИТНЫЕ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ВЫРАЖЕННОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Бердников С. В.^{1,2}, Вишневский В. И.¹, Бердникова О. А.²

Цель. Исследование влияния стратегии амбулаторного самоконтроля больных ХСН на состояние их почечной функции, электролитные нарушения, функциональный статус и количество повторных госпитализаций.

Материал и методы. 122 пациента с выраженной ХСН (III–IV NYHA) были подразделены на 3 группы: I – группа амбулаторного самоконтроля после госпитального обучения в «Школе для больных ХСН», II – группа стандартного госпитального обучения в «Школе для больных ХСН», III – группа контроля. У больных группы I в случае появления отеков/одышки была возможность самостоятельной терапии тораसेмидом (по схеме) под контролем калия, натрия и креатинина крови. При неэффективности терапии пациенты группы I консультировались с врачом по телефону. Во время госпитального лечения, а также через 3, 6 и 9 месяцев амбулаторного наблюдения оценивались количество повторных госпитализаций, функциональный статус по данным теста с 6-минутной ходьбой, расчетная СКФ (CKD-EPI), разовая утренняя микроальбуминурия, концентрация калия и натрия сыворотки крови, приверженность терапии и уровень знаний о ХСН.

Результаты. Количество повторных госпитализаций в группе I по сравнению с группами II и III снизилось на 37% и 45%, соответственно. Пройденная дистанция в тесте с 6-минутной ходьбой в группе I к 9 мес. исследования увеличилась в среднем с 174,5 м до 248,5 м; в группах II и III – достоверно не изменилась. В группе I не выявлено отрицательной динамики СКФ; в группах II и III СКФ прогрессивно и сопоставимо снижалась. Уровень альбуминурии к 9 месяцу наблюдения в группе I был достоверно меньшим ($44,5 \pm 25,3$ мг/л) по сравнению с группой II ($58,7 \pm 32,5$ мг/л) и III ($62,8 \pm 36,9$ мг/л). Гиперкалиемия в группе I не регистрировалась, гипонатриемия встречалась достоверно реже по сравнению с группами II и III. Уровень знаний о ХСН, равно как и их приверженность терапии, у пациентов II группы были достоверно выше по сравнению с группой III только на протяжении первых 3 месяцев исследования, в то время как в группе I данные показатели оставались высокими на протяжении всего исследования.

Выводы. Стратегия амбулаторного самоконтроля в сравнении со стандартным амбулаторным ведением пациентов достоверно снижает потребность повторных госпитализаций, улучшает функциональный статус больных ХСН, их приверженность терапии, а также позволяет снизить частоту

электролитных нарушений и замедлить прогрессирование почечной дисфункции.

Российский кардиологический журнал 2013; 1 (99): 79-85

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, самоконтроль, госпитальное обучение, амбулаторное лечение.

¹ ФГБОУ ВПО «Орловский государственный университет», Медицинский институт; ² БУЗ «Орловская областная клиническая больница», Орёл, Россия.

Бердников С. В.* – кардиолог, врач ультразвуковой диагностики Орловской областной клинической больницы, аспирант кафедры внутренних болезней медицинского института Орловского государственного университета, Вишневский В. И. – профессор, д. м. н., зав. кафедрой внутренних болезней медицинского института, Бердникова О. А. – врач отделения диализа Орловской областной клинической больницы.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): berline@list.ru

GCP – Good Clinical Practice (Качественная Клиническая Практика), NYHA – Нью-Йоркская Ассоциация Сердца, АПФ – ангиотензин-превращающий фермент, БЛНПГ – блокада левой ножки пучка Гиса. БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II; ЕОК – Европейское Общество Кардиологов, ИМТ – индекс массы тела, КДО – конечно-диастолический объем, КТИ – кардиоторакальный индекс, ЛЖ – левый желудочек, ОДХСН – острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, РКО – Российское Кардиологическое Общество, СД – сахарный диабет, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ФВ – фракция выброса, ФК – функциональный класс, ХБП – хроническая болезнь почек, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Рукопись получена 26.09.2012

Принята к публикации 09.01.2013

Актуальность проблемы ХСН определяется плохим прогнозом, низким качеством жизни больных и высокими затратами на лечение данной патологии для систем здравоохранения [1]. Необходимо учитывать неуклонный рост заболеваемости сердечной недостаточностью. В этой связи актуален поиск модифицируемых факторов риска возникновения новых случаев ХСН, а также предикторов неблагоприятного исхода у больных ХСН. Одним из таких факторов является хроническая болезнь почек [2]. В свою очередь ХСН является независимым фактором риска развития ХБП [3]. Таким образом, акцентирование внимания врачебного сообщества и пациентов на важность скрининга ХБП позволит улучшить отдаленный прогноз больных и снизить риск как почечных, так и сердечно-сосудистых осложнений.

В последние десятилетия в ряде клинических исследований доказана возможность улучшения прогноза больных ХСН и ХБП, в частности при использовании ингибиторов АПФ [4]. Тем не менее, нет

четких свидетельств улучшения прогноза больных ХСН в общей популяции [5]. Причины данного несоответствия объясняются, по-видимому, недостатками в организации амбулаторного ведения пациентов с ХСН и низкой приверженности больных проводимой терапии. В российской части исследования IMPROVEMENT HF показано несоответствие между рекомендуемыми и реально назначаемыми препаратами для лечения ХСН [6]. Высокие темпы летальности, возрастающая потребность в повторных госпитализациях свидетельствуют о низкой эффективности существующей организации оказания медицинской помощи больным ХСН, прежде всего, на амбулаторном этапе. Очевидна необходимость поиска новых подходов к лечению и наблюдению пациентов с ХСН, одним из которых является организация амбулаторного самоконтроля больных. Накоплен большой фактический материал о негативном влиянии почечной дисфункции на клиническое течение, прогноз больных ХСН, частоту и длитель-

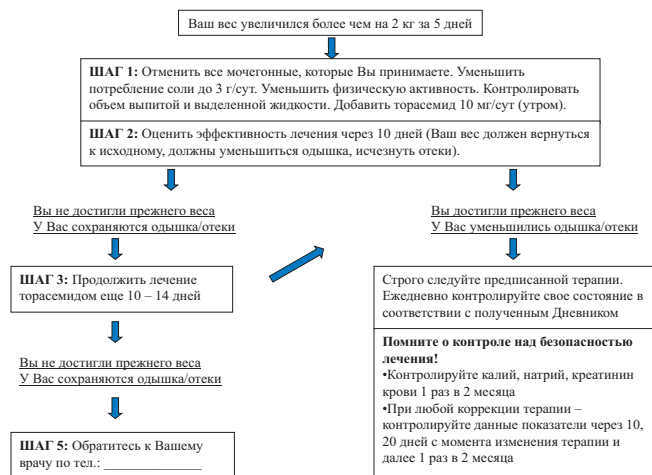


Рис. 1. Рекомендации пациенту по амбулаторному самоконтролю.

ность повторных госпитализаций [7]. Между тем, в отечественной литературе мы не нашли результатов рандомизированных исследований, посвященных изучению влияния различных организационных моделей амбулаторного ведения больных ХСН на состояние почечной функции.

Целью работы явилось исследование влияния госпитального структурированного обучения и амбулаторного самоконтроля пациентов с выраженной ХСН на состояние почечной функции, функциональный статус больных, количество повторных госпитализаций и риск развития электролитных нарушений.

Материал и методы

В исследование изначально были включены 150 пациентов, госпитализированных в кардиологическое отделение Орловской областной клинической больницы с ОДХСН. Критериями ОДХСН [8] были хотя бы 3 признака из следующих: 1) одышка или положение ортопноэ; 2) влажные хрипы в легких; 3) периферические отеки; 4) увеличение пульсации яремных вен; 5) рентген-признаки застоя по малому кругу кровообращения. Критериями исключения были: 1) другое серьезное заболевание, которое могло оказать влияние на летальность, болезненность и качество жизни пациента; 2) факторы, затрудняющие наблюдение за больным (алкоголизация, психические и интеллектуальные нарушения); 3) неспособность заполнять вопросники; 4) участие в других исследованиях. Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинской Декларации и стандартами GCP. Протокол исследования был одобрен местным этическим комитетом. Исключены из исследования 28 больных в связи с отказом продолжать динамическое наблюдение (из-за территориальной удаленности). Таким образом, в исследовании приняли участие 122 пациента в возрасте 55–75 лет с выраженной ХСН (III–IV ФК по NYHA, II A–II Б стадии

по классификации Стражеско–Василенко). Полнота наблюдения составила 81,3%. Исходные характеристики пациентов представлены в таблице 1.

После получения информированного согласия больные были подразделены на 3 группы: I – группа управляемого амбулаторного самоконтроля после госпитального обучения в «Школе для больных ХСН», II – группа стандартного госпитального обучения в «Школе для больных ХСН», III – группа контроля. Рандомизацию осуществляли методом «конвертов». По соотношению ФК, стадии и длительности ХСН, возрасту, сопутствующей патологии группы были сопоставимы. Терапия в группах не отличалась и соответствовала последним клиническим рекомендациям РКО (2009). Во время госпитального лечения пациенты I и II групп проходили курс обучения по 5 темам: «Общая информация о ХСН», «Симптомы ХСН. Самоконтроль», «Образ жизни и физическая активность», «Диета при ХСН», «Лечение ХСН. Психологическая поддержка». Перед выпиской из стационара каждый больной во всех группах исследования, помимо рекомендаций по лечению, получал информацию о сайте для пациентов с ХСН, рекомендованный ЕОК и РКО (<http://www.heartfailurematters.org/RU/Pages/index.aspx>), а пациенты I и II групп дополнительно – материалы занятий. Кроме того, больные группы самоконтроля получали специально разработанный листок по амбулаторному самоконтролю своего состояния, представленный на рисунке 1, в котором пошагово описаны действия больного при ухудшении его самочувствия.

Основной чертой амбулаторного самоконтроля в нашем исследовании, помимо ежедневного слежения за весом и симптомами, была возможность самостоятельной терапии торасемидом под строгим контролем калия, натрия, креатинина крови. Кроме того, пациенты группы I ежедневно заполняли дневник самоконтроля своего состояния. В случае набора 6 и более баллов пациент мог обратиться к врачу по телефону для получения необходимых рекомендаций. Контрольные визиты – через 3, 6 и 9 месяцев, во время которых оценивались расчетная СКФ по формуле CKD-EPI, разовая утренняя микроальбуминурия (мг/л), концентрация калия и натрия сыворотки крови (ммоль/л), приверженность терапии и уровень знаний о ХСН (опросники Ni H.), функциональный статус (тест 6-минутной ходьбы). Выбор опросников Ni H. обусловлен простотой заполнения и состоявшейся апробацией в российских исследованиях. При оценке уровня знаний пациент указывал, истинным или ложным является каждое из 8 утверждений. Тест приверженности терапии, основанный на шкале Ликерта, позволяет набрать от 5 до 30 баллов. Большее количество баллов указывало на лучшую приверженность терапии. Неприверженными терапии считали пациентов, набравших ≤ 10 баллов, недостаточно привержен-

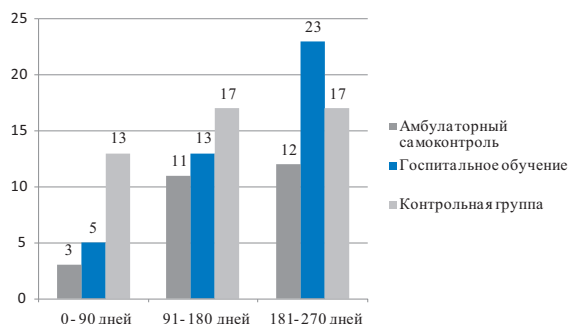


Рис. 2. Повторные госпитализации в группах исследования в течение 9 месяцев наблюдения.

ными — 11–20 баллов, высокоприверженными — больными, набравших >20 баллов.

Обработку результатов проводили с помощью программ STATISTICA 6.0 и SPSS 17.0. Нормальность распределения оценивали согласно тестам Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Результаты показателей с нормальным распределением представлены как $M \pm SD$. Сравнение количественных показателей с нормальным распределением проводилось согласно требованиям параметрической статистики с использованием t-критерия Стьюдента для двух независимых величин. В случае ненормального распределения данные представлялись как медиана и 25-й и 75-й перцентили ($Me - 25-75$). Для оценки достоверности показателей, имеющих ненормальное распределение, использовали непараметрический ранговый критерий Манна-Уитни для сравнения независимых величин. Дискретные переменные (процент от общего числа пациентов) сравнивали с использованием критерия χ^2 с поправкой на непрерывность. Анализ связи проводился с помощью критерия ранговой корреляции Спирмена. Достоверными считали результаты при $p < 0,05$.

Результаты

В группе амбулаторного самоконтроля к концу исследования умер 1 больной (смерть наступила внезапно на фоне появления периферических отеков и одышки). Еще 1 перенес ишемический инсульт. В группе госпитального обучения умерло 2 больных: один умер внезапно дома (патологоанатомическое вскрытие не проводилось), другой в ЦРБ (причина смерти из патологоанатомического заключения — двусторонняя пневмония). В группе контроля умерли 2 больных, еще 2 перенесли ОНМК и выбыли из исследования. В обоих случаях смерть наступила на фоне острой декомпенсации ХСН, непосредственная причина смерти — отек легких. По уровню смертности различия между группами недостоверны.

Количество повторных госпитализаций в группе I через 3, 6 и 9 месяцев исследования составило 3, 11 и 12, соответственно. В группе II — 5, 13 и 23,

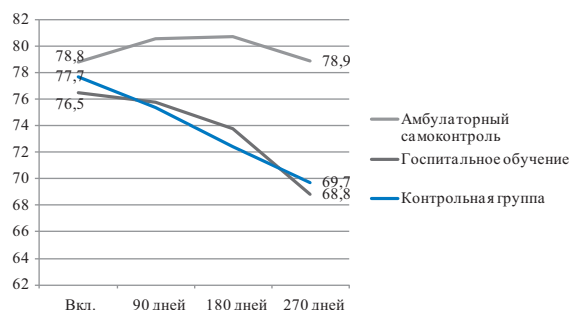


Рис. 3. Динамика СКФ у больных в течение 9 месяцев исследования.

а в контрольной группе — 13, 17 и 17 госпитализаций, соответственно. Всего в группе самоконтроля зарегистрировано 26 госпитализаций, в группе терапевтического обучения — 41, а в контрольной группе — 47 (рис. 2). Пациентов, госпитализированных за время наблюдения ≥ 2 раз в I, II, III группах исследования зарегистрировано 7, 16 и 17 соответственно. Медиана времени до первой госпитализации (любая причина) в группах исследования составила 187 дней в I группе, 124 дня во II группе и 118 дней в III группе. При сравнении I и II группы — ОШ=0,55 при $p=0,03$. Основной причиной повторных госпитализаций во всех группах была декомпенсация ХСН. Другие причины госпитализаций в I, II и III группах отмечались в 5, 4 и 7 случаях, соответственно (пневмония, декомпенсация сахарного диабета 2 типа, ОНМК, панкреатит, гипертонический криз).

Таким образом, имеют место достоверные различия в количестве повторных госпитализаций между группами II и III только в течение первых 3 месяцев исследования ($p < 0,05$), к 6 месяцу наблюдения различия между группами становятся недостоверными. Общее количество повторных госпитализаций к концу исследования в группах II и III достоверно не отличается. Общее количество повторных госпитализаций в группе амбулаторного самоконтроля было достоверно меньшим по сравнению с группой госпитального обучения ($p=0,02$) и группой контроля ($p=0,01$).

В группе I СКФ оставалась стабильной в течение всего периода наблюдения и к концу исследования составила 78,9 (63–96) мл/мин/1,73 м² ($p=0,4$); в группах II и III СКФ достоверно и сопоставимо снижалась — с 76,5 (60–89) мл/мин/1,73 м² до 68,8 (59–82) мл/мин/1,73 м² ($p=0,0006$) и с 77,7 (62–87) мл/мин/1,73 м² до 69,7 (55,5–83,5) мл/мин/1,73 м² ($p < 0,0001$), соответственно (рис. 3).

При включении в исследование уровень альбуминурии в группах I, II и III достоверно не отличался и составлял 56,0 (29,5–86) мг/л, 48,5 (19,5–80) мг/л и 47,4 (16–75) мг/л соответственно. В течение 9 месяцев исследования уровень альбуминурии в группе I недостоверно ($p=0,07$) снизился до 44,5 (25–49) мг/л, в то время как в группе II

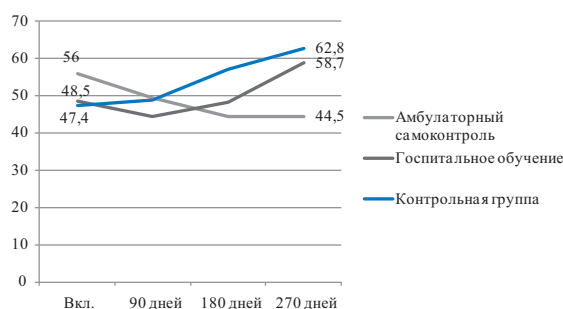


Рис. 4. Динамика альбуминурии в группах исследования в течение 9 месяцев наблюдения.

уровень альбуминурии вырос до 58,7 (34–72) мг/л, а в контрольной группе – до 62,8 (32–91) мг/л. К концу исследования уровень альбуминурии в группе I был достоверно меньшим (рис. 4), по сравнению с группами II ($p=0,03$) и III ($p=0,01$). В группах II и III достоверных различий не выявлено ($p=0,6$).

Через 3 месяца исследования электролитных нарушений в группах не отмечалось. Через 6 и 9 месяцев исследования случаев гиперкалиемии ($>5,5$ ммоль/л) в I группе также не выявлено (рис. 5); в группе II –

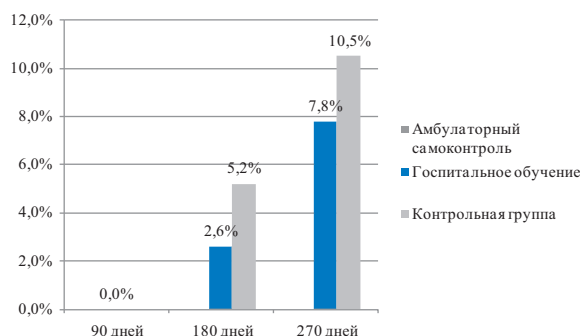


Рис. 5. Распространенность гиперкалиемии в группах исследования.

2,6% и 7,8%, соответственно; в группе III – 5,2% и 10,5%. Гипонатриемия (<135 ммоль/л) отмечалась в I группе у 2,6% и 5,2% пациентов (рис. 6) соответственно, во II группе – 2,6% и 18,4%, в III группе – 7,8% и 13,1%. Различия между группами I и II, III достоверны ($p<0,05$).

На момент включения в исследование уровень знаний о ХСН в группах не отличался (табл. 1). К 9 месяцу наблюдения уровень знаний достоверно ($p<0,01$) вырос во всех группах и составил $6,2\pm 1,1$ баллов в группе I, $5,0\pm 1,1$ – в группе II и $4,7\pm 1,1$ – в группе III. Тем не менее, уровень знаний к концу исследования (рис. 7) в группе I был достоверно выше, нежели в группах II ($p<0,0001$) и III ($p<0,0001$). В группе госпитального обучения уровень знаний о ХСН достоверно отличался от группы контроля только в течение первых 6 месяцев наблюдения, к 9 месяцу эти отличия исчезли ($p=0,3$).

При включении в исследование средний уровень приверженности к лечению в группах составил 15 (14–16), при этом не комплаентных больных зарегистрировано не было. Низкая комплаентность в группе I, II и III регистрировалась в 95,1%, 97,5% и 97,5% соответственно. К концу исследования высокая комплаентность в I группе выявлена в 76,9%, в группе II – в 17,9%, в III группе – в 8,3% случаев. Не приверженных лечению к концу исследования также зарегистрировано не было. Средний балл приверженности терапии в группах I, II и III к концу исследования составил 25 (21–26), 17 (16–19) и 16 (15–19) соответственно (рис. 8). Различия между группами I и II, III достоверны на протяжении всего исследования ($p<0,0001$). Различия в приверженности терапии между группами II и III становятся недостоверными ($p=0,1$) к 9 месяцу исследования.

Пройденная дистанция в тесте с 6-минутной ходьбой в группе I к 9 месяцу исследования увеличилась в среднем с 174,5 (108–231,5) м до 248,5 (142–324) м ($p=0,001$); в группах II и III достоверно не изменилась. К концу исследования пройденная дистанция в тесте с 6-минутной ходьбой в группе I была достоверно большей (рис. 9) по сравнению с группой II ($p=0,01$) и III ($p=0,007$).

Таблица 1

Исходные характеристики больных, включенных в исследование

Показатель	Группа амбулаторного самоконтроля (n=41)	Группа госпитального обучения (n=41)	Контрольная группа (n=40)
Возраст, годы*	67 (60,5–70)	66 (62–69)	66 (60,5–69)
Мужчины (абс./%)	16/39	16/39	14/35
Этиология ХСН (абс./%)			
• ИБС	34/82,9	35/85,3	32/80
• АГ	7/17,1	6/14,7	8/20
ФК ХСН (NYHA) (абс./%)			
• III	26/63,4	27/65,8	28/70
• IV	15/36,6	14/34,2	12/30
БЛНПГ (абс./%)	10/24,3	9/21,9	11/27,5
ПИКС (абс./%)	13/31,7	14/34,1	11/27,5
Ритм сердца: (абс./%)			
• синусовый	22/53,6	25/60,9	23/57,5
• фибрилляция предсердий	19/46,4	16/39,1	17/42,5
Курение (абс./%)	3/7,3	2/4,8	2/5
СД 2 типа (абс./%)	4/9,7	4/9,7	5/12,5
Уровень депрессии (шкала Бэка)	17 (12,5–24)	18 (12,5–21)	17,5 (12–23,5)
Уровень приверженности терапии	15 (14–16)	15 (14–16)	15 (14–16)
Уровень знаний о ХСН ($M\pm SD$)	$4,2\pm 1,4$	$4,1\pm 1,1$	$4,0\pm 1,2$
Пройденная дистанция в тесте с 6-мин. ходьбой, м	174,5 (108–231,5)	176 (141–269)	180 (124–271,5)
ИМТ	30 (27,5–32)	29 (26–31)	29 (26–31,5)
КТИ	0,6 (0,59–0,62)	0,6 (0,58–0,62)	0,59 (0,58–0,61)
ФВ ЛЖ, %	39,5 (30–43,5)	39,5 (29–44)	41,5 (32–46)
КДО ЛЖ, мл	185,5 (166,5–212,5)	191 (168–229,5)	186 (162–215)
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	78,8 (58–100)	76,5 (60–89)	77,7 (62–87)
Альбуминурия, мг/л	56,0 (29,5–86)	48,5 (19,5–80)	47,4 (16–75)
иАПФ/БРА, %	100	100	100
Бета-блокаторы, %	97,5	95,1	97,5
Спиронолактон, %	17,1	24,4	27,5
Диуретики, %	82,9	75,6	72,5
Варфарин, %	48,7	46,3	50,0

* Me (Q_{25} – Q_{75})

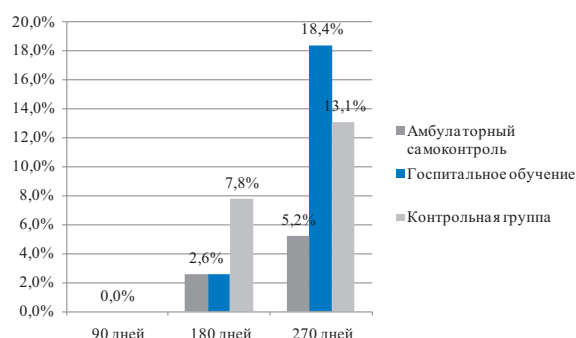


Рис. 6. Распространенность гипонатриемии в группах исследования.

