



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

№ 2 (100) 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)
Довгалевский 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

№ 2 (100) 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

НОВОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Обзор зарубежных новостей клинической медицины

5

CLINICAL MEDICINE NEWS

Clinical medicine updates: a review of international news

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Трушкина М. А., Ситникова М. Ю.

Взаимосвязь диссинхронии миокарда с этиологией сердечной недостаточности и продолжительностью комплекса QRS у пациентов с клинически выраженной ХСН

6

Trukhshina M. A., Sitnikova M. Yu.

Myocardial dyssynchrony, heart failure aetiology, and QRS complex duration in patients with clinically manifested chronic heart failure

Малев Э. Г., Пшепий А. Р., Васина Л. В., Реева С. В., Тимофеев Е. В., Коршунова А. Л., Земцовский Э. В.

Ремоделирование миокарда и диастолическая дисфункция левого желудочка при пролапсе митрального клапана

12

Malev E. G., Pshepyi A. P., Vasina L. V., Reeva S. V., Timofeev E. V., Korshunova A. L., Zemtsovskyi E. V.

Left ventricular remodelling and diastolic dysfunction in mitral valve prolapse

Кузнецов В. А., Ярославская Е. И., Пушкарев Г. С., Криночкин Д. В., Зырянов И. П., Марьинских Л. В.

Хроническая митральная регургитация у женщин с ИБС и постинфарктным кардиосклерозом

18

Kuznetsov V. A., Yaroslavskaya E. I., Pushkarev G. S., Krinochkin D. V., Zyryanov I. P., Mar'yinskikh L. V.

Chronic mitral regurgitation in women with coronary heart disease and post-infarction cardiosclerosis

Адамов П. Б., Лебедева А. Ю., Гордеев И. Г., Волов Н. А., Кокорин В. А., Левчук Н. Н., Софрина С. Л., Кочмарева Е. А.

Особенности клинического течения инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ в зависимости от концентрации лептина в крови

24

Adamov P. B., Lebedeva A. Yu., Gordeev I. G., Volov N. A., Kokorin V. A., Levchuk N. N., Sofrina S. L., Kochmareva E. A.

Clinical course of ST elevation myocardial infarction and blood leptin levels

Тарасов Р. С., Ганюков В. И., Шушпанников П. А., Кротилов Ю. В., Барбараш О. Л., Барбараш Л. С.

Исходы различных стратегий реваскуляризации у больных инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST при многососудистом поражении в зависимости от тяжести стенозирования коронарного русла по шкале "SYNTAX"

31

Tarasov R. S., Ganyukov V. I., Shushpannikov P. A., Krotikov P. A., Barbarash O. L., Barbarash L. S.

SYNTAX scale estimates of coronary stenosis severity and outcomes of various revascularisation strategies in patients with ST segment elevation myocardial infarction and multi-vessel coronary pathology

Сумин А. Н., Безденежных А. В., Евдокимов Д. О., Иванов С. В., Моисеенков Г. В., Барбараш О. Л.

Возможности коронароангиографии в оценке риска кардиологических осложнений при некардиальных операциях

38

Sumin A. N., Bezdenezhnykh A. V., Evdokimov D. O., Ivanov S. V., Moiseenkov G. V., Barbarash O. L.

Potential of coronary angiography in the assessment of cardiac complication risk during non-cardiac interventions

Щукин Ю. В., Березин И. И., Медведева Е. А., Селезнев Е. И., Дьячков В. А., Слатова Л. Н.

О значении галектина-3 как маркера и медиатора эндогенного воспаления и окислительно-нитрозирующего стресса у больных хронической сердечной недостаточностью

45

Shchukin Yu. B., Berezin I. I., Medvedeva E. A., Seleznev E. I., Dyachkov V. A., Slatova L. N.

Galectin-3 as a marker and mediator of endogenous inflammation and nitrosylation oxidative stress in patients with chronic heart failure

Арутюнов А. Г.

Стратегия выбора шкал риска, прогноза и тяжести пациентов с синдромом острой декомпенсации ХСН

50

Arutyunov A. G.

Strategy of selecting the scales of risk, prognosis, and disease severity in patients with acute decompensated heart failure

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Сердечная Е. В., Юрьева С. В., Татарский Б. А.

Надежность и безопасность длительного применения дабигатрана у пациентов с фибрилляцией предсердий

56

Serdechnaya E. V., Yurieva S. V., Tatarskyi B. A.

Reliability and safety of long-term dabigatran use in patients with atrial fibrillation

Шайдюк О. Ю., Таратухин Е. О.

Симпатическая активность и артериальная гипертония: возможности коррекции

61

Shayduk O. Yu., Taratukhin E. O.

Sympathetic activity and arterial hypertension: potential for correction

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Таратухин Е. О., Теплова Н. В.

Трудности гипотензивной терапии: место антагонистов кальция

Кропотина Т. В., Морова Н. А.

Эффективность аспирина у больных с ревматоидным артритом и ишемической болезнью сердца, получающих нестероидные противовоспалительные средства

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Кандинский А. В., Реева С. В., Митрофанова Л. Б., Басек И. В., Земцовский Э. В.

Аневризма восходящего отдела аорты у пациентки с неклассифицируемым наследственным заболеванием соединительной ткани

Арутюнов Г. П., Былова Н. А., Лапочкина С. Е.

Клинический случай длительного течения болезни Рандю-Ослера-вебера у пациента 83 лет

Викторова И. А., Киселева Д. С., Соколова В. А., Коншу Н. В.

Острое нарушение мозгового кровообращения при аномалиях брахиоцефальных сосудов у пациентки с III типом синдрома Элерса-Данло (гипермобильный тип)

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Перекальская М. А., Волкова И. И., Останина Ю. О., Лукша Е. Б.

Сосудистая патология при наследуемых нарушениях соединительной ткани

Трисветова Е. Л.

Клиническая диагностика фибриллопатий (тип 1)

Таратухин Е. О.

Нелёгкий выбор: антагонисты рецепторов ангиотензина

Ларина В. Н., Барт Б. Я., Распопова Т. Н.

Клиническое значение остеопороза при хронической сердечной недостаточности

Калюта Т. Ю., Шварц Ю. Г., Соколов И. М.

Сочетание ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности с анемическим синдромом: особенности течения, влияние коррекции анемии на прогноз

ИНФОРМАЦИЯ

I Всемирный образовательный форум "Российские дни сердца". Пост-релиз

65 Taratukhin E. O., Teplova N. V.

Challenges in hypotensive therapy: the role of calcium antagonists

69 Kropotina T. V., Morova N. A.

Aspirin effectiveness in patients with rheumatoid arthritis and coronary heart disease who receive non-steroidal anti-inflammatory drugs

CLINICAL CASES

75 Kandinskyi A. V., Reeva S. V., Mitrofanova L. B., Basek I. V., Zemtsovskiy E. V.

Ascending aortic aneurysm in a female patient with unclassifiable hereditary connective tissue disease

78 Arutyunov G. P., Bylova N. A., Lapochkina S. E.

Clinical case of long-term treatment of Osler-Weber-Rendu disease in a 83-year-old patient

80 Viktorova I. A., Kiseleva D. S., Sokolova V. A., Konshu N. V.

Acute cerebrovascular accident in a patient with brachiocephalic vessel abnormalities and Type III (hypermobility) Ehlers-Danlos syndrome

LITERATURE REVIEWS

83 Perekalskaya M. A., Volkova I. I., Ostanina Yu. O., Luksha E. B.

Vascular pathology in hereditary connective tissue disorders

89 Trisvetova E. L.

Clinical diagnostics of fibrillinopathies (type 1)

94 Taratukhin E. O.

Difficult choice: angiotensin receptor antagonists

98 Larina V. N., Bart B. Ya., Raspopova T. N.

Clinical implications of osteoporosis in chronic heart failure

105 Kalyuta T. Yu., Shvarts Yu. G., Sokolov I. M.

Combination of coronary heart disease, chronic heart failure, and anaemic syndrome: clinical features and prognostic impact of anaemia treatment

INFORMATION

112 The First World Educational Forum "Russian Heart Days". Post-release

ОБЗОР ЗАРУБЕЖНЫХ НОВОСТЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Для неинвазивного выявления стенозов коронарных артерий возможно использование ряда методик. Schwitter et al. (Швейцария) сравнили перфузионную кардиальную магнитно-резонансную томографию (perfusion-cardiac magnetic resonance — PCMR) и однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (single-photon emission computed tomography — SPECT) в многоцентровом исследовании 533 пациентов. Выявлено, что в диагностике ИБС PCMR обладает лучшей чувствительностью, тогда как SPECT — большей специфичностью. Авторы заключают, что оба метода применимы в практике и являются безопасной альтернативой друг другу.

(По данным: *European Heart Journal*, 2013)

Рядом находок в генетике кардиомиопатии ознаменовался 2013 год. Бостонские исследователи указывают на выявленный полиморфизм FHOD3, гомозиготные носители которого значительно чаще, чем в популяции, страдают гипертрофической кардиомиопатией. Гомологичный ему ген fhos необходим для нормального развития саркомеров и сократительной функции миокарда. Итальянские авторы сообщают о связи аутосомно-рецессивной дилатационной кардиомиопатии с гомозиготной мутацией гена предсердного натрийуретического пептида A. В Канаде обращаются к шкале Торонто (Toronto genotype score), которая позволяет предсказать свойственный гипертрофической кардиомиопатии вариант генотипа, тем самым обосновав причину развития у пациента данного заболевания. Расчёт включает в себя возраст, пол, толщину стенок и другие параметры.

(По данным: *Cardiovascular Genetics*, 2013)

Американские исследователи проверили эффект трансплантации плюрипотентных стволовых клеток человека свиньям с экспериментальным инфарктом миокарда. Показано, что это привело к мобилизации собственных прогениторных клеток перинекротической зоны, а также способствовало снижению регионального стресса стенки желудочка, стимулировало неоваскуляризацию и улучшало перфузию вокруг фокуса инфаркта. В целом, выявлено значительное улучшение сократимости и метаболизма АТФ.

(По данным: *Circulation*, 2013)

В Австралии Kuaw et al. обнаружен механизм влияния Т-лимфоцитов CD8+ на развитие атеросклеротической бляшки высокого риска. Запуская перфорин- и гранзим В-опосредованный апоптоз макрофагов, гладкомышечных клеток и эндотелиоцитов, эти клетки значительно ускоряют формирование некротического ядра, а, выделяя фактор некроза опухоли

альфа, они стимулируют собственно воспалительный процесс.

(По данным: *Circulation*, 2013)

Обнаружена связь между мигренью и риском инсульта. Harriott et al. (США) после мета-анализа соответствующих данных проведено исследование генов ATR1A2, ответственных за развитие семейной гемиплегической мигрени типа II. Показано, что у носителей данного варианта гена чаще развивается ишемический инсульт, вне зависимости от пола, возраста или этнической принадлежности.

(По данным: *Springerplus*, 2013)

О новом аспекте благоприятного влияния повышенного уровня альдостерона сообщается Dartsch et al. (Германия). Ими показано увеличение риска фатальных желудочковых аритмий, усугубление структурного и электрического ремоделирования при гиперальдостеронемии. При этом развитие осложнений не находилось во взаимосвязи со степенью повышения артериального давления.

(По данным: *Int. Journal of Cardiology*, 2013)

Проведён мета-анализ исследований антитромботических средств. Oldgren et al. (Швеция) изучили данные об ингибиторах фактора Ха в сочетании с ацетилсалициловой кислотой и двойной антитромбоцитарной терапией при остром коронарном синдроме. Проанализированы данные 30866 пациентов. Установлено, что риск развития кровотечения при добавлении новых пероральных антикоагулянтов значительно превышает степень снижения тромботических осложнений. Особенно целесообразно было добавление антикоагулянтов к двойной антитромбоцитарной терапии.

(По данным: *European Heart Journal*, 2013)

К вопросам применения антитромбоцитарных средств перед оперативным вмешательством обращаются Schnyder-Joris et al. (Швейцария). После проведённого анализа, авторы констатируют: если риск кровотечения представляется умеренным, возможно продолжение терапии ацетилсалициловой кислотой, однако клопидогрел и тикагрелор должны быть отменены за 5, а прасугрел — за 7 дней до вмешательства. При операциях с высоким риском кровотечения следует отменить ацетилсалициловую кислоту за 3 дня. В особых случаях, когда риск кровотечения сочетается с опасностью тромбоза, возможно применение внутривенного антитромбоцитарного препарата с коротким периодом полувыведения в качестве моста.

(По данным: *Rev Med Suisse*, 2013)

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

ВЗАИМОСВЯЗЬ ДИССИНХРОНИИ МИОКАРДА С ЭТИОЛОГИЕЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬЮ КОМПЛЕКСА QRS У ПАЦИЕНТОВ С КЛИНИЧЕСКИ ВЫРАЖЕННОЙ ХСН

Трушкина М. А., Ситникова М. Ю.

Цель. Оценка распространения и клинического значения различных видов диссинхронии миокарда левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с систолической хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Материал и методы. Обследован 71 пациент с ХСН II–IV ФК, ФВ ЛЖ < 35%; 65% из них в качестве основной причины ХСН имели ИБС, 35% – некоронарогенную патологию (НКП) миокарда с исходом в дилатацию полостей сердца. У 50% пациентов длительность желудочкового комплекса (QRS) составила ≤ 120 мс, у 18% – $121 \text{ мс} < \text{QRS} \leq 160 \text{ мс}$, у 30% – $161 < \text{QRS} \leq 200 \text{ мс}$. Всем пациентам одновременно со стандартным обследованием проводили ЭхоКГ с использованием методики тканевой доплерографии (ТДГ) для оценки межжелудочковой (МЖД) и внутрижелудочковой диссинхронии (ВЖД) миокарда. Исследование выполняли на аппарате Vivid 7 (GE, Vingmed Dimensions, Norway) с датчиком 2,5 МГц в период стабилизации состояния больных. Для оценки тканевой доплерографии миокарда использовали методику, предложенную С. М. Yu [1].

Результаты. Различные виды диссинхронии миокарда имели 84% больных систолической ХСН, а у больных с “узкими” QRS диссинхрония выявлена в 78% случаев. Ни одного вида диссинхронии миокарда не выявлено у 5 пациентов из группы больных с “широкими” QRS (10% от общей группы). Комбинация МЖД и ВЖД была у 34% пациентов, только МЖД выявлена у 20% больных, только ВЖД – у 32%.

Заключение. Распространенность и комбинация зон диссинхронии не зависела от этиологии и ФК ХСН, одинаково часто встречаясь как при ИБС, так и при НКП. Выявленная тенденция к нарастанию диссинхронии, наряду с увеличением полостей сердца и дальнейшим ремоделированием ЛЖ, была связана с прогрессированием нарушений внутрижелудочкового проведения, без изменения ФК ХСН. У пациентов с QRS более 160 мс были отмечены большие размеры и объемы ЛЖ, показатели диссинхронии превышали аналогичные показатели пациентов с “узкими” QRS. По мнению авторов, для обследования пациентов с систолической ХСН II–IV ФК, неза-

висимо от этиологии, при комплексе QRS более 120 мс, целесообразно внедрять в клиническую практику проведение ЭхоКГ с оценкой диссинхронии миокарда.

Российский кардиологический журнал 2013; 2 (100): 6-11

Ключевые слова: сердечная недостаточность, диссинхрония миокарда, тканевой доплер.

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

Трушкина М. А. * – соотр., научно-исследовательского отдела сердечной недостаточности, Ситникова М. Ю. – д. м. н., профессор, заведующая научно-исследовательским отделом сердечной недостаточности.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
mariaspb08@yandex.ru

АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина II, β -АБ – бета-адреноблокаторы, ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ИМ – инфаркт миокарда, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ИМТ – индекс массы тела, ЛЖ – левый желудочек, ВЖД – внутрижелудочковая диссинхрония, МЖД – межжелудочковая диссинхрония, НКП – некоронарогенная патология миокарда, ПБЛНПГ – полная блокада левой ножки пучка Гиса, ТДГ – тканевая доплерография, ФП – фибрилляция предсердий, СРТ – сердечная ресинхронизирующая терапия, в/ж – внутривенная.

Рукопись получена 01.10.2012
Принята к публикации 13.03.2013

С 70-х годов XX века внимание исследователей приковано к пациентам с ХСН, имеющим расширение комплекса QRS в виде ПБЛНПГ в связи с более неблагоприятным течением ХСН и высоким уровнем летальности в этой подгруппе по сравнению с остальной популяцией больных сердечной недостаточностью. Установлено, что QRS ≥ 120 мс встречается у 25–50%, а ПБЛНПГ – у 15–27% больных ХСН. В 1973 г. было впервые описано парадоксальное (асинхронное) движение МЖП при ПБЛНПГ [9]. С появлением в 90-е годы XX века понятия “диссинхрония” (патологическая электромеханическая временная задержка между сокращениями правого и левого желудочков) стало активно развиваться одно из направлений хирургического лечения ХСН – сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ). Многочисленные рандомизированные исследования привели к корректировке Европейских рекомендаций по лечению ХСН от 2012 г. и расширили границы отбора пациентов на СРТ, однако вопросы распространения и клинического значения диссинхронии миокарда при систолической ХСН остаются открытыми для исследователей.