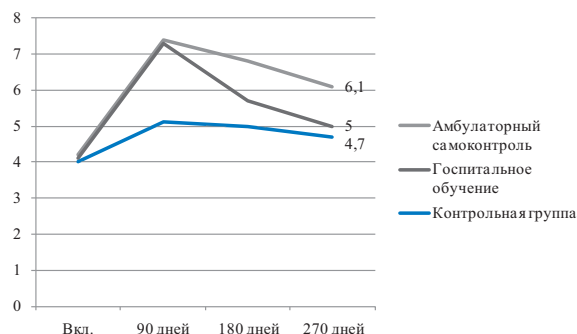


Рис. 7. Динамика уровня знаний больных о ХСН в течение 9 месяцев наблюдения.

Обсуждение

Перед планированием данного исследования было проведено изучение особенностей амбулаторной диуретической терапии у больных, госпитализированных в стационар с ОДХСН. Оказалось, что до 90% пациентов используют диуретики без консультаций с лечащим врачом. Очень часто использовалось прерывистое (1–2 раза в неделю) лечение фуросемидом, эуфиллином и гидрохлортиазидом в комбинации. Мы не проводили специального исследования, однако, по нашим наблюдениям, использование подобных схем лечения является важным фактором риска пароксизма фибрилляции предсердий, ОДХСН и рефрактерности к петлевым диуретикам. В связи с этим проведено изучение эффективности амбулаторной самопомощи диуретиками после структурированного госпитального обучения больных, поступивших в стационар с ОДХСН, а также сравнение эффективности данной стратегии и стандартного амбулаторного ведения пациентов, в том числе, прошедших госпитальное обучение. Была выдвинута гипотеза, что стратегия амбулаторного самоконтроля приводит к уменьшению количества повторных госпитализаций, улучшению функционального статуса больных и при этом не ухудшает почечную функцию у данных пациентов.

В отличие от результатов исследования HART [9], в котором сравнивалась эффективность стратегий амбулаторного самоконтроля и стандартного обучения пациентов, наши данные свидетельствуют о преимуществах амбулаторного самоконтроля в отношении влияния на функциональный статус больных и количество повторных госпитализаций. Наряду с повышением уровня знаний о ХСН, повышается приверженность больных группы амбулаторного самоконтроля к проводимому лечению. Несмотря на самостоятельное использование пациентами торасемида в группе амбулаторного самоконтроля, распространенность электролитных нарушений в этой группе была ниже по сравнению с группами контроля и госпитального обучения. Вероятно, это связано с неадекватным использованием диуретиков в группах сравнения. Представляется, что отли-

чие от результатов программы HART связаны с тем, что наше исследование предполагало однократное обучение в период госпитализации (5 занятий), в то время как в HART использовалось длительное амбулаторное обучение (18 контактов в течение года). Кроме того, в исследование HART включались пациенты с мягкой и умеренной ХСН, в то время как наше исследование охватывало пациентов с тяжелой ХСН (III–IV ФК по NYHA), у которых распространенность задержки жидкости и, как следствие, потребность в диуретиках была значительно выше. Результаты нашего исследования согласуются с результатами работы Koelling T.M. et al. [10], в которой также продемонстрирована возможность амбулаторного самоконтроля уменьшать количество повторных госпитализаций. Однако в отличие от данной работы нами не отмечено снижение летальности в группе больных амбулаторного самоконтроля. В крупном рандомизированном исследовании COACH также не было продемонстрировано снижение летальности в группе интенсивного обучения, включавшего самоконтроль [11].

Первое российское исследование, целью которого явилась оценка влияния госпитального обучения и амбулаторного мониторинга больных с выраженной ХСН на качество их жизни и потребность в повторных госпитализациях, проведено Гиляревским С.Р. и соавт. в 2001 г. Данное исследование выявило достоверное снижение потребности в повторных госпитализациях и улучшение качества жизни больных с выраженной ХСН после курса госпитального обучения [12]. Полученные результаты были подтверждены в 2006 г в крупной российской программе ШАНС [13]. В то же время нами было выявлено отсутствие достоверного улучшения уровня знаний больных после госпитального обучения уже через 3 месяца после выписки из стационара, что приводит к отсутствию повышения приверженности к проводимой терапии. Поэтому тренд снижения повторных госпитализаций в течение первых 3 месяцев наблюдения в группе госпитального обучения по сравнению с контрольной группой в дальнейшем не сохраняется: уже к 6 месяцам исследования достоверные отли-

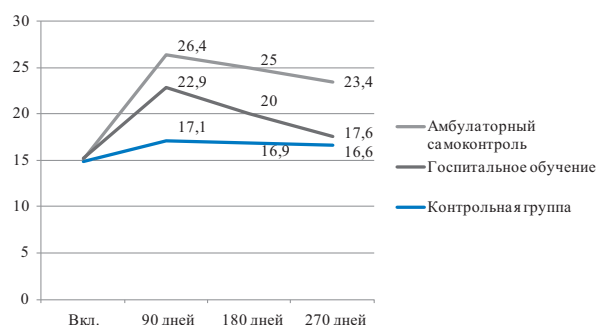


Рис. 8. Динамика приверженности терапии в группах исследования в течение 9 месяцев наблюдения.

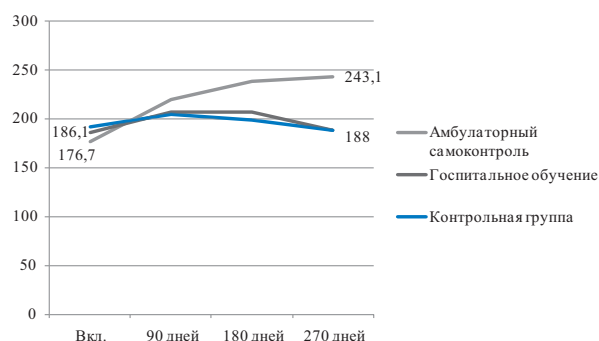


Рис. 9. Динамика функционального статуса пациентов.

чия в этих группах отсутствуют. Выявленные различия эффективности обусловлены тем, что в ШАНСе использовались регулярные телефонные контакты с больными после их госпитального обучения, в то время как в нашем исследовании телефонное консультирование предусматривалось только в группе амбулаторного самоконтроля. Вероятно, наличие врачебного/сестринского амбулаторного мониторингирования больных является определяющим в улучшении исходов у данной категории пациентов.

Важно отметить стабилизацию СКФ и тенденцию к уменьшению альбуминурии в группе амбулаторного самоконтроля. Мы не нашли данных российских исследований, оценивающих состояние функции почек при использовании стратегий терапевтического обучения и самоконтроля у больных ХСН. Среди зарубежных источников нами найдены результаты одного исследования [14], в котором изучался мультидисциплинарный подход с использованием стратегии самоконтроля у больных с высоким риском развития ХБП (ожирение/артериальная гипертензия/сахарный диабет 2 типа). Авторы исследования показали возможность достоверного увеличения СКФ у больных за счет использования терапевтического обучения и амбулаторного самоконтроля. Результаты нашего исследования продемонстрировали отсутствие снижения СКФ у больных в течение 9 месяцев наблюдения. Учитывая тяжесть ХСН у больных, включенных в исследование, отсутствие динамики СКФ само по себе является самостоятельной терапевтической целью. Тенденция к уменьшению альбуминурии и электролитных нарушений в группе самоконтроля еще раз свидетельствует о безопасности данной стратегии амбулаторного ведения больных.

Заключение

Результаты исследования подтвердили эффективность стратегии амбулаторного самоконтроля в замедлении прогрессирования почечной дисфункции, уменьшении количества повторных госпитализаций

и улучшении функционального состояния больных с тяжелой ХСН. Наряду с улучшением уровня знаний больных о ХСН, использование данной стратегии позволяет повысить приверженность к проводимой терапии и снизить распространенность электролитных нарушений. Необходимо отметить, что снижение распространенности гиперкалиемии/гипонатриемии произошло на фоне самостоятельного лечения торасемидом. Использование госпитального обучения больных ХСН без последующей стратегии управляемого амбулаторного самоконтроля не позволяет замедлить снижение СКФ и не улучшает функциональный статус больных и их приверженность к лечению в отдаленной перспективе (к 9 месяцу исследования). Также не отмечено снижение количества повторных госпитализаций в группе госпитального обучения больных. Неэффективность данной терапевтической стратегии связана с низкой «закрепляемостью» знаний после госпитального обучения, учитывая прямую корреляцию между уровнем знаний больных о ХСН и их приверженностью к лечению ($r=0,45$, $p=0,005$). Микроальбуминурия в настоящее время рассматривается как важный предиктор неблагоприятного исхода у больных ХСН, снижение выраженности микроальбуминурии приводит к уменьшению смертности и повторных госпитализаций у широкого круга кардиологических больных [15]. Широко известна эффективность медикаментозной терапии (в частности иАПФ) в коррекции микроальбуминурии. Стратегия амбулаторного самоконтроля является немедикаментозным подходом с целью коррекции микроальбуминурии. Практическое значение данного исследования видится в том, что оно показало недостаточную клиническую эффективность принятых в настоящее время «Школ для больных ХСН» в отрыве от последующего адекватного и управляемого амбулаторного самоконтроля пациентов. Дальнейшее изучение стратегии амбулаторного самоконтроля в российской популяции позволит уточнить возможности этого метода в снижении смертности больных ХСН и улучшении качества их жизни.

Ограничения исследования

Основными ограничениями данного исследования следует назвать следующие: несбалансированность

групп по полу, недостаточный объем выборки и срока наблюдения (9 месяцев), отсутствие мультидисциплинарного подхода при обучении и ведении больных.

Литература

- ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *European Heart Journal*. 2012; 33:1787–847.
- Perkins R.M., Tang X., Bengier A.C. et al. Variability in estimated glomerular filtration rate is an independent risk factor for death among patients with stage 3 chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2012 Aug 8. doi: 10.1038/ki.2012.281. [Epub ahead of print].
- McAlister F.A., Ezekowitz J., Tarantini L. et al. Renal dysfunction in patients with heart failure with preserved versus reduced ejection fraction: impact of the new Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration Group formula. *Circ Heart Fail*. 2012; 5 (3):309–14.
- Kuenzli A., Bucher H.C., Anand I. et al. Meta-analysis of combined therapy with angiotensin receptor antagonists versus ACE inhibitors alone in patients with heart failure. *PLoS One*. 2010; 5 (4): e9946.
- Khand A., Gemmel I., Clark A.L. et al. Is the prognosis of heart failure improving? *J Am Coll Cardiol*. 2000; 36 (7):2284–6.
- Cleland J.G., Cohen-Solal A., Aguilar J.C. et al. Management of heart failure in primary care (the IMPROVEMENT of Heart Failure Programme): an international survey. *Lancet*. 2002; 360 (9346):1631–9.
- Weiner D.E., Tighiouart H., Stark P.C. et al. Kidney disease as a risk factor for recurrent cardiovascular disease and mortality. *Am J Kidney Dis*. 2004; 44 (2):198–206.
- <http://www.ingrorts.ru/index.php/en/m-research/m-oracle> (first open study syndrome of acute decompensate heart failure and related diseases in the Russian Federation – an epidemiological study ORACLE – RF).
- Powell L.H., Calvin J.E., Richardson D. et al. Self-management counseling in patients with heart failure (the heart failure adherence and retention randomized behavioral trial). *JAMA*. 2010; 304 (12):1331–8.
- Koelling T.M., Johnson M.L., Cody R.J. et al. Discharge education improves clinical outcomes in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2005; 111 (2):179–85.
- Jaarsma T., van der Wal M.H., Lesman-Leegte I. et al. Effect of moderate or intensive disease management program on outcome in patients with heart failure: coordinating study evaluating outcomes of advising and counseling in heart failure (COACH). *Arch Intern Med*. 2008; 168 (3):316–24.
- Giliarevskiy S.R., Orlov V.A., Khamaganova L.K. et al. Effect of therapeutic education of patients with chronic heart failure on quality of life and requirement of rehospitalizations. Results of 12-months randomized study. *Kardiologiya*. 2002; 42 (5):56–61. (Гиляревский С.Р., Орлов В.А., Хамаганова Л.К. и соавт. Влияние терапевтического обучения больных с выраженной хронической сердечной недостаточностью на качество их жизни и потребность в повторных госпитализациях: результаты 12-месячного рандомизированного исследования. *Кардиология* 2002; 42 (5):56–61).
- Belenkov Y.N., Ageev F.T., Giliarevskiy S.R. et al. Influence of specialized forms of active outpatient management for functional status, quality of life and hemodynamic parameters in patients with severe heart failure. *Journal of Heart Fail*. 2007; 8 (3):112–6. (Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Гиляревский С.Р. и соавт. Влияние специализированных форм активного амбулаторного ведения на функциональный статус, качество жизни и показатели гемодинамики больных с выраженной сердечной недостаточностью. Результаты российской программы «ШАНС». *Ж. Сердечная недостаточность*. 2007; 8 (3):112–6).
- Cueto-Manzano A.M., Martínez-Ramírez H.R., Cortés-Sanabria L. Management of chronic kidney disease: primary health-care setting, self-care and multidisciplinary approach. *Clin Nephrol*. 2010; 74 Suppl 1: S99–104.
- Masson S., Latini R., Milani V. et al. Prevalence and prognostic value of elevated urinary albumin excretion in patients with chronic heart failure: data from the GLISSI-Heart Failure trial. *Circ Heart Fail*. 2010; 3 (1):65–72.

Effects of ambulatory self-control on renal function and electrolyte metabolism in patients with severe heart failure

Berdnikov S.V.^{1,2}, Vishnevskiy V.I.¹, Berdnikova O.A.²

Aim. To investigate the effects of the ambulatory self-control treatment strategy on renal function, electrolyte metabolism, functional status, and the number of repeat hospitalisations in patients with chronic heart failure (CHF).

Material and methods. In total, 122 patients with severe CHF (NYHA class III-IV) were divided into 3 groups: Group I – ambulatory self-control after in-hospital education in the “CHF Patient School”; Group II – standard in-hospital education in the “CHF Patient School”; and Group III – controls. Group I participants could self-administer torasemide (in pre-determined doses; under control of blood potassium, sodium, and creatinine) in case of oedema and dyspnoea development. If torasemide treatment was ineffective, Group I patients would have a telephone consultation with a doctor. During the in-hospital treatment, as well as after 3, 6, and 9 months of ambulatory treatment, the following parameters were assessed: the number of repeat hospitalisations, functional status (6-minute walking test), calculated glomerular filtration rate (GFR; CKD-EPI), morning microalbuminuria, serum levels of potassium and sodium, therapy compliance, and knowledge on CHF-related issues.

Results. The number of repeat hospitalisations in Group I, compared to Groups II and III, decreased by 37% and 45%, respectively. In the 6-minute walking test at 9 months, the distance in Group I increased from 174.5 m to 248.5 m, while in Groups II and III, it did not change significantly. Group I did not demonstrate any negative

GFR dynamics, while this parameter progressively and similarly decreased in the other two groups. At 9 months, albuminuria levels in Group I (44.5±25.3 mg/l) were significantly lower than in Group II (58.7±32.5 mg/l) and Group III (62.8±36.9 mg/l). Among Group I patients, hyperkalaemia was not observed, and hyponatraemia was significantly less common than in Groups II and III. The CHF knowledge and therapy compliance were better in Group II, compared to Group III, only during the first 3 months of the follow-up; Group I demonstrated consistently high levels of these parameters throughout the study period.

Conclusion. The strategy of ambulatory self-control, compared to the standard ambulatory observation, significantly reduced the need for repeat hospitalisations, improved functional status, electrolyte metabolism, and therapy compliance parameters, and postponed the progression of renal dysfunction in CHF patients.

Russ J Cardiol 2013; 1 (99): 79-85

Key words: chronic heart failure, self-control, in-hospital education, ambulatory treatment.

¹Orel State University, Medical Institute; ²Orel Regional Clinical Hospital, Orel, Russia.

ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В ПРЕД- И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ПРИ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ

Шпак Л. В., Галошина Е. С., Еремеев А. Г.

Цель. Сравнительный анализ показателей гемодинамики, полученных методом объемной компрессионной осциллометрии (ОКО) у больных АГ в пред- и послеоперационном периоде при лапароскопической холецистэктомии.

Материал и методы. В наблюдение вошли 80 больных с систоло-диастолической АГ, обследованных до и после лапароскопической холецистэктомии, из них группу 1 составили 38 пациентов (женщин – 31, мужчин – 7; $60,2 \pm 1,8$ лет) с корригированным АД ($120,1 \pm 1,3/75,2 \pm 1,2$ мм рт.ст.), группу 2 – 42 пациента (женщин – 37, мужчин – 5; $63,4 \pm 1,5$ лет) с некорригированным АД ($151,6 \pm 2,4/87,4 \pm 1,8$). Контрольную группу составили 50 условно здоровых человек (женщин – 25, мужчин – 25; возраст – $27,8 \pm 0,8$ лет) с нормальным уровнем АД ($118,5 \pm 1,6/71,82 \pm 1,2$ мм рт.ст.). Для исследования гемодинамики использовался метод ОКО, позволяющий одновременно оценивать широкий спектр показателей сердечно-сосудистой системы.

Результаты. До операции у больных 1-й группы все показатели соответствовали физиологической норме, чаще регистрировались гипер- и зукинетический вариант гемодинамики, реже – смешанный и гипокинетический. У больных 2-й группы, оказались повышенными все фенотипы АД, сосудистые характеристики, кроме ПСС и УПССр, а также показатели сердечной деятельности, кроме ЧСС, что свидетельствовало об усилении сократительной функции миокарда на фоне возрастания тонического напряжения артериальных стенок и периферического сопротивления резистивных сосудов. При этом реже регистрировались гипер- и зукинетический, но чаще – смешанный и гипокинетический варианты кровообращения.

В послеоперационном периоде в обеих группах происходило снижение всех фенотипов АД, сосудистых характеристик (ЛСК, СРПВ, УПССф/р при увеличении УПССр), показателей сердечной деятельности (УО, УИ, МОК, СИ, ОСВ, МСЛЖ, РЭ). При этом кардиогемодинамика перестраивалась с гиперкинетического, смешанного и гипокинетического в сторону формирования зукинетического варианта кровообращения.

Заключение. Независимо от исходного уровня, снижение АД после операции происходит у всех пациентов, но при корригированном АД – в равной степени за счет снижения напряжения сосудистого и миокардиального фактора, а при некорригированном АД – преимущественно за счет ослабления миокардиального фактора.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, периоперационный период, объемная компрессионная осциллометрия.

ГБОУ ВПО «Тверская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Тверь, Россия.

Шпак Л. В. – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней с курсами кардиологии, эндокринологии, гериатрии, физиотерапии и курортологии факультета последипломного образования, Галошина Е. С. – аспирант кафедры внутренних болезней с курсами кардиологии, эндокринологии, гериатрии, физиотерапии и курортологии факультета последипломного образования, Еремеев А. Г. – к. м. н. доцент, заведующий кафедрой госпитальной хирургии с курсом урологии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
esgaloshina@gmail.com

АГ – артериальная гипертензия, АД – артериальное давление, АДуд – ударное артериальное давление, АДср – среднее артериальное давление, БАД – боковое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, САД – систолическое артериальное давление, СИ – сердечный индекс, ЛСК – линейная скорость кровотока, ЛХЭ – лапароскопическая холецистэктомия, МОК – минутный объем кровообращения, МСЛЖ – мощность сокращения левого желудочка, ОКО – объемная компрессионная осциллометрия, ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление, ОСВ – объемная скорость выброса, ПАГ – периоперационная артериальная гипертензия, ПАД – пульсовое артериальное давление, ПСС – податливость сосудистой стенки, РЭ – расход энергии на передвижение 1 л крови, СРПВ – скорость распространения пульсовой волны, УИ – ударный индекс, УО – ударный объем, УПССр – удельное сосудистое сопротивление рабочее, УПССф – удельное сосудистое сопротивление фактическое, УПССф/р – отношение фактического удельного сосудистого сопротивления к рабочему, ЧСС – частота сердечных сокращений.

Рукопись получена 07.08.2012

Принята к публикации 09.01.2013

Российский кардиологический журнал 2013; 1 (99): 86-92

Принято считать, что артериальная гипертензия (АГ), как и другая сопутствующая патология, у пациентов хирургического профиля может повышать степень операционно-анестезиологического риска, в связи с чем периоперационная АГ (ПАГ) в последние годы привлекает внимание исследователей [1, 2]. В свою очередь, вид хирургического вмешательства является самостоятельным фактором риска сердечно-сосудистых осложнений [3]. Одной из частых операций является лапароскопическая холецистэктомия (ЛХЭ), особенностью которой является карбоксиперитонеум, при котором в результате резкого повышения внутрибрюшного давления происходит газовая компрессия внутренних органов брюшной и грудной полостей [4], активация симпатической регуляции [5], повышенный синтез антидиуретического гормона [6, 7]. Эти факторы обуславливают снижение

преднагрузки на сердце, сердечного и ударного индексов, вызывая ответное повышение ЧСС, периферического сопротивления и АД. Колебания последнего могут быть предиктором сердечно-сосудистых осложнений в периоперационном периоде даже у нормотоников [8, 9], а тем более – у больных с предшествующей АГ [10].

Целью настоящего исследования явился сравнительный анализ показателей гемодинамики, полученных новым методом объемной компрессионной осциллометрии (ОКО) у пациентов с АГ в пред- и послеоперационном периоде при ЛХЭ.

Материал и методы

Контрольную группу составили 50 условно здоровых лиц (женщин – 25, мужчин – 25; возраст – $27,8 \pm 0,8$ лет) с оптимальным и нормальным уровнем

Таблица 1

Динамика показателей ОКО у больных АГ в периоперационном периоде при лапароскопической холецистэктомии (М±m)

Показатели ОКО	Контрольная группа (n=50)	Период исследования и группы наблюдения			
		до операции (n=80)		после операции (n=80)	
		1-я группа (n=38)	2-я группа (n=42)	1-я группа (n=38)	2-я группа (n=42)
Параметры АД (мм рт.ст.):					
САД	118,5±1,6	120,1±1,3	151,6±2,4♦*	114,3±1,6●	132,1±2,6*▲
ДАД	71,8±1,2	75,2±1,5	87,4±1,8♦*	71,2±1,7	80,6±2,0*▲
ПАД	46,7±1,5	44,9±2,6	64,2±2,7♦*	43,1±1,9	51,5±2,3*▲
АДуд	38,7±1,5	38,4±1,9	53,8±2,1♦*	38,8±1,6	45,8±1,8*▲
БАД	93,7±1,3	95,7±1,3	113,6±1,7♦*	89,1±1,7●	101,0±2,1*▲
АДср	83,3±1,4	84,8±1,3	98,9±1,7♦*	78,6±1,6●	89,5±2,0*▲
Сосудистые параметры:					
ЛСК, см/с					
СРПВ, см/с	37,1±0,5	38,9±0,9	46,1±1,1♦*	38,6±1,0	40,6±0,7▲
ПСС, мл/мм рт.ст	899,7±17	841,7±30,5	823,9±13,8	788,9±23,7	796,9±13,8
ОПСС, дин*см ⁻⁵ *с	1,84±0,04	1,9±0,05	1,7±0,05♦*	1,9±0,1	1,7±0,04*
УПССф, усл.ед.	1219,7±18,5	1285,9±28	1398,3±28,0♦*	1238,4±23,0	1354,7±31*
УПССр, усл.ед.	26,7±0,8	28,8±0,8	32,3±0,9♦*	28,0±0,8	31,4±1,0*
УПССф/р, %	28,3±0,3	28,9±0,5	27,8±0,6	30,1±0,5	29,7±0,6▲
	100,2±0,9	99,4±1,5	116,2±2,1♦*	92,7±1,8●	103,4±3,3*▲
Сердечная деятельность:					
ЧСС в 1 мин					
УО, мл	77,7±1,4	74,4±2,1	76,8±2,0	77,2±2,1	83,3±1,8*▲
УИ, мл/м ²	71,7±1,7	73,5±2,9	76,3±2,3	67,3±2,1	65,2±1,7▲
МОК, л/мин	41,6±1,1	41,5±1,9	41,8±1,4	37,9±1,5	35,7±1,1▲
СИ, л/(мин*м ²)	5,46±0,1	5,3±0,1	5,7±0,08♦*	5,1±0,05●	5,3±0,1▲
ОСВ, мл/с	3,2±0,1	3,0±0,1	3,1±0,1	2,8±0,1	2,9±0,1▲
МСЛЖ, Вт	220,6±4,9	237,0±8,8	250,6±6,8♦	214,2±6,0●	219,3±5,2▲
РЭ, Вт*с/л	2,5±0,1	2,7±0,1	3,3±0,1♦*	2,3±0,1●	2,6±0,1*▲
	11,1±0,2	11,4±0,2	13,2±0,2♦*	10,5±0,2●	11,9±0,7*▲
Вариант кровообращения (%):					
гиперкинетический					
зукинетический	32±6,6	21,9±7,3	12,8±4,8♦	15,6±6,4	8,5±4,0
смешанный	30±6,5	56,3±6,7	8,5±4,0♦*	71,9±5,9●	36,2±7,0*▲
гипокинетический	14±4,9	6,2±4,2	31,9±6,7♦*	3,1±3,0	17,0±5,4*▲
	24±6	15,6±6,4	46,8±7,2♦*	9,4±5,1	38,3±7,0*

Примечание: ♦ – достоверность различий при сравнении с контрольной группой (p<0,05-0,01), * – достоверность различий при сравнении 1-й и 2-й групп (p<0,05-0,01), ● – достоверность различий между пациентами 1-й группы до и после операции (p<0,05-0,01), ▲ – достоверность различий между пациентами 2-й группы до и после операции (p<0,05-0,01).

АД (118,5±1,6/71,8±1,2 мм рт.ст.). В наблюдение вошли 80 больных с систоло-диастолической АГ, обследованных до и после лапароскопической холецистэктомии, из них первую группу составили 38 пациентов (женщин – 31, мужчин – 7; 60,2±1,8 лет) с скорректированным АД (120,1±1,3/75,2±1,2 мм рт.ст.), а вторую – 42 (женщин – 37, мужчин – 5; 63,4±1,5 лет) с некорректированным АД (151,6±2,4/87,4±1,8). Гипотензивная терапия включала прием одного препарата (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, тиазидоподобный салуретик, антагонист кальция, реже – бета-адреноблокатор) или комбинации указанных препаратов в разных сочетаниях. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом.

Для исследования гемодинамики использовали метод ОКО, позволяющий одномоментно оцени-

вать широкий спектр показателей сердечно-сосудистой системы. Измерение проводилось на фоне достигнутого АД за сутки до операции и на третий день после (удаление дренажей, расширение двигательного режима) с помощью отечественного аппаратно-программного осциллометрического комплекса для оценки центральной гемодинамики (КАП ЦГосм – «Глобус»). Предварительно дважды измерялось АД по методу Короткова для выбора руки с наибольшим систолическим АД. Затем, в положении сидя, на плечо обследуемого накладывалась пневмоманжета, соединенная с измерительным блоком. У каждого пациента проводилось по 2 измерения с интервалом в 2 минуты, при этом компрессия манжеты и анализ данных выполнялись автоматически. С помощью прибора регистрировались следующие показатели (в скобках

Таблица 2

Динамика показателей ОКО в периоперационном периоде при лапароскопической холецистэктомии соответственно вариантам кровообращения (М±m)

Показатели ОКО	Предоперационный период (n=80) 100%				Послеоперационный период (n=80) 100%			
	Гиперкинетический (n=13; 16,3%)	Эукинетический (n=22; 27,5%)	Смешанный (n=17; 21,2%)	Гипокинетический (n=28; 35%)	Гиперкинетический (n=8; 10%)	Эукинетический (n=43; 53,7%)	Смешанный (n=8; 10%)	Гипокинетический (n=21; 26,3%)
АД (мм рт.ст.):								
САД	135,82±4,98	122,90±3,43*	155,00±3,75*	144,58±4,31*	117,14±3,63	118,19±2,14	140,71±5,79*	135,21±4,7
ДАД	67,82±2,22	75,43±1,39*	87,06±2,55*	93,04±1,69	64,43±3,79	73,32±1,21*	81,29±0,94*	88,53±3,08*
ПАД	68,09±5,56	47,48±3,83*	68,06±2,74*	51,46±3,7*	53,00±3,36	44,84±1,99*	59,57±5,24*	47,89±3,91*
АДуд	54,36±4,78	42,10±3,37*	53,06±2,37*	45,63±2,84*	41,86±2,84	41,89±1,81	47,00±4,82	43,00±3,05
БАД	96,64±2,43	94,90±0,96	118,06±2,35*	114,33±2,55	88,86±3,44	90,27±1,25	110,39±2,57*	108,71±2,27
АДср	81,27±1,60	84,29±1,13	102,31±2,25*	101,50±2,06	77,43±3,15	79,49±1,19	99,11±2,08*	96,29±2,34
Сосудистые:								
ЛСК, см/с	44,55±1,36	39,14±1,42*	45,94±1,57*	43,96±1,55	42,14±1,74	38,76±0,84	42,71±1,85	40,22±1,41
СРПВ, см/с	875,00±19,44	819,95±33,17	924,13±34,61*	775,13±19,87	842,86±28,83	815,78±18,57	905,00±25,21*	762,24±19,60*
ПСС, мл/мм рт.ст.	2,05±0,12	1,89±0,05	1,69±0,04*	1,73±0,07	1,78±0,17	1,81±0,04	1,52±0,10*	1,76±0,05*
ОПСС, дин·см ⁻⁵ ·с	1108,18±28,91	1297,95±27,33*	1357,06±31,97	1517,71±21,89*	1108,29±45,57	1275,81±20,75*	1312,00±14,31	1472,84±47,6*
УПССф, усл. ед.	23,27±0,73	30,14±0,62*	28,69±0,84*	36,67±0,93*	22,29±1,11	28,92±0,65*	27,86±0,83	36,67±1,53*
УПССр, усл. ед.	24,55±0,43	30,65±0,55*	23,92±0,54*	30,70±0,79*	24,86±0,51	30,86±0,48*	25,00±0,82*	31,35±1,01*
УПССф/р, %	95,09±2,64	98,65±1,10	117,77±1,92*	119,61±2,51	91,43±3,05	92,89±1,36	113,33±1,99*	111,18±4,49*
Сердечные:								
ЧСС в 1 мин	64,82±3,49	76,19±1,94*	73,75±1,97	81,42±2,99*	78,86±5,84	78,51±1,64	87,86±4,26*	81,61±3,26*
УО, мл	92,82±4,81	69,57±2,29*	82,81±2,57*	67,92±2,94*	73,00±5,47	67,72±1,54*	68,29±2,49	64,89±3,58
УИ, мл/м ²	54,91±2,66	37,29±1,03*	48,81±1,49*	35,33±1,50*	45,43±3,55	35,89±0,92*	39,57±2,01	35,44±2,11
МОК, л/мин	5,87±0,09	5,23±0,09*	6,01±0,09	5,35±0,10*	5,60±0,08	5,18±0,04*	5,89±0,11*	5,35±0,09*
СИ, л/(мин·м ²)	3,47±0,06	2,82±0,05*	3,57±0,06*	2,80±0,06*	3,44±0,06	2,75±0,04*	3,44±0,08*	2,76±0,08*
ОСВ, мл/с	295,36±15,59	224,86±7,50*	266,06±4,61*	227,17±8,82*	228,71±10,99	224,56±4,69	229,29±6,45	210,73±10,62
МСЛЖ, Вт	3,18±0,16	2,53±0,09*	3,61±0,09*	3,09±0,15*	2,36±0,14	2,24±0,06	2,93±0,10*	2,87±0,14
РЭ, Вт·с/л	10,91±0,36	11,26±0,16	13,63±0,30*	13,50±0,27	10,29±0,42	10,62±0,15	12,76±0,29*	13,29±0,32*
АД норма, %	53,80±7,21	77,30±5,12*	11,80±5,67*	17,90±4,88	88,00±9,78	88,40±2,18	62,50±8,20*	38,10±5,02*
АГ, %	42,60±8,32	22,70±4,84*	88,20±6,01*	82,10±4,01*	12,00±8,44	11,60±2,01	37,50±6,73*	61,90±4,12*

Примечание: • – достоверность различий последовательно между группами до операции ($p < 0,05-0,01$), * – достоверность различий последовательно между группами после операции ($p < 0,05-0,01$).

приведены нормальные значения [11]): фенотипы АД – систолическое (САД, 100–139 мм рт.ст.), диастолическое (ДАД, 60–89 мм рт.ст.), пульсовое (ПАД, 35–50 мм рт.ст.), ударное (АДуд, 20–40 мм рт.ст.), боковое (БАД, 90–110 мм рт.ст.), среднее (АДср, 75–85 мм рт.ст.); сосудистые характеристики – линейная скорость кровотока (ЛСК, 28–70 см/с), скорость распространения пульсовой волны (СРПВ, 500–800 см/с), податливость сосудистой стенки (ПСС, 0,7–3,0 мл/мм рт.ст.), общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС, 892–1348 дин·см⁻⁵·с), удельное сосудистое сопротивление фактическое, рабочее и их отношение (УПССф; УПССр; УПССф/р, 85–115%); показатели сердечной деятельности – минутный объем кровообращения (МОК, 3,0–6,1 л/мин), ударный объем (УО, 40–92 мл), сердечный и ударный индексы (СИ, 2,3–3,2 л/мин·м²; УИ, 30–45 мл/м²), объемная скорость выброса (ОСВ, 150–390 мл/с), мощность сокращения левого желудочка (МСЛЖ, 2,0–4,5 Вт), расход энергии на передвижение 1 л крови (РЭ, 9,0–12,5 Вт·с/л); варианты кровообращения – гиперкинетический (определялся по УИ 47,5±1,8, СИ 3,5±0,04, ОПСС 1104,2±20,1), эукинетический (УИ 40,2±1,8, СИ 3,07±0,09, ОПСС 1187,5±34,6), гипокинетический (УИ 38,0±5,4, СИ 2,07±0,13, ОПСС 1360,3±95,6) и смешанный (УИ 44,6±3,8, СИ 3,58±0,2, ОПСС 1290,0±62,0).

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью программы BIostat. Достоверность различий между 1-й и 2-й группами как в пред-, так и в послеоперационном периоде оценивалась по критерию Манна-Уитни, а в группах до и после хирургического лечения – с помощью критерия Уилкоксона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В предоперационном периоде (табл. 1) у больных 1-й группы (корригированное АД), как и у здоровых, все параметры сердечно-сосудистой системы соответствовали физиологической норме, при этом гипер- (21,9%) и эукинетический (56,3%) варианты кровообращения доминировали над гипокинетическим (15,6%) и смешанным (6,2%). У больных 2-й группы (некорригированное АД), по сравнению со здоровыми и больными 1-й группы, оказались повышенными все фенотипы АД [12]: нарастание АДуд характеризовало усиление гемодинамического удара, а БАД – ответное увеличение напряжения артериальной стенки, в сумме они формировали конечное САД и отражали усиление функции миокарда; увеличение ДАД свидетельствовало о возрастании периферического сопротивления сосудов кровотоку. Эти

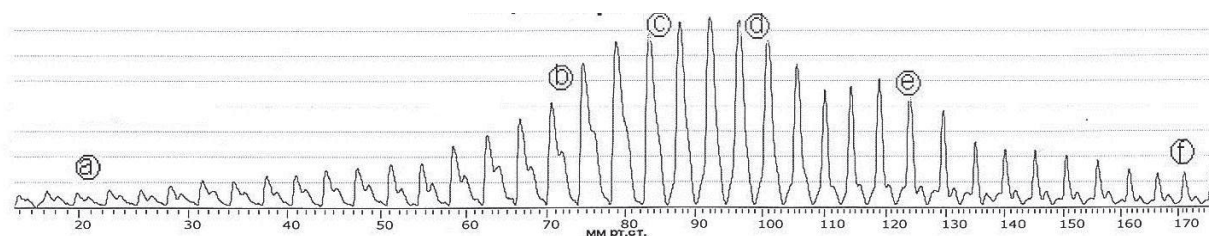


Рис. 1. Усредненная объемная компрессионная осциллограмма плечевой артерии при оптимальном и нормальном АД у лиц контрольной группы.

Примечание: позиция а – начало осциллограммы, позиция б – диастолическое артериальное давление, позиция с – среднее артериальное давление, позиция d – боковое артериальное давление, позиция е – систолическое артериальное давление, позиция f – конец осциллограммы.

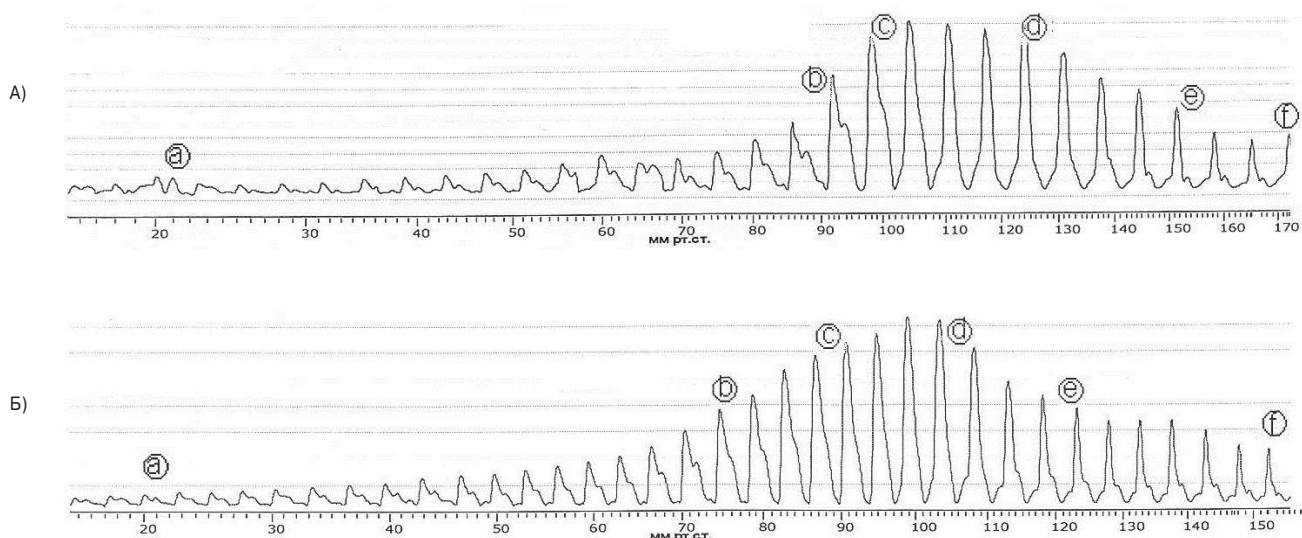


Рис. 2. Усредненные варианты объемной компрессионной осциллограммы плечевой артерии у больных 1-й (А) и 2-й (Б) групп до операции.

Примечание: позиция а – начало осциллограммы, позиция б – диастолическое артериальное давление, позиция с – среднее артериальное давление, позиция d – боковое артериальное давление, позиция е – систолическое артериальное давление, позиция f – конец осциллограммы.

системные изменения АД сочетались с увеличением сосудистых параметров ЛСК, ОПСС, УПССф, УПССф/р и снижением ПСС, указывая на нарушение эласто-тонических свойств артериальных стенок, повышение сопротивления резистивных сосудов и уменьшение проходимости прекапиллярного русла. Увеличение показателей сердечной деятельности (УО, МОК, ОСВ, МСЛЖ и РЭ) свидетельствовало об усилении сократительной функции миокарда в результате нагрузки сопротивлением. При этом суммарная частота гипер- и эукинетического варианта кровообращения уменьшалась до 21,3%, а смешанного и гипокINETического – увеличивалась до 78,7% ($p < 0,001$).

При визуальной оценке индивидуальных и в последующем усредненных осциллограмм было выявлено, что в предоперационном периоде у больных 1-й группы колебания амплитуды пульсовых

волн не отличались от контрольной группы (рис. 1, 2), при этом ДАД (точка «b») соответствовало 70–75 мм рт.ст., АДср (точка «с») – 85 мм рт.ст., БАД (точка «d») – 95–100 мм рт.ст., а САД (точка «e») – 120 мм рт.ст. У больных 2-й группы, по сравнению с контролем и 1-й группой, на усредненной осциллограмме наблюдалось смещение всех точек по оси абсцисс вправо, и отображался более высокий уровень всех фенотипов АД: ДАД – 90 мм рт.ст., АДср – 100 мм рт.ст., БАД – 120 мм рт.ст. и САД – 150 мм рт.ст.

Таким образом, в предоперационном периоде у больных АГ некорректированный уровень САД и ДАД соотносится с увеличением интегральных фенотипов АД (пульсового, ударного, бокового и среднего), что обусловлено повышением количества крови, поступающей в единицу времени в сосудистую систему (МОК) и увеличением упру-

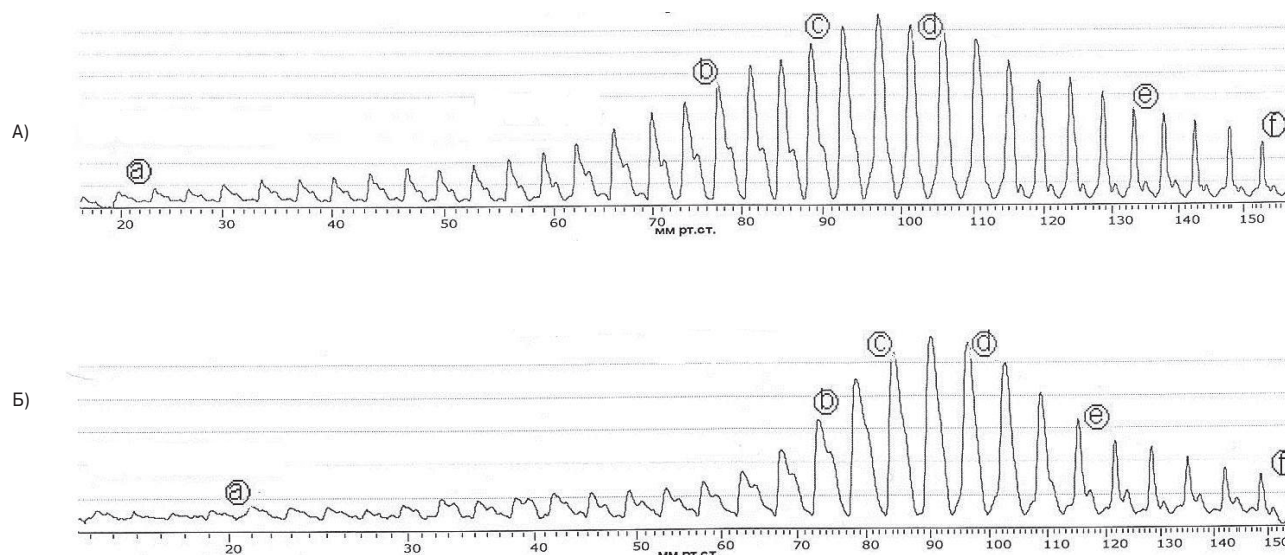


Рис. 3. Усредненные варианты объемной компрессионной осциллограммы плечевой артерии у больных 1-й (А) и 2-й (Б) групп после операции.

Примечание: позиция а – начало осциллограммы, позиция b – диастолическое артериальное давление, позиция с – среднее артериальное давление, позиция d – боковое артериальное давление, позиция e – систолическое артериальное давление, позиция f – конец осциллограммы.

гого сопротивления последней (снижение податливости сосудистой стенки при повышении периферического сопротивления) в сочетании с усилением инотропной функции миокарда (увеличение УО, ОСВ и МСЛЖ) и повышенным энергообеспечением (РЭ). Эти сдвиги, по сравнению с скорректированным АД, ведут почти к 3-кратному уменьшению частоты компенсаторного гиперкинетического и 7-кратному – адаптивного эукинетического при 5-кратном увеличении частоты смешанного и 3-кратном – дезадаптивного гипокинетического вариантов гемодинамики.

После операции у больных обеих групп (табл. 1) было обнаружено снижение всех параметров АД, но в 1-й это снижение не выходило за пределы оптимального уровня и сочеталось с уменьшением СРПВ, УПССф/р при увеличении УПССр, свидетельствуя об ослаблении тонического напряжения артериальных стенок и сопротивления резистивных сосудов, а также об увеличении проходимости прекапиллярного русла. Это определяло менее напряженный уровень функционирования миокарда (снижение УО, УИ, МОК, СИ, ОСВ, МСЛЖ, РЭ) и в определенной степени объясняло некоторое уменьшение частоты гиперкинетического и почти двукратное – смешанного и гипокинетического, при значительном увеличении частоты эукинетического (72%) варианта кровообращения. Следовательно, у больных с скорректированным до операции АД в послеоперационном периоде уменьшение периферического сосудистого

сопротивления сочеталось с достоверным снижением систолического, бокового и среднего АД, на величину которых влияет сосудистый фактор, комплексно определяя уменьшение мощности сокращения левого желудочка и расхода энергии.

У больных 2-й группы снижение всех видов АД отличалось большей амплитудой, при этом абсолютные показатели оставались выше, чем в контроле и при скорректированном АД. Одновременно наблюдалось снижение ЛСК, СРПВ, УПССф/р при сохраняющихся значениях ПСС и ОПСС, что свидетельствовало о некотором уменьшении тонического напряжения и сопротивления периферического сосудистого русла. Вместе с тем, наблюдалось значительное ослабление всех кинетических параметров сердечной деятельности, из которых УО и УИ стали меньше, чем в контрольной и 1-й группах, а МОК, СИ, ОСВ, МСЛЖ и РЭ соответствовали нормальным. Следовательно, снижение АД происходило не столько за счет сосудистого фактора, сколько за счет ослабления сердечной деятельности в связи с ухудшением ее адаптивных возможностей при некорректированном АД. В целом эти сдвиги определяли увеличение в 4 раза частоты эукинетического при уменьшении в 1,5–2 раза частоты гипер-, смешанного и гипокинетического вариантов кровообращения.

Форма усредненной осциллограммы после операции у больных 1-й группы, практически не изменилась (рис. 3), по сравнению с предоперационным периодом.

У больных 2-й группы в связи с уменьшением уровня всех фенотипов АД наблюдалось смещение всех точек по оси абсцисс влево (ДАД — 80 мм рт.ст., АДср — 90 мм рт.ст., БАД — 100 мм рт.ст. и САД — 130 мм рт.ст.), при этом плотность осциллограммы (число осцилляций в единицу времени) заметно увеличилась, свидетельствуя о нарастании ЧСС.

Приведенные особенности функционирования сердечно-сосудистой системы до и после ЛХЭ в каждой из групп анализировались соответственно уровню АД, при этом усредненный сдвиг зависел от доминирующего типа гемодинамики, абсолютные значения которого, в свою очередь, нивелировались присутствием в группе характеристик других вариантов кровообращения. Поэтому все показатели гемодинамики были дополнительно проанализированы не только соответственно периоперационному уровню АД, но и отдельно при каждом из типов кровообращения. Как видно из таблицы 2, в предоперационном периоде частота гиперкинетического варианта кровообращения была наименьшей (16,3%), при этом пациенты с нормальными показателями (корректированный вариант) АД и АГ составили 53,8% и 46,2%, соответственно. Показатели гиперкинетического варианта, как оказалось, помимо общеизвестных для него увеличения УИ, СИ и уменьшения ОПСС, УПСС, характеризовались еще и увеличением СРПВ, ПСС, УО, ОСВ и уменьшением ДАД, БАД, АДср и РЭ, что указывало на компенсаторный характер сдвигов. Эукинетический вариант составлял 27,5%, включая преобладание нормального АД (77,3%) и наиболее редко была АГ (22,7%). Помимо изменения известных характеристик (УИ, СИ, ОПСС и УПСС), он включал еще и ДАД, СРПВ, ПСС, РЭ, значения которых занимали промежуточное положение между гипер- и гипокинетическими вариантами, сохраняя еще адаптивный характер гемодинамики. Смешанный вариант (21,2%) наиболее редко включал нормальное АД (11,8%) и часто — АГ (88,2%), отличался одновременно высокими гиперкинетическими (СРПВ, УО, УИ, СИ, ОСВ) и гипокинетическими (БАД, АДср, ОПСС, РЭ) показателями, что, как оказалось, представляло собой особый тип гемодинамики, знаменующий предстadium дезадаптивного гипокинетического варианта. Гипокинетический вариант был наиболее частым (35%), при котором нормальное АД (17,9%) было почти столь же редким, а наличие АГ (82,1%) — почти столь же частым как при смешанном варианте кровообращения. При этом, помимо общеизвестных сдвигов в виде уменьшения УИ и СИ, увеличения ОПСС и УПСС, обнаруживались нарастание ДАД, БАД, АДср, РЭ и снижение

СРПВ, ПСС, УО и ОСВ, что указывало на дезадаптивный характер сдвигов.