Цель исследования – оценить распространение и клинические характеристики различных видов диссинхронии миокарда у пациентов с ХСН.

Материал и методы

Критерии включения в исследование: пациенты с ХСН II–IV ФК, ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, при отсутствии гемодинамически значимых клапанных пороков, не имевшие ИМ или кардиохирургического вмешательства на протяжении последних 6 месяцев.

Общее число обследованных пациентов – 71, клиническая характеристика их представлена в таблице 1.

Мужчины и женщины были сопоставимы как по возрасту, так и по ИМТ. Среди пациентов с ИБС 26 лиц (56%) имели в анамнезе ИМ, из них у 13 в анамнезе был один ИМ, у остальных – два и более ИМ; у 6 пациентов из группы ИБС одним из перенесенных был Q-переднебоковой ИМ с последующим формированием хронической аневризмы ЛЖ. При оценке ЭКГ рубцовые изменения были зарегистрированы у 25 обследованных лиц.

Среди пациентов с НКП в прошлом перенесли миокардит 19 (18 – вирусной этиологии, 1 – пост-

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов (n=71)

Признак	Характеристика М±m
Возраст, лет	58,0±12,1 (27–76)
Пол (м/ж)	58/13
ИМТ кг/ (рост, м) ²	26,0±4,2 (20–40 (рост, м) ²)
Этиология ХСН, n	ИБС-46, НКП-25
ФК ХСН	3,0±0,5
Длительность клиники ХСН, лет	2,0 ± 2,9 (0,5–13)
ХСН II ФК, n	20 (ИБС-13, НКП-7)
ХСН III ФК, n	45 (ИБС-29, НКП-16)
ХСН IV ФК, n	6 (ИБС-4, НКП-2)
Артериальная гипертензия, n	53 (74%)
СР, n	40 (56%)
ФП, n	31 (44%)
ЧСС при СР, уд/мин	75,0±12,6 (54–112)
ЧСС при ФП, уд/мин	90,0±20,4 (60–150)
QRS ≤120мс	35 (49%)
QRS 121–150мс	12 (17%)
QRS 151–200мс	24 (34%)
Медикаментозная терапия, %	
ИАПФ	72%
АРА	21%
β-АБ	92%
Диуретики	100%
Спиронолактон	74%
Дигоксин	10%
Нарушения в/ж проводимости, n	
ПБЛНПГ	41 (58%)
БПВЛНПГ	8
ПБПНПГ	2
Другие нарушения внутрижелудочковой проводимости	3

Сокращения: β-АБ – бета-адреноблокаторы, АРА-антагонисты рецепторов ангиотензина II, БПВЛНПГ – блокада передней ветви левой ножки п. Гиса, в/ж – внутрижелудочковая, ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ИМТ – индекс массы тела, НКП – некоронарогенная патология миокарда, ПБЛНПГ – полная блокада левой ножки п. Гиса, ПБПНПГ – полная блокада правой ножки п. Гиса, СР-синусовый ритм, ФП – фибрилляция предсердий, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЧСС – частота сердечных сокращений.

травматический), 1 пациент имел некомпактный миокард, 1 – признаки дилатации камер сердца на фоне частых пароксизмов тахикардии вследствие синдрома WPW, 1 – признаки миксоматозной дегенерации створок митрального клапана.

Отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям была у 32 пациентов (45%); 51% пациентов были курящими. Сопутствующая патология была представлена ХОБЛ (17%), сахарным диабетом (14%), патологией щитовидной железы (12%), заболеваниями почек (35%), ожирением (15%), ОНМК (17%) и ТЭЛА (35%) в анамнезе, язвенной болезнью (14%), генерализованным атеросклерозом (30%), подагрой (7%).

Таблица 2

Данные эхокардиографии и тканевой доплерографии больных систолической ХСН (n=71)

Показатель	Значение М±m
МЖП мм	10,0±1,9 (7–15)
КДД ЛЖ мм	74,5±8,8 (60–96)
КСД ЛЖ мм	63,0±8,7 (47–82)
КДО ЛЖ мл	280,0±89,1 (79–539)
КСО ЛЖ мл	202,0±69,0 (78–413)
ФВ ЛЖ% (Simpson)	25,0±6,9 (14–40)
ПЖ мм	32,0±5,5 (22–47)
ДЛА мм рт. ст.	45,0±12,6 (25–85)
МН ст	2,0±0,7 (1–3)
ТН ст	2,0±0,7 (1–4)
QRS-Ao мс	140,0±30,8 (74–210)
QRS-Pulm мс	96,0 ±21,2 (70–177)
МЖД мс (норма до 40 мс)	49,0±24,2 (2–119)
ВЖД, сегменты, Ts мс	
заднебазальный	200,0±45,5 (90–290)
заднесрединный	210,0±48,3 (85–290)
переднеперегородочный базальный	150,0±33,7 (90–230)
переднеперегородочный срединный	150,0±35,0 (110–230)
передний базальный	150,0±44,6 (80–270)
передний срединный	150,0±43,8 (100–262)
нижний базальный	190,0±44,0 (78–270)
нижний срединный	190,0±45,8 (85–270)
перегородочный базальный	170,0±42,5 (70–270)
перегородочный срединный	180,0±45,4 (80–280)
боковой базальный	190,0±49,8 (92–270)
боковой срединный	190,0±50,7 (70–296)
Ts max-Ts min (Ts 12) мс (норма до 100)	110,0±51,4 (30–346)
SD 12 (норма до 34)	37,1±20,8 (11–90)

Сокращения: ВЖД – внутрижелудочковая диссинхрония, ДЛА – давление в легочной артерии, КДД ЛЖ – конечно диастолический диаметр ЛЖ, КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем ЛЖ, КСД ЛЖ – конечно-систолический диаметр ЛЖ, КСО ЛЖ – конечно-систолический объем ЛЖ, МЖД – межжелудочковая диссинхрония, МЖП – межжелудочковая перегородка, МН – митральная недостаточность, ПЖ – правый желудочек, ТН – трикуспидальная недостаточность, ФВ ЛЖ – фракция выброса ЛЖ, Ts мс – пиковая систолическая скорость сегмента ЛЖ, Tsmax-Tsmin (Ts 12) мс – максимальная временная разница пиковых систолических скоростей 12 сегментов миокарда ЛЖ, SD12 – статистический показатель, определяемый по значениям пиковых систолических скоростей 12 сегментов ЛЖ, QRS-Ao мс – время от начала зубца Q до начала выброса в аорту, QRS-Pulm мс – время от начала зубца Q до начала выброса в легочный ствол.

Терапия ХСН соответствовала рекомендациям Европейского и Российского обществ кардиологов [1, 2]. Суточные дозы ИАПФ составили 25,0±22,9% целевых, АРА – 22,0±23,2% целевых, суточные дозы β-АБ – 37,5±26,2% целевых. Все пациенты получали диуретическую терапию: 68% из них – фуросемид (от 10 до 100 мг/сут; в среднем – 40,0±24,2 мг/сут), 24% – торасемид (от 2,5 до 35 мг/сут; в среднем – 10,0±10,9 мг/сут), 11% – гидрохлортиазид (6,25–25 мг/сут; в среднем – 6,1±6,1 мг/сут); 3-х компонентная диуретическая терапия (петлевые диуретики,

Таблица 3
Показатели ЭхоКГ и диссинхронии миокарда ЛЖ
у пациентов с некоронарогенной ХСН в зависимости
от продолжительности комплекса QRS

Группы больных	QRS≤120мс	160≤QRS≤200	p
n	15	10	
Показатель			
КДД ЛЖ мм	70,5±6,3	79,5±7,2	0,01
КСД ЛЖ мм	62,0±6,4	71,0±8,3	0,002
КДО ЛЖ мл	237,5±58,5	309,0±98,0	0,03
КСО ЛЖ мл	192,0±44,0	227,0±76,7	0,03
УО мл	66,5±27,3	75,0±25,2	NS
ФВ ЛЖ, Simpson%	23,5±8,4	22,0±4,7	NS
МЖД, мс	40,0±26,2	57,0±21,0	0,03
Tsmax-Tsmin (Ts 12), мс	110,0±39,2	138,5±79,5	0,04
SD12	37,4±19,0	49,0±21,8	NS

Сокращения: КДД ЛЖ – конечно диастолический диаметр ЛЖ, КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем ЛЖ, КСД ЛЖ – конечно-систолический диаметр ЛЖ, КСО ЛЖ – конечно – систолический объем ЛЖ, МЖД – межжелудочковая диссинхрония, УО – ударный объем, ФВ ЛЖ – фракция выброса ЛЖ, NS – различия недостоверны, Tsmax-Tsmin (Ts 12) мс – максимальная временная разница пиковых систолических скоростей 12 сегментов миокарда ЛЖ, SD12 – статистический показатель, определяемый по значениям пиковых систолических скоростей 12 сегментов ЛЖ.

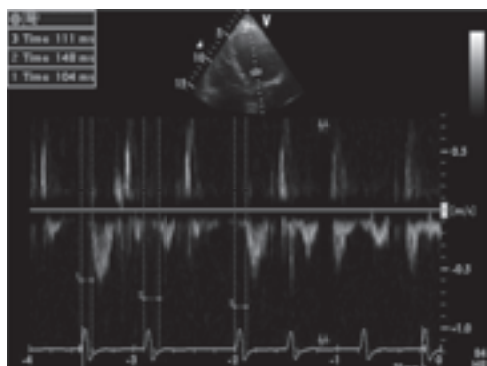


Рис. 1. Этап определения межжелудочковой диссинхронии (или межжелудочковой задержки): определение времени до начала систолического потока в аорту. При ФП выбирается среднее значение.

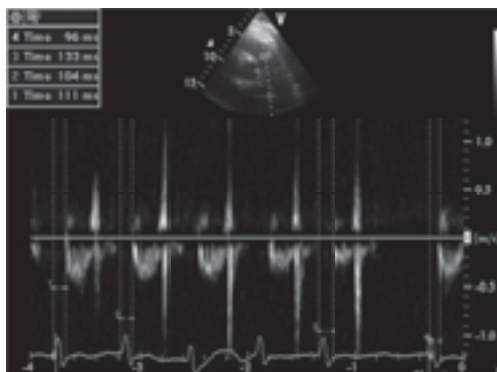


Рис. 2. Этап определения межжелудочковой диссинхронии (или межжелудочковой задержки): определение времени до начала систолического потока в легочный ствол. При ФП выбирается среднее значение.

гидрохлоротиазид, ацетазоламид) проводилась у 15% пациентов, обследованные получали спиронолактон в суточной дозе $25,6 \pm 25,6$ мг (12–100 мг), дигоксин применяли 10% больных.

В период стабилизации состояния всем пациентам для оценки межжелудочковой (МЖД) и внутрижелудочковой (ВЖД) диссинхронии проводили ЭхоКГ с использованием тканевой доплерографии (ТДГ) по методу С.М. Yu [3] на аппарате Vivid 7 (GE, Vingmed Dimensions, Norway) с датчиком 2,5 МГц. Межжелудочковую диссинхронию оценивали по разнице во времени между началом систолических потоков в аорту и легочный ствол, измеряемых импульсно-волновым доплером (за норму МЖД принимали значение менее 40 мс) (рис. 1, 2). Внутрижелудочковую диссинхронию оценивали по двум показателям: индекс диссинхронии ($Ts_{max} - Ts_{min}$) и стандартное отклонение по 12-ти сегментам ЛЖ (SD-12). $Ts_{max} - Ts_{min}$ – показатель, отражающий максимальную временную разницу пиковых систолических скоростей между 12-ю сегментами миокарда ЛЖ (за норму принимали значение последнего до 105 мс). Для определения пиковых систолических скоростей использовали методику цветной тканевой доплерографии. SD-12 – статистический показатель, определяемый по значениям пиковых систолических скоростей 12 сегментов ЛЖ (за норму принимали значение последнего до 34) (рис. 3).

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы Statistica 7.0. Непрерывные показатели представлены как среднее и стандартная ошибка среднего ($M \pm m$). При сравнении переменных использовали методы параметрической статистики: t-критерий Стьюдента при сравнении двух независимых величин. Различия считали статистически достоверными при уровне значимости ($p < 0,05$).

Результаты

Данные ЭхоКГ, ТДГ и количественные значения показателей ВЖД в различных сегментах ЛЖ представлены в таблице 2.

У большинства пациентов группы (86%), независимо от ширины QRS, были выявлены различные виды диссинхронии миокарда, однако отсутствие диссинхронии встречалось и у пациентов из группы “широких” QRS (10%). Комбинация МЖД и ВЖД была выявлена у 34% пациентов, МЖД – у 20%, ВЖД – у 32% (рис. 4).

Независимо от этиологии ХСН, у большинства пациентов с ИБС или НКП была обнаружена ВЖД (у 84% с НКП и у 78% с ИБС). По встречаемости зон ВЖД в общей группе пациентов были получены следующие данные: диссинхрония задней стенки ЛЖ имела у 54% пациентов, боковой стенки ЛЖ – у 28%, нижней стенки – у 28%, перегородочной

Таблица 4

**Сравнительная оценка показателей ЭхоКГ и диссинхронии миокарда
ЛЖ у пациентов с ИБС при различной ширине комплекса QRS**

Группы больных	QRS≤120мс	130≤QRS≤150	151≤QRS≤200	p1,2	p1,3
Номер группы	1	2	3		
n	20	12	14		
КДД ЛЖ мм	73,0±8,4	76,5±9,9	76,0±9,5	NS	0,03
КСД ЛЖ мм	60,0±7,1	57,0±9,6	68,0±10,0	NS	0,01
КДО ЛЖ мл	260,0±75,0	305,0±115,3	322,0±99,0	NS	NS
КСО ЛЖ мл	181,0±61,4	202,0±86,3	240,0±78,2	NS	NS
ФВ ЛЖ, Simpson%	25,0±6,8	31,0±6,4	23,0±7,9	NS	NS
МЖД, мс	40,0±26,2	50,0±11,6	56,5±28,9	NS	0,001
Tsmax-Tsmin (Ts12), мс	110,0±39,2	105,0±45,3	122,5±48,9	NS	0,03
SD12	37,4±19,0	42,1±17,3	41,8±24,0	NS	NS

Сокращения: КДД ЛЖ – конечно-диастолический диаметр ЛЖ, КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем ЛЖ, КСД ЛЖ – конечно-систолический диаметр ЛЖ, КСО ЛЖ – конечно-систолический объем ЛЖ, ФВ ЛЖ – фракция выброса ЛЖ, МЖД – межжелудочковая диссинхрония, Tsmax-Tsmin (Ts 12) мс – максимальная временная разница пиковых систолических скоростей 12 сегментов миокарда ЛЖ, SD12 – стандартное отклонение – статистический показатель, определяемый по значениям пиковых систолических скоростей 12 сегментов ЛЖ.

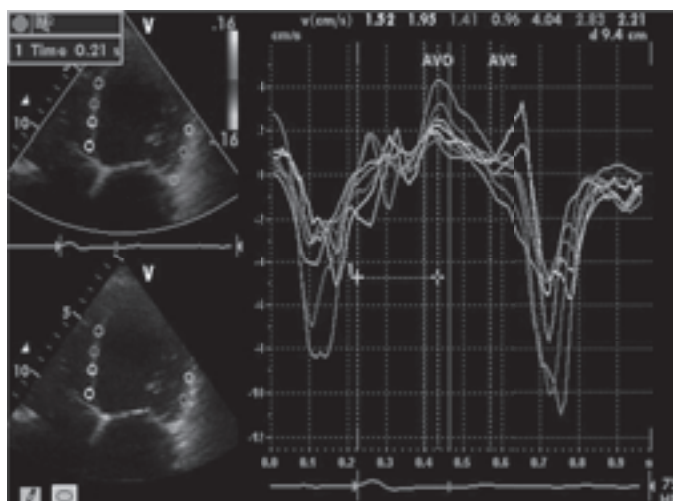


Рис. 3. Использование методики цветной тканевой доплерографии для определения пиковых систолических скоростей 12 сегментов ЛЖ. На рис.3 представлено 4-х камерное сечение сердца, цветными маркерами отмечены сегменты МЖП и боковой стенки ЛЖ, сокращение их синхронно, Ts=210 мс.

зоны – у 14%, передней стенки ЛЖ – у 10% обследованных больных. Зон диссинхронии в переднее – перегородочной области ЛЖ у обследованных нами больных выявлено не было. Как при НКП, так и при ИБС, наиболее часто встречалась диссинхрония задней, боковой и нижней стенок ЛЖ. У пациентов с постинфарктным кардиосклерозом локализация рубца по ЭКГ и сегмент ВЖД совпадали лишь в 14% случаев, а у 7% больных при наличии на ЭКГ рубцовых изменений внутрижелудочковая диссинхрония отсутствовала.