В послеоперационном периоде ЛХЭ (табл. 2) разная степень снижения АД наблюдалась у всех больных, что могло быть связано с особенностями периоперационной анестезии, некоторой кровопотерей, ситуационным изменением психовегетативной регуляции и стрессовыми (операционная травма, карбоксиперитонеум) колебаниями уровня адаптивных гормонов в крови. Кроме того, при гипер- (10%) и эукинетическом (53,7%) вариантах кровообращения частота нормального АД (соответственно, 88,0% и 88,4%) значительно превышала частоту АГ (соответственно, 12,0% и 11,6%), что обеспечивало адаптивный характер гемодинамики. При смешанном (10%) и особенно — гипокинетическом (26,3%) дезадаптивном варианте кровообращения частота нормального АД (соответственно, 62,5% и 38,1%) была реже, чем в предыдущих группах, тогда как АГ — чаще (соответственно, 37,5% и 61,9%). Следовательно, скорректированный уровень АД до операции и нормальный уровень АД после операции обеспечивают адаптацию кровообращения.

Заключение

1. Независимо от исходного уровня АД у всех больных АГ после ЛХЭ происходит достоверное снижение всех фенотипов АД, сосудистых характеристик (ЛСК, СРПВ, УПССф/р) и показателей сердечной деятельности (УО, УИ, МОК, СИ, ОСВ, МСЛЖ, РЭ) с изменением кардиогемодинамики, что необходимо учитывать у больных АГ в периоперационном периоде.

2. В случаях скорректированного до операции АД амплитуда его снижения после операции меньше, а уровень остается не ниже оптимального, чему соответствует уменьшение абсолютных значений сосудистых и миокардиальных показателей соответственно преобладанию эукинетического варианта кровообращения (71,9%). В случаях некорректированного АД, несмотря на то, что амплитуда снижения АД после операции больше, оно все-таки не достигает нормального уровня, чему соответствует ослабление миокардиального фактора и формирование смешанного и гипокинетического вариантов кровообращения (суммарно 55,3%).

3. Помимо общеизвестных критериев, характеризующих варианты кровообращения, метод ОКО расширяет их спектр за счет включения при гиперкинетическом — увеличение СРПВ, ПСС, УО, ОСВ и уменьшение ДАД, БАД, АДср, РЭ, а при гипокинетическом — противоположные сдвиги указанных показателей, при этом эукинетический занимает промежуточное положение между гиперкинетическим и смешанным, а смешанный является переходным к дезадаптивному гипокинетическому.

Литература

1. Proschajev K.I., Ilnitzy A.N. The strategy and tactics for preparation of patients with an increased arterial blood pressure to surgical intervention. *RMJ* 2004; 15:949–52. Russian (Процаев К.И., Ильницкий А.Н. Стратегия и тактика подготовки пациентов с повышенным артериальным давлением к хирургическим вмешательствам. *РМЖ* 2004; 15:949–52).
2. Howell S. J., Sear J.W., Foëx P. Hypertension, hypertensive heart disease and perioperative cardiac risk. *British J of Anaesthesia* 2004; 92 (4):570–83.
3. Kobalava Z.D., Kotovskaya J.V., Moiseyev V.S. Particularities of clinic and treatment of arterial hypertension in different situations. In: *Hypertension. Keys to diagnostics and treatment*. M.: GEOTAR–Media 2009; 657–61. Russian (Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Моисеев В.С. Особенности клиники и лечения артериальной гипертонии в различных ситуациях. В кн: *Артериальная гипертония. Ключи к диагностике и лечению*. – М.: ГЭОТАР-Медиа 2009; 657–61).
4. Korick V.E. Carboxyperitoneum during laparoscopic operations. Is the alternative necessary? *Military Medicine* 2009; 4:73–5. Russian (Корик В.Е. Карбоксиперитонеум при лапароскопических операциях – необходимость альтернативы? *Военная медицина* 2009; 4:73–5).
5. Golubev A.A., Artyomov V.V., Shpak L.V. et al. Possibilities of cardiointervalography in the estimation of optimal level of carboxyperitoneum in laparoscopic operations. Collection of theses of XV Moscow International Congress on Endocrinological Surgery, under the edition of professor U.I. Gallinger. – Moscow, April 20–22, 2011: 86–8. Russian (Голубев А.А., Артемов В.В., Шпак Л.В. и др. Возможности кардиоинтервалографии в оценке состояния оптимального уровня карбоксиперитонеума при лапароскопических оперативных вмешательствах. Сборник тезисов XV Московского международного конгресса по эндоскопической хирургии под редакцией проф. Ю.И. Галлинера. – Москва, 20–22 апреля 2011: 86–8).
6. Thwaites C.L., Yen L.M., Cordon S.M., et al. Effect of magnesium sulphate on urinary catecholamine excretion in severe tetanus. *Anaesthesia* 2008; 63:719–25.
7. Jee D., Lee D., Yun S. Magnesium sulphate attenuates arterial pressure increase during laparoscopic cholecystectomy. *British J of Anaesthesia* 2009; 103 (4):484–9.
8. Aronson S., Fontes M.L., Miao Y. et al. Risk Index for Perioperative Renal Dysfunction/Failure: Critical Dependence on Pulse Pressure Hypertension. *Circulation* 2007; 115:733–42.
9. Kihara S. Hemodynamic response among three tracheal intubation device in normotensive and hypertensive patients. *Anesth Analg* 2003; 96:890.
10. Manolis A.J., Erdine S., Borghi C. et al. Perioperatives screening and management of hypertensive patients. *European Society of Hypertension Scientific Newsletter: Update on Hypertension Management* 2010. – 11. – No 47.
11. Shpak L.V., Galoshina E.S. The possibilities of computer oscillometry of hemodynamics during the examination of healthy persons. The annual collection of scientific and practical work. Tver: Factor 2008; 124–7. Russian (Шпак Л.В., Галошина Е.С. Возможности компьютерной осциллометрии гемодинамики при обследовании здоровых лиц. Ежегодный сборник научно-практических работ. Тверь: Фактор 2008; 124–7).
12. Galoshina E.S. Comparative characteristics of hemodynamic indices both in healthy persons and in patients with arterial hypertension of the 1st and 2nd stages according to the results of extensive compressive oscillometry. Materials of the 5th National Congress of Therapeutists. M.: OOO Printing House "Bionics". Russian (Галошина Е.С. Сравнительная характеристика гемодинамических показателей у здоровых людей и при артериальной гипертензии I и II стадии по результатам объемной компрессионной осциллометрии. Материалы пятого Национального конгресса терапевтов. М.: ООО Издательский дом «Бионика» 2010; 54).

Hemodynamic parameters in pre- and post-intervention period among hypertensive patients undergoing laparoscopic cholecystectomy

Shpak L.V., Galoshina E.S., Ereemeev A.G.

Aim. To compare the pre- and post-intervention hemodynamic parameters, assessed by volumetric compression oscillometry (VCO), in patients with arterial hypertension undergoing laparoscopic cholecystectomy.

Material and methods. The study included 80 patients with systolo-diastolic arterial hypertension (AH), examined before and after laparoscopic cholecystectomy. Group 1 included 38 patients (31 women, 7 men; mean age 60,2±1,8 years) with controlled blood pressure (BP) (120,1±1,3/75,2±1,2 mm Hg). Group 2 comprised of 42 patients (37 women, 5 men; mean age 63,4±1,5 years) with uncontrolled BP (151,6±2,4/87,4±1,8 mm Hg). The control group included 50 healthy people (25 women, 25 men; mean age 27,8±0,8 years) with normal BP levels (118,5±1,6/71,82±1,2 mm Hg). Hemodynamic parameters were assessed using VCO.

Results. Before the intervention, all hemodynamic parameters in Group 1 were within the normal physiological range; hyper- and eukinetic hemodynamic types were registered more often than combined and hypokinetic ones. In Group 2, all parameters were increased, including AH phenotypes, vascular characteristics (except peripheral vascular resistance, PVR), and cardiac parameters (except heart rate), which suggested the increased myocardial contractility due to elevated

arterial wall tonus and peripheral resistance. Hyper- and eukinetic hemodynamic types were registered less often than combined and hypokinetic ones.

After the intervention, both groups demonstrated a reduction in all AH phenotypes, vascular characteristics (linear blood flow velocity, pulse wave velocity, and factual-to-working PVR, with elevated working PVR), cardiac parameters (stroke volume, stroke index, minute blood volume, cardiac index, volume velocity of cardiac output, left ventricular contractility, and cardiac energy expenditure). Cardiac hemodynamic types changed from hyperkinetic, combined, and hypokinetic variants to eukinetic one.

Conclusion. Irrespective of baseline levels, post-intervention BP reduction was observed in all patients. However, in patients with controlled BP, it was due to a comparable reduction in both myocardial and vascular strain, while in participants with uncontrolled BP, it was primarily due to reduced myocardial strain.

Russ J Cardiol 2013; 1 (99): 86-92

Key words: arterial hypertension, peri-intervention period, volumetric compression oscillometry.

Tver State Medical Academy, Tver, Russia.

ПОСЕТИТЕЛИ ФИТНЕС-КЛУБОВ: «ЗАБЫТАЯ» ЦЕЛЕВАЯ ГРУППА ПРОФИЛАКТИКИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ?

Кутузова А. Э.^{1,2}, Калинина Е. А.¹, Петрова Н. Н.³, Недошивин А. О.¹

Цель. Оценка физического и психического статуса посетителей фитнес-клуба.

Материал и методы. 156 занимающихся фитнесом (125 женщин в возрасте 31±1 год, 22 женщины в возрасте 55±1 год и 9 мужчин в возрасте 39±5,5 лет) были интервьюированы для изучения медицинского анамнеза и уровня физической активности. Проводились антропометрия, калиперометрия, 3-х минутный Текумзе степ-тест, также использовались Госпитальная шкала тревоги и депрессии, методика Хейма для оценки копинг-стратегий, визуально-аналоговая шкала (ВАШ).

Результаты. Респонденты считали себя физически малоактивными, на наличие «заболевания сердца» указали 16% женщин, о повышении артериального давления знали 7,2% женщин <50 лет и 64% женщин >50 лет, гипотензивную терапию упомянули лишь 9% респондентов. У занимающихся фитнесом женщин >50 лет и у мужчин было зарегистрировано ожирение в соответствии с показателем индекса массы тела. По данным степ-теста «отличный» уровень физической работоспособности регистрировался в 7,7%, «очень хороший» – в 6,5%, «хороший» – в 7,7%, «посредственный» – в 26%, «плохой» – в 11,8%, «очень плохой» – в 40,3% случаях. У 27% женщин >50 лет и у 5% женщин <50 лет была выявлена гипертензивная реакция на предлагаемую нагрузку. Почти у четверти занимающихся фитнесом женщин <50 лет регистрировались аффективные расстройства преимущественно тревожного спектра и склонность к неэффективным неконструктивным моделям копинг-поведения. Индивидуальные цели оздоровительных тренировок не всегда соответствовали объективным потребностям посетителей фитнес-клуба.

Заключение. У физически активной части населения, занимающейся фитнес-тренировками, регистрируются такие факторы риска кардиоваскулярной патологии как повышение артериального давления, избыточная масса тела, аффективные расстройства. Необходимо привлекать посетителей фитнес-клуба на обязательные (не по желанию) консультации спортивного врача (в том числе, в динамике), что может способствовать индивидуализации тренировочного процесса, выявлению лиц с низкой работоспособностью и патологическими реакциями на нагрузку («группа риска») и повышению безопас-

ности фитнес-тренировок. Для определения вероятных дополнительных точек приложения необходимых мероприятий по профилактике ССЗ у физически активного населения необходимо проведение дальнейших исследований психического и соматического здоровья посетителей фитнес-клубов.

Российский кардиологический журнал 2013; 1 (99): 93-97

Ключевые слова: фитнес, профилактика сердечно-сосудистых заболеваний.

¹ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови, эндокринологии им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург; ²ГБОУ ВПО Санкт-Петербургский медицинский университет им. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург; ³ФГБОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия.

Кутузова А. Э. – д. м. н., вед. науч. сотрудник, доцент кафедры физических методов лечения и спортивной медицины, Калинина Е. А. – к. м. н., н. сотрудник, Петрова Н. Н. – д. м. н., профессор, зав. кафедрой психиатрии и наркологии медицинского факультета, Недошивин А. О. – д. м. н., профессор, ученый секретарь.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
Alexandra-kutuzova@yandex.ru

АД – артериальное давление, ВАШ – визуально-аналоговая шкала, ВП – восстановительный период, ГШТД – Госпитальная шкала тревоги и депрессии, ИМТ – индекс массы тела, ОБ – окружность бедер, ОТ – окружность талии, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ЧСС – частота сердечных сокращений.

Рукопись получена 02.11.2012
Принята к публикации 09.01.2013

Современные исследователи указывают на сохраняющуюся значительную физическую инертность населения РФ. Так, до 85% наших сограждан, в том числе 65% детей, подростков и молодежи не занимаются систематическими физическими нагрузками и спортом, проводя в сидячем положении до 28 часов в неделю [1–3]. Между тем, физическая активность как один из общепризнанных факторов «антириска» развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), является обязательным компонентом популяционной стратегии профилактики данной патологии [4, 5].

Тяжелый физический труд и профессиональные занятия спортом нельзя рассматривать как способ формирования у населения поведенческих привычек и навыков «сердечно-сосудистого здоровья». Однако, регулярные умеренные аэробные физические нагрузки до 2,5–5 часов в неделю представляются многочисленным исследователям как эффективное немедикаментозное средство профилактики ССЗ и один из основных способов значимого снижения

общей и сердечно-сосудистой смертности [6, 7]. В связи с этим повышение бытовой физической активности и самостоятельные тренировки становятся основным фактором оздоровления населения. В последние годы наши соотечественники, следуя международной тенденции, все чаще избирали для своих систематических занятий физическими нагрузками классы аэробики, а затем и фитнес-клубы, которые, заметно потеснив спортивные секции, вошли в повседневную жизнь небольшой части городского населения. Предположительно, фитнес-клубы могут посещать до 3–6% жителей крупных городов (регулярно – до 1–2%), однако в регионах этот показатель значимо ниже [8, 9]. К сожалению, действительный охват населения РФ оздоровительными фитнес-тренировками остается малоизвестным, так как соответствующая статистическая информация на регулярной основе не оценивается.

Занимающиеся фитнесом повышают свою аэробную работоспособность, а также развивают силу и выносливость скелетной мускулатуры. Регулярно

выполняя оздоровительные тренировки по 30 и более минут 3 и более раз в неделю, посетители фитнес-клубов могут рассматриваться как физически активный и, следовательно, благополучный в отношении «кардиологического здоровья» контингент. Вероятно, поэтому данная категория лиц выпадает из поля зрения специалистов, занимающихся профилактикой кардиоваскулярной патологии, и сведения об исходном состоянии здоровья и о наличии факторов риска ССЗ у занимающихся фитнесом до сих пор крайне ограничены. В связи с этим, целью настоящего исследования стала оценка физического и психического статуса посетителей фитнес-клубов.

Материал и методы

Были обследованы 156 посетителей фитнес-клуба, расположенного в одном из «спальных районов» Санкт-Петербурга (147 женщин от 18 до 63 лет, средний возраст — $35 \pm 0,9$ лет и 9 мужчин от 18 до 65 лет, средний возраст — $39 \pm 5,5$ лет), давших добровольное согласие на участие в настоящем исследовании. Все субъекты были интервьюированы для изучения их медицинского анамнеза и индивидуального уровня физической активности. Исследовали индекс массы тела (ИМТ) с помощью механического калипера (по 8 опорным точкам для мужчин и 7 — для женщин), проводились измерения, по результатам которых по формуле Й. Матейки вычисляли общую массу жира и удельное содержание жира в композиции тела [10]. Для непрямого исследования аэробной работоспособности занимающихся фитнесом выполняли Текумзе степ-тест — субмаксимальная скринирующая 3-минутная нагрузочная проба (подъем и спуск со ступени высотой 20,3 сантиметра со скоростью 24 шага в минуту). Результаты стресс-теста стандартно оценивали по частоте сердечных сокращений (ЧСС), регистрируемой однократно через 30 секунд после завершения пробы, и ранжировали (от «очень плохих» до «очень хороших») в соответствии с нормативными данными для физически активных мужчин и женщин старше 19 лет. Общепринятыми критериями остановки Текумзе степ-теста являлись: завершение 3-минутной пробы, появление жалоб, отставание испытуемого от заданного темпа движений [11]. Для получения более полной информации о гемодинамическом обеспечении пробы дополнительно проводили измерение артериального давления (АД) в стандартных для занимающихся оздоровительными тренировками контрольных точках: до начала физической нагрузки, в момент ее прекращения и через 3 минуты восстановительного периода (ВП) [10]. Для оценки уровня тревоги и депрессии посетителей фитнес-клуба использовали Госпитальную шкалу тревоги и депрессии (ГШТД). Конструктивные, относительно-конструктивные и неконструктивные копинг-механизмы «совладания» с возника-

ющими стрессовыми ситуациями в поведенческой, когнитивной и эмоциональной сферах изучали с помощью методики Хейма. Для субъективной оценки уровня фитнеса (индивидуальной физической формы) применялась 10-балльная визуально-аналоговая шкала (ВАШ).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ Statistica 6,0. Качественные переменные описывали абсолютными и относительными (%) частотами. Оценивали среднее арифметическое значение (M) и ошибку средней ($\pm m$). Достоверность различия признаков определялась с помощью t -критериев Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Зависимость между переменными оценивали с помощью коэффициента корреляции χ^2 Пирсона и коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Результаты и обсуждение

Настоящее исследование еще раз подтвердило общеизвестное представление о том, что именно женщины традиционно являются основными потребителями фитнес-услуг [12]. Так, группа обследованных посетителей фитнес-клуба на 94% была представлена женщинами. В связи с тем, что возраст является чрезвычайно значимым фактором риска развития ССЗ [5], среди занимающихся фитнесом женщин ($n=147$) были выделены две возрастные подгруппы: <50 лет ($n=125$, средний возраст — 31 ± 1 год) и >50 лет ($n=22$, средний возраст 55 ± 1 год).

Свою исходную физическую форму респонденты оценили невысоко. Посетители посчитали себя физически неактивными в 70% случаев, а уровень фитнеса (индивидуальной физической формы) по 10-балльной ВАШ ранжировали не выше $3 \pm 0,1$ балла (мужчины — до $3,7 \pm 0,7$ балла, женщины — до $3,1 \pm 0,1$ балла, женщины >50 лет — до $2,6 \pm 0,3$ балла). Продолжительность исходного периода физической инертности респондентов была ассоциирована с их возрастом ($r=0,41$, $p < 0,05$); у женщин она оказалась выше, чем у мужчин ($5,6 \pm 0,6$ лет против $1,2 \pm 0,8$ года соответственно, $p < 0,001$). При этом у женщин >50 лет длительность физической неактивности достигала $8,5 \pm 2,2$ лет.

Из медицинского анамнеза было выявлено следующее: на заболевания опорно-двигательной системы указали 3 мужчин и 17 женщин >50 лет (77%) и 39 женщин <50 лет (31%). О наличии «заболевания сердца» сообщили 16% всех женщин (из них 76% >50 лет и 22% <50 лет), при этом большая часть респонденток не смогла его идентифицировать. Отметили у себя повышение АД 3 мужчин (27%) и 7,2% женщин <50 лет и 64% женщин >50 лет, однако о гипотензивной терапии упомянули лишь 9% респондентов. Жалобы на «сердцебиение» поступили от 12% женщин <50 и 18% женщин >50 лет. Таким

Таблица 1

Результаты оценки показателей ожирения посетителей фитнес-клуба

Посетители фитнес-клуба	ИМТ, кг/м ²	ОТ, см	ОБ, см	ОТ/ОБ	Удельное содержание жира в композиции тела, %
Женщины n= 147	24,9±0,4	77,5±1,1	101,5±0,9	0,76±0,01	29,9±0,5
Женщины <50 лет, n=125	23,9±0,4	75,4±1	99,9±0,8	0,75±0,01	29,2±0,5
Женщины >50 лет, n=22	30,1±1,4	89,5±3,2*	109,9±2,3*	0,8±0,02*	34,1±1,05*
Мужчины n=9	31,1±1	86,5±3,3	101±1,7	0,94±0,02	25,9±1,3

Примечание: * – различия показателя у женщин <50 лет и >50 лет достоверны, $p < 0,01$.

образом, можно отметить низкую осведомленность посетителей фитнес-клуба о «сердечно-сосудистом здоровье» и отсутствии у них адекватного контроля уровня АД.

Среди лиц, занимающихся фитнесом, курили 3 мужчин и 11 женщин (в том числе 18% женщин >50 лет).

Результаты оценки показателей массы тела и ожирения обследованных посетителей фитнес – клуба оказались противоречивыми (табл. 1).

У женщин <50 лет средние значения окружности талии (ОТ), бедер (ОБ), а также удельного содержания жира в композиции тела были меньше, чем у женщин >50 лет ($p < 0,001$), которых по результатам измерения ОТ можно было отнести к группе лиц с ожирением [3, 4]. Однако средняя величина показателя ОТ/ОБ у посетителей фитнес-клуба не превышала нормальных значений, что, по мнению ряда исследователей, ассоциируется с меньшим риском развития ССЗ [13]. Избыточного увеличения массы тела у женщин <50 лет зарегистрировано не было, однако у занимающихся фитнесом женщин >50 лет и мужчин регистрировалось ожирение (ИМТ=30,1±1,4 кг/м² и ИМТ=31,1±1 кг/м², соответственно). Таким образом, в соответствии с общепринятыми рекомендациями [4, 5], посетителям фитнес-клуба и посетительницам >50 лет следовало снижать массу тела для уменьшения риска развития ССЗ.

При проведении Текумзе степ-теста у занимающихся фитнесом были получены следующие результаты. «Отличный» уровень физической работоспособности регистрировался в 7,7%, «очень хороший» – в 6,5%, «хороший» – в 7,7%, «посредственный» – в 26%, «плохой» – в 11,8%, «очень плохой» – в 40,3% случаях. Таким образом, нагрузочная проба позволила выявить низкую аэробную работоспособность у основной части (78%) приступающих к оздоровительным тренировкам субъектов. При исследовании гемодинамического обеспечения стресс-теста гипертензивная реакция (АД >180/100 мм рт.ст.) на предлагаемую нагрузку регистрировалась у 27% женщин >50 лет и у 5% женщин <50 лет с исходно нормальным уровнем АД. Гипотензивная реакция (снижение

АД <90/50 мм рт.ст.) отмечалась у 2 женщин <50 лет (при исходном АД 95/60 мм рт.ст.). Полученные результаты еще раз подтвердили целесообразность обязательного медицинского контроля занимающихся фитнесом. Так, предварительный осмотр врача фитнес-клуба и выполнение скринирующего стресс-теста обеспечили бы объективную оценку физической работоспособности тренирующихся, что способствовало бы повышению безопасности фитнес-занятий. Выявление гипертензивного типа гемодинамического обеспечения физической нагрузки может стать основанием для формирования среди посетителей фитнес-клуба «гипертензивной группы риска», в которой предпочтительными тренировками являются контролируемые аэробные динамические циклические нагрузки. Кроме того, субъектам «гипертензивной группы риска» следует рекомендовать избегать интенсивных силовых тренировок и приступать к силовым упражнениям лишь после 2–3 недель постоянных занятий аэробными динамическими нагрузками, например, на кардиотренажерах. Помимо этого, представителей «гипертензивной группы риска» целесообразно информировать о нежелательности посещения сауны и иных тепловых процедур фитнес-клуба, а также о необходимости регулярного контроля уровня АД и получения консультации терапевта/кардиолога. Для тренирующихся из «группы риска» также желательно проведение повторного стресс-теста в динамике.