Таким образом, наличие рубцовых изменений на ЭКГ не является предиктором наличия локальной механической диссинхронии ЛЖ в этой же зоне и требует тщательной оценки соседних сегментов стенки ЛЖ во избежание ложноположительных результатов.

Особенности диссинхронии миокарда в зависимости от этиологии ХСН и продолжительности желудочкового комплекса

Сравнительные данные по особенностям пациентов в зависимости от этиологии ХСН и продолжительности желудочкового комплекса на ЭКГ представлены в таблицах 3 и 4.

У больных с продолжительностью QRS ≥ 160 мс ремоделирование ЛЖ было выражено в большей степени, чем у пациентов с “узкими” QRS, о чем свидетельствуют такие показатели как КДР (79,5±7,2 и 70,5±6,3мм соответственно; p=0,01), КСР (71,0±8,3 и 62,0±6,4мм соответственно; p=0,002), а также конечный систолический и конечный диастолический объемы ЛЖ: КДО – 309,0±98,0 и 237,5±58,5мл соответственно (p=0,03); КСО – 227,0±76,7 мл и 192,0±44,0 мл соответственно (p=0,03). ФВ ЛЖ

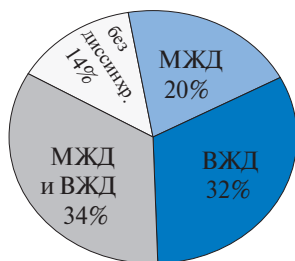


Рис. 4. Встречаемость различных видов диссинхронии миокарда у больных систолической ХСН. МЖД – межжелудочковая диссинхрония, ВЖД – внутрижелудочковая диссинхрония.

в зависимости от продолжительности желудочкового комплекса не различалась.

У больных с некоронарогенной ХСН, имеющих $QRS \geq 160$ мс, по сравнению с пациентами, имеющими $QRS \leq 120$ мс, выраженность межжелудочковой ($57,0 \pm 21,0$ и $40,0 \pm 26,2$ мс соответственно; $p=0,03$) и внутрижелудочковой ($Ts \max - Ts \min$ $138,5 \pm 79,5$ и $110,0 \pm 39,2$ мс соответственно; $p=0,04$) диссинхронии миокарда была существенно больше.

При сравнении пациентов с ИБС, имеющих $QRS \leq 120$ мс и $QRS 130-150$ мс не было получено достоверных различий как по размерам и объемам ЛЖ, так и по показателям диссинхронии. ФВ в зависимости от продолжительности QRS у больных с ишемической ХСН также достоверно не различалась. Однако больные из подгруппы ИБС, имеющие продолжительность $QRS \geq 160$ мс, по сравнению с больными, имеющими “узкие” желудочковые комплексы (≤ 120 мс), отличались более значимым ремоделированием ЛЖ: КДР ($76,0 \pm 9,5$ и $73,0 \pm 8,4$ мм соответственно; $p=0,03$), КСР ($68,0 \pm 10,0$ и $60,0 \pm 7,1$ мм соответственно; $p=0,002$) и более выраженной диссинхронией сокращения миокарда, как межжелудочковой ($56,5 \pm 28,9$ мс и $40,0 \pm 26,2$ мс соответственно; $p=0,001$), так и внутрижелудочковой ($Ts \max - Ts \min$ $122,5 \pm 48,9$ мс и $110,0 \pm 39,2$ мс соответственно; $p=0,03$).

Большинство больных с “узкими” QRS (менее 120 мс), независимо от этиологии ХСН, имели признаки диссинхронии или ее показатели имели пограничные значения, и только у 8 пациентов признаков диссинхронии выявлено не было.

Обсуждение

В настоящее время взгляд на пациента с ХСН только через призму рекомендованной стандартами медикаментозной терапии устарел, за последние 15 лет в технологии обследования и лечения пациентов с ХСН произошли значительные изменения. ЭхоКГ является одним из самых доступных методов обследования, а применение современных дополнительных методик в оценке миокарда ЛЖ (например, тканевой ДГ в оценке диссинхронии миокарда) позволяет на ранних сроках выявлять среди пациентов

потенциальных кандидатов на высокотехнологичные методы лечения (ВМЛ) – например, ресинхронизирующую терапию. И, несмотря на то, что в Российских, Европейских и Американских рекомендациях по ХСН и СРТ окончательно не определена роль методик ЭхоКГ в отборе пациентов на ВМЛ, и не одной из них не отдано предпочтения, научные центры во всем мире продолжают свои поиски [1–5].

В настоящее время длительность QRS остается “краеугольным камнем диссинхронии миокарда” и является определяющей в показаниях к СРТ.

Наиболее “оптимальной” для СРТ признана ширина QRS более 150 мс, пациенты с ХСН, имеющие меньшие значения QRS или более того “узкий” QRS представляют менее доказательную базу. Результаты длительного наблюдения за пациентами с ХСН, опубликованные в 2008 г., свидетельствуют, что риск развития ПБЛНПГ у стабильных амбулаторных больных с сердечной недостаточностью составляет 10,4% в год, а ширина QRS может нарастать в среднем на 6 мс каждые 17 месяцев [6, 7]. Повышенное внимание к пациентам с ХСН и “узкими” комплексами QRS вызвано необходимостью дальнейшего изучения роли диссинхронии миокарда в процессе формирования нарушений внутрижелудочкового проведения и ее влияния на прогрессирование заболевания.

С началом использования ЭхоКГ методик оценки диссинхронии миокарда появилась дополнительная информация о ее взаимосвязи с длительностью комплекса QRS, однако результаты, получаемые различными авторами, противоречивы [8]. Часть из них отмечает, что, чем “шире” QRS (160 мс vs 120 мс), тем более выражена диссинхрония, и наши данные согласуются с этим утверждением. По данным других исследователей, ширина QRS коррелирует с МЖД, но не связана с ВЖД [9].

В целом результаты данного исследования не противоречат выводам зарубежных авторов, однако, по нашим данным, диссинхрония встречается значительно чаще, чем представлено в литературе, – у 78% больных, имеющих “узкие” QRS, и у 90% больных, имеющих “широкие” QRS. Так, по данным Vidal B. et al [7], у пациентов с тяжелой систолической дисфункцией (при ФВ ЛЖ $< 25\%$) ВЖД выявлялась в 54% случаев, а МЖД – в 43%. Комбинированные формы диссинхронии описываются не всеми авторами [8], в нашем же исследовании этот феномен встретился у 34% обследованных больных. Следует отметить, что у части больных, имеющих $QRS \leq 120$ мс, показатели диссинхронии миокарда были пограничными, что делает эту группу требующей дальнейшего изучения.

Важная роль в обследовании и подборе оптимальной терапии у обследованной группы пациентов с клинически выраженной ХСН (в основном, с III ФК) принадлежала специализированному отделению сердечной недостаточности [10].

Заключение

Таким образом, различные виды диссинхронии сокращения миокарда выявлялись у 86% больных систолической ХСН, в том числе — у 78% больных, имеющих “узкие” QRS. И если для пациентов с широким QRS признана и доказана целесообразность ресинхронизирующей терапии, то группа пациентов с “узкими” QRS нуждается в дальнейшем наблюдении и исследовании.

По мнению авторов, для обследования пациентов с систолической ХСН II–IV ФК, независимо от ее этиологии, при ширине комплекса QRS более 120 мс, целесообразно внедрять в клиническую практику проведение ЭхоКГ с оценкой параметров диссинхронии миокарда. Пациенты, имеющие QRS менее 120 мс, нуждаются в динамическом наблюдении кардиолога (оптимально — специалиста по сердечной недостаточности) и коррекции медикаментозной терапии, для этой группы пациентов широкое применение оценки диссинхронии миокарда нецелесообразно.

В нашем исследовании распространенность и комбинация зон диссинхронии не зависела от этиологии и ФК ХСН, одинаково часто встречаясь как при ИБС, так и при некоронарогенной патологии миокарда ЛЖ. Выявленная тенденция к нарастанию параметров диссинхронии наряду с увеличением полостей сердца и дальнейшим ремоделированием ЛЖ была связана с нарастанием нарушений в/ж проведения и более выраженным расширением QRS. ФК ХСН при этом не изменялся. У пациентов, имеющих продолжительность комплекса QRS более 160 мс, что ассоциировалось со значительным увеличением размеров и объемов ЛЖ, все показатели диссинхронии (МЖД и ВЖД) значимо превышали аналогичные параметры пациентов с “узкими” QRS.

Своевременное лечение пациентов с ХСН и нарушениями внутрижелудочкового проведения имеет большое практическое и социальное значение, помогая избежать прогрессирования заболевания, необратимого ремоделирования ЛЖ и прогностически неблагоприятной бивентрикулярной ХСН с единственной перспективой трансплантации сердца.

Благодарности

Автор Трукшина М.А. выражает искреннюю благодарность д.м.н. Новиковой Татьяне Николаевне за помощь в практическом освоении метода тканевой доплерографии.

Литература

1. ESC Guidelines for the diagnostic and treatment of acute and chronic heart failure 2012. <http://www.escardio.org/guidelines>
2. National recommendations of Russian Scientific Society of Cardiologists and Society of Specialists in Heart Failure on diagnostics and treatment of heart failure (third review from 15 December 2009) Heart Failure Journal. 2009; 10, 2 (52):64–106 (Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр от 15 декабря 2009г). Сердечная недостаточность. 2009; 10, 2 (52):64–106).
3. Gorcsan J., Abraham T. et al. Echocardiography for Cardiac Resynchronization Therapy: Recommendations for performance and reporting – a Report from the American Society of Echocardiography Dyssynchrony Writing Group. ASE Expert Consensus Statement. J Am Soc Echocardiogr. 2008; 21 (3):191–213.
4. 2010 Focused Update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure. Eur Heart J. 2010; 31:2677–87.
5. ACCF/HRS/AHA/ASE/HFSA/SCAI/SCCT/SCMR 2013 Appropriate use criteria for Implantable Cardioverter-Defibrillators and Cardiac Resynchronization Therapy. J Am Coll Cardiol. 2013; 61 (12):1323–73.
6. Clark A., Goode K., Cleland J. The prevalence and incidence of left bundle branch block in ambulant patients with chronic heart failure. Eur J Heart Fail. 2008; 10:696–702.
7. Vidal B et al Decreased likelihood of response to cardiac resynchronization therapy in patients with severe heart failure. Eur J Heart Fail. 2010; 12:283–7.
8. Bax J., Gorcsan J. Echocardiography and noninvasive imaging in cardiac resynchronization therapy. J Am Coll Cardiol. 2009; 53 (21):1933–43.
9. Hawkins N., Petrie M. Selecting Patients for Cardiac Resynchronization Therapy. J Am Coll Cardiol. 2009; 53 (21):1944–59.
10. Sitnikova M.Y., Nesterova I.V., Ivanov S.G. et al. Role of specialized clinic in realization of recommendations for treatment of patients with CHF. Heart Failure Journal. 2005; 6, 3 (31):105–7. (Ситникова М.Ю., Нестерова И. В., Иванов С. Г. и др.) Роль специализированной клиники в реализации рекомендаций по лечению больных с хронической сердечной недостаточностью. Сердечная недостаточность. 2005; 6, 3 (31):105–7).

Myocardial dyssynchrony, heart failure aetiology, and QRS complex duration in patients with clinically manifested chronic heart failure

Trukhshina M. A., Sitnikova M. Yu.

Aim. To assess the prevalence and clinical value of various types of left ventricular (LV) myocardial dyssynchrony in patients with systolic chronic heart failure (CHF).

Material and methods. In total, 71 patients with Functional Class (FC) II–IV CHF (LV ejection fraction (EF) <35%). The main CHF causes were coronary heart disease, CHD (65%) and non-coronary myocardial pathology (NCMP) which resulted in cardiac dilatation (35%). In 50% of the patients, QRS complex duration was ≤120 ms; in 18% >121 ms and ≤160 ms; and in 30% >161 ms and ≤200 ms. All participants underwent standard examination, echocardiography (EchoCG), and tissue Doppler (TD) ultrasound, in order to assess interventricular (interVD) and intraventricular (intraVD) myocardial dyssynchrony. During the clinical stabilisation period, EchoCG was performed using the Vivid 7 device (GE, Vingmed Dimensions, Norway; 2,5 MHz transducer). Myocardial TD was performed using the method by C. M. Yu.

Results. Various types of myocardial dyssynchrony were observed in 94% of the patients with systolic CHF. In patients with “narrow” QRS, 78% had myocardial dyssynchrony. Dyssynchrony was absent in 5 patients with “wide” QRS (10% of all participants). A combination of interVD and intraVD was registered in 34% of the patients; only interVD in 20%; and only intraVD in 32%.

Conclusion. The prevalence and the pattern of myocardial dyssynchrony were independent of CHF FC and aetiology, being similar in CHD and NCMP patients. Progressing disturbances of intraventricular conductivity, but not CHF FC progression, were associated with increased cardiac chamber dimensions and LV remodelling progression. In patients with QRS >160 ms, LV dimensions and volumes, as well as dyssynchrony parameters, were higher than in patients with “narrow” QRS. The authors believe that the clinical examination of patients with FC II–IV CHF of any aetiology and QRS complex duration >120 ms should include EchoCG and myocardial dyssynchrony assessment.

Russ J Cardiol 2013; 2 (100): 6–11

Key words: heart failure, myocardial dyssynchrony, tissue Doppler.

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

РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ МИОКАРДА И ДИАСТОЛИЧЕСКАЯ ДИСФУНКЦИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПРИ ПРОЛАПСЕ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА

Малев Э. Г.¹, Пшепий А. Р.¹, Васина Л. В.¹, Реева С. В.^{1,2}, Тимофеев Е. В.^{1,2}, Коршунова А. Л.^{1,2}, Земцовский Э. В.^{1,2}

Цель. Оценить выраженность и возможные механизмы ремоделирования миокарда и диастолической дисфункции ЛЖ у бессимптомных пациентов молодого возраста с ПМК без артериальной гипертензии и значимой митральной регургитации.

Материал и методы. В исследование было включено 78 пациентов с ПМК (средний возраст – 19,7±1,6 лет; 72% юноши). Контрольную группу составили 80 здоровых лиц сопоставимого возраста и пола. Продольная диастолическая скорость деформации миокарда (SRe) оценивалась с помощью методики *sparkle tracking* (Vivid 7 Dim, EchoPAC'06, GE). Содержание TGF- β_1 и TGF- β_2 в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом (Bender MedSystems).

Результаты. Обследованные с ПМК имели большие конечно-систолический и конечно-диастолический размеры ЛЖ по сравнению с контролем, однако эти различия нивелировались при соотношении размеров ЛЖ к ППТ. Индекс массы миокарда ЛЖ у обследованных с ПМК также не отличался от контрольной группы (84,2±20,4 г/м² и 83,5±15,9 г/м², $p=0,80$), однако в группе с ПМК достоверно больше было лиц с концентрическим ремоделированием ($\chi^2=5,37$; $p=0,02$) и эксцентрической гипертрофией ЛЖ ($\chi^2=4,98$; $p=0,025$). У пациентов с ПМК было выявлено значимое снижение SRe в МЖП и передней стенке ЛЖ. Уровни TGF – β_1 (15,2±12,3 нг/мл и 9,3±7,7 нг/мл; $p=0,004$) и TGF- β_2 (3,0±1,9 нг/мл и 2,5±1,2 нг/мл; $p=0,04$) были достоверно выше у пациентов с ПМК по сравнению с контрольной группой. Уровень TGF- β_2 положительно коррелировал с индексом массы миокарда ЛЖ ($r=0,42$; $p=0,001$) и SRe ($r=0,76$; $p=0,0001$). Множественный регрессионный анализ также выявил влияние TGF- β_2 на SRe ($\beta=1,95$; $p=0,01$).

Заключение. Ухудшение диастолической деформации миокарда, выявленное с помощью методики *sparkle tracking*, может быть обусловлено повышенной активностью TGF- β сигнального пути и миокардиальным фиброзом.

Ключевые слова: пролапс митрального клапана, левый желудочек, диастолическая функция, ремоделирование, трансформирующий фактор роста – β .

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.

Малев Э. Г. * – к. м. н., докторант, ведущий научный сотрудник НИЛ соединительнотканых дисплазий, Пшепий А. Р. – н. сотрудник НИЛ соединительнотканых дисплазий, кардиолог консультативно-диагностического центра, Васина Л. В. – д. м. н., ст. н. сотрудник НИЛ микроциркуляции, Реева С. В. – к. м. н., ст. н. сотрудник НИЛ соединительнотканых дисплазий, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Тимофеев Е. В. – к. м. н., н. сотрудник НИЛ соединительнотканых дисплазий, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Коршунова А. Л. – н. сотрудник НИЛ соединительнотканых дисплазий, аспирант 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): edwardmalev@hotmail.com

АЭО – Американское эхокардиографическое общество, ЕЭА – Европейская эхокардиографическая ассоциация, КР – концентрическое ремоделирование, ЛЖ – левый желудочек, МК – митральный клапан, ННСТ – наследственные нарушения соединительной ткани, ПМК – пролапс митрального клапана, ППТ – площадь поверхности тела, СД – скорость деформации, СМ – синдром Марфана, ЭЦМ – экстрацеллюлярный матрикс, *FLNA* – ген, кодирующий филамин-А, SRe – ранняя диастолическая скорость деформации, TGF- β – трансформирующий фактор роста- β .

Рукопись получена 02.12.2012
Принята к публикации 09.01.2013

Российский кардиологический журнал 2013; 2 (100): 12-17

Пролапс митрального клапана (ПМК) является наследственным нарушением соединительной ткани (ННСТ) с аутосомно-доминантным (три локуса на 16, 11 и 13 хромосомах) или связанным с X-хромосомой типом наследования (три мутации гена *FLNA*) со сниженной пенетрантностью и вариабельной экспрессивностью [1]. Согласно Framingham Heart Study, распространенность последнего в общей популяции составляет 2,4% [2], в российской популяции она оценивается в 1,3% [3].

Ремоделирование миокарда левого желудочка (ЛЖ) наблюдается при некоторых ННСТ, протекающих с вовлечением сердечно-сосудистой системы, например, при синдроме Марфана (СМ). По данным ряда исследователей, у четверти пациентов с СМ, даже при отсутствии аортальной или митральной недостаточности, выявляется увеличение конечно-диастолического объема ЛЖ, у большей части пациентов выявляется ухудшение диастолической функции ЛЖ [4]. Данные изменения объясняются нару-

шением строения экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ), который не только регулирует пространственное распределение кардиомиоцитов, но также ограничивает растяжение кардиомиоцитов в диастолу и обеспечивает передачу усилия и сохранение энергии при сокращении в систолу [5]. Основное регулирующее влияние на строение ЭЦМ оказывает трансформирующий фактор роста- β (TGF- β), который, являясь профибротическим цитокином, приводит к повышению экспрессии составляющих ЭЦМ (фибриллярного коллагена, фибронектина и протеогликанов) кардиальными фибробластами, самостоятельно усиливает собственную продукцию как кардиомиоцитами, так и фибробластами. Увеличение же содержания белков ЭЦМ в миокарде приводит к появлению его диастолической дисфункции, т. к. эластичность коллагена I типа в 30 раз меньше, чем у кардиомиоцитов [6].

В то же время имеются лишь единичные данные о ремоделировании миокарда ЛЖ при ПМК. Так, при

классическом пролапсе обеих створок МК, согласно Yiginer O. et al. (2012), выявляется достоверное увеличение размеров и объемов ЛЖ при сохранной фракции выброса, а по данным Zia M. I. et al. (2012), ПМК ассоциируется с концентрической гипертрофией стенок ЛЖ вне зависимости от объема митральной регургитации и наличия артериальной гипертензии [7, 8]. Изменение диастолической функции ЛЖ при ПМК описано, прежде всего, для пациентов с митральной недостаточностью [9], в то время как работы, посвященные анализу диастолической функции у пациентов с ПМК без митральной регургитации практически отсутствуют. Кроме того, в настоящее время в литературе нет данных о влиянии активности TGF- β сигнального пути на ремоделирование миокарда ЛЖ у пациентов с ПМК, но есть сведения о повышенном содержании TGF- β_2 в миксоматозно измененных створках МК [10] и повышении концентрации TGF- β_1 в сыворотке крови при ПМК [11].

Эхокардиография является методом выбора для диагностики ПМК [2] и оценки глобальной диастолической функции ЛЖ, основанном на трансмитральной и тканевой доплерографии [12]. Использование высокотехнологичных методов оценки, таких как деформация миокарда, при анализе двухмерного серошкального изображения с помощью методики speckle tracking (покадровое отслеживание движения неоднородных «крапинок» в толще миокарда), в свою очередь, дает нам информацию о региональной диастолической функции миокарда [13, 14]. Определение деформации миокарда позволяет выявлять ранние признаки дисфункции ЛЖ при системных заболеваниях, протекающих с вовлечением сердечно-сосудистой системы [13].

Таким образом, цель нашего исследования – оценить ремоделирование миокарда и диастолическую функцию ЛЖ у молодых пациентов с ПМК без значимой митральной регургитации.

Материал и методы

В исследование было включено 78 бессимптомных молодых пациентов с ПМК из исследования РЕПЛИКА (Распространенность Пролапса митрального Клапана среди лиц молодого возраста) [15]. Средний возраст составил $19,7 \pm 1,6$ лет; 72% обследованных – юноши, 28% – девушки. Контрольную группу составили 80 здоровых обследованных из того же исследования без ПМК и других ННСТ [16]. Средний возраст составил $19,9 \pm 1,5$ лет; 63% – юноши, 37% – девушки.

Всем лицам проводили эхокардиографию в 2D, доплеровском и тканевом режимах (Vivid 7 Dimension, General Electric, матричный фазированный датчик 3.5 МГц). ПМК диагностировался при максимальном систолическом смещении створок за линию кольца митрального клапана более чем

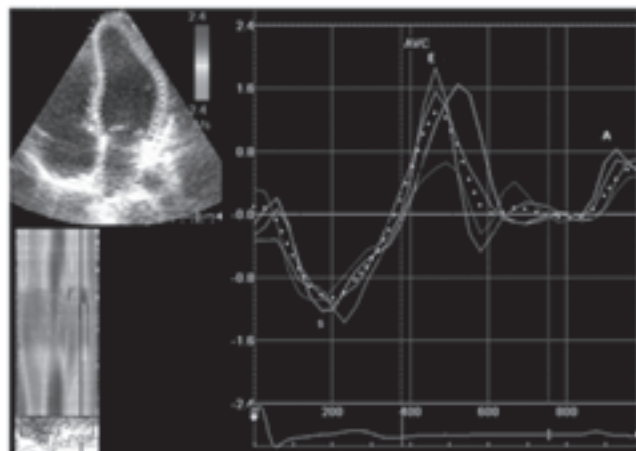


Рис. 1. Пример анализа продольной скорости деформации миокарда в четырехкамерном верхушечном сечении.

Сокращения: S – пиковая скорость систолической деформации; E – ранней диастолической деформации, A – поздней диастолической деформации.

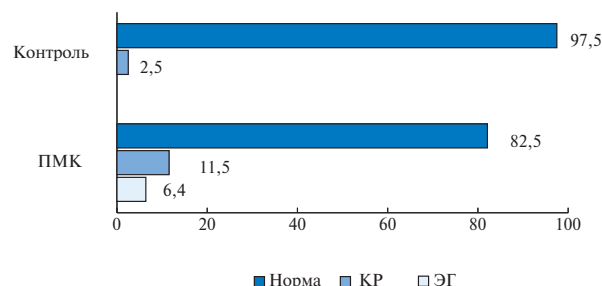


Рис. 2. Доля пациентов с ремоделированием ЛЖ в обследованных группах.

Сокращения: КР – концентрическое ремоделирование, ЭГ – эксцентрическая гипертрофия.

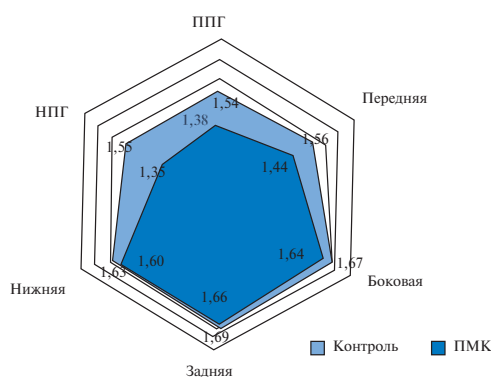


Рис. 3. Значения скорости продольной ранней диастолической деформации (SRe, c^{-1}) стенок ЛЖ в обследованных группах.

Сокращения: ППГ – передне-перегородочная, НПГ – ниже-перегородочная стенки.

на 2 мм в парастернальном продольном сечении. Измерение толщины створок производилось в диастолу, в их средней части, вне зоны отхождения хорд, создающих ложное впечатление об их утолщении. При толщине створки 5 мм и более ПМК расцени-

Таблица 1
Демографические и антропометрические характеристики групп

Параметры	ПМК	Контроль	p
Возраст, годы	19,7±1,6	19,9±1,5	0,62
Пол, количество мужчин, %	21 (72%)	18 (63%)	0,48
Рост, м	1,89±0,11	1,79±0,09	0,0003
Вес, кг	61,6±7,9	60,5±9,5	0,64
ППТ, м ²	1,88±0,08	1,78±0,16	0,004
ЧСС, уд/мин	76,8±14,3	74,2±15,7	0,51
Систолическое АД, мм рт.ст.	115,1±8,5	117,8±9,4	0,25
Диастолическое АД, мм рт.ст.	68,6±7,4	71,7±8,9	0,15

Сокращение: ППТ – площадь поверхности тела.

вался как классический, при толщине менее 5 мм – как неклассический [2]. Степень митральной регургитации оценивалась в соответствии с рекомендациями Европейской эхокардиографической ассоциации (ЕЭА) по оценке клапанной недостаточности (2010). Измерения размеров и объемов камер сердца, а также ФВ ЛЖ проводили в соответствии с рекомендациями Американского эхокардиографического общества (АЭО) (2006). Массу миокарда ЛЖ определяли по формуле Devereux R. B. et al. (1986). Диастолическая функция ЛЖ оценивалась при трансмитральной и тканевой доплерографии в соответствии с рекомендациями ЕЭА [12].

Продольная деформация и скорость деформации (СД) оценивались в трех стандартных верхушечных сечениях с помощью методики speckle 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). Ранняя диастолическая скорость деформации (SRe) определялась для каждого из 16 сегментов ЛЖ (рис. 1) с усреднением для каждой из шести стенок и для всего ЛЖ (глобальная СД), согласно совместным рекомендациям АЭО и ЕЭА (2011).

Содержание TGF- β_1 и TGF- β_2 в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом, используя тест-системы Human TGF- β_1 Platinum ELISA и Human TGF- β_2 Platinum ELISA («Bender MedSystems», Австрия). Исследования выполнялись на автоматическом иммуноферментном анализаторе «ELx 800» («BioTek Instruments», США).

Статистика: все данные представлены как среднее±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 определяли по методу χ^2 . Линейная взаи-

мосвязь 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

Между группами обследованных не было выявлено различий по большинству демографических и антропометрических данных – таких как возраст, половое распределение в группах, вес, частота сердечных сокращений и артериальное давление в покое (табл. 1). Однако, пациенты с ПМК были выше и, соответственно, имели большую площадь поверхности тела (ППТ), нежели здоровые субъекты, что, впрочем, характерно для молодых людей с подобной патологией [17].

Пациенты с ПМК, как и следовало ожидать, имели большую длину и толщину створок и больший диаметр кольца митрального клапана, чем лица контрольной группы (табл. 2). Митральная регургитация либо отсутствовала, либо была легкой в обеих группах, но чаще – позднесистолической в группе ПМК. Также пациенты с ПМК имели больший размер аорты на уровне синусов Вальсальвы и в восходящем отделе, чем в контрольной группе, что не отразилось, однако, на величине Z-критерия, поскольку пациенты с ПМК имели большую ППТ. Диаметр легочной артерии также был сопоставим в обеих обследованных группах.

При сравнении стандартных эхокардиографических параметров оказалось, что обследованные с ПМК имели большие конечный систолический и диастолический размеры ЛЖ, однако эти различия нивелировались при соотношении размеров ЛЖ к площади поверхности тела (табл. 2). Конечный систолический и диастолический объемы и фракция выброса ЛЖ, рассчитанные по методу Симпсона, были несколько больше в группе ПМК, но статистически достоверно не различались.

Индекс массы миокарда ЛЖ у обследованных с ПМК также не отличался от контрольной группы, однако в группе ПМК достоверно больше было лиц с концентрическим ремоделированием (КР) ($\chi^2=5,37$; $p=0,02$) и эксцентрической гипертрофией ЛЖ ($\chi^2=4,98$; $p=0,025$) (рис. 2). При этом не было различий между пациентами с нормальной и измененной геометрией ЛЖ по величине АД, а множественный регрессионный анализ не выявил влияния уровня АД на ремоделирование ЛЖ ($F=2,9$; $p=0,23$).

У пациентов с ПМК и КР ЛЖ по сравнению с пациентами с ПМК, но без ремоделирования и гипертрофии ЛЖ, оказался больше размер ЛП ($31,3 \pm 5,9$ мм против $28,7 \pm 3,1$ мм; $p=0,03$) и больше

скорость пика А трансмитрального кровотока ($0,84 \pm 0,17$ м/с против $0,57 \pm 0,12$ м/с; $p=0,003$), что может отражать больший вклад систолы ЛП в диастолическое наполнение ЛЖ из-за нарушения релаксации при его концентрическом ремоделировании. В целом, между группами не было выявлено различий по стандартным показателям глобальной диастолической функции ЛЖ, оцененной по показателям трансмитрального кровотока и тканевой доплерографии (табл. 2). Поэтому для более подробного анализа диастолической функции ЛЖ мы оценили амплитуду волны Е продольной деформации (SRe) в различных стенках ЛЖ с помощью методики speckle tracking (рис. 3). Как видно, у молодых бессимптомных пациентов с ПМК наблюдаются изменения локальной диастолической функции ЛЖ, а именно – достоверное ее ухудшение в МЖП и передней стенке, что привело к значимому снижению глобальной диастолической СД (табл. 3).

Уровни $TGF-\beta_1$ и $TGF-\beta_2$ в сыворотке крови в группе ПМК были достоверно выше у пациентов с ПМК по сравнению с контрольной группой (табл. 4). При этом повышение концентрации $TGF-\beta_1$ ($>14,75$ нг/мл) было выявлено в группе ПМК у трех обследованных, $TGF-\beta_2$ ($>2,0$ нг/мл) – у 21, а обеих изоформ – у одного обследованного. В контрольной группе повышение $TGF-\beta_1$ наблюдалось у одного обследованного, $TGF-\beta_2$ – у пяти ($\chi^2=12,3$, $p=0,0005$).

Повышение концентрации обеих изоформ $TGF-\beta$ у пациентов с ПМК оказалась взаимосвязанным с морфологией МК и корня аорты. Так, повышение $TGF-\beta_1$ коррелировало с толщиной задней створки МК ($r=0,43$; $p=0,01$), а концентрация $TGF-\beta_2$ – с глубиной пролабирования створок МК ($r=0,32$; $p=0,05$). Также уровень $TGF-\beta_2$ положительно коррелировал с диаметром корня аорты ($r=0,56$; $p=0,001$), а уровень $TGF-\beta_1$ – с наличием аортальной регургитации ($r_s=0,68$; $p<0,05$). При этом у лиц с нормальными значениями $TGF-\beta$ диаметром аорты был достоверно меньше, чем у лиц с повышением одного из изучаемых цитокинов ($29,1 \pm 2,3$ мм и $33,1 \pm 4,7$ мм, соответственно; $p=0,01$). Кроме того у пациентов с ПМК была выявлена положительная корреляция между диаметром аорты и глубиной пролабирования створок МК ($r=0,56$; $p=0,001$).