По данным ГШТД аффективных расстройств у посетителей фитнес-клуба зарегистрировано не было: показатели тревоги (5,8±0,2 балла) и депрессии (3,8±0,2 балла) в среднем не превышали нормальных значений. Однако 3,6% женщин <50 лет испытывали субклинически выраженную депрессию, а 24% – тревогу (субклинически выраженную – в 15,3%, клинически выраженную – в 9% случаев). У занимающихся фитнесом женщин >50 лет значения тревоги и депрессии не превышали нормального уровня. Субклинически выраженная тревога была зарегистрирована у 2 мужчин, у одного из которых она оказалась коморбидна клинически выраженной депрессии. Полученные данные не противоречат

результатам исследований распространенности аффективных расстройств среди городского населения РФ и стран Европы [14]. У посетительниц фитнес-клуба депрессия ассоциировалась с ИМТ и удельным содержанием жира в композиции тела ($r=0,45$, $p=0,03$ и $r=0,32$, $p<0,05$, соответственно). Кроме того, чем более женщины оказывались склонны к депрессии и чем выше были значения их ИМТ, тем ниже оценивали они свою физическую форму, независимо от продолжительности исходного периода физической инертности.

При изучении моделей копинг-поведения посетителей фитнес-клуба было выявлено, что респонденты с более длительной историей физической активности для разрешения стрессовых ситуаций чаще прибегали к конструктивным когнитивным копинг-стратегиям ($p=0,03$). В когнитивной сфере у посетительниц фитнес-клуба доминировали относительно-конструктивные копинг-механизмы. Однако, 15% женщин <50 лет предпочитали при преодолении возникающих трудностей использовать неконструктивную когнитивную стратегию «диссимуляции», отвергая объективную оценку происходящего. В поведенческой сфере копинга 87% женщин >50 лет демонстрировали преобладание конструктивных копинг-механизмов — «обращение» (стремление советоваться с окружающими по поводу жизненных проблем) и «альтруизм»; напротив, женщины <50 лет в половине случаев неконструктивно «изолировались» от внешнего мира (52% случаев), треть респонденток <50 лет прибегали к относительно-конструктивным копинг-стратегиям (32% случаев). В эмоциональной сфере копинга у всех посетительниц фитнес-клуба доминировал «оптимизм», но, разрешая стрессовые ситуации, 20% женщин <50 лет либо неконструктивно «подавляли возникающие эмоции в себе», либо демонстрировали «самообвинение», что сопровождалось у них повышением уровня тревоги.

Таким образом, у занимающихся фитнесом женщин <50 лет были выявлены негативные изменения психического статуса и склонность к неэффективным неконструктивным моделям копинг-поведения. В связи с тем, что аффективные расстройства являются самостоятельными факторами риска ССЗ [4, 5], посетительниц фитнес-клуба <50 лет следует рассматривать как нуждающихся в дополнительном специализированном обследовании и вмешательстве.

Заключительным этапом исследования стал анализ целей фитнес-тренировок, которые ставили перед собой посетители фитнес-клуба. Так, почти половина занимающихся фитнесом (47,4% респондентов, в том числе, 82% женщин >50 лет и все мужчины) основной целью тренировочных занятий считали «оздоровление». Второй по распространенности целью фитнес-тренировок стало «снижение веса» (30,8% случаев, в том числе, 34% женщин > 50 лет).

Следует отметить, что «снижать вес» стремились и 31,2% женщин <50 лет, объективные признаки ожирения у которых отсутствовали. Несмотря на то, что ИМТ у занимающихся фитнесом мужчин составил $31,1 \pm 1$ кг/м², «снизить вес» предполагал лишь 1 из них. На «увеличение тонуса мышц и мышечной силы» в качестве основной цели тренировок указали 17,9% занимающихся фитнесом, о желании «приобрести спортивную форму» заявили 14% респондентов (в том числе, все мужчины). Только женщины <50 лет стремились «улучшать свое телосложение» (11,2% случаев) и «внешность» (8,8% случаев). Об «улучшении настроения», «повышении тонуса организма» и «положительных эмоциях», как о целях тренировочных занятий, заявили по 2,5% посетительниц фитнес-клуба, соответственно. «Улучшить свое самочувствие» хотели 1,9% респондентов.

Таким образом, индивидуальные цели оздоровительных тренировок не всегда соответствовали объективным потребностям занимающихся фитнесом, что чаще всего регистрировалось у женщин <50 лет. Этот факт, вероятно, можно объяснить психо-эмоциональными и поведенческими особенностями данной категории лиц. Однако, на наш взгляд, привлечение посетителей фитнес-клуба на предварительную врачебную консультацию могло бы способствовать формированию у субъектов адекватных целей и задач фитнес-тренировок.

Следует отметить также, что для оздоровления и снижения веса занимающегося фитнесом необходимы регулярные (не менее 3–5 раз в неделю) умеренные или интенсивные, продолжительные (75–150 минут в неделю) аэробные динамические нагрузки, а для укрепления силы мышц показаны силовые динамические тренировки (с сопротивлением) не менее 2 раз в неделю [15, 4]. Однако, если фитнес-тренировки выполняются посетителями самостоятельно (без контроля фитнес-тренера, что является дополнительной платной услугой) проследить за их соответствием уровню физической подготовленности и функциональных возможностей занимающихся, а также за правильностью их выполнения (методика упражнения, подбор нагрузок и весов, количество повторений и подходов и т.п.) не всегда возможно, что может снижать не только пользу, но и безопасность занятий фитнесом.

Заключение

Резюмируя полученные данные, можно сделать следующие выводы. Занимающиеся фитнес-тренировками не должны выпадать из поля зрения специалистов по первичной и вторичной профилактике ССЗ, так как и у данной физически активной части населения регистрируются различные факторы риска кардиоваскулярной патологии, в том числе повышение артериального давления, избыточная масса тела,

аффективные расстройства. Необходимо привлекать посетителей фитнес-клуба на обязательные (не по желанию) консультации спортивного врача (в том числе, в динамике), что может способствовать выявлению лиц с низкой работоспособностью и патологическими реакциями на нагрузку («группа риска»), индивидуализации тренировочного процесса и повы-

шению безопасности занятий фитнесом. Для определения вероятных дополнительных точек приложения необходимых мероприятий по профилактике ССЗ у физически активного населения необходимо проведение дальнейших исследований психического и соматического здоровья посетителей фитнес-клубов.

Литература

1. Razumakhina E. G., Antipova E. V. Social-pedagogic monitoring of demand and supply of training and sport services for population. Abstracts of All-Russian scientific and practical conference "Physical activity of the rising generation and adults population in Russia: recruiting to exercises and sports", St. Petersburg, Research Institute for physical culture, 2010, p.82. Russian (Разумахина Е. Г., Антипова Е. В. Социально-педагогическая проблема мониторинга спроса и предложения на услуги физической культуры и спорта для населения. Сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции «Физическая активность подрастающего поколения и взрослого населения России: вовлечение в физкультурно-спортивную деятельность», С-Пб.: ФГУ СПбНИИФК, 2010, с. 82).
2. Starovoitov M. L., Kuznetzova O. Yu., Frolova E. V. et al. Non-infectious diseases behavioural risk factors prevalence in Moscow, St. Petersburg and Tver population telephone survey. Preventive medicine 2005, 3:3–15. Russian (Старовойтов М. Л., Кузнецова О. Ю., Фролова Е. В. и др. Изучение распространенности поведенческих факторов риска неинфекционных заболеваний среди населения Москвы, Санкт-Петербурга и Твери методом телефонного опроса. Профилактическая медицина 2005, 3:3–15).
3. Boytsov S. A., on behalf of the Russian federation Working Group. Prevalence of cardiovascular risk factors and cardiovascular prevention quality in primary healthcare in Russia and European countries: EURICA Study results. Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012, 11 (1):11–6. Russian (Бойцов С. А. от коллектива исследователей РФ. Структура факторов сердечно-сосудистого риска и качество мер их профилактики в первичном звене здравоохранения в России и в Европейских странах (по результатам исследования EURICA). Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012, 11 (1):11–6).
4. Cardiovascular prevention. National guidelines. Cardiovascular Therapy and Prevention, Suppl.2, 2011, 10 (6). Russian (Кардиоваскулярная профилактика. Национальные рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Приложение 2, 2011:10 (6)).
5. European guidelines on cardiovascular disease prevention in cardiovascular practice (version 2012). European Heart Journal doi:10.1093/eurheartj/ehs092.
6. Piepoli M. F. New scientific advances in cardiac rehab. Resources from the ESC Congress 2011: www.escardio.org/EACPR.
7. O'Donovan G., Blazevic A. L., Boreham C. et al. The ABC for physical activity for health: a consensus statement from the British Association of Sport and Exercise sciences. J. Sports Sci. 2010, 28 (6):573–91.
8. Review of Russia's fitness facilities market. Moscow, MMC, 2006 <http://www.stockmap.ru/news/0210114826/Russian> (Обзор российского рынка фитнес-услуг. Москва. ММЦ, 2006).
9. Kalinina E. A., Kutuzova A. E., Evdokimova T. A. Fitness trainings: pros and cons. Exercise therapy and sports medicine, 2011, 4 (88):58–62. Russian (Калинина Е. А., Кузцова А. Э., Евдокимова Т. А. Фитнес-тренировки: плюсы и минусы. Лечебная физкультура и спортивная медицина 2011, 4 (88):58–62).
10. Sport Medicine/edited by Epifanov V. A., M.: GEOTAR-Media, 2006. 336p. Russian (Спортивная медицина: учебное пособие/под ред. В. А. Епифанова-М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 336 с.)
11. Mackenzie B. Tecumseh Step Test. 2002, Available from: <http://www.brianmac.co.uk/tecumseh.htm>.
12. Mullen S. P., Whaley D. E. Age, gender, and fitness club membership: factors related to initial involvement and sustained participation. JSEP 2010, 8:24–35.
13. Huxley R., Mendis S., Zheleznyakov E. et al. Body mass index, waist circumference and waist: hip ratio as predictor of cardiovascular risk – a review of the literature. Eur. J. Clin.Nutr. 2010, 64 (1):16–22.
14. Bobak M., Pekhart H., Pajak A. et al. Depressive symptoms in urban population samples in Russia, Poland and the Czech republic. BJP 2006, 188:359–65.
15. Adams V., Möbius-Winker S. Recommendations for physical activity within the general population: is this all we need to keep us healthy? European J. Preventive Cardiology 2012, 19 (4):668–9.

Fitness club members: a “forgotten” target group for cardiovascular prevention?

Kutuzova A. E.^{1,2}, Kalinina E. A.¹, Petrova N. N.³, Nedoshivin A. O.¹

Aim. To assess physical and mental health status of the fitness club members.

Material and methods. The study included 156 fitness club members (125 women, mean age 31±1 years; 9 men, mean age 39±5,5 years) who were interviewed in order to assess their medical history and physical activity levels. All participants underwent anthropometry and 3-minute Tecumseh step test. The Hospital Scale of Anxiety and Depression, Haim questionnaire on coping strategies, and visual analogue scale were also used.

Results. The respondents considered themselves as having low levels of physical activity. “Heart disease” was reported by 16% of women. While 7,2% of women under 50 and 64% of women aged 50+ were aware of their high blood pressure, antihypertensive therapy was mentioned only by 9% of respondents. In women aged 50+ and in men, the values of body mass index were classified as obesity. Based on the step test results, “excellent” levels of exercise capacity were registered in 7,7%, “very good” in 6,5%, “good” in 7,7%, “satisfactory” in 26%, “poor” in 11,8%, and “very poor” in 40,3%. Hypertensive reaction to physical stress was observed in 27% and 5% of women aged under 50 and 50+, respectively. Almost one-fourth of women under 50 demonstrated affective disorders, predominantly anxiety, and a tendency towards non-constructive coping behaviour models. Individual goals of physical training were not always aligned with objective needs of the fitness club members.

Conclusion. The physically active population group which attends fitness clubs demonstrated the presence of such cardiovascular risk factors as high blood pressure, overweight and obesity, and affective disorders. Fitness club members should receive regular compulsory consultations of the sports medicine specialist, in order to individualise the training programme, to identify people with low exercise capacity and pathological stress reaction (“risk group”), and to increase the safety of the fitness training process. To identify potential additional measures of cardiovascular prevention in physically active population groups, further research is warranted on physical and mental health of fitness club members.

Russ J Cardiol 2013; 1 (99): 93-97

Key words: fitness, cardiovascular prevention.

¹V. A. Almazov Federal Centre of Heart, Blood, and Endocrinology, St. Petersburg;

²I. P. Pavlov St. Petersburg Medical University, St. Petersburg; ³St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia.

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ СПОСОБОВ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ НА СУТОЧНЫЙ ПРОФИЛЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ, ГЕМОДИНАМИКУ, ФУНКЦИЮ ЭНДОТЕЛИЯ У ПОДРОСТКОВ С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Логачева И. В.¹, Гуничева Е. А.²

Цель. Оценить влияние дозированных физических нагрузок и индапамида с замедленным высвобождением на основные показатели суточного профиля АД, гемодинамики и функции эндотелия у подростков с эссенциальной артериальной гипертензией (ЭАГ) I степени.

Материал и методы. Обследовано 114 подростков мужского пола (средний возраст – 16,6±0,12 лет) с ЭАГ и 27 здоровых юношей. Больные распределены в 3 группы. В I группу (37 чел.) включены подростки с лабильным характером гипертензии по СМАД, которым рекомендовались дозированные аэробные физические нагрузки (ДАФН). Пациентам II группы (41 чел.) назначался индапамид ретард (Арифон ретард, “Servier”, Франция) по одной таблетке (1,5 мг) утром. У больных III группы (36 чел.) применялась сочетанная терапия ДАФН и индапамидом ретард. Во II и III группы включили больных со стабильной формой гипертензии. Длительность лечения составляла 6 месяцев. Программа обследования включала анализ суточного мониторинга АД, данных эхокардиографии, велоэргометрии, эндотелий-зависимой вазодилатации, эндотелина-1.

Результаты. У подростков с ЭАГ I степени по СМАД выявлена лабильная и стабильная форма АГ. ДАФН восстанавливали суточный профиль АД, улучшали функцию эндотелия, оказывали положительный гемодинамический эффект у больных лабильной АГ. При стабильной форме АГ индапамид с замедленным высвобождением демонстрировал быструю и устойчивую нормализацию АД, восстанавливал функцию эндотелия, уровень эндотелина-1, показатели ВЭМ. Сочетание дозированных аэробных физических нагрузок с лекарственным методом терапии (индапамид ретард) при стабильной ЭАГ у больных высокого риска обладает равноценным антигипертензивным эффектом, как и назначение одного препарата, оптимизирующего функциональное состояние сердечно-сосудистой системы.

Заключение. Дозированные физические нагрузки целесообразно использовать у больных с лабильной формой ЭАГ. У подростков при стабильном характере эссенциальной гипертензии эффективно и безопасно применение

ретардной формы индапамида (как в качестве монотерапии, так и в сочетании с ДАФН), нормализующего суточный профиль АД, оказывающего кардио- и вазопрогективный эффект.

Российский кардиологический журнал 2013; 1 (99): 98-103

Ключевые слова: подростки, эссенциальная гипертония, индапамид ретард, физические нагрузки.

¹ ГБОУ ВПО Ижевская государственная медицинская академия МЗ и СР РФ, кафедра госпитальной терапии, ² ГУЗ Республиканский клинический диагностический центр МУЗ УР, Ижевск, Россия.

Логачева И. В.* – д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии, Гуничева Е. А. – к.м.н., детский кардиолог клинического диагностического центра.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): logiv@udm.ru

АД – артериальное давление, ВЭМ – велоэргометрия, ДАФН – дозированные аэробные физические нагрузки, ДП – двойное произведение, ЖКА – жесткость крупных артерий, ИВ САД/ДАД – индекс времени систолического/диастолического АД, ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление, ПА – плечевая артерия, ПАД – пульсовое артериальное давление, САД/ДАД – систолическое/диастолическое АД, СМАД – суточное мониторирование АД, Ср АД – среднее АД, ТФН – толерантность к физической нагрузке, УО – ударный объем, ФВ – фракция выброса, ЧСС – частота сердечных сокращений, ЭАГ – эссенциальная артериальная гипертензия, ЭТ-1 – эндотелин.

Рукопись получена 09.01.2013

Принята к публикации 24.01.2013

Результаты многочисленных современных научных и практических исследований свидетельствуют о росте и социальной значимости эссенциальной артериальной гипертензии (ЭАГ) среди детей и подростков [1,2]. Получены неоспоримые доказательства влияния артериальной гипертензии (АГ), возникающей в подростковом возрасте на дальнейший прогноз и сердечно-сосудистую смертность [3]. Однако патогенез формирования ЭАГ у детей и подростков изучен недостаточно. Ситуация осложняется, как справедливо указано в “Российских рекомендациях по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии у детей и подростков”, недостаточной научной базой данных, касающихся применения тех или иных лекарственных препаратов в подростковом возрасте, отсутствием четких возрастных формулярных рекомендаций [4]. Серьезной проблемой является низкая информированность населения (особенно родителей) и недостаточный охват лечением подростков, больных АГ [5]. Оптимизация физической активности – один из стандартов лечения больных ЭАГ. Анализ литературных публикаций указывает на благоприятное влияние аэробных физических

нагрузок на течение ЭАГ в молодом возрасте [6]. В то же время отсутствуют данные о влиянии физических нагрузок на функцию эндотелия, центральную гемодинамику. Медикаментозная лекарственная терапия у подростков базируется, в основном, на небольшой серии клинических исследований [2–4]. По многим лекарственным препаратам вынесены особые замечания, включающие определенные предостережения, указана вероятность возникновения побочных явлений [7]. По-другому выглядит индапамид с контролируемым высвобождением, лечение которым позволяет предотвратить развитие побочных эффектов, связанных, в частности, с применением других тиазидных диуретиков [8, 9]. Однако углубленных исследований ЭАГ у подростков, касающихся влияния индапамида ретард на циркадный профиль АД, функцию эндотелия практически не проводилось. Несомненный интерес представляет сравнительный анализ применения медикаментозной терапии и влияния аэробных нагрузок на течение ЭАГ у подростков, а также совместное их использование в целях повышения эффективности и безопасности терапии ЭАГ.

Цель — оценить влияние дозированных физических нагрузок и индапамида с замедленным высвобождением на основные показатели суточного профиля АД, гемодинамики и функции эндотелия у подростков с ЭАГ I степени.

Материал и методы

На базе детского кардиологического отделения поликлиники и отделения артериальной гипертензии ГУЗ “Республиканского клинического диагностического центра” МЗ УР проведено открытое рандомизированное исследование. Методом случайного отбора в него было включено 114 подростков мужского пола с ЭАГ I степени (группа наблюдения) и 27 здоровых юношей. Средний возраст больных составил $16,6 \pm 0,12$ лет. Критерием включения в исследование являлись лица призывного возраста с ЭАГ I степени, высоким риском, со средним уровнем САД и (или) ДАД, измеренными трижды, превышающими значения 95-го перцентиля для данного возраста, пола и роста. В исследование не включались подростки с симптоматической АГ, избыточной массой тела, поражением органов-мишеней, сахарным диабетом, а также, если сам подросток или его родители не подписали информированного согласия на участие в исследовании.

Больные (114 человек) распределены в 3 группы. В I группу (37 чел.) — включены юноши с лабильным характером гипертензии по СМАД, которым рекомендовались дозированные аэробные физические нагрузки (ДАФН) продолжительностью по 40–60 минут 5 раз в неделю. Пациентам II группы (41 чел.) назначался индапамид ретард (Арифон ретард, “Servier”, Франция) по одной таблетке (1,5 мг) утром. У больных III группы (36 чел.) применялась сочетанная терапия ДАФН (по 40–60 мин 5 раз в неделю) и индапамидом ретард (1,5 мг/сут). Во II и III группы включались больные со стабильной формой ЭАГ. До начала исследования больные всех трех групп не получали медикаментозной антигипертензивной терапии. Длительность лечения составляла 6 месяцев. В результате терапии считалось необходимым достижение целевого уровня АД, не превышающего значения 90 перцентиля кривой распределения АД для данного возраста, пола, роста.

У всех подростков методом ЭхоКГ в М-режиме по стандартной методике определяли основные показатели, характеризующие функцию миокарда: ударный объем (УО), фракцию выброса (ФВ), общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС). Эластические свойства крупных артерий или упругость артериальной стенки представляли в виде показателя жесткости крупных артерий (ЖКА), определяемого как отношение пульсового артериального давления (ПАД) к ударному объему (УО). Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы оценивалось

путем изучения толерантности к физической нагрузке (велоэргометр фирмы “KETTLER”, Германия). В динамике проводилась оценка систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД) на пике нагрузки, толерантности к физической нагрузке (ТФН), двойного произведения (ДП), определяемого произведением САД и частоты сердечных сокращений/100. Для оценки эндотелий — зависимой дилатации проводилась проба с реактивной гиперемией на аппарате «ALOCA-4000», рассчитывался прирост диаметра плечевой артерии (ПА). Определение содержания эндотелина (ЭТ-1) в плазме крови проводилось с помощью набора диагностических реагентов производства фирмы «Biomedica Medizprodukte GmbH & CoKG» (Австрия).