Из показателей ремоделирования ЛЖ уровень $TGF-\beta_2$ положительно коррелировал с индексом массы миокарда ЛЖ ($r=0,42$; $p=0,001$) и с типом ремоделирования ЛЖ ($r_s=0,4264$; $p=0,0001$), а из показателей диастолической функции – с амплитудой волны А трансмитрального кровотока ($r=0,60$; $p=0,001$). Уровень $TGF-\beta_1$, напротив, отрицательно коррелировал с амплитудой волны Е ($r=0,62$; $p=0,001$). Также наблюдалась сильная корреляция между концентрацией $TGF-\beta_2$ и глобальной продольной SRe ($r=0,76$;

Таблица 2

Сравнение основных эхокардиографических показателей обследованных групп

Показатели	ПМК	Контроль	p
КДР, мм	$47,5 \pm 4,9$	$45,6 \pm 4,5$	0,01
КСР, мм	$29,4 \pm 4,4$	$28,1 \pm 3,6$	0,04
ИКДР, мм/м ²	$25,3 \pm 2,8$	$25,6 \pm 2,5$	0,47
ИКСР, мм/м ²	$15,6 \pm 2,1$	$15,8 \pm 2,0$	0,54
КДО, мл	$93,5 \pm 21,9$	$89,3 \pm 19,2$	0,20
КСО, мл	$35,3 \pm 11,1$	$33,9 \pm 8,9$	0,38
ФВ ЛЖ, %	$61,4 \pm 6,3$	$62,0 \pm 5,4$	0,52
Е, м/с	$0,93 \pm 0,18$	$0,90 \pm 0,16$	0,27
Е/А	$1,7 \pm 0,4$	$1,74 \pm 0,42$	0,54
Е-DT, мс	$165,0 \pm 34,4$	164 ± 42	0,87
е', см/с	$15,0 \pm 1,2$	$15,4 \pm 1,4$	0,80
Е/е'	$6,0 \pm 1,7$	$5,8 \pm 1,2$	0,39
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ²	$84,2 \pm 20,4$	$83,5 \pm 15,9$	0,80
Индекс объема ЛП, мл/м ²	$22,7 \pm 2,7$	$21,6 \pm 2,9$	0,015
Правый желудочек, мм	$23,6 \pm 3,5$	$24,5 \pm 3,7$	0,12
Корень аорты, мм	$29,2 \pm 2,8$	$26,7 \pm 2,9$	0,00001
Z-критерий, см/м ²	$1,68 \pm 0,1$	$1,59 \pm 0,17$	0,0001
Восходящая аорта, мм	$24,3 \pm 4,2$	$23,7 \pm 2,9$	0,29
Легочная артерия	$19,7 \pm 2,6$	$19,9 \pm 2,8$	0,64
Длина передней створки МК, мм	$25,8 \pm 3,2$	$21,8 \pm 2,3$	0,00001
Толщина передней створки МК, мм	$3,6 \pm 1,1$	$2,6 \pm 0,6$	0,00001
Длина задней створки МК, мм	$14,4 \pm 2,7$	$11,3 \pm 2,0$	0,00001
Толщина задней створки МК, мм	$3,6 \pm 1,1$	$2,8 \pm 0,6$	0,00001
Диаметр кольца МК, мм	$31,7 \pm 3,7$	$26,0 \pm 3,6$	0,00001
МР, нет/легкая (%)	19 (15%)/ 59 (85%)	25 (31%)/ 55 (69%)	0,33
Позднесистолическая МР, %	49 (63%)	21 (26%)	0,00001

Сокращения: КДР – конечный диастолический размер, КДО – конечный диастолический объем, Е – величина волны раннего диастолического наполнения трансмитрального кровотока при импульсной доплерографии, Е/А – соотношение волн раннего и активного диастолического наполнения, е' – волна раннего диастолического расслабления при тканевой доплерографии, Е/е' – соотношение ранних диастолических волн при импульсной и тканевой доплерографии, ЛП – левое предсердие, Z-критерий – отношение диаметра аорты к площади поверхности тела, МК – митральный клапан.

Таблица 3

Сравнение средних показателей скорости ранней диастолической продольной деформации (SRe) в обследованных группах

Среднее значение по стенкам ЛЖ	ПМК	Контроль	p
Передне-перегородочная, с ⁻¹	$1,38 \pm 0,22$	$1,54 \pm 0,25$	0,00001
Передняя, с ⁻¹	$1,44 \pm 0,23$	$1,56 \pm 0,22$	0,0007
Боковая, с ⁻¹	$1,64 \pm 0,27$	$1,67 \pm 0,25$	0,46
Задняя, с ⁻¹	$1,66 \pm 0,29$	$1,69 \pm 0,30$	0,51
Нижняя, с ⁻¹	$1,60 \pm 0,27$	$1,63 \pm 0,24$	0,44
Нижне-перегородочная, с ⁻¹	$1,35 \pm 0,25$	$1,55 \pm 0,22$	0,00001
Среднее значение для ЛЖ (глобальный продольный SRe), с ⁻¹	$1,51 \pm 0,26$	$1,61 \pm 0,25$	0,01

Таблица 4

Средние (min-max) значения изоформ TGF- β в обследованных группах

Изоформы	ПМК	Контроль	p*
TGF- β_1 , нг/мл	15,2 $\pm$ 12,3 (3,7–140,1)	9,3 $\pm$ 7,7 (4,4–35,6)	0,004
TGF- β_2 , нг/мл	3,0 $\pm$ 1,9 (4,4–35,6)	2,5 $\pm$ 1,2 (0,9–5,0)	0,04

Примечание: * – U тест Манна – Уитни.

$p=0,0001$). Множественный регрессионный анализ среди других факторов – возраста ($p=0,01$) и пола ($p=0,01$) – также выявил влияние концентрации TGF- β_2 на SRe ($\beta=1,95$; $p=0,01$).

Обсуждение

У лиц молодого возраста основным фактором риска ремоделирования миокарда ЛЖ является артериальная гипертензия [18]. Однако, почти у пятой части пациентов в обследованной нами группе с ПМК, были выявлены признаки ремоделирования ЛЖ при отсутствии артериальной гипертензии. Также при оценке скорости продольной диастолической деформации (SRe) было выявлено ее ухудшение по сравнению с контрольной группой, преимущественно в МЖП и передней стенке. Известно, что SRe более точно, чем E/e' (соотношение ранних диастолических волн при импульсной и тканевой доплерографии), коррелирует с константами релаксации ЛЖ в норме и при такой патологии, как клапанные пороки сердца и кардиомиопатии [13]. Данные изменения диастолической деформации четко согласуются с выявленным ранее ухудшением систолического стрейна у молодых пациентов с ПМК в тех же сегментах МЖП [19]. Такое локальное изменение деформации описано при генетических заболеваниях, протекающих с поражением миокарда – таких, как атаксия Фридрейха, болезнь Фабри и миодистрофия Дюшенна, при которых региональная деформация снижается, в первую очередь, в нижнелатеральных сегментах по мере развития фиброза в данной области [20].

Проведенный нами корреляционный и регрессионный анализ выявил наличие негативного влияния повышения активности TGF- β сигнального пути

на индекс массы миокарда ЛЖ и диастолическую функцию ЛЖ, вероятно, через его профибротическую активность. Известно, что повышенная экспрессия TGF- β_1 , помимо утолщения створок клапанов и их дисфункции, стимулирует продукцию белков ЭЦМ и приводит к формированию кардиального фиброза [21].

Менее изучена выявленная в нашем исследовании взаимосвязь между концентрацией изоформ TGF- β в сыворотке крови и морфологией митрального клапана и корня аорты. В целом, сопряженность изменений ЭЦМ створок митрального клапана при пролапсе и миокарда ЛЖ под влиянием TGF- β вполне понятна, поскольку соединительная ткань створок не изолирована и представляет собой единое целое с коллагеном миокарда.

Однако следует отметить, что средние значения концентрации обоих цитокинов в обследованной группе пациентов с ПМК имели достаточно большой разброс (табл. 4), именно поэтому нам не удалось определить пограничное значение (cut-off) TGF- $\beta_{1/2}$, превышение которого приводит к изменениям диастолической функции и ремоделированию миокарда ЛЖ.

Заключение

Таким образом, использование высокотехнологичного метода исследования – анализа двухмерного серошкального эхокардиографического изображения с помощью методики speckle tracking – позволило нам выявить ранние признаки ухудшения диастолической функции ЛЖ, по-видимому связанные с профибротическими свойствами TGF- β . Однако, фибротический генез этих изменений требует подтверждения, в т.ч. с использованием магнитно-резонансной томографии.

Литература

1. Slaugenhaupt S., Levine R., Hagege A. et al. Genetic Mechanisms of Mitral Valve Prolapse. Current Cardiovascular Risk Reports 2008; 2:463–7.
2. 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.
3. Malev E.G., Zhelninova T.A., Pulit V.V. et al. The prevalence of mitral valve prolapse in the Russian population. Bulletin of the Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre 2011; 5:113–8. Russian (Малев Э.Г., Желнинова Т.А., Пулит В.В. и соавт. Распространенность пролапса митрального клапана в российской популяции. Бюллетень Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова 2011; 5:113–8).
4. Kiotsekoglou A., Moggridge J.C., Bijnens B.H. et al. Biventricular and atrial diastolic function assessment using conventional echocardiography and tissue-Doppler imaging in adults with Marfan syndrome. Eur J Echocardiogr 2009; 10 (8):947–55.
5. 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; 295 (3): H1243–H1252.
6. Ramos-Mondragan R., Galindo C.A., Avila G. Role of TGF-beta on cardiac structural and electrical remodeling. Vasc Health Risk Manag 2008; 4 (6):1289–300.
7. Yiginer O., Keser N., Ozmen N. et al. Classic mitral valve prolapse causes enlargement in left ventricle even in the absence of significant mitral regurgitation. Echocardiography 2012; 29 (2):123–9.
8. Zia M.I., Valenti V., Cherston C. et al. Relation of mitral valve prolapse to basal left ventricular hypertrophy as determined by cardiac magnetic resonance imaging. The American journal of cardiology 2012; 109:1321–5.
9. Borg A.N., Harrison J.L., Argyle R. et al. Left ventricular filling and diastolic myocardial deformation in chronic primary mitral regurgitation. Eur J Echocardiogr 2010; 11 (6):523–9.

10. Hulin A., Deroanne C.F., Lambert C.A. et al. Metallothionein-dependent up-regulation of TGF- β 2 participates in the remodelling of the myxomatous mitral valve. *Cardiovascular research* 2012; 93:480–9.
11. Yagoda A. B., Gladikh N. N. The state of autoimmunity to collagen and cytokine profile in patients with mitral valve prolapse. *Medical Journal of the North Caucasus* 2008; 10 (2):30–33. Russian (Ягода А.В., Гладких Н.Н. Состояние аутоиммунитета к коллагену и цитокиновый профиль у пациентов с пролапсом митрального клапана. *Медицинский вестник Северного Кавказа* 2008; 10 (2):30–3).
12. 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.
13. 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; 12 (3):167–205.
14. 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. Malev E.G., Reeva S.V., Timofeev E.V. et al. Current approaches to the diagnosis and prevalence estimation of mitral valve prolapse in young subjects. *Russian Journal of Cardiology* 2010; 1:35–41. Russian (Малев Э.Г., Реева С.В., Тимофеев Е.В. и соавт. Современные подходы к диагностике и оценке распространенности пролапса митрального клапана у лиц молодого возраста. *Российский кардиологический журнал* 2010; 1:35–41).
16. Zemtsovsky E.V., Reeva S.V., Malev E.G. et al. Algorithms of diagnostics of widespread dysplastic syndromes and phenotypes. Theoretical approaches and practical application of classification. *Arterial hypertension* 2009, 15 (2):162–5. Russian (Земцовский Э.В., Реева С.В., Малев Э.Г. и соавт. Алгоритмы диагностики распространенных диспластических синдромов и фенотипов. Теоретические подходы и практическое применение классификации. *Артериальная гипертензия* 2009; 15 (2):162–5).
17. Flack J.M., Kvasnicka J.H., Gardin J.M. et al. Anthropometric and physiologic correlates of mitral valve prolapse in a biethnic cohort of young adults: the CARDIA study. *Am Heart J* 1999; 138 (3 Pt 1):486–92.
18. Gjesdal O., Bluemke D.A., Lima J.A. Cardiac remodeling at the population level – risk factors, screening, and outcomes. *Nat. Rev. Cardiol* 2011; 8:673–85.
19. Malev E.G., Reeva S.V., Timofeev E.V. et al. Left ventricular myocardial deformation analysis in patients with mitral valve prolapse. *Bulletin of the Saint-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Education* 2011; 3 (2):134–41. Russian (Малев Э.Г., Реева С.В., Тимофеев Е.В. и соавт. Анализ деформации миокарда левого желудочка при пролапсе митрального клапана. *Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования* 2011; 3 (2):134–41).
20. Bijnens B.H., Cikes M., Claus P. et al. Velocity and deformation imaging for the assessment of myocardial dysfunction. *Eur J Echocardiogr* 2009; 10:216–26.
21. Khan R., Sheppard R. Fibrosis in heart disease: understanding the role of transforming growth factor-beta in cardiomyopathy, valvular disease and arrhythmia. *Immunology* 2006; 118 (1):10–24.

Left ventricular remodelling and diastolic dysfunction in mitral valve prolapse

Malev E. G.¹, Pshepyi A. P.¹, Vasina L. V.¹, Reeva S. V.^{1,2}, Timofeev E. V.^{1,2}, Korshunova A. L.^{1,2}, Zemtsovsky E. V.^{1,2}

Aim. To assess the severity and potential mechanisms of left ventricular (LV) myocardial remodelling and diastolic dysfunction in symptom-free young patients with mitral valve prolapse (MVP), but no arterial hypertension or significant mitral regurgitation.

Material and methods. The study included 78 patients with MVP (mean age 19.7±1.6 years; 72% males). The control group, comparable by age and sex distribution, included 80 healthy people. Longitudinal diastolic strain rate (SRe) was assessed using the speckle tracking method (Vivid 7 Dim, EchoPAC'06, GE). Serum levels of transforming growth factors (TGF) β_1 and β_2 were measured using ELISA (Bender MedSystems).

Results. MVP patients had larger end-systolic and end-diastolic LV dimensions, compared to controls. However, this difference was eliminated after adjustment for body surface area. LV myocardial mass index values were similar in MVP patients and controls (84.2±20.4 g/m² and 83.5±15.0 g/m², respectively; p=0.80). At the same time, the percentage of participants with concentric LV remodelling ($\chi^2=5.37$; p=0.02) and eccentric LV hypertrophy ($\chi^2=4.98$; p=0.025) was significantly higher in MVP patients, compared to controls. MVP patients also demonstrated a significant

SRe reduction in interventricular septum and anterior LV wall. The levels of TGF- β_1 (15.2±12.3 ng/ml vs. 9.3±7.7 mg/ml; p=0.004) and TGF- β_2 (13.0±1.9 ng/ml vs. 2.5±1.2 mg/ml; p=0.04) were significantly higher in MVP patients than in controls. The levels of TGF- β_2 positively correlated with LV myocardial mass index (r=0.42; p=0.001) and SRe (r=0.76; p=0.0001). Multivariate regression analyses confirmed the association between TGF- β_2 and SRe ($\beta=1.95$; p=0.01).

Conclusion. Diastolic myocardial deformation disturbances, identified using the speckle tracking method, could be due to the increased TGF- β_1 signalling and myocardial fibrosis.

Russ J Cardiol 2013; 2 (100): 12–17

Key words: mitral valve prolapse, left ventricle, diastolic function, remodelling, transforming growth factor- β .

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

ХРОНИЧЕСКАЯ МИТРАЛЬНАЯ РЕГУРГИТАЦИЯ У ЖЕНЩИН С ИБС И ПОСТИНФАРКТНЫМ КАРДИОСКЛЕРОЗОМ

Кузнецов В. А., Ярославская Е. И., Пушкарев Г. С., Криночкин Д. В., Зырянов И. П., Марьинских Л. В.

Цель. Выявить, связана ли митральная регургитация (МР) с локализацией коронарных стенозов у женщин с ишемической болезнью сердца (ИБС) и постинфарктным кардиосклерозом.

Материал и методы. Из 15283 пациентов, включенных в «Регистр проведенных операций коронарной ангиографии» © с 1991 г по 2012 г, были отобраны женщины с ИБС и постинфарктным кардиосклерозом (возраст от 31 до 72 лет): 84 без МР и 53 с умеренной или выраженной МР.

Результаты. Пациентки с МР были достоверно старше ($57,6 \pm 8,5$ против $52,2 \pm 8,5$ года, $p=0,001$), чаще демонстрировали более высокие (III–IV) функциональные классы хронической сердечной недостаточности (ФК ХСН) по классификации Нью-Йоркской Ассоциации Сердца (НУНА) ($46,2$ против $18,5\%$, $p=0,001$) и повторный инфаркт миокарда в анамнезе ($22,6$ против $7,1\%$, $p=0,010$). В этой группе отмечалась тенденция к более низкому уровню общего холестерина ($5,4 \pm 1,3$ против $5,8 \pm 1,6$ ммоль/л, $p=0,086$). При эхокардиографии женщины с МР демонстрировали больший размер асинергии левого желудочка (ЛЖ) ($28,7 \pm 14,7$ против $22,4 \pm 12,2\%$, $p=0,016$), большие индексы линейных размеров полостей сердца, в том числе ЛЖ ($30,7 \pm 3,0$ против $27,2 \pm 2,7$ мм/м²). В группе с МР чаще выявляли снижение сократительной способности ЛЖ ($54,7$ против $17,9\%$, оба $p<0,001$). Локализация постинфарктного кардиосклероза у женщин с МР чаще была сочетанной ($33,3$ против $17,4\%$, $p=0,035$). По данным коронароангиографии, стенозы ствола левой коронарной артерии выявляли только у пациенток с МР ($9,4$ против 0% , $p=0,008$). По результатам мультивариантного анализа независимую связь с МР продемонстрировало увеличение ФК ХСН и индекса размера ЛЖ. **Заключение.** Хроническая умеренная и выраженная МР у женщин с ИБС и постинфарктным кардиосклерозом ассоциирована с увеличением ФК ХСН по НУНА и индекса размера ЛЖ.

Российский кардиологический журнал 2013; 2 (100): 18-23

Ключевые слова: митральная регургитация; коронарные стенозы; постинфарктный кардиосклероз.

Филиал ФГБУ Научно-исследовательский институт кардиологии Сибирского отделения РАМН, Тюменский кардиологический центр, Тюмень, Россия.

Кузнецов В. А. – директор, зав. лабораторией инструментальных методов исследования, Ярославская Е. И.* – н. сотрудник, врач ультразвуковой диагностики, Пушкарев Г. С. – н. сотрудник, Криночкин Д. В. – зав. отделением ультразвуковой диагностики, Зырянов И. П. – зав. отделением рентгено-хирургических методов лечения, Марьинских Л. В. – лаборант-исследователь.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): yaroslavskaya@gmail.com

ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, ЛЖ – левый желудочек, МР – митральная регургитация, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФК – функциональный класс, НУНА – Нью-Йоркская Ассоциация Сердца.

Рукопись получена 25.06.2012
Принята к публикации 09.01.2013

Результаты исследований по изучению связей митральной регургитации (МР) с топикой рубцовых поражений миокарда достаточно противоречивы. Одни авторы считают, что МР имеет связь с локализацией инфаркта миокарда (ИМ) [1–3], другие показали отсутствие таковой [4, 5]. Поскольку в зависимости от типа коронарного кровообращения один и тот же участок миокарда может снабжаться кровью разными артериями, и одной и той же зоне асинергии может соответствовать разная локализация гемодинамически значимых коронарных стенозов, нам показалось актуальным выяснить, существует ли связь между ишемической МР и топикой коронарных поражений. Данные литературы о связи МР с локализацией коронарных стенозов немногочисленны и касаются, в большей степени, острых форм ишемической болезни сердца (ИБС) [6, 7]. Данные о хронической МР в популяции женщин с ИБС и постинфарктным кардиосклерозом нами не обнаружены. Ранее при исследовании нами мужской популяции с постинфарктным кардиосклерозом была получена связь МР со стенозами правой коронарной артерии [8]. При исследовании же смешанной (мужской/женской) популяции связи МР с топикой поражения коронарного

русла выявлено не было [9]. Мы предположили, что разница в наших результатах обусловлена гендерными различиями.

Целью настоящего исследования было выявить, связана ли хроническая умеренная и выраженная МР с локализацией коронарных стенозов у женщин с ИБС и постинфарктным кардиосклерозом.

Материал и методы

Из 15283 пациентов, включенных в «Регистр проведенных операций коронарной ангиографии» © [10] с 1991 г по 2012 г, были отобраны и разделены на группы женщины (возраст от 31 до 72 лет) с перенесенным Q-волновым ИМ и рубцовыми изменениями миокарда при эхокардиографии: 53 пациентки с МР 2 степени и более (основная группа) и 84 – без МР (группа сравнения). В исследование не включали женщин с МР до 2 степени, острым ИМ, пороками сердца, неудовлетворительным качеством визуализации при эхокардиографии. Проводили клиническое, комплексное эхокардиографическое обследование с использованием ультразвуковых аппаратов Imagepoint NX, Agilente Technologies – Phillips – США; Vivid 3, 4, 7 Systems, Vingmed-General Electric – Horten – Норвегия, определение липидного профиля сыворотки крови, холтеровское мониторирование,

Таблица 1

Сравнительная характеристика клинико-функциональных и лабораторных показателей у женщин с постинфарктным кардиосклерозом в зависимости от наличия митральной регургитации

Показатели		Пациентки без МР (n=84)	Пациентки с МР (n=53)	p
Возраст, лет		52,2±8,5	57,6±8,5	0,001
Курение, %		16,9	9,8	0,067
Отягощенная наследственность по ИБС, %		10,4	10,3	нд
Индекс массы тела, кг/м ²		31,3±4,8	31,1±5,0	нд
Артериальная гипертензия, %		83,3	81,1	нд
Степень артериальной гипертензии, %	I–II	31,9	26,9	нд
	III	47,8	44,2	нд
Систолическое артериальное давление, мм рт.ст.		143,9±23,2	136,9±22,1	нд
Диастолическое артериальное давление, мм рт.ст.		89,7±13,9	84,6±12,1	0,082
Сахарный диабет, %		23,8	22,7	нд
Длительность сахарного диабета, годы		9,6±8,0	3,6±7,5	0,062
ФК кровообращения по классификации NYHA	I–II	80,5	53,9	0,001
	III	18,5	46,2	0,001
Количество эритроцитов, млн/мм ³		4,3±0,5	4,5±0,3	0,030
Гемоглобин, г/л		130,2±15,9	135,5±11,3	0,066
Общий холестерин, ммоль/л		5,8±1,6	5,4±1,3	0,086
ФК стенокардии напряжения	I–II	31,4	34,7	нд
	III–IV	68,6	65,3	нд
Давность инфаркта миокарда, лет		2,2±3,4	3,1±3,8	нд
Количество инфарктов миокарда	1	90,5	77,4	0,036
	2	7,1	22,6	0,010
	3 и более	2,4	-	нд

Примечание: M±SD – среднее±среднеквадратичное отклонение.

Сокращения: МР – митральная регургитация, ФК – функциональный класс, NYHA – Нью-Йоркская Ассоциация сердца, нд – различия недостоверны.

селективную коронароангиографию по методу Judkins (1967 г) (ангиографические комплексы «Diagnost ARC A», «Poly Diagnost C», «Integris Allura» – Phillips – Голландия). Эхокардиографические синдромы диагностировались согласно стандартным критериям: систолическая функция левого желудочка (ЛЖ) считалась сниженной при фракции выброса ЛЖ менее 50%, ЛЖ – дилатированным при конечно-диастолическом размере более 55 мм, МР≥2 степени при эффективной площади регургитационного отверстия ≥0,2 см², регургитирующем объеме ≥30 мл [11]. Линейные эхокардиографические показатели и массу миокарда, рассчитанную по формуле Devereux, индексировали к площади поверхности тела. Статистическую обработку материала проводили с использованием пакета прикладных статистических программ (фирма SPSS Inc., версия 11.5). Показатели были представлены в виде M±SD. Распределение переменных определяли с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Для сравнения величин при их нормальном распределении использовали t критерий Стьюдента, при распределении, не являющемся нормальным – непараметрический критерий Манна–Уитни. При анализе качественных показателей использовали критерий χ^2 Пирсона. Значение p<0,05 оценивалось как статистически значимое.

Проводили мультивариантный анализ – бинарную логистическую регрессию с вычислением отношения шансов.

Результаты

Пациентки основной группы были достоверно старше (табл. 1). По индексу массы тела, величине систолического артериального давления, частоте и тяжести артериальной гипертензии, частоте отягощенной наследственности по ИБС, сахарного диабета и нарушений сердечного ритма группы не различались. У пациенток с МР количество эритроцитов было большим, отмечались тенденции к более частому курению, более высокому уровню гемоглобина, более низким диастолическому давлению и уровню общего холестерина. В этой группе чаще выявляли более тяжелые (III–IV) ФК ХСН по классификации NYHA и повторный анамнестический ИМ. При этом межгрупповых различий по давности ИМ, ФК стенокардии, по классификации Канадской ассоциации кардиологов, выявлено не было.

МР 2 степени отмечалась у 83% пациенток, 3 степени – у 17%. При анализе показателей эхокардиографии (табл. 2) в группе с МР оказались достоверно большими индексы массы миокарда, диаметра корня аорты и линейных размеров полостей сердца при

Таблица 2

Сравнительная характеристика эхокардиографических, электрокардиографических и ангиографических показателей у женщин с постинфарктным кардиосклерозом в зависимости от наличия митральной регургитации

Показатели		Пациентки без МР (n=84)	Пациентки с МР (n=53)	p
Данные эхокардиографии				
Диаметр корня аорты	мм	31,9±3,0	32,7±3,4	<0,001
	мм/м ²	17,9±2,1	18,6±2,4	<0,001
Размер левого предсердия	мм	41,1±6,9	44,7±7,1	<0,001
	мм/м ²	22,3±2,8	25,1±2,9	<0,001
Размер правого желудочка	мм	23,6±2,3	25,2±2,6	<0,001
	мм/м ²	13,4±1,6	14,4±1,8	0,003
Диаметр левого желудочка	мм	49,5±4,0	53,9±4,8	<0,001
	мм/м ²	27,2±2,7	30,7±3,0	<0,001
Толщина межжелудочковой перегородки	мм	12,0±2,1	11,5±2,3	нд
	мм/м ²	6,6±1,2	6,6±1,4	нд
Толщина задней стенки левого желудочка	мм	10,5±1,2	10,4±1,1	нд
	мм/м ²	5,9±0,9	6,0±0,7	нд
Масса миокарда	г	251,4±60,3	277,1±53,7	0,002
	г/м ²	134,0±27,9	160,3±28,5	<0,001
Фракция выброса ЛЖ	%	51,0±6,3	47,3±8,2	<0,001
Размер асинергии ЛЖ	%	22,4±12,2	28,7±14,7	0,016
Дилатация ЛЖ	%	9,5	43,4	<0,001
Признаки атеросклеротического поражения аорты, %		88,1	92,5	нд
Дополнительные хорды, %		12,0	7,6	нд
Снижение сократительной функции ЛЖ, %		17,9	54,7	<0,001
Признаки диастолической дисфункции ЛЖ, %		63,2	85,7	0,003
Аневризма ЛЖ, %		19,0	24,5	нд
Тромб ЛЖ, %		1,2	-	нд
Локализация постинфарктного кардиосклероза, %	нижний	44,9	31,1	нд
	передний	37,7	35,6	нд
	сочетанный	17,4	33,3	0,035
Данные электрокардиографии				
Нарушения сердечного ритма, %		16,4	23,8	нд
Данные коронароангиографии:				
Стеноз ствола левой коронарной артерии*, %		-	9,4	0,008
Стеноз передней межжелудочковой артерии*, %		46,4	54,7	нд
Стеноз огибающей ветви*, %		26,2	32,1	нд
Стеноз диагональной ветви*, %		13,1	5,7	нд
Стеноз правой коронарной артерии*, %		44,0	47,2	нд
Стеноз ветви тупого края*, %		10,7	11,3	нд
Стеноз интермедиальной ветви*, %		-	1,9	нд
Однососудистое поражение*, %		36,9	34,0	нд
Двухсосудистое поражение*, %		23,8	18,9	нд
Многососудистое поражение*, %		16,7	24,5	нд
Тип коронарного кровообращения, %	сбалансированный	27,2	5,8	0,002
	левый	9,9	13,5	нд
	правый	63,0	80,8	0,029

Примечание: М±SD – среднее±среднеквадратичное отклонение; * – степень стенозирования просвета коронарной артерии >75%.

Сокращения: МР – митральная регургитация; ЛЖ – левый желудочек; нд – различия недостоверны.

Таблица 3

Параметры, независимо связанные с митральной регургитацией, у женщин с постинфарктным кардиосклерозом

Независимая переменная	Зависимые переменные	Отношение шансов	95%-й -доверительный интервал	p
Митральная регургитация	Функциональный класс кровообращения по классификации NYHA	4,26	1,40–12,88	0,010
	Индекс размера левого желудочка	1,64	1,24–2,17	0,001

Сокращение: NYHA – Нью-Йоркская Ассоциация сердца.

неразличающейся толщине стенок ЛЖ. Средняя фракция выброса ЛЖ пациенток основной группы в отличие от больных группы сравнения была ниже нормы, средние значения размера асинергии ЛЖ в группе с МР были больше, снижение систолической функции миокарда встречалось у них чаще в 3,1 раза, дилатация ЛЖ – в 4,6 раза чаще. По частоте выявления признаков атеросклеротического поражения аорты, ложных сухожилий, аневризм и тромбов ЛЖ группы не различались.

Что касается ангиографических показателей (табл. 2), у пациенток с МР чаще выявляли стеноз ствола левой коронарной артерии и правый тип коронарного кровоснабжения, сбалансированный тип чаще встречался у женщин без МР.

По результатам мультивариантного анализа (табл. 3), независимую связь с МР продемонстрировало увеличение индекса размера ЛЖ и ФК ХСН по NYHA. При вычислении отношений шансов риск МР возрастал с увеличением степени ХСН на 1 ФК в 4,3 раза, с увеличением индекса размера ЛЖ на каждый мм/м² – на 64%.

Обсуждение

В исследование не включались пациентки с незначительной МР, поскольку такая регургитация в ряде случаев считается физиологической. Таким образом, в основную группу вошли только женщины с патологической (умеренной и выраженной) МР. В исследование не включали больных с острыми формами ИБС, поскольку в этих случаях МР чаще имеет обратимый характер, особенно после успешной реперфузии [12]. По определению Boger M. A. et al., хроническая ишемическая МР наблюдается не ранее чем через неделю после ИМ, ей обязательно сопутствует нарушение локальной сократимости ЛЖ и наличие гемодинамически значимых коронарных стенозов; при этом створки и хорды митрального клапана не должны иметь значимого поражения [13]. Критерии включения в наше исследование полностью соответствуют этому определению.

Ишемическая МР является независимым предиктором сердечно-сосудистой смертности с относительным риском от 1,5 до 7,5 [12]. В частности доказано, что МР увеличивает риск сердечной смерти при хронической ИБС с Q-инфарктом в анамнезе независимо от возраста и ФВ ЛЖ, при

этом значение имеет не только наличие регургитации, но и её выраженность: с увеличением степени до умеренной или выраженной в течение 30 дней после ИМ риск ХСН возрастает с 3,4 до 6,8, риск смерти – с 1,6 до 2,2 раза [4].

В развитии МР при ИБС можно выделить два механизма: 1 – глобальное патологическое ремоделирование ЛЖ с его дилатацией и расширением фиброзного кольца митрального клапана; 2 – локальные нарушения сократимости миокарда, ведущие к натяжению хорд и недосмыканию створок митрального клапана вследствие смещения папиллярных мышц, либо нарушения со стороны самих папиллярных мышц и хордального аппарата (разрыв или дисфункция) [1].

По мнению экспертов Европейского общества кардиологов, хроническая ишемическая МР развивается вследствие нарушенного натяжения подклапанного аппарата при дилатации и/или дисфункции ЛЖ, в особенности его задне-латеральных сегментов [1]. Согласно исследованиям ряда авторов, нижний и боковой ИМ чаще осложняются ишемической МР [2, 3]. Но передне-апикальные ИМ также могут вызывать механическое смещение папиллярных мышц и обуславливать развитие значимой МР даже в отсутствие дилатации ЛЖ [16]. Доказано, что ИМ нижней и боковой локализации сопровождаются менее выраженными дилатацией и снижением глобальной систолической функции ЛЖ, но чаще сопровождаются значимой МР [2]. Передний и передне-перегородочный же ИМ, хотя и чаще является причиной дилатации и дисфункции ЛЖ, реже осложняется значимой ишемической МР [2]. В нашем исследовании не было выявлено межгрупповых различий по частоте нижней и передней локализации постинфарктного кардиосклероза, но у женщин с МР чаще обнаруживали эхокардиографические признаки кардиосклероза сочетанной (передне-нижней) локализации. Это, а также больший размер асинергии ЛЖ в группе с МР указывает на возможную связь МР с размерами рубцовых изменений миокарда.

Наши результаты созвучны с данными предыдущего этапа нашего исследования – изучения смешанной мужской/женской популяции [9], а также с результатами наблюдения больных с постинфарктным кардиосклерозом Nixdorff et al. [5], где не было выявлено независимых связей МР ни с локализа-

цией ИМ, ни с топикой поражений коронарного русла. МР тогда также показала независимую связь с глобальным патологическим ремоделированием ЛЖ, проявляющимся в его дилатации и развитии ХСН. Очевидно, это объясняется тем, что в нашей предыдущей работе, описывавшей срез базы данных без дополнительных критериев отбора, группы были смешанными по полу, как и в исследовании Nixdorff et al. [5]. Кроме того, в последние вошли больные не только с хронической, но и острой МР, что также делало исследуемую когорту неоднородной.

В работе Lima et al. [3], где в преимущественно мужской популяции сравнивали больных со значимой хронической МР и пациентов с отсутствием последней, независимыми предикторами регургитации оказались нарушения локальной сократимости нижних и ниже-латеральных сегментов ЛЖ. Был сделан вывод, что именно эта локализация ИМ является наиболее значимой в развитии хронической ишемической МР [3], что сопоставимо с нашими результатами исследования мужской популяции [8] и противоположно результатам настоящего исследования. Кроме того, Lima et al. не включал в исследование больных с трепетанием-фибрилляцией предсердий, что объясняет отсутствие межгрупповых различий по размеру асинергии ЛЖ и клиническим характеристикам [3], поэтому его работа не отражает ситуацию с МР в популяции больных с постинфарктным кардиосклерозом в целом.

Данных литературы о влиянии локализации коронарных стенозов на ишемическую МР немного, и описывают они, в основном, острые формы ИБС. В частности, Nielsen et al. в эксперименте показали, что острую ишемическую МР может вызвать микроэмболия огибающей ветви левой коронарной артерии [6]. Описаны случаи развития выраженной ишемической МР вследствие стеноза ПКА, лигирования передней межжелудочковой ветви со значительным уменьшением регургитации после восстановления коронарного кровотока [7].

В других работах нам не встретилось указаний на более частое поражение ствола левой коронарной артерии у больных с МР, выявленное в нашем исследовании. С другой стороны, нет данных о топике поражений коронарного русла в исключительно женской популяции с МР, в этом отношении наше исследование уникально.