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программ «Biostat» и «Statistica for Windows 6,0». Данные представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее, m — стандартная ошибка. При нормальном распределении для первичного сравнения данных между группами использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с применением методов множественного сравнения в случае выявления достоверных различий. При оценке качественных признаков использовали критерий ². Связи между показателями выявлялись с помощью корреляционного анализа по Пирсону и Спирмену, а также — с использованием регрессионных моделей с определением для значимых предикторов отношения шансов (ОШ, odds ratio) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Для всех видов анализа проводили оценку репрезентативности полученных результатов. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Анализ факторов риска у всех больных ЭАГ (I — III группы) выявил отягощенную наследственность в 92,1%, стрессовые ситуации — в 50,9%, курение — в 47,4%, употребление алкоголя — в 35,9%, наличие гиподинамии у 24,6%, дислипидемии у — 14,0%. Сочетание трех и более факторов риска отмечалось у 98 человек (85,9%), которое и определяло высокий риск развития АГ у подростков. Исходные суммарные показатели “офисного” АД свидетельствовали о I степени АГ, при этом уровень САД/ДАД составлял $148,4 \pm 1,4/85,1 \pm 1,1$ мм рт.ст. (табл. 1). Величина среднего и пульсового АД также превышала норму и регистрировалась на уровне соответственно $99,7 \pm 1,4$ и $63,2 \pm 1,4$ мм рт.ст. Известно, что основным фактором, обуславливающим повышение ПАД, является увеличение жесткости крупных артерий. При оценке суммарного показателя жесткости крупных артерий (ЖКА) у больных ЭАГ он оказался $0,74 \pm 0,03$ против $0,64 \pm 0,02$ мм рт.ст./мл в группе здоровых подростков ($p < 0,01$). Снижение эластических свойств аорты, выявленное у подростков с ЭАГ, спо-

Таблица 1

Динамика “офисного” САД/ДАД и показателей суточного мониторирования АД (мм рт.ст.) у подростков с АГ в процессе терапии (M±m)

Артериальное давление	I группа (n=37)			II группа (n=41)			III группа (n=36)		
	исходно	через 6 мес	Δd,%	исходно	через 6 мес	Δd,%	исходно	через 6 мес	Δd,%
“Офисное” САД	147,6±1,5	116,8±1,4***	-20,9	148,6±1,3	115,3±1,5***	-22,4	148,9±1,3	113,8±1,4***	-23,6
“Офисное” ДАД	83,9±1,4	72,5±1,8***	-13,6	85,3±1,1	70±1,4***	-17,9	86,2±0,9	70±1,3***	-18,8
Пульсовое АД	63,7±1,6	43,3±1,5***	-32,0	63,3±1,4	45,3±1,7***	-28,4	62,7±1,3	43,8±1,8***	-30,1
Среднее АД	97,7±1,4	85,9±1,2***	-12,1	100,4±1,5	84,4±1,4***	-15,9	101,1±1,3	85,7±1,5***	-15,2
Систолическое АД									
день	140,1±1,2	118,3±1,8***	-15,6	140,4±1,9	114,6±1,4***	-18,4	140,5±1,2	114,8±1,4***	-18,3
ночь	117,5±1,5	109,2±2,2**	-7,1	119,0±1,6	110,9±1,6***	-6,8	120,3±2,2	110,1±1,6***	-8,5
Диастолическое АД									
день	77,3±1,5	71,9±1,2**	-6,9	81,2±1,6	74,1±1,8**	-8,7	83,0±1,6	72,7±1,1***	-12,4
ночь	65,3±2,1	60,1±1,5*	-7,9	68,2±2,2	61,3±1,9*	-10,1	66,9±1,7	62,8±1,7	-6,1
ИВ САД день,%	48,5±3,3	26±2,5***	-46,4	57,9±3,7	26,9±2,5***	-53,5	53,9±4,1	21,3±3,6***	-60,5
ИВ САД ночь,%	39±4,6	19,8±1,7***	-49,2	39,9±3,5	19,7±2,7***	-50,6	44,5±5,9	22,3±2,7***	-49,9
ИВ ДАД день,%	31,1±3,6	18,5±3,2**	-40,5	35,8±5,2	17,9±4,3**	-50,0	32,8±4,9	19,8±3,2*	-39,6
ИВ ДАД ночь,%	26,6±3,4	15,9±1,5**	-40,2	32,6±6,7	14,8±1,9**	-54,6	23,7±2,3	17,9±1,7*	-24,5

Примечание: * p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001 – различия по сравнению с исходными значениями.

Сокращения: ИВ САД/ДАД – индекс времени, САД/ДАД – систолическое/диастолическое АД.

собствовало формированию структурно-функциональной перестройки сердца и сосудов. Подростки, включенные в исследование, в основном, имели изолированную систолическую форму АГ, которая была зарегистрирована у 92 человек (80,8%), систоло-диастолическая гипертензия обнаружена у 22 больных (19,4%). Кроме того, показатели индексов времени для САД и ДАД подтверждали изолированную систолическую АГ. Повышение индекса времени для САД или ДАД более 50% свидетельствовало о стабильной форме АГ, индекс времени менее 50% служил критерием лабильного характера гипертензии. Больных с лабильным характером гипертензии оказалось 37 человек (32,5%), со стабильной формой АГ – 77 человек (67,5%). В связи с указанным, при лабильном характере гипертензии (I группа) назначались ДАФН, при стабильной форме АГ – медикаментозная терапия (индапамид ретард) или сочетание ДАФН и индапамида ретард (II и III группы). Параметры центральной гемодинамики у подростков группы наблюдения характеризовались усилением сократительной способности миокарда. Так, у больных с ЭАГ I степени общая величина УО и МОК была соответственно 86,4±3,5 мл и 5,1±0,5 л/мин, что достоверно выше в сравнении с группой здоровых подростков (75,9±1,4 и 4,0±0,1; p<0,01 и p<0,05). В то же время в группе гипертензивных лиц отмечено достоверное снижение ОПСС, показатель которого составил 1569,3±31,03 дин/сек/см⁻⁵ против 1705,6±27,8 дин/сек/см⁻⁵ у здоровых подростков.

Увеличение УО, МОК и снижение ОПСС у больных с ЭАГ свидетельствовало о формировании гиперкинетического типа кровообращения, характерного для начальных форм АГ. Мощным вазоконстриктором и предиктором многих сосудистых осложнений является эндотелин-1. В нашем исследовании определение уровня ЭТ-1 в плазме крови проводилось у 30 больных ЭАГ. При этом у 22 больных (73,3%) содержание ЭТ-1 составило 0,61±0,08 моль/мл, что достоверно превышало нормальные значения этого параметра у здоровых лиц – 0,34±0,01 фмоль/мл (p<0,01). У 8 человек (26,7±8,1%) эндотелин-1 в плазме крови не обнаруживался. У подростков с АГ уровень эндотелина-1 прямо коррелировал с величиной среднего АД (r=0,33; p<0,01), САД – день (r=0,25; p<0,05), САД-ночь (r=0,3; p<0,01).

Как известно, основной целью лечения АГ у подростков является достижение устойчивой нормализации АД для снижения риска развития ранних сердечно-сосудистых осложнений. У больных АГ I степени в I группе (лабильный характер гипертензии по СМАД) к концу 4-й недели после начала использования режима дозированных аэробных физических нагрузок регистрировалось высокое нормальное АД: уровень САД/ДАД составлял 129,3±1,1/76,5±1,7 мм рт.ст., через 6 месяцев величина САД/ДАД нормализовалась (p<0,001). При стабильной АГ (II и III группы) после 4-х недель использования индапамида ретард и сочетания его с физическими аэробными нагрузками, регистрировался нормальный уровень

Таблица 2

Данные велоэргометрической пробы у подростков с артериальной гипертензией ($M \pm m$)

Показатели	I группа (n=37)			II группа (n=41)			III группа (n=36)		
	до лечения	через 6 мес	$\Delta d, \%$	до лечения	через 6 мес	$\Delta d, \%$	до лечения	через 6 мес	$\Delta d, \%$
САД на пике нагрузки (мм рт.ст.)	193,7 $\pm$ 2,2	168,7 $\pm$ 3,0***	-12,9	200,0 $\pm$ 2,3	167,5 $\pm$ 5,5***	-16,3	199,5 $\pm$ 2,2	174,4 $\pm$ 3,4***	-12,6
ДАД на пике нагрузки (мм рт.ст.)	86,4 $\pm$ 2,3	75,0 $\pm$ 2,6***	-13,2	86,7 $\pm$ 3,5	80,4 $\pm$ 2,8	-7,3	92,7 $\pm$ 2,9	74,6 $\pm$ 3,1***	-19,5
ЧСС на пике нагрузки (уд/мин)	168,1 $\pm$ 3,2	170,3 $\pm$ 2,7	1,3	168,5 $\pm$ 1,7	168,0 $\pm$ 1,9	-0,3	160,4 $\pm$ 4,0	164,9 $\pm$ 3,4	2,8
Толерантность к физической нагрузке (ТФН), Вт	140,8 $\pm$ 5,1	179,6 $\pm$ 4,9***	27,6	129,4 $\pm$ 4,6	134,2 $\pm$ 5,5	3,7	126,2 $\pm$ 5,1	161,0 $\pm$ 4,6***	27,6
Двойное произведение (ДП), усл. ед.	319,3 $\pm$ 6,01	286,7 $\pm$ 4,9***	-10,2	333,8 $\pm$ 5,4	281,1 $\pm$ 7,9***	-15,8	333,8 $\pm$ 5,4	281,2 $\pm$ 7,6***	-15,8

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ – различия по сравнению с исходными результатами.

Сокращение: ЧСС – частота сердечных сокращений.

САД/ДАД, соответственно $124,7 \pm 1,3 / 75,2 \pm 1,6$ и $121,7 \pm 1,2 / 73,3 \pm 1,8$ мм рт.ст., который поддерживался на нормальных цифрах на протяжении последующих 5 месяцев терапии ($p < 0,001$). Подобная динамика САД/ДАД регистрировалась как в дневное, так и в ночное время (табл. 1). То есть, значения АД у подростков не превышали 90-го перцентиля для данного возраста, пола и роста, что свидетельствовало об эффективности медикаментозной терапии индапамидом ретард и его сочетанием с физическими нагрузками. При сравнении индексов времени САД обнаружено достоверное снижение этого показателя как в дневное, так и в ночное время суток во всех трех группах исследуемых больных. Однако более выраженное снижение ИВ САД наблюдалось в группах больных, где был использован индапамид ретард. Несмотря на изолированную систолическую АГ, у большинства больных во всех группах отмечалось выраженное снижение ИВ ДАД как днем, так и ночью ($p < 0,05$). Анализ циркадного профиля АД показал увеличение числа “дипперов” по САД на 5,5; 29,3 ($p < 0,01$) и 22,2% ($p < 0,05$) в I, II и III группах соответственно. Число “нондипперов” по САД в I, II и III группах уменьшилось на 10,8; 26,8 ($p < 0,001$) и 13,9% соответственно. Таким образом, нормализация циркадного профиля САД была более выраженной среди больных, для лечения которых использовался индапамид ретард. Подобная результативность индапамида SR, но только у взрослых больных АГ, была отмечена в широких клинических исследованиях, в которых показано, что у больных с мягкой и умеренной гипертензией индапамид ретард превосходил по эффективности снижения САД препараты других классов [10,11]. Заметим, что существенной разницы в отношении динамики суточного профиля АД между больными II и III группы не выявлено ($p > 0,05$).

Одним из проявлений воздействия физических тренировок на АД является изменение гемодинамики, которое можно проследить по результатам ВЭМ пробы до и после проведенной терапии (табл. 2). Оказалось, что показатели САД/ДАД на нагрузку снижались во всех группах наблюдения, в то время как достоверного изменения уровня ЧСС при ВЭМ пробе в ходе терапии ни в одной из групп получено не было. Следует отметить более выраженное снижение ДП в группах, где применялся индапамид ретард: на 15,8% ($p < 0,001$). Снижение гемодинамической нагрузки у подростков II и III групп обусловлено, вероятно, более выраженным терапевтическим эффектом, оказываемым медикаментозной терапией. Регулярные занятия ДАФН у больных I и III групп способствовали росту толерантности к физическим нагрузкам ($p < 0,001$).

Критерием включения в настоящее исследование являлись подростки с ЭАГ I степени, при которой отсутствует поражение органов-мишеней. В связи с этим достоверные различия между группами наблюдения и группой здоровых подростков, касающиеся функциональных параметров сердца, отсутствовали. К концу курсового лечения отмечено снижение уровня МОК во всех группах ($p > 0,05$), что можно было интерпретировать как умеренное уменьшение гиперкинетического типа кровообращения и выраженное снижение показателя ЖКА ($p < 0,01$). Наиболее значительное восстановление эластических свойств крупных артерий зарегистрировано у больных, для лечения которых использовался индапамид ретард.

У подростков с АГ исходно выявлена генерализованная дисфункция эндотелия, сопровождающаяся недостаточной вазодилатацией ПА, повышенным содержанием эндотелина-1 в плазме крови (табл. 3). Относительный прирост диаметра ПА был досто-

Таблица 3

Динамика показателей ЭхоКГ у больных с АГ на фоне терапии

Показатели	I группа (n=37)			II группа (n=41)			III группа (n=36)		
	до лечения	через 6 мес	$\Delta d, \%$	до лечения	через 6 мес	$\Delta d, \%$	до лечения	через 6 мес	$\Delta d, \%$
ФВ, %	69,3±0,9	68±1,2	-1,9	70,9±1,1	70,3±1,3	-	67,8±1,1	69,3±1,0	2,2
УО, мл	87,3±3,1	83,9±2,3	-4,0	83,3±3,9	77,7±3,2	-6,7	88,7±3,6	83,8±2,7	-5,5
МОК, л/мин	4,8±0,1	4,6±0,2	-4,2	5,4±0,6	4,7±0,4	-12,9	5,04±0,7	4,5±0,1	-10,7
ОПСС, дин/см/сек ⁻⁵	1628,3±29,6	1574,2±26,9	-3,3	1487,4±31,1	1574,1±26,4	5,8	1592,1±32,4	1610,3±27,5	1,1
ЖКА, мм рт.ст.	0,73±0,04	0,52±0,03***	-28,8	0,76±0,02	0,58±0,04***	-23,7	0,72±0,03	0,53±0,02***	-26,4
ПА, %	7,6±0,4	9,7±0,5***	27,6	7,7±0,5	10,6±0,4***	37,7	7,7±0,8	10,9±0,4***	41,6
Эндотелин-1, моль/мл	0,5±0,01	0,2±0,01*	-60,1	0,7±0,01	0,2±0,01***	-71,4	0,6±0,01	0,2±0,01**	-66,8

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ – различия по сравнению с исходными значениями.

Сокращения: ЖКА – жесткость крупных артерий, МОК – минутный объем кровообращения, ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление, ПА – плечевая артерия, УО – ударный объем, ФВ – фракция выброса.

верно ниже в группе больных с ЭАГ, чем в группе здоровых подростков, где он составлял $10,9 \pm 1,6\%$ (ОШ=0,0226; 95% ДИ – от 0,0051 до 0,0996; $p < 0,0001$). По результатам анализа критерия соответствия выявлена существенная разница по уровню прироста ПА у больных АГ и у здоровых лиц ($\chi^2=11,48$; $n'=1$; $p < 0,001$). В ходе проведенной терапии прирост диаметра ПА составил 27,6; 37,7 и 41,6% ($p < 0,001$) соответственно в I, II и III группах. Наиболее выраженный прирост вазодилатации отмечен у больных II и III групп, использующих в качестве лечения индапамид ретард. Величина биохимического маркера эндотелиальной дисфункции – эндотелина-1, исходно содержащегося в плазме крови больных, к концу 6-месячной терапии достоверно уменьшилась у пациентов II и III групп: на 71,4% ($p < 0,001$) и 66,8% ($p < 0,01$) соответственно, в то время как у больных I группы снижение составило 60,1% ($p < 0,05$). Таким образом, у подростков – гипертоников при ЭАГ I степени регистрировалось нарушение, прежде всего, функции эндотелия (уменьшение вазодилатации, повышение уровня эндотелина-1). Антигипертензивная терапия восстанавливала вазодилатирующую функцию эндотелия, нормализовала значение эндотелина-1. В сравнительном отношении лучший эффект отмечался при сочетанном использовании ДАФН и индапамида ретард, по сравнению с изолированным применением ДАФН. За период наблюдения подростков с АГ во II ИР и III Н+ИР группах, использующих в терапии препарат индапамид ретард в течение 6 мес., побочных явлений зарегистрировано не было.

Таким образом, у больных с ЭАГ I степени выявлены различные формы АГ (лабильная и стабильная), сопровождающиеся нарушением гемодинамики и эндотелиальной функции. Использование длитель-

ного немедикаментозного лечения (дозированные аэробные физические нагрузки) при лабильной артериальной гипертензии и медикаментозной терапии (индапамид с замедленным высвобождением) при стабильной форме АГ демонстрирует устойчивую нормализацию АД, восстанавливает суточный профиль АД и вазодилатирующую функцию эндотелия, уменьшает уровень гемодинамической нагрузки на сердечно-сосудистую систему. Сочетание дозированных аэробных физических нагрузок с лекарственным методом терапии (индапамид ретард) при стабильной АГ обладает равным антигипертензивным и вазодилатирующим эффектом, но в большей степени увеличивает толерантность физических нагрузок.

Выводы

1. У подростков с эссенциальной артериальной гипертензией I степени на основании использования метода СМАД выявлены различные формы АГ: лабильный характер гипертензии – у 32,5%, стабильная форма – у 67,5% больных. При ЭАГ I степени установлен гиперкинетический тип циркуляции, выявлено снижение толерантности к физической нагрузке, снижение вазодилатационного потенциала эндотелия сосудов, повышение в плазме крови мощного вазоконстриктора – эндотелина-1. Показано существование взаимосвязи между различными значениями АД (САД/ДАД в дневные и ночные часы, Ср АД) и уровнем эндотелина-1.

2. Длительное немедикаментозное лечение (дозированные аэробные физические нагрузки) при лабильной артериальной гипертензии способствует достижению целевого уровня АД через 6 месяцев регулярных тренировок, восстановлению суточного профиля АД, улучшению вазодилатирующей функ-

ции эндотелия, оказывает положительный гемодинамический эффект, повышает толерантность к физическим нагрузкам.

3. Индапамид с замедленным высвобождением при стабильной форме ЭАГ I степени демонстрирует устойчивую нормализацию АД после 4-х недель терапии, снижает как основные (Ср.САД/Ср.ДАД, Ср.ПАД за сутки), так и дополнительные (индексы «нагрузки давлением») показатели суточного профиля АД у больных с ЭАГ высокого риска, восстанавливает вазодилатирующую функцию эндотелия, уменьшает уровень гемодинамической нагрузки на сердечно-сосудистую систему.

4. Сочетание дозированных аэробных физических нагрузок с лекарственным методом терапии (индапамид ретард) при стабильной ЭАГ у больных высокого

риска обладает равноценным антигипертензивным эффектом, как и назначение одного препарата, оптимизирующего функциональное состояние сердечно-сосудистой системы. Длительное (в течение 6 месяцев) использование ретардной формы индапамида (арифона ретард) в качестве монотерапии, а также в сочетании с ДАФН оказалось эффективным и безопасным у подростков с ЭАГ I степени. Таким образом, у больных с лабильной формой ЭАГ целесообразно использовать дозированные аэробные физические нагрузки. При стабильном характере эссенциальной гипертензии эффективно и безопасно применение ретардной формы индапамида, оказывающего кардио- и вазопротективный эффект.

Литература

1. Recommendations about prevention of cardiovascular diseases at children's and teenage age. Russian recommendation. 2012. Russ J Cardiol 2012; 6 (96):1–40, Suppl.1. Russian (Рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в детском и подростковом возрасте. Российские рекомендации 2012. Российский кардиологический журнал 2012; 6 (98): 1–40, приложение 1).
2. Blood Pressure in Children and Adolescents/U.S. Department of Health and Human Services, National Institute of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute 2005:1–48.
3. Shlyakhto E.V. Patogenesis of a hypertensive illness (An essential hypertension). Guide to an arterial hypertension. Eds.: E. I. Chazova, I. E. Chazova. M.: Media of the Physician; 2005. pp. 41–61. Russian (Шляхто Е.В. Патогенез гипертонической болезни (эссенциальной гипертензии). В кн: Руководство по артериальной гипертензии. Под ред. Е. И. Чазова, И. Е. Чазовой. М.: Медиа Медика; 2005. сс. 41–61).
4. Diagnostics, treatment and prevention of arterial hypertension at children and teenagers. Russian recommendations (the second revision). Cardiovascular therapy and prevention 2009; 8 (4):1–31. Russian (Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков. Российские рекомендации (второй пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009; 8 (4):1–31).
5. Leontyeva I.V. Lectures on cardiology of children's age. M: IDES of the MEDICAL PRACTICIAN; 2005. 536 p. Russian (Леонтьева И.В. Лекции по кардиологии детского возраста. М.: ИД МЕДПРАКТИКА; 2005. 536 с).
6. Kislyak O.A. Petrova E.V. Chirkova N.N. Features of essential arterial hypertension at teenage age. Heart 2006; 5 (4):190–199. Russian (Кисляк О.А., Петрова Е.В., Чиркова Н.Н. Особенности эссенциальной артериальной гипертензии в подростковом возрасте. Сердце 2006; 5 (4):190–9).
7. Ernst ME, Moser M. Use of diuretics in patients with hypertension. N Engl J Med. 2009;361 (22):2153–64.
8. Akram J., Sheikh U.E., Machmood M. et al. Antihypertensive efficacy of indapamide SR in hypertensive patients uncontrolled with a background therapy: the NATIV study. Curr. Med. Res. Opin. 2007; 23 (12):29–36.
9. Robinson D.M., Wellington K. Indapamide sustained release. A review of its use in the treatment of hypertension. Drugs 2006; 66 (2): 257–71.
10. London G., Asmar R., Schmieder R. et al. Antihypertensive efficacy of Indapamide SR vs candesartan and amlodipine in hypertensive patients and isolated hypertensive patients. Am.J. Hypertens. 2004; 17: 183 A.
11. Baguet J.P., Robitail S., Boyer et al. Blood pressure reduction and cardiovascular prevention update including the 2003–2004 secondary prevention trials. Am.J. Cardiovasc. Drugs 2005; 5 (2):131–40.

Effects of various antihypertensive therapy strategies on the circadian blood pressure profile, hemodynamics, and endothelial function in adolescents with essential arterial hypertension

Logacheva I. V.¹, Gunicheva E. A.²

Aim. To assess the effect of graduated physical exercise and extended release indapamide on the main parameters of circadian blood pressure (BP) profile, hemodynamics, and endothelial function in adolescents with Stage I essential arterial hypertension (EAH).

Material and methods. The study included 114 adolescent boys with EAH (mean age 16.6±0.12 years) and 27 healthy boys. All EAH patients were divided into three groups. Group I (n=37) included adolescents with labile EAH, according to the 24-hour BP monitoring results. These participants were administered graduated aerobic physical exercise (GAPE). Groups II and III included patients with stable EAH. Group II (n=41) received indapamide retard (Arifon Retard, Servier, France; 1.5 mg once a day, in the morning). Group III (n=36) received the combination of GAPE and indapamide retard. The therapy duration was 6 months. All participants underwent 24-hour BP monitoring, echocardiography, veloergometry (VEM), assessment of endothelial function, and measurement of endothelin-1 levels.

Results. In adolescents with Stage I EAH, both labile and stable variants of hypertension were confirmed by the 24-hour BP monitoring data. GAPE improved circadian BP profile, endothelial function, and hemodynamic parameters in patients

with labile EAH. In stable EAH, indapamide retard demonstrated a rapid and consistent BP normalisation and improvement in endothelial function, VEM parameters, and endothelin-1 levels. In high-risk patients with EAH, the antihypertensive effect of the combination of GAPE and indapamide retard was comparable to that of indapamide monotherapy.

Conclusion. Graduated physical exercise could be used in patients with labile EAH. In adolescents with stable EAH, indapamide retard (as monotherapy and in combination with GAPE) is both effective and safe in normalising circadian BP profile and delivering cardioprotective and vasoprotective effects.

Russ J Cardiol 2013; 1 (99): 98–103

Key words: adolescents, essential arterial hypertension, indapamide retard, physical exercise.

¹Izhevsk State Medical Academy, Hospital therapy Department, ²Udmurt Republic Clinical Diagnostic Centre, Izhevsk, Russia.

МЕСТО КЛОПИДОГРЕЛА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST К 2013 ГОДУ

Аверков О. В.

В аналитической статье представлено современное состояние двойной антитромбоцитарной терапии при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST. Обсуждается возможность замены одного из элементов этой терапии – клопидогрела – на новые и более мощные антиагреганты – тикагрелор и празугрел. Представлена доказательная база каждого из препаратов. Анализу подвергнуты результаты исследований, посвященных сравнению клопидогрела с тикагрелором и празугрелем. Подчеркивается, что всерьез на место клопидогрела может претендовать только тикагрелор и только в рамках стратегии, основанной на первичном чрескожном коронарном вмешательстве. В рамках остальных стратегий, включающих тромболитическую терапию, фармакоинвазивный подход и вынужденное воздержание от реперфузии, клопидогрел остается безальтернативным элементом двойной антитромбоцитарной терапии больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ.

Российский кардиологический журнал 2013; 1 (99): 104-112

Ключевые слова: инфаркт миокарда, двойная антитромбоцитарная терапия, клопидогрел, тикагрелор, празугрел.

Городская клиническая больница № 15 имени О. М. Филатова и РУДН, Москва, Россия.