Согласно нашим результатам, при достоверно не различающихся индексах толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ индекс массы миокарда был выше у пациенток с МР. В сочетании с большим индексом конечно-диастолического размера ЛЖ это свидетельствует о том, что для женщин

с постинфарктным кардиосклерозом и МР характерен эксцентрический тип гипертрофии ЛЖ.

МР при ИБС может быть обусловлена и дегенеративными изменениями, особенно у пожилых больных [15]. Несмотря на то, что женщины в группе с МР были старше, независимой связи МР с возрастом выявлено не было, поэтому нельзя сказать, что формирование МР у наших пациенток обусловлено возрастными изменениями.

Тяжесть проявлений ХСН у женщин с постинфарктным кардиосклерозом и МР может быть обусловлена как систолической (более частое в этой группе снижение фракции выброса ЛЖ), так и диастолической левожелудочковой недостаточностью: в основной группе чаще выявляли диастолическую дисфункцию ЛЖ, цифры диастолического артериального давления и степень гипертрофии миокарда, о которой можно судить по индексу его массы, у пациентов основной группы были выше, хотя по частоте артериальной гипертензии группы не различались.

Независимая связь МР с увеличением степени ХСН понятна и не вызывает вопросов, связь же её с индексом конечно-диастолического диаметра ЛЖ свидетельствует о том, что ишемическая МР у женщин с постинфарктным кардиосклерозом связана, в первую очередь, именно с глобальным патологическим ремоделированием миокарда (первым из перечисленных механизмов). Несмотря на выявленное у этого контингента более частое поражение ствола левой коронарной артерии, мультивариантный анализ не выявил связи регургитации с топикой коронарного стенозирования, на основании чего можно сказать, что второй механизм формирования МР не является для женщин типичным.

Результаты исследования женской популяции оказались противоположны результатам исследования аналогичной популяции мужчин, где была выявлена связь хронической МР со стенозами правой коронарной артерии [8]. Это говорит о различном, зависящем от пола, негативном «вкладе» коронарного атеросклероза в формирование МР у больных ИБС.

Заключение

Хроническая умеренная и выраженная МР у женщин с ИБС и постинфарктным кардиосклерозом ассоциирована с увеличением индекса размера ЛЖ и ФК ХСН по NYHA. Наши результаты указывают на преобладающую роль глобального ремоделирования ЛЖ в патогенезе МР у этого контингента больных, а с учетом ранее выполненных нами исследований — и на существование гендерных различий во взаимосвязи коронарного атеросклероза с МР.

Литература

1. Vahanian A., Baumgartner H., Bax J. et al. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; 28:230–68.
2. Kumanohoso T., Otsuji Y., Yoshifuku S. et al. Mechanism of higher incidence of ischemic mitral regurgitation in patients with inferior myocardial infarction: quantitative analysis of left ventricular and mitral valve geometry in 103 patients with prior myocardial infarction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125 (1):135–43.
3. Lima S., Ferreira A., Andrade M.J. et al. Inferior and inferior-lateral location of left ventricular dyssynergy after myocardial infarction begets ischemic mitral regurgitation. *Rev Port Cardiol* 2009; 28 (11):191–200.
4. Bursi F., Enriquez-Sarano M., Nkomo V.T. et al. Heart failure and death after myocardial infarction in the community: the emerging role of mitral regurgitation. *Circulation* 2005; 111:295–301.
5. Nixdorff U., Klinghammer L., Wüstefeld G. et al. Chronic development of ischemic mitral regurgitation during post-infarction remodeling. *Cardiology* 2007; 107 (4):239–47.
6. Nielsen S.L., Hansen S.B., Nielsen K.O. et al. Imbalanced chordal force distribution causes acute ischemic mitral regurgitation: mechanistic insights from chordae tendineae force measurements in pigs. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129 (3):525–31.
7. Eltzhig H.K., Shernan S.K., Rosenberger P. Ischemic mitral regurgitation during temporary coronary-artery ligation. *N Engl J Med* 2004; 350 (23):2424–5.
8. Yaroslavskaya E.I., Kuznetsov V.A., Pushkarev G.S. et al. Association of chronic mitral regurgitation with right coronary artery stenosis in post-myocardial infarction men. Materials of All-Russian theoretical and practical conference "Cardiology in the light of new achievement of medical science" Moscow 2012: 35. Russian (Ярославская Е.И., Кузнецов В.А., Пушкарев Г.С. и др. Связь хронической митральной регургитации со стенозом правой коронарной артерии у мужчин с постинфарктным кардиосклерозом. Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Кардиология в свете новых достижений медицинской науки» Москва 2012: 35).
9. Yaroslavskaya E.I., Kuznetsov V.A., Pushkarev G.S. et al. Mitral regurgitation in post-myocardial infarction patients. Materials of interregional medical forum "Angiology: innovation technique in diagnostic and treatment of vascular disease" Chelyabinsk 2012: 35. Russian (Ярославская Е.И., Кузнецов В.А., Пушкарев Г.С. и др. Митральная регургитация у больных с постинфарктным кардиосклерозом. Материалы межрегионального медицинского форума «Ангиология: инновационные технологии в диагностике и лечении заболеваний сосудов». Челябинск 2012: 50).
10. Kuznetsov V.A., Zyrjanov I.P., Kolunin G.V. et al. Certificate of State registration database № 2010620076, registered in Register of database at 1 of February 2010. Russian (Кузнецов В.А., Зырянов И.П., Колунин Г.В. и др. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2010620076, зарегистрировано в Реестре базы данных 1 февраля 2010 года).
11. Shiller N., Osipov N. A. Clinical Echocardiography, Practik, 2005. Russian (Шиллер Н., Осипов М. А. Клиническая эхокардиография. Практика; 2005)
12. Pierard L.A., Carabello B.A. Ischaemic mitral regurgitation: pathophysiology, outcomes and the conundrum of treatment. *Eur. Heart J.* 2010, 31 (24):2996–3005.
13. Borger M.A., Alam A., Murphy P.M. et al. Chronic ischemic mitral regurgitation: repair, replace or rethink? *Ann. Thorac. Surg.* 2006, 81 (3):1153–61.
14. Yosefy C., Beeri R., Guerrero J.L. et al. Mitral regurgitation after anteroapical myocardial infarction: new mechanistic insights. *Circulation* 2011, 123 (14):1529–36.
15. Gueret P., Khalife K., Jobic Y. et al. Echocardiographic assessment of the incidence of mechanical complications during the early phase of myocardial infarction in the reperfusion era: a French multicentre prospective registry. *Arch. Cardiovasc. Dis.* 2008, 101 (1):41–7.

Chronic mitral regurgitation in women with coronary heart disease and post-infarction cardiosclerosis

Kuznetsov V.A., Yaroslavskaya E.I., Pushkarev G.S., Krinochkin D.V., Zyrjanov I.P., Mar'yinskikh L.V.

Aim. To identify whether mitral regurgitation (MR) is associated with coronary stenosis localisation in women with coronary heart disease (CHD) and post-infarction cardiosclerosis.

Material and methods. Among 15283 patients included in the "Coronary Angiography Register" © from 1991 to 2012, the women with CHD and post-infarction cardiosclerosis (age 31–72 years) were selected: 94 without MR and 53 with moderate or severe MR.

Results. Patients with MR were significantly older (mean age 57,6±8,5 vs. 52,2±8,5 years; p=0,001), had higher NYHA classes (III–IV) of chronic heart failure, CHF (46,2 vs. 18,5%; p=0,001), and a higher prevalence of repeat myocardial infarction (22,6 vs. 7,1%; p=0,010) than the patients without MR. According to echocardiography data, MR patients demonstrated higher values of left ventricular (LV) asynergy (28,7±14,7 vs. 22,4±12,2%; p=0,016) and linear cardiac dimension indices, including LV indices (30,7±3,0 vs. 27,2±2,7 mm/m²; p<0,001). This clinical group also shown a reduction in LV contractility (54,7 vs.

17,9%; p<0,001). MR patients were also characterised by multiple localisation of post-infarction cardiosclerosis (33,3 vs. 17,4%; p=0,035). According to coronary angiography data, stenosis of left coronary artery trunk was observed only in women with MR (9,4 vs. 0%; p=0,008). Multivariate analyses demonstrated an independent association between MR, higher NYHA classes, and increased LV dimension indices. **Conclusion.** In women with CHD and post-infarction cardiosclerosis, moderate and severe chronic MR was associated with higher NYHA classes of CHF and increased LV dimension indices.

Russ J Cardiol 2013; 2 (100): 18-23

Key words: mitral regurgitation, coronary stenosis, post-infarction cardiosclerosis.

Research Institute of Cardiology, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences, Tumen Cardiology Centre, Tumen, Russia.

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ИНФАРКТА МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST НА ЭКГ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КОНЦЕНТРАЦИИ ЛЕПТИНА В КРОВИ

Адамов П. Б.¹, Лебедева А. Ю.¹, Гордеев И. Г.¹, Волов Н. А.¹, Кокорин В. А.¹, Левчук Н. Н.², Софрина С. Л.², Кочмарева Е. А.¹

В последнее время внимание исследователей привлекает связь частоты сердечно-сосудистых событий, в т.ч. ИМ, с продуцируемым адипоцитами гормонально-активным веществом – лептином, в физиологических условиях участвующим в регуляции массы тела.

Цель. Оценка роли лептина в течение острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ (ИМпST).

Материал и методы. В исследование включено 89 мужчин в возрасте от 23 до 77 лет. Всем больным в первые 12 часов ИМпST проведена коронароангиография (КАГ), по результатам которой 80 пациентам выполнены чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ). Больные были распределены на две группы в зависимости от уровня лептина в плазме крови. Пациенты 1-й группы (n=42) имели повышенные значения лептина в крови (более 5,63 нг/мл), 2-й группы (n=47) – нормальную концентрацию лептина в крови (менее 5,63 нг/мл).

Результаты. Показано прогностическое значение концентрации лептина у больных ИМ в отношении выявления сахарного диабета 2 типа в течение госпитализации. Выявлена взаимосвязь плазматической концентрации лептина в первые сутки ИМ с концентрацией ИЛ – 1 бета, калия, креатинина, триглицеридов, гемоглобина, показателями индекса массы тела и конечно-диастолического размера левого желудочка.

Выводы. Определение уровня лептина в остром периоде ИМпST может быть использовано для прогнозирования осложнений ИМ и развития сахарного диабета 2 типа.

Российский кардиологический журнал 2013; 2 (100): 24-30

Ключевые слова: лептин, фактор риска, предиктор, сердечно-сосудистая патология, инфаркт миокарда, чрескожные коронарные вмешательства, хроническая болезнь почек, сахарный диабет.

¹ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва; ²ГБУЗ ГКБ № 15 им. О. М. Филатова Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия.

Адамов П. Б.* – аспирант кафедры госпитальной терапии № 1 л/ф, Лебедева А. Ю. – д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии № 1 л/ф, Гордеев И. Г. – д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии № 1 л/ф, Волов Н. А. – к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии № 1 л/ф, Кокорин В. А. – к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии № 1 л/ф, Левчук Н. Н. – заведующая клинико-диагностической лабораторией, Софрина С. Л. – врач клинико-диагностической лаборатории, Кочмарева Е. А. – клинический ординатор кафедры госпитальной терапии № 1 л/ф.

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

АКШ – аорто-коронарное шунтирование, ЗС – задняя стенка, ИМпST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ, ИЛ 1 бета-интерлейкин 1 бета, ИЛ-6-интерлейкин 6, ИМ – инфаркт миокарда, ИМТ – индекс массы тела, ИСА – инфаркт-связанная артерия, ИФА – иммуноферментный анализ, КАГ – коронароангиография, КДР – конечно-диастолический размер, КСР – конечно-систолический размер, ЛЖ – левый желудочек, ЛП – левое предсердие, МЖП – межжелудочковая перегородка, ОКС – острый коронарный синдром, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ПЖ – правый желудочек, ПП – правое предсердие, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, СРБ – С-реактивный белок, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ТЛАП – транслюминальная баллонная ангиопластика, ФВ – фракция выброса, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, ЭКГ – электрокардиограмма, AUC – Area Under Curve, MDRD – Modification of Diet in Renal Disease Study, NHANES III – The Third National Health and Nutrition Examination Survey, ROC – Receiver Operating Characteristic, Se – sensitivity, Sp – specificity, TIMI – Thrombolysis in Myocardial Infarction.

Рукопись получена 13.02.2013

Принята к публикации 13.03.2013

Несмотря на значительные достижения современной медицины, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) продолжают лидировать среди причин смертности населения в развитых странах, в том числе и в России. Инфаркт миокарда (ИМ) – форма ишемической болезни сердца, характеризующаяся ранней инвалидизацией, возрастающей заболеваемостью и высокой смертностью. Одной из важнейших целей лечения ИМ является максимально быстрое, полное и стойкое восстановление просвета инфаркт-связанной артерии (ИСА), а также перфузии миокарда в соответствующей области. Чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) – транслюминальная баллонная ангиопластика (ТЛАП) и/или стентирование коронарных артерий – метод выбора у большинства больных острым инфарктом миокарда в сравнении с другими видами реперфузионной терапии в связи с более эффективным восстановлением проходимости коронарных артерий, незначительной частотой ранних и поздних реокклюзий и меньшей частотой геморрагических осложнений.

В последнее время внимание исследователей привлекает связь частоты сердечно-сосудистых событий, в т.ч. ИМ, с особенностями реактивности самого организма: нарушениями углеводного, жирового обменов, гормональными сдвигами [1–6]. Одним из активно изучаемых факторов, связывающих ожирение с ИБС, является продуцируемое адипоцитами гормонально-активное вещество – лептин, в физиологических условиях участвующий в регуляции массы тела [7–10]. Sierra-Johnson et al. обнаружили, что у лиц с повышенным уровнем лептина возрастает риск развития инсульта и инфаркта, по данным анализа 6239 участников исследования NHANES III, причем наблюдаемые ассоциации не зависели от возраста, этнической принадлежности, наличия дислипотеинемии, артериальной гипертензии, диабета и статуса курения [11].

Влияние концентрации лептина на течение и исходы острого инфаркта миокарда остается малоизученным. В исследовании Amasyali et al. выявлено, что у больных ИМ с подъемом сегмента ST на ЭКГ

Таблица 1

Клиническая характеристика исследуемых групп

Показатель	1-я группа (n=42)	2-я группа (n=47)	U *	P **
Возраст (лет)	55 (51; 62)	56 (48; 64)	1005	p=0,882
ИМТ (кг/м ²)	29,7 (27,2; 32,3)	25,8 (23,9; 28,1)	383,5	p<0,001
Постинфарктный кардиосклероз	26,2%	19,2%		p=0,457
Более 1 ИМ в анамнезе	7,1%	2,1%		p=0,34
Стенокардия напряжения	40,5%	38,3%		p=1,0
Нестабильная стенокардия	40,5%	31,9%		p=0,508
Артериальная гипертензия	76,6%	63,8%		p=0,163
Сахарный диабет 2 тип	4,8%	8,5%		p=0,68
Атеросклероз артерий н/к и БЦА	9,5%	6,4%		p=1,0
Цереброваскулярная болезнь	14,3%	8,2%		p=0,507

Примечание: * – значения U критерия Манна-Уитни; ** – уровень статистической значимости. Выделены статистически значимые различия.

повышенный уровень лептина в крови является предиктором неэффективности тромболитической терапии [12]. Также имеется ограниченное количество данных о связи концентрации лептина и степени поражения коронарного русла у пациентов с ОКС [13, 14].

Появляются сведения, указывающие на то, что лептин может оказывать влияние на течение ИМ. Так, на экспериментальной модели инфаркта миокарда у мышей, которым проводилась продолжительная инфузия лептина в течение 4 недель после ИМ, Abe et al. выявили, что хроническая гиперлептинемия способствует ремоделированию левого желудочка после ИМ [15].

Принимая во внимание множество эффектов, оказываемых лептином на сердечно-сосудистую систему и его роль в развитии ССЗ, нами была проведена работа с целью выявления и оценки взаимосвязи концентрации лептина в крови и клинического течения ИМпСТ.

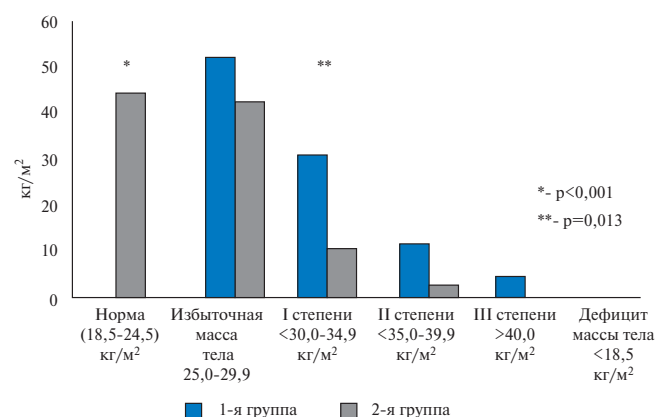


Рис. 1. Распределение пациентов в группах с повышенным и нормальным уровнем лептина в крови в зависимости от индекса массы тела.