Аверков О. В. – доцент, заведующий кардиологическим отделением больницы № 15 имени О. М. Филатова, профессор кафедры терапии факультета повышения квалификации медицинских работников РУДН.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): oleg.averkov@gmail.com

ДАТ – двойная антитромбоцитарная терапия, ИМ – инфаркт миокарда, ЧКВ – чрескожное внутрикоронарное вмешательство, CLARITY – Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy – Клопидогрел как дополнение к реперфузионной терапии, COMMIT CCS2 Clopidogrel&Metoprolol in Myocardial Infarction Trial – Клопидогрел и метопролол при ИМ, CURRENT-OASIS 7 Clopidogrel Optimal Loading Dose Usage to Reduce Recurrent Events/Optimal Antiplatelet Strategy for InterventionS – Использование оптимальной нагрузочной дозы клопидогрела для уменьшения повторных событий/Оптимальная антитромбоцитарная стратегия для вмешательств, PLATO – Platelet inhibition and patient Outcomes – Подавление тромбоцитов и исходы у больных, TRITON-TIMI 38 Trial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet inhibition with Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction – Исследование по оценке улучшения исходов лечения путем оптимизации подавления тромбоцитов с помощью празугрела – тромболитическая терапия при инфаркте миокарда.

Рукопись получена 09.01.2013

Принята к публикации 24.01.2013

Инфаркт миокарда (ИМ), потенциально смертельное осложнение коронарного атеросклероза, в абсолютном большинстве случаев обусловлено тромбозом крупной ветви коронарной артерии. Механическое или фармакологическое разрушение тромба и предотвращение прогрессирования тромбоза лежат в основе лечения ИМ. Обязательным элементом мер, направленных на предотвращение прогрессирования тромбоза, является так называемая двойная антиромбоцитарная терапия (ДАТ), включавшая, до недавнего времени, сочетание ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела.

Появившиеся в последние годы, данные о преимуществах (над клопидогрелом) новых блокаторов P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов, тикагрелора и празугрела, создали впечатление, что для последнего не осталось места в ДАТ у больных с острыми коронарными синдромами. Возможен ли полный отказ от использования клопидогрела в составе ДАТ (с заменой его на тикагрелор или празугрел) при лечении больных с ИМ? Ответ на это вопрос в нижеизложенных фактах.

Возможные варианты реперфузионной терапии у больных ИМ

Современные рекомендации по реперфузионной терапии при ИМ с подъемом сегмента ST отдают предпочтение так называемым первичным чрескожным внутрикоронарным вмешательствам (ЧКВ), но при условии соблюдения целого ряда временных и организационных требований, обеспечивающих преимуще-

ство этих вмешательств перед медикаментозной реперфузией (в виде тромболитической терапии). В некоторых странах с хорошо отлаженной помощью больным ИМ и с возможностями для соблюдения этих требований у большинства больных, частота применения первичных ЧКВ в последние годы приблизилась к 100% (у больных, своевременно обратившихся за помощью). Тем не менее, отчетливо осознавая невозможность поголовного применения первичных ЧКВ при ИМ, эксперты, создававшие самые свежие европейский и американский рекомендательные документы [1, 2], допускают, что в значительной части случаев ИМ с подъемом сегмента ST, начальной реперфузионной стратегией в ближайшие годы будет оставаться тромболитическая терапия. Основным «нововведением» в рекомендательных документах последних лет является так называемый «фармакоинвазивный» подход, т.е. обязательность выполнения ЧКВ после тромболитической терапии: максимально быстро при ее неэффективности и в пределах 24 часов после успешной тромболитической реперфузии. При идеальном сценарии ведения больных ИМ с подъемом сегмента ST большая часть из них должна быть подвергнута первичным ЧКВ, а остальные – лечению с использованием фармакоинвазивного подхода. В реальной клинической практике, особенно в России, существенная доля больных получает только тромболитическую терапию (без последующих ЧКВ), а некоторые больные остаются без любого реперфузионного вмешательства.

На пути продления ЖИЗНИ

Плавикс®

Клопидогрела гидросульфат 75 мг

Плавикс®

Клопидогрела гидросульфат 300 мг

Коплавикс®

Клопидогрел 75 мг / АСК 100 мг

АСК — ацетилсалициловая кислота



SANOFI

Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция).
125009, Москва, ул. Тверская, 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11. www.sanofi-aventis.ru

С ПОДРОБНОЙ ИНФОРМАЦИЕЙ О ПРЕПАРАТЕ МОЖНО ОЗНАКОМИТЬСЯ В ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ.

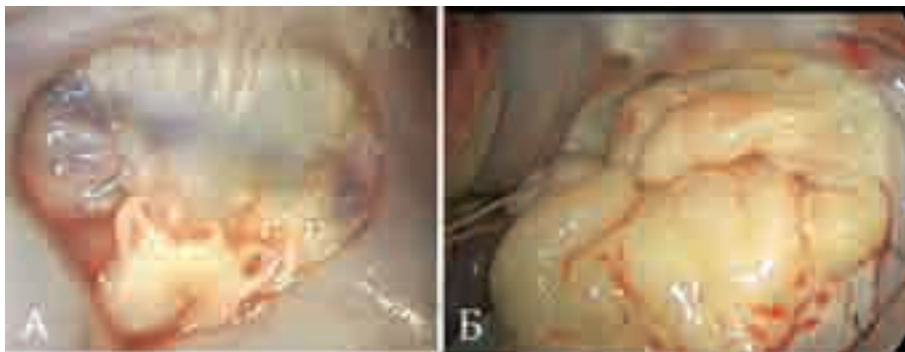


Рисунок 1. **А** – истонченные полупрозрачные створки, оторванные хорды срединного сегмента задней створки, нерасширенное кольцо митрального клапана – проявления фиброэластиновой недостаточности. **Б** – избыточные утолщенные створки и расширенное кольцо митрального клапана – проявления выраженного миксоматоза при болезни Барлоу.

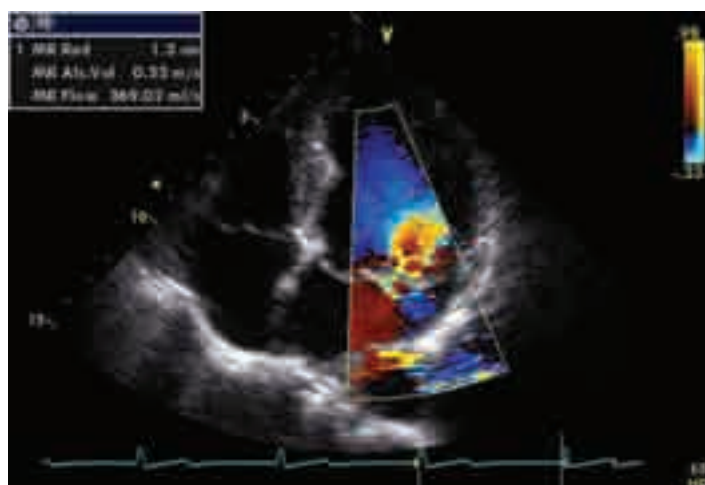


Рисунок 2. Пример эхокардиографической оценки тяжести митральной регургитации по площади проксимальной изоскоростной поверхности (PISA) в четырех-камерном верхушечном сечении, цветной доплеровский режим. Радиус PISA (MR rad) более 1 см является признаком тяжелой МР.

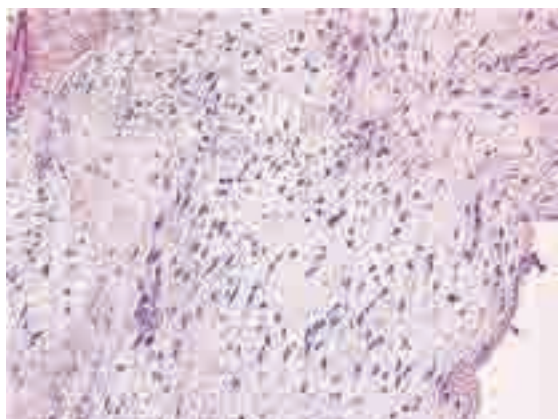


Рисунок 3. Гистологическое исследование удаленных участков створок митрального клапана с выраженными признаками миксоматоза. Окраска гематоксилин-эозин, x400.

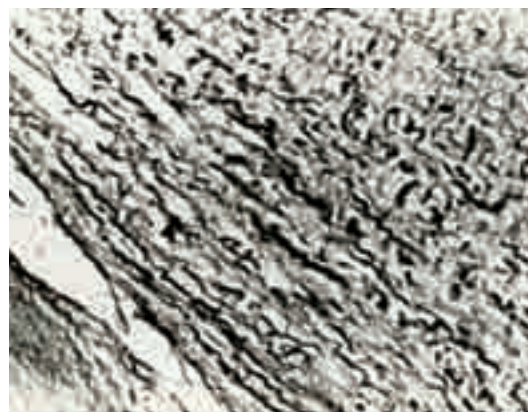
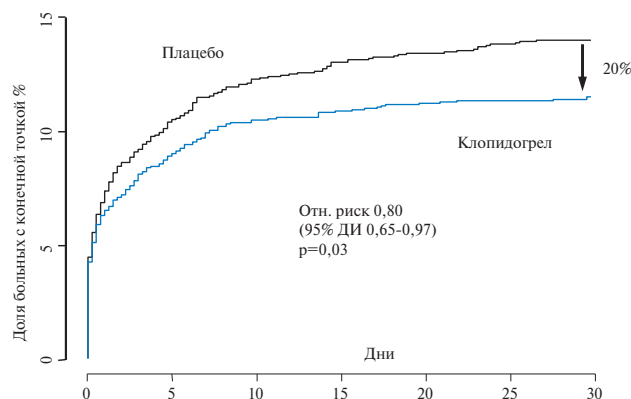


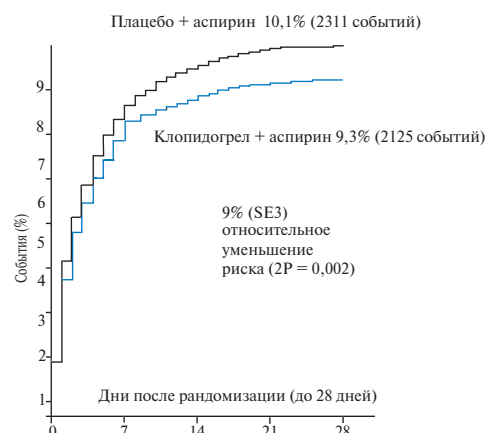
Рисунок 4. Гистологическое исследование удаленных участков створок митрального клапана – фрагментация и лизис коллагеновых и эластических волокон. Окраска по ван Гизон с эластикой, x200.

Рисунки 1–4 к статье авторов: Малева Э. Г., Кима Г. И., Митрофановой Л. Б., Омельченко М. Ю., Земцовского Э. В. «Функция левого желудочка при пролапсе митрального клапана, осложненном тяжелой митральной недостаточностью» на стр. 37–42.



Sabatine et al. N Engl J Med 2005;352:1179-1189.

Рис. 1. Сердечная смерть, рецидив инфаркта миокарда, рефрактерная ишемия, повлекшая неотложную реваскуляризацию, к 30 дню наблюдения в исследовании CLARITY. ДИ – доверительный интервал.



Lancet 2005; 366:1607-1621.

Рис. 2. Кривые накопления неблагоприятных событий (смерть, рецидив инфаркта или инсульт) в группах клопидогрела и плацебо в исследовании COMMIT-CCS2.

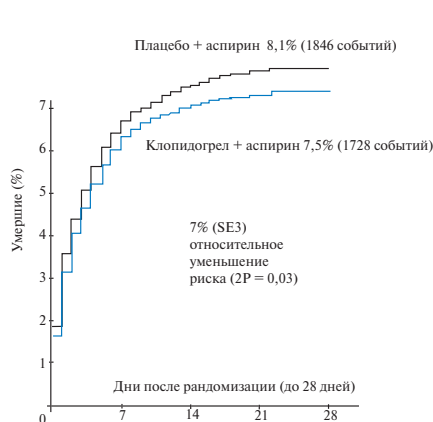
Таким образом, на практике возможны несколько стратегий начального лечения ИМ с подъемом сегмента ST: первичное ЧКВ, тромболитическая терапия, сочетающий их фармакоинвазивный подход с начальным лечением в виде тромболитической терапии и, наконец, вынужденный отказ от любой реперфузионной терапии. Каковы варианты ДАТ в каждой из представленных выше стратегий? Анализ замысла и результатов последних исследований, посвященных сравнению клопидогрела с новыми блокаторами P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов при остром коронарном синдроме, позволяет всерьез обсуждать замену клопидогрела на тикагрелор лишь в рамках стратегии, предусматривающей первичные ЧКВ. А место празугрела в современном лечении острых коронарных синдромов, из-за своеобразия дизайна исследования TRITON-TIMI 38, представляется неопределенным, несмотря на приоритетное положение этого блокатора P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов в некоторых новых рекомендательных документах [1].

Правила медицины, основанной на доказанном, требуют, что бы полученные в крупных клинических исследованиях данные применялись к больным, соответствующим критериям включения и исключения этих исследований. Как прицельная оценка замысла и результатов недавних крупных клинических исследований с блокаторами P2Y₁₂ при остром коронарном синдроме может повлиять на использование клопидогрела, тикагрелора и празугрела у больных с инфарктом миокарда, нуждающихся в экстренной реперфузионной терапии?

Основания для применения клопидогрела у больных ИМ, получающих тромболитическую терапию

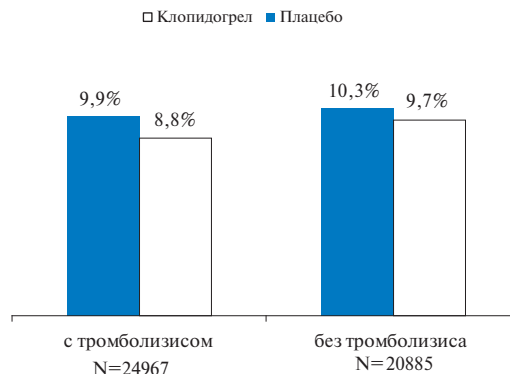
В исследовании CLARITY (CLpidogrelasAdjunctive ReperfusionTherapY – Клопидогрел как дополнение к реперфузионной терапии) у больных острым ИМ была продемонстрирована эффективность добавле-

ния клопидогрела к фибринолитической терапии и ацетилсалициловой кислоте. В это исследование включались больные от 18 до 75 лет в пределах 12 часов от появления симптомов острого коронарного синдрома с подъемами сегмента ST на ЭКГ ($\geq 0,1$ мВ в 2-х сопряженных стандартных или усиленных отведениях и/или $\geq 0,2$ мВ в 2-х грудных отведениях) или новой полной блокадой левой ножки пучка Гиса. Всем больным была назначена ацетилсалициловая кислота, планировалось применение тромболитика и при наличии показаний – антикоагулянта. Не включались больные, получавшие перед включением в исследование клопидогрел или блокаторы гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов, с противопоказаниями к тромболитику, ацетилсалициловой кислоте или антикоагулянту. 3491 больных были случайным образом разделены на две группы: 1752 к лечению клопидогрелом (первый прием 300 мг, далее 75 мг 1 раз в день), а 1739 к приему плацебо по той же схеме. Все больные получали тромболитические средства (конкретный препарат назначался на усмотрение лечащего врача), и ацетилсалициловую кислоту (первая доза 150–325 мг, далее 75–162 мг в день). В случае применения фибринспецифичного тромболитика требовалось применение нефракционированного гепарина. Низкомолекулярный гепарин вместо нефракционированного, как и любой анти-тромбин в сочетании со стрептокиназой, использовались по усмотрению лечащего врача. Ключевым и обязательным элементом исследования была коронароангиография, которая выполнялась не ранее 48 часов и не позднее 192-го часа от начала исследуемого лечения. Ангиографическое исследование ранее 48 часов допускалось, но только по клиническим показаниям. В случае выполнения коронарного стентирования по итогам коронарографии было рекомендовано продолжить открытый прием клопидогрела. Наблюдение продолжалось 30 суток с момента рандо-



Lancet 2005; 366:1607-1621.

Рис. 3. Кривые накопления смертельных исходов в группах клопидогрела и плацебо в исследовании COMMIT-CCS2.



Lancet 2005; 366:1607-1621.

Рис. 4. Влияние клопидогрела на частоту неблагоприятных исходов (смерть, рецидив инфаркта и инсульт) у больных, получавших и не получавших тромболитик, в исследовании COMMIT CCS2.

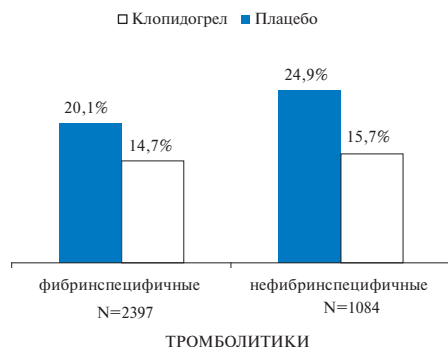
мизации. Больные, которым по какой-либо причине ангиография не выполнялась, принимали исследуемый препарат 8 дней или до выписки из стационара, если она происходила раньше (т.е. менее 8 суток). Первичная конечная точка включала случаи окклюзии артерии, кровоснабжающей зону инфаркта (кровоток по шкале TIMI равный 0 или 1), смерти от всех причин или рецидивы ИМ до выполнения запланированной коронарографии. У больных, не подвергнутых коронарографии, конечной точкой наблюдения считали случаи смерти или рецидива ИМ до 8-го дня или выписки из стационара, если последняя происходила раньше. Для оценки безопасности учитывали случаи крупных кровотечений. Отдельно анализировали частоту внутричерепных кровоизлияний и мелких кровотечений.

Медиана времени от появления симптомов до тромболитика в исследовании CLARITY составила 2,7 часа. Тромболитик введен 99,7% больных (в 68,8% — фибринолитический, почти у половины — теноктеплаза, стрептокиназу получили более 30% больных). Коронароангиография выполнена у 94% больных. Первичная конечная точка исследования (отсутствие кровотока по артерии кровоснабжающей зону ИМ по данным коронарографии, рецидив ИМ или смерть) зарегистрирована в 21,7% случаев в группе плацебо и в 15% случаев в группе клопидогрела. Абсолютное снижение риска составило 6,7%, относительное — (36%, $p < 0,001$). Из отдельных компонентов первичной конечной точки наибольшая разница зарегистрирована для частоты случаев окклюзий артерии (18,4% — в группе плацебо, 11,7% — в группе клопидогрела, $p < 0,001$). Кроме этого, в группе клопидогрела достоверно чаще встречался полноценный кровоток по артерии кровоснабжающей зону инфаркта (III степень по шкале TIMI, $p < 0,001$) и реже — ангиографические признаки коронарного тромбоза. Получавшие клопидогрел

значительно реже подвергались экстренной коронарографии в первые 2-е суток (15,4% против 18,6%, $p = 0,01$) и неотложной реваскуляризации в период первичной госпитализации (19,5% против 23,3%, $p = 0,005$). К 30-му дню наблюдения у больных, рандомизированных к приему клопидогрела, суммарная частота таких неблагоприятных событий, как смерть от сердечно-сосудистых причин, рецидив ИМ или повторные эпизоды ишемии, требовавшие неотложной реваскуляризации, составила 11,6%. Она была ниже, чем в группе плацебо (14,1%, $p = 0,03$). Обуславливая безопасность клопидогрела в составе ДАТ в дополнение к тромболитической терапии, следует подчеркнуть, что в группах сравнения исследования CLARITY не отмечено достоверных различий в частоте крупных и мелких кровотечений, внутричерепных кровоизлияний.

Таким образом, краткосрочное использование клопидогрела у больных с ИМ, получивших тромболитическую терапию, оказалось способным улучшить проходимость артерии, кровоснабжающей зону ИМ через 48–192 часа от начала лечения. Подобный эффект достигался без увеличения риска кровотечений. Уже в первые 48 часов плацебо-контролируемого исследования больные, получавшие клопидогрел, значительно реже подвергались неотложным инвазивным процедурам. К 30-му дню наблюдения суммарная частота клинических неблагоприятных событий (смерть, рецидив ИМ или рефрактерная ишемия, повлекшая неотложную реваскуляризацию) при присоединении клопидогрела оказалась достоверно ниже, чем в группе плацебо (рис. 1).

Вполне очевидно, что ангиографический эффект клопидогрела, отмеченный у больных с острым инфарктом миокарда в исследовании CLARITY, нуждался в более убедительных доказательствах клинической эффективности препарата. Эти доказательства были получены в проводимом одновременно



Sabatine et al. N Engl J Med 2005;352:1179-1189.

Рис. 5. Влияние клопидогрела на частоту неблагоприятных исходов (кровоток 0–1 по TIMI или смерть или рецидив инфаркта) у больных, получавших фибринспецифические (в основном теноктеплаза) и нефибринспецифические (стрептокиназа) тромболитики в исследовании CLARITY.

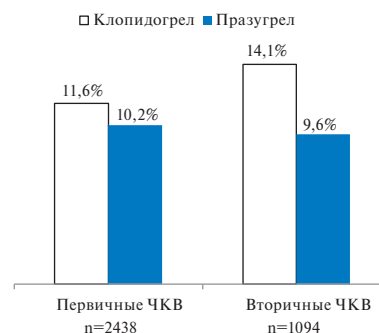


Рис. 6. Частота главной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт) при первичных и «вторичных» ЧКВ у больных с подъемом сегмента ST в исследовании TRITON-TIMI38, посвященном сравнению клопидогрела и празугрела у больных с острым коронарным синдромом.

с исследованием CLARITY, крупномасштабном испытании клопидогрела COMMIT CCS2 (Clopidogrel & Metoprolol in Myocardial Infarction Trial – Клопидогрел и метопролол при ИМ), выполненном в Китае по протоколу, разработанному известной Оксфордской группой по клиническим испытаниям. В COMMIT-CCS-2 включено 45852 больных. Отсутствие верхнего возрастного предела при включении больных привело к тому, что более четверти пациентов (26%) были старше 70 лет. Критерии для включения в исследование были предельно широкими: поводом для рандомизации было подозрение на острый ИМ (изменения сегмента ST или предположительно новая блокада БЛНПГ) в пределах 24 часов от начала симптомов. Не включались больные с планируемым экстренным внутрикоронарным вмешательством (т.е. с первичным ЧКВ) и с высоким риском кровотечений. Больные случайным образом делились на две группы: получавших клопидогрел 75 мг в день (без нагрузочной дозы) и получавших плацебо. Планировалось непродолжительное применение препарата (до 4 недель или до выписки, если она наступала ранее 4 недель), которое в медиане составило 15 дней (у выживших). Учитывали смертельные исходы, рецидивы ИМ, инсульты и геморрагические осложнения. Более половины больных из включенных в COMMIT CCS2 больных (54,5%) получили тромболитик (в основном урокиназу). В исследовании в целом было отмечено достоверное снижение частоты суммы событий составивших главную конечную точку (смерть, рецидив ИМ и инсульт) – рисунок 2. В группе получавших клопидогрел за период наблюдения до 28 дней такие события зарегистрированы у 2121 больного, в группе получавших плацебо у 2310 больных (снижение относительного риска на 9%). Кроме того, было отмечено достоверное снижение смертности (на 7%) – рисунок 3. Таким образом, клопидогрел, назначенный 1000 больным с подо-

зрением на инфаркт миокарда в дополнение к аспирину предотвращал 3 рецидива инфаркта ($p=0,01$), 1 инсульт ($p=0,3$) и 5 смертельных исходов ($p=0,03$).

При анализе подгрупп действие клопидогрела на первичную (объединенную) конечную точку оказалось статистически значимым у больных, получивших тромболитик, и сходным по направлению, но уже недостоверным у больных без тромболитического лечения (рис. 4). Положительное статистически значимое влияние клопидогрела на смертность и комбинированную первичную конечную точку в исследовании COMMIT CCS2 (рис. 2 и 3) не сопровождалось существенным увеличением риска крупных кровотечений или геморрагического инсульта.

Примечательно, что у больных ИМ, получавших популярную до недавнего времени в России стрептокиназу, в исследовании CLARITY получены наиболее впечатляющие результаты оценки эффективности клопидогрела. В специальном субисследовании программы CLARITY сравнивалась проходимость артерии, кровоснабжающей зону ИМ, у больных, получавших клопидогрел в дополнение к стрептокиназе и к фибринспецифичным тромболитикам (альтеплазе, ретеплазе, а в основном – теноктеплазе). 66% больных (2397 из 3481) в исследовании CLARITY получили фибринспецифичные тромболитики и их использование сопровождалось более высокой частотой исчезновения подъемов сегмента ST на ранних ЭКГ (независимо от использования клопидогрела). Комбинация клопидогрела со стрептокиназой продемонстрировала лучшую проходимость артерии, кровоснабжающей зону ИМ, чем этот показатель при использовании фибринспецифичных тромболитиков в сочетании с плацебо клопидогрела (рис. 5).

Таким образом, в двух независимых друг от друга исследованиях, включавших почти 50000 тысяч больных ИМ, было показана способность клопидогрела снижать риск осложнений ИМ, включая риск смерти. Дополнительные расчеты позволили впервые оце-

нить эффект ДАТ у больных ИМ. На каждую 1000 больных ДАТ, включающая клопидогрел и ацетилсалициловую кислоту, при сравнении с использованием только ацетилсалициловой кислоты, позволяет предотвратить 5 смертельных исходов. При краткосрочном применении клопидогрела (около 2-х недель) эти эффекты достигаются без дополнительного увеличения риска геморрагических осложнений.

Есть ли основания для использования новых блокаторов P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов у больных ИМ, получающих тромболитическую терапию?

Приоритетное положение реперфузии миокарда с помощью первичных ЧКВ привело к тому, что замыслом исследования PLATO (PLATelet inhibition and patient Outcomes), сравнивавшим тикагрелор и клопидогрел у больных с острым коронарным синдромом, предусматривалось включение больных ИМ с подъемом сегмента ST, подвергаемых реперфузии исключительно с помощью первичного ЧКВ. Более того, одним из критериев исключения PLATO было использование тромболитической терапии в ближайшие к рандомизации 24 часа. Это значит, что никаких данных, описывающих эффективность и безопасность тикагрелора у больных ИМ, получивших реперфузию в виде тромболитизиса нет, и что не менее важно, и не ожидается в обозримом будущем. Это не мешало в рамках начальных маркетинговых мероприятий позиционировать тикагрелор как более эффективную замену клопидогрела в рамках любой (инвазивной или консервативной) стратегии ведения больных с острым коронарным синдромом. На деле к 2013 году нет никаких оснований для использования тикагрелора у больных ИМ с подъемом ST в рамках фармакологической реперфузии, фармакоинвазивного подхода и у не получающих реперфузионной терапии.

С положением празугрела в соотношении с фармакологической реперфузией и при фармакоинвазивном подходе при ИМ, ясности еще меньше. Результаты сравнения празугрела и клопидогрела у больных ИМ с подъемом сегмента ST в рамках исследования TRITON-TIMI 38 (TRial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet inhibition with Prasugrel – Thrombolysis in Myocardial Infarction – Исследование по оценке улучшения исходов лечения лечения через оптимизацию подавления тромбоцитов празугрелом – тромболитизис при инфаркте миокарда) чаще всего преподносятся как убедительная победа празугрела с явным преимуществом. На деле подгруппа из 3534 больных с ИМ с подъемом ST в этом исследовании слишком мала и достаточно разнородна (по стратегиям) для того, чтобы анализировать преимущество одного препарата перед другим на уровне клинических событий. Следует

напомнить, что в обсужденном выше исследовании CLARITY, включавшем 3481 больного, в качестве основного элемента главной конечной точки рассматривались результаты ангиографии, а не клинические события [3].

В исследовании TRITON-TIMI 38, посвященном сравнению празугрела и клопидогрела при остром коронарном синдроме [5], только 2438 из 3534 больных ИМ с подъемом ST были подвергнуты первичным ЧКВ. У 1094 больных ЧКВ было «вторичным». Главным разделителем для «первичности» и «вторичности» ЧКВ была временная граница в 12 часов: ЧКВ, выполненное в пределах этого времени (от начала симптомов), считалось первичным, а ЧКВ, осуществленное в пределах 12 часов – 14 дней (от начала симптомов) – вторичным. Примечательно, что львиная доля «преимущества» празугрела в подгруппе больных с ИМ с подъемом сегмента ST в этом исследовании была получена при «вторичных» ЧКВ. Частота главной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальные ИМ и инсульт) в этой группе больных составила 9,6% у получавших празугрел и 14,1% у получавших клопидогрел (снижение риска в абсолютных цифрах на 4,5%, $p=0,0154$). «Преимущество» празугрела перед клопидогрелом в группе больных с первичными ЧКВ было менее убедительным: частота той же конечной точки за период исследования составила 10,2% в группе празугрела и 11,6% в группе клопидогрела (снижение риска в абсолютных цифрах на 1,4% статистически незначимо, $p=0,266$) – рисунок 6. Понятие «вторичное» ЧКВ применительно к больным с ИМ используется нечасто и не имеет общепризнанного определения. Понять, какими больными была представлена подгруппа больных с «вторичными» ЧКВ в исследовании TRITON-TIMI 38, зная критерии отбора в исследование, крайне трудно. Около трети из 1094 больных (375–34%) составили больные, получившие тромболитик. При этом критериями исключения из исследования были применение фибринспецифического тромболитика в пределах 24 часов до рандомизации и нефибринспецифического тромболитика в пределах 48 часов до рандомизации. Это значит, что оценки празугрела в рамках рекомендуемого фармакоинвазивного подхода не было. Вообще «вторичные» ЧКВ, как таковые, не имеют никакого отношения к реперфузионной терапии при ИМ: современные рекомендации фактически запрещают внутрисосудистые манипуляции на окклюзированной артерии, кровоснабжающей зону ИМ, после 24 часов от начала симптомов у больных с неосложненным течением ИМ. Если ЧКВ выполняются у больных с сохраняющимися симптомами ишемии, то в случае с отсроченными («вторичными») вмешательствами, речь идет уже не о лечении ИМ, а о лечении постинфарктной стенокардии. Еще один критерий исключения TRITON-TIMI 38 – использование тенопридинов

(читай — клопидогрела) в пределах 5 суток до рандомизации. Он делает труднообразимым образ больного с ИМ, подходящего для «вторичного» ЧКВ, исходя из критериев и результатов TRITON-TIMI 38. Больной, не подвергнутый первичному ЧКВ и тромболитической терапии в острый период болезни, умудрившийся не получать клопидогрел вопреки действующим рекомендациям, подвергается отсроченной ангиографии, из результатов которой следует необходимость в ЧКВ и фактически на ангиографическом столе «нагруженный» блокатором P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов, не укладывается ни в одну из современных стратегий ведения больных с ИМ с подъемом сегмента ST. Но именно у таких больных празугрел имел убедительное преимущество перед клопидогрелом, почему то позволившее экспертам по обе стороны от Атлантического океана [1, 2], рассматривать его в качестве предпочтительного (по отношению к клопидогрелу) блокатора P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов при первичных ЧКВ у больных ИМ с подъемом ST.

Каковы позиции клопидогрела, тикагрелора и празугрела в рамках фармакоинвазивного подхода к ведению больных ИМ с подъемом сегмента ST?

Следует признать, что исследований, специально спланированных для оценки клинической эффективности и безопасности ДАТ с использованием различных блокаторов P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов у больных с ИМ с подъемом сегмента ST, подвергнутых тромболизису и последующему ЧКВ в рекомендуемые сроки (24 часа от начала симптомов), не было и не будет. Это положение касается прямого сравнения обсуждаемых препаратов и их сравнения с плацебо.

Вполне очевидно, что оставить таких больных без блокатора P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов практически невозможно: они должны начать получать ДАТ до или вовремя тромболитической терапии. Ясно, что из имеющейся к настоящему времени доказательной базы, вытекает необходимость использования при фармакоинвазивном подходе только клопидогрела. Результаты его сравнения с плацебо у больных ИМ, получивших тромболитик и слегка отсроченные ЧКВ в исследовании CLARITY, достаточно наглядны [9]. Как сказано выше, больные, получившие ацетилсалициловую кислоту были рандомизированы к приему клопидогрела (300 мг нагрузочная доза, далее 75 мг в день) и к плацебо, прием которых начинался вместе с тромболитической терапией и продолжался до ангиографии, которая, согласно протоколу исследования, была обязательным элементом обследования больных и выполнялась через 2–8 дней после тромболизиса. Значительная часть больных (n=1863) по результатам этой ангиографии была подвергнута коронарному стентированию, из-за которого больным обеих групп рекомендовался открытый прием клопидогрела (сразу после диагностической ангиографии,

включая нагрузочную дозу — фактически повторную — для тех, кто уже получил ее в рамках исследования). В группе больных ИМ, подвергнутых тромболизису в острый период и подготовленных к стентированию несколькими днями приема клопидогрела частота неблагоприятных событий (сердечно-сосудистая смерть, ИМ и инсульт) после ЧКВ к 30 дню после рандомизации была ниже, чем у тех, кто после тромболизиса до ангиографии клопидогрела не получал: 34 события в группе клопидогрела (3,6%) и 58 событий в группе плацебо (6,2%); относительный риск составил 0,54 (95% доверительный интервал: 0,35–0,85; p=0,008). Частота крупных и мелких кровотечений (по критериям TIMI) в сравниваемых группах была практически идентичной 18 (2,0%) в группе клопидогрела и 17 (1,9%) в группе плацебо (p>0,99).

Ясно, что представленные данные исследования CLARITY-PCI не имеют прямого отношения к фармакоинвазивному подходу (ЧКВ выполнялись несколько позже, чем того требуют действующие рекомендации), но и в таком виде они могут быть хоть каким-то основанием для использования клопидогрела при фармакоинвазивном варианте лечения ИМ. Следует напомнить, что данных о возможности использования тикагрелора у больных, получивших тромболитик, нет, а значит, нет информации об эффективности и безопасности тикагрелора при фармакоинвазивном подходе и при отсроченных ЧКВ у больных ИМ с подъемом ST.

Данные для применения празугрела при фармакоинвазивном подходе или при отсроченных ЧКВ после тромболитической терапии крайне скудны: в рамках исследования TRITON-TIMI 38 речь идет о 184 больных, получивших после тромболизиса клопидогрел и о 187 больных, получивших празугрел. Сроки выполнения ЧКВ, как и частота событий в этих двух небольших группах не опубликованы. Все это говорит о том, что к настоящему времени оснований для использования празугрела в рамках фармакоинвазивного подхода у больных ИМ нет.

Каковы позиции клопидогрела, тикагрелора и празугрела при первичных ЧКВ?

Следует признать, что у клопидогрела никогда не было серьезных оснований для использования при первичных ЧКВ у больных с ИМ: исследований, специально посвященных оценке его эффективности и безопасности на уровне клинических событий у этой категории не проводилось. Данные, полученные в достаточно многочисленной подгруппе больных ИМ с подъемом сегмента ST, подвергнутых первичным ЧКВ в рамках исследования CURRENT-OASIS 7 (Clopidogrel Optimal Loading Dose Usage to Reduce Recurrent Events/Optimal Antiplatelet Strategy for Interventions — Использование оптимальной нагрузочной дозы клопидогрела для уменьшения повторных событий/Оптимальная антитромбоцитар-

ная стратегия для вмешательств), не могут служить основанием для подобного использования, т.к. исследование было проведено не с целью выяснения эффективности препарата, а для сравнения двух режимов использования клопидогрела при остром коронарном синдроме [10].

Несмотря на отсутствие доказательной базы, клопидогрел достаточно долго входил в состав ДАТ у больных ИМ, подвергаемых первичным ЧКВ. Более того, в недавних рекомендательных документах по ведению таких больных [11, 12] использование препарата при первичных ЧКВ имело наивысший, первый, класс рекомендаций, но уровень доказательств был наихудшим из допустимых – С. Подобное положение определялось тем, что при первичных ЧКВ, как правило, использовались коронарные стенты. Результаты ранее выполненных исследований с клопидогрелом у других категорий больных ИБС, подвергаемых коронарному стентированию, указывали на способность клопидогрела, используемого в составе ДАТ, снижать риск тромбоза стента и ишемических событий. Эти косвенные, по отношению к первичным ЧКВ, доказательства, наряду с длительным отсутствием альтернативы клопидогрелу и крайне высоким риском тромбоза стента именно при первичных ЧКВ, определяли обязательность использования препарата у больных с ИМ и реперфузией в виде первичного ЧКВ.

Широкое применение клопидогрела при первичных ЧКВ в реальной практике и его высокое положение в недавних рекомендациях по ведению больных ИМ, предопределили его место в качестве препарата сравнения в клинических исследованиях, посвященных оценке новых блокаторов P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов: тикагрелора и празугрела.

Вполне ожидаемо, что эти новые, более мощные средства, оказались, в некоторых аспектах, лучше клопидогрела, в том числе и при первичных ЧКВ.

Наиболее убедительными представляются преимущества тикагрелора над клопидогрелом у больных, подвергнутых первичным ЧКВ в рамках исследования PLATO [6]. Из 18624 включенных в основное исследование PLATO больных с острым коронарным синдромом 7544 (40,5%) имели ИМ с подъемом сегмента ST и планировались к лечению с помощью первичных ЧКВ. 44% больных до рандомизации успели получить клопидогрел в рамках обычного лечения. Главная конечная точка (сердечно-сосудистая смерть, рецидив ИМ, инсульт) зарегистрированы у 9,4% больных из группы тикагрелора и у 10,8% больных из группы клопидогрела (относительный риск 0,87; 95%-й доверительный интервал от 0,75 до 1,01; p=0,07 – т.е. с точки зрения доказательной медицины преимущество недостоверно). При применении тикагрелора была меньшей частота тромбоза стентов и ИМ. Своеобразной «ложкой

дегтя» для тикагрелора следует признать достоверно большую частоту инсультов при его использовании у этой категории больных (1,7% против 1% в группе клопидогрела; относительный риск 1,63; 95%-й доверительный интервал от 1,07 до 2,48; p=0.02). Но в целом, в случае первичных ЧКВ, тикагрелор, на основании результатов прямого сравнения, представляется предпочтительным клопидогрелу. В связи с этим крайне важно, что при использовании тикагрелора отмечена достаточно убедительная тенденция к снижению общей смертности (5,0% в группе тикагрелора и 6,1% в группе клопидогрела, относительный риск 0,82; 95%-й доверительный интервал от 0,67 до 1,00; p=0.05).

Что касается празугрела, то его возможности в рамках стратегии с использованием первичного ЧКВ, не столь убедительны и уже обсуждались выше (рис. 6). Достоверно больший возраст больных ИМ с подъемом сегмента ST, рандомизированных в группу клопидогрела, менее 2,5 тысяч больных, участвовавших в сравнении, не очень убедительное преимущество празугрела перед клопидогрелом именно в подгруппе первичных ЧКВ, позволяют скептически смотреть на появление празугрела в новых рекомендательных документах по ведению больных ИМ с подъемом сегмента ST. Несмотря на неоднозначность результатов сопоставления клопидогрела с новыми блокаторами P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов в подгруппах больных ИМ с подъемом сегмента ST в исследованиях TRITON-TIMI 38 и PLATO, рекомендации европейского кардиологического общества 2012 года указывают на предпочтительность тикагрелора и празугрела [1]. Традиционно более взвешенный американский документ, датированный 2013 годом, не выделяет новые антиагреганты и допускает использование любого из трех обсуждаемых препаратов при первичных ЧКВ фактически на равных [2].

Почему от клопидогрела нельзя отказаться даже в инвазивном учреждении, способном выполнять первичные ЧКВ, абсолютному большинству больных ИМ с подъемом ST?

Приоритетное положение новых блокаторов P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов при первичных ЧКВ в новых рекомендательных документах позволяет задуматься о возможности полного отказа от использования клопидогрела (прежде всего при первичных ЧКВ), особенно в учреждениях, способных реализовать поголовное применение первичных ЧКВ в режиме 24 часа в сутки 7 дней в неделю.

Внимательный анализ замысла сравнительных исследований блокаторов P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов при остром коронарном синдроме, результатов этих исследований (не только в отношении эффективности, но и в отношении безопасности и переносимости), позволяет утверждать, что у ошутимой

доли больных ИМ с подъемом сегмента ST, реперфузируемых с помощью первичных ЧКВ, должен использоваться клопидогрел, а не его конкуренты.

Применительно к празугрелю следует вспомнить, что одновременно с демонстрацией его преимуществ перед клопидогрелом в исследовании TRITON-TIMI 38, выяснилось, что у некоторых больных его геморрагическая безопасность, в сравнении с клопидогрелом, оказывается неприемлемой. Это особенно актуально для больных старше 75 лет, перенесших в прошлом инсульт или транзиторную ишемическую атаку и больных с низкой массой тела. Во всех этих случаях использование празугрела фактически противопоказано.

У тикагрелора, с точки зрения безопасности, подобных ограничений нет, но в ходе наблюдения за больными получающими его в рамках исследования PLATO, выяснилось, что у части больных развивается затруднение дыхания, иногда требующее отмены тикагрелора и возвращения приема или назначения клопидогрела. Согласно результатам исследования, подобная замена может потребоваться у 9 больных из каждой тысячи получающих тикагрелор. Еще одно побочное действие тикагрелора, способность вызывать непродолжительные и бессимптомные эпизоды асистолии желудочков сердца, обнаруженная на ранних этапах изучения препарата, привело к тому, что среди критериев исключения исследования PLATO оказался повышенный риск событий обусловленных брадикардией. Это значит, что к еще одной, сравнительно небольшой группе больных, результаты PLATO, касающиеся преимуществ тикагрелора, не могут быть применены: тикагрелор нельзя использовать у больных с синдромом слабости синусового узла и АВ-блокадой 2–3 степени, а также у больных с анамнестическими указаниями на синкопальные состояния, вызванные брадикардией, не имеющих искусственного водителя ритма сердца.

Еще одна категория больных ИМ с подъемом сегмента ST, у которых недопустимо применение ДАТ с использованием тикагрелора или празугрела, больные, нуждающиеся в длительной постоянной антикоагулянтной терапии, например в связи с фибрилляцией/трепетанием предсердий, наличием искусственных клапанов сердца, рецидивирующих венозных тромбозов и эмболий. Необходимость длительной антикоагулянтной терапии была критерием исключения в исследованиях по сравнению тикагрелора и празугрела с клопидогрелом у больных с острым коронарным синдромом. Справедливости ради следует признать, что и у клопидогрела для использования его у подобных больных, оснований немного. Известно, что одновременное применение ДАТ, включающей клопидогрел, и антикоагулянта для приема внутрь, сопряжено с серьезным увеличением риска крупных кровотечений. Тем не менее,

некоторые согласительные документы допускают использование подобной «тройной» антитромботической терапии у больных, подвергнутых коронарному стентированию. В этом случае в качестве компонентов ДАТ рассматриваются ацетилсалициловая кислота и клопидогрел, а не тикагрелор и празугрел.

У больных с непереносимостью ацетилсалициловой кислоты, единственной альтернативой ей считается тот же клопидогрел. Оснований для использования в этом случае монотерапии тикагрелором и празугрелом пока нет.

Из представленных выше фактов, становится очевидным, что полностью отказаться от применения клопидогрела, перейдя на тикагрелор или празугрел, у больных ИМ с подъемом ST, подвергаемых первичным ЧКВ, не представляется возможным.

Применение какого из трех блокаторов P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов (клопидогрела, тикагрелора или празугрела) уместно у больных ИМ с подъемом сегмента ST, не получивших реперфузионной терапии?

Вполне очевидно, что наличие таких больных, отражает, прежде всего, несовершенство системы по оказанию помощи больным ИМ. Тем не менее, подобные больные в небольшой доле, представлены в популяции больных ИМ в любой стране. В России, в силу полной несостоятельности системы по оказанию помощи больным с ИМ, эта доля особенно велика. Из трех обсуждаемых антиагрегантов только клопидогрел имеет хоть какие-то аргументы для применения его у больных ИМ с подъемом сегмента ST, не получивших реперфузионного вмешательства. Формальным основанием для этого является сравнение клопидогрела с плацебо у 20885 больных, участвовавших в обсуждаемом выше исследовании COMMIT-CCS2 (рис. 4) [4]. Поводов для использования у этой категории больных тикагрелора и празугрела нет и не будет.

Заключение

Двойная антитромбоцитарная терапия, включающая ацетилсалициловую кислоту и один из блокаторов P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов, является обязательной при лечении больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Выбор антиагреганта, используемого в дополнение к ацетилсалициловой кислоте, во многом определяется избранной стратегией реперфузии. При проведении тромболитической терапии, при фармакоинвазивном подходе и вынужденном воздержании от реперфузионной терапии безальтернативным средством является клопидогрел. В случае первичного ЧКВ, выбранного в качестве способа реперфузии, предпочтительным считается тикагрелор, а альтернативой ему, в части случаев, обусловленных противопоказаниями или побочными действиями тикагрелора, а также особыми клиническими ситуациями, остается клопидогрел.

Литература

1. Steg G., James D. K., Atar D. et al. Acute Myocardial Infarction in patients presenting with ST-segment elevation (Management of) European Heart Journal (2012) 33, 2569–619.
2. O'Gara P.T., Kushner F.G., Ascheim D.D., et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2013: published online before print December 17, 2012, 10.1161/CIR.0b013e3182742c84.
3. Sabatine M.S., Cannon C.P., Gibson et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. N Engl J Med 2005; 352:1179–89.
4. COMMIT collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45852 patients with acute myocardial infarction: randomized placebo-controlled trial. Lancet 2005; 366: 1607–21.
5. James S., Akerblom A., Cannon C.P., et al. Comparison of ticagrelor, the first reversible oral P2Y₁₂ (12) receptor antagonist, with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: rationale, design, and baseline characteristics of the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. Am Heart J 2009; 157:599–605.
6. James S., Akerblom A., Cannon C.P., et al. Comparison of ticagrelor, the first reversible oral P2Y₁₂ (12) receptor antagonist, with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: rationale, design, and baseline characteristics of the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. Am Heart J 2009; 157:599–605.
7. Montalescot G., Wiviott S.D., Braunwald E., et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. Lancet. 2009; 373:723–31.
8. Wiviott S.D., Braunwald E., McCabe C.H., et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2007; 357:2001–15.
9. Sabatine M.S., Cannon C.P., Gibson C.M. et al. Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: the PCI-CLARITY study. J Am Med Assoc (2005) 294:1224–32.
10. Mehta S.R., Tanguay J.F., Eikelboom J.W., et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. Lancet 2010; 376:1233–43.
11. Kushner F.G., Hand M., Smith S.C. Jr, et al. 2009 focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST elevation myocardial infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2009; 54:2205–41.
12. Van De Werf F., Betriu A., Blomstrom-Lundqvist C. et al., Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2008; 29:2909–45.

Clonidogrel in the treatment of patients with ST-elevation acute myocardial infarction: state-of-art in 2013

Averkov O.V.

This analytical paper presents the modern evidence on the dual antiplatelet therapy in ST-elevation myocardial infarction. A possible replacement of one dual therapy components – clopidogrel – with newer, more effective agents, such as ticagrelor and prasugrel, is discussed. For each of the latter medications, the existing evidence base is presented, together with the results of the studies comparing clopidogrel to ticagrelor and prasugrel. It is emphasized that only ticagrelor could potentially replace clopidogrel, and only as a part of the strategy based on primary percutaneous coronary intervention. For other strategies, such as thrombolytic therapy, pharmacoinvasive approach, and impossibility of reperfusion, clopidogrel remains a non-

replaceable element of the dual antiplatelet treatment in patients with ST-elevation myocardial infarction.

Russ J Cardiol 2013; 1 (99): 104-112

Key words: myocardial infarction, dual antiplatelet therapy, clopidogrel, ticagrelor, prasugrel.

O.M. Filatov City Clinical Hospital No. 15, Russian University of People's Friendship, Moscow, Russia.