Было обследовано 89 мужчин в возрасте от 23 до 77 лет, поступивших в стационар с ИМпСТ. В исследование не включались больные с тяжелыми сопутствующими заболеваниями в стадии декомпенсации, злокачественными новообразованиями, наличием противопоказаний к проведению коронароангиографии, а также отказавшиеся от участия в исследовании. Всем больным в течение 12 часов от начала болевого синдрома была выполнена КАГ, по результатам которой 80 пациентам проведены ЧКВ.

После подписания информированного согласия больным проводился забор крови для определения лептина и клинического и биохимического анализов. Оценивались уровни креатинина, калия, глюкозы, гемоглобина, гематокрита, С-реактивного белка, ИЛ-1 бета, ИЛ-6. Всем больным рассчитывалась СКФ по формуле MDRD.

Для определения лептина в крови использовался DRG ИФА-набор Лептин – набор для количественного определения лептина в сыворотке и плазме.

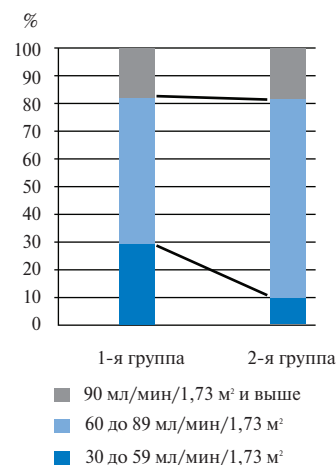


Рис. 2. Распределение больных группы с повышенным и группы с нормальным уровнем лептина в зависимости от скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной по формуле MDRD.

Таблица 2

Лабораторные показатели в исследуемых группах

Показатель	1-я группа	2-я группа	U *	P **
Глюкоза (ммоль/л)	7,32 (6,3; 9,2)	7,5 (6,5; 9,1)	728	p=0,946
Калий (ммоль/л)	4 (3,8; 4,6)	4,1 (3,7; 4,3)	462	p=0,392
Общий холестерин (ммоль/л)	5,5 (4,7; 6,9)	5,2 (4,6; 6,2)	757	p=0,208
Триглицериды (ммоль/л)	1,9 (1,5; 3,2)	1,3 (1,1; 2,2)	355	p=0,053
Креатинин (мкмоль/л)	98 (88; 120)	90,5 (82; 101)	541	p=0,019
Гемоглобин (г/л)	153 (143; 161)	142,5 (134; 153)	585	p=0,005
Гематокрит (%)	43 (40; 47)	41 (39; 43)	542	p=0,029
Лейкоциты (10^9 /л)	12,1 (9,9; 13,6)	11,8 (9; 13,7)	818	p=0,57
СРБ (мг/л)	10,4 (3,7; 20,4)	3,7 (1,9; 12,4)	161	p=0,037
ИЛ-1 бета (пг/мл)	9,1 (7; 29,5)	14,2 (7,3; 17,9)	33	p=0,815
ИЛ-6 (пг/мл)	12 (4,7; 21,9)	4,6 (2,8; 6,4)	15,5	p=0,013

Примечание: * – значения U критерия Манна-Уитни; ** – уровень статистической значимости. Выделены статистически значимые различия.

Для считывания результатов использовался ридер для микротитровальных панелей, определяющий абсорбцию при 450 ± 10 нм, Victor 2 1420 multilabelcounter, фирмы «Wallac» (Финляндия). Определение агрегационной способности тромбоцитов (модифицированный способ исследования индуцированной агрегации тромбоцитов) проводилось на 7–14 сутки ИМ. Эхокардиография выполнялась на 2–10 сутки ИМ. Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру проводилось на 7–14 сутки заболевания. Через 12 месяцев после ИМ пациенты приглашались на визит в клинику для повторного осмотра и сбора информации о произошедших за год сердечно-сосудистых событиях.

Статистическая обработка полученного материала производилась с помощью интегрированных систем для комплексного статистического анализа и обработки данных STATISTICA 7.0 (StatSoft Inc, США) и IBM SPSS Statistics 20 (IBM, США). Парное межгрупповое сравнение количественных показателей производилось с использованием U-критерия Манна-Уитни. Результаты представлены в виде медианы (Me) с указанием интерквартильного размаха (25-й и 75-й процентиля) и значений U-критерия Манна-Уитни. Исследование взаимосвязи между количественными показателями проводилось при помощи коэффициента парной линейной корреляции Спирмена (r). Проверка статистических гипотез о различиях абсолютных и относительных частот, отношений и долей в двух независимых выборках проводилась с использованием точного критерия Фишера (двустороннего варианта). Для оценки диагностической информативности с определением чувствительности (Se) и специфичности (Sp) вероятных предикторов течения и исхода заболевания использовали метод бинарной логистической регрессии с графическим отображением данных в виде ROC-кривых, в качестве порога отсека использовалась

точка баланса чувствительности и специфичности. Во всех процедурах статистического анализа рассчитывали уровень значимости (p), при этом критический уровень принимался равным 0,05.

Больные были распределены на две группы в зависимости от уровня лептина в плазме крови. Первую группу составили 42 пациента с повышенным уровнем лептина в крови (более 5,63 нг/мл, медиана – 8,43 нг/мл). Во вторую группу вошли 47 пациентов с нормальной концентрацией лептина в крови (менее 5,63 нг/мл, в среднем – 3,28 нг/мл).

Клиническая характеристика исследуемых групп представлена в таблице 1.

По возрасту и частоте сопутствующих ССЗ заболеваний в анамнезе группы статистически значимо не различались. Сравнимые группы статистически значимо различались по показателям ИМТ: у пациентов 1-й группы медиана значений ИМТ составила 29,7 кг/м² (27,2–32,3), у пациентов 2-й группы – 25,8 кг/м² (23,9–28,1), U=383,5, p<0,001.

Распределение больных исследуемых групп в зависимости от индекса массы тела представлено на рисунке 1.

В 1-й группе чаще отмечалось ожирение I степени: у 13 пациентов (31%). Во 2-й группе I степень ожирения отмечалась у 4 человек (10,6%) (p=0,013). В 1-й группе не было пациентов с нормальной массой тела в отличие от 2-й группы, где данная категория пациентов составляла большинство – 21 человек (44,7%) (p<0,001).

Значимых различий по локализации инфаркта миокарда в исследуемых группах не выявлено (p<0,05).

Лабораторные показатели в исследуемых группах представлены в таблице 2.

Медиана значений СКФ составила 73,4 мл/мин/1,73 м² (58,3–86) в 1-й группе и 80,9 мл/мин/1,73 м² (72,7–89,2) – во 2-й группе, U=941, p=0,07.

Таблица 3

Сравнение эхокардиографических показателей в исследуемых группах

Показатель	1-я группа	2-я группа	U *	p **
КДР ЛЖ (см)	5,2 (5; 5,5)	5 (4,7; 5,4)	563	p=0,022
КСР ЛЖ (см)	3,6 (3,3; 4)	3,5 (3,2; 3,8)	720	p=0,146
ЛП (см)	4,3 (4,2; 4,6)	4,2 (3,9; 4,4)	546	p=0,031
ПП (см)	3,9 (3,8; 4,1)	3,9 (3,6; 4,0)	737	p=0,191
ПЖ (см)	3,1 (2,9; 3,2)	3 (2,83; 3,2)	705	p=0,275
МЖП (см)	1,18 (1,13; 1,3)	1,18 (1,05; 1,29)	679	p=0,414
ЗС ЛЖ (см)	1,19 (1,1; 1,25)	1,17 (1,05; 1,29)	687	p=0,461
ФВ ЛЖ (%)	47 (42; 56)	48 (42; 55)	900	p=0,872

Примечание: * – значения U критерия Манна-Уитни; ** – уровень статистической значимости. Выделены статистически значимые различия.

Таблица 4

Частота развития осложнений ЧКВ в исследуемых группах

Виды осложнений	1-я группа	2-я группа	p*
Диссекция коронарной артерии	6 (15,8%)	5 (11,6%)	p=0,748
Периферическая эмболизация дистального русла ИСА	10 (26,3%)	3 (7%)	p=0,031
Тромботические осложнения ЧКВ	2 (5,4%)	2 (4,7%)	p=1,0
Кровотечение из места пункции бедренной артерии	1 (2,4%)	1 (2,1%)	p=1,0
Гемотрансфузия	0	1 (2,1%)	p=1,0

Примечание: * – уровень статистической значимости. Выделены статистически значимые различия.

Распределение больных исследуемых групп в зависимости от скорости клубочковой фильтрации представлено на рисунке 2.

В 1-й группе пациентов с СКФ от 30 до 59 мл/мин/1,73м² было 11 человек (29%), во 2-й группе – 4 человека (10%) (p=0,045).

Было отмечено, что в 1-й группе чаще встречались больные с впервые выявленным сахарным диабетом в течение настоящей госпитализации – 8 пациентов (19,05%). Во 2-й группе данное заболевание было впервые выявлено у 2 пациентов (4,26%) (p=0,042).

Повышение уровня гемоглобина выше референсных значений (более 160 г/л для мужчин) было

выявлено у 14 больных 1-й группы (34,2%) и у 6–2-й группы (13,6%) (p=0,039).

Сравнение эхокардиографических показателей в исследуемых группах представлено в таблице 3.

При анализе эхокардиографических данных выявлено, что медиана значений конечно-диастолического размера (КДР) левого желудочка (ЛЖ) в 1-й группе составила 5,2 см (5–5,5), во 2-й группе медиана КДР ЛЖ составила 5 см (4,7–5,4), U=563, p=0,022. Медиана значений размера левого предсердия (ЛП) составила 4,3 см (4,2–4,6) в 1-й группе и 4,2 см (3,9–4,4) – во 2-й группе, U=546, p=0,031.

Распределение больных исследуемых групп в зависимости от количества пораженных коронарных артерий представлено на рисунке 3.

Изолированное поражение одной коронарной артерии отмечали у 20% больных с повышенным уровнем лептина в крови и у 31,1% больных с нормальным уровнем лептина (p=0,323), сочетанное поражение двух артерий – у 25% больных и 37,8%, соответственно (p=0,248), трехсосудистое поражение выявлено у 55% и 31,1% больных, соответственно (p=0,03). Таким образом, трехсосудистое поражение (статистически значимо) чаще отмечалось в группе больных с повышенным уровнем лептина в крови.

После ЧКВ проводилась оценка степени восстановления кровотока в ИСА по классификации TIMI. Частичный кровоток по ИСА (TIMI II) был выявлен у 5 больных с повышенным уровнем лептина в крови

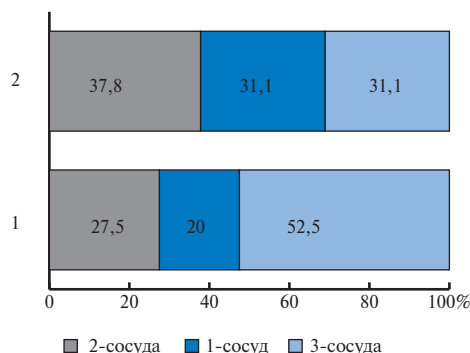


Рис. 3. Распределение больных исследуемых групп в зависимости от количества пораженных коронарных артерий.

Основные сердечно-сосудистые события, произошедшие за время наблюдения в исследуемых группах

Событие	1 группа		2 группа		P*
Инфаркт миокарда	3 (8,8%)	n=34	4 (9,8%)	n=41	p=1,0
Нестабильная стенокардия	6 (17,7%)	n=34	6 (14,6%)	n=41	p=0,761
Постинфарктная стенокардия	16 (48,5%)	n=33	17 (41,5%)	n=41	p=0,64
ОНМК	2 (6,1%)	n=33	3 (7,3%)	n=41	p=1,0
КАГ	8 (24,2%)	n=33	1 (2,4%)	n=41	p=0,009
ЧКВ	7 (21,2%)	n=33	1 (2,4%)	n=41	p=0,019
АКШ	4 (12,1%)	n=33	2 (4,9%)	n=41	p=0,397
Летальность	2 (5,9%)	n=34	3 (6,8%)	n=44	p=1,0

(13,2%), аналогичный показатель не был отмечен ни у одного больного второй группы ($p=0,02$).

Периферическая эмболизация дистального русла ИСА отмечалась у 10 пациентов (26,3%) в 1-й группе и у 3 пациентов (7%) во 2-й группе ($p=0.031$).

Частота проведения повторных КАГ, ЧКВ и АКШ также была выше в группе больных с повышенным уровнем лептина. После выписки из стационара больным в исследуемых группах проводились только отсроченные и плановые КАГ, ЧКВ и операции АКШ.

Плазматическая концентрация лептина находилась в слабой прямой корреляционной взаимосвязи с уровнем ИЛ-1 бета ($r=0,239$, $p=0,036$), концентрацией калия ($r=0,227$, $p=0,038$) и креатинина ($r=0,225$, $p=0,046$), а также в средней прямой корреляционной взаимосвязи с концентрацией триглицеридов ($r=0,282$, $p=0,025$) и уровнем гемоглобина ($r=0,4$, $p=0,001$).

Выявлена средняя прямая корреляционная взаимосвязь концентрации общего холестерина с уровнем глюкозы ($r=0,241$, $p=0,037$), а также средняя прямая корреляционная зависимость с концентрацией гемоглобина ($r=0,342$, $p=0,002$).

Плазматическая концентрация лептина находилась в средней прямой корреляционной взаимосвязи

Плазматическая концентрация лептина находилась в слабой прямой корреляционной взаимосвязи с КДР ЛЖ ($r=0,22$, $p=0,049$).

При проведении ROC-анализа в качестве независимой переменной была принята концентрация лептина в крови, в качестве зависимых переменных последовательно рассматривались, как нежелательные явления в течение госпитализации и в период наблюдения, так и значимые изменения лабораторных и инструментальных методов исследований.

Площадь под кривой (AUC_{лептина}) прогностической модели для всех пациентов, включённых в исследование, в случае восстановления кровотока TIMI II составила 0,839, что свидетельствует об очень хорошем качестве модели. Пороговое значение концентрации лептина составило 8 нг/мл, чувствительность модели (Se) – 100%, специфичность (Sp) – 77,6%, p=0.023.

Площадь под кривой (AUC_{лептина}) прогностической модели для всех пациентов, включённых

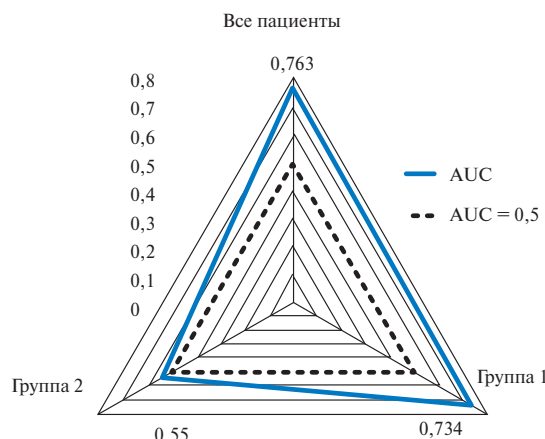


Рис. 4. Соотношение под кривой (AUC_{лептина}) прогностических моделей в отношении выявления сахарного диабета 2 типа.

Таблица 6

Прогностическая значимость лептина в отношении развития сердечно-сосудистых событий, повторных КАГ/ЧКВ, произошедших в период наблюдения

		Инфаркт миокарда	Нестабильная стенокардия	Постинфарктная стенокардия	ОНМК	КАГ	ЧКВ	АКШ	Смерть
Все пациенты	AUC	0,416	0,469	0,562	0,318	0,756	0,771	0,593	0,522
	Уровень значимости	p=0,466	p=0,726	p=0,358	p=0,223	p=0,013	p=0,013	p=0,451	p=0,87
	Порог отсечения, нг/мл	4,6	4,76	4,6	3,15	6,8	7,2	5,86	4,72
	Чувствительность	57,1%	53,8%	57,6%	50%	77,8%	75%	66,7%	60%
	Специфичность	49,3%	53,2%	56,1%	25,7%	67,7%	74,2%	59,7%	53,4%
1-я группа	AUC	0,356	0,562	0,514	0,5	0,503	0,59	0,438	0,556
	Уровень значимости	p=0,416	p=0,641	p=0,895	p=1,0	p=0,982	p=0,499	p=0,69	p=0,792
	Порог отсечения, нг/мл	7,51	9,92	8,25	8,24	7,95	8,25	8,25	8,25
	Чувствительность	66,7%	66,7%	56,3%	50%	57,1%	50%	50%	50%
	Специфичность	36,7%	63%	50%	46,7%	44%	46,2%	46,4%	48,4%
2-я группа	AUC	0,399	0,224	0,602	0,184	0,225	0,404	0,493	0,602
	Уровень значимости	p=0,51	p=0,32	p=0,272	p=0,072	p=0,353	p=0,582	p=0,975	p=0,561
	Порог отсечения, нг/мл	3,15	2,62	3,15	2,4	1,87	2,4	3,15	3,9
	Чувствительность	50%	33,3%	58,8%	33,3%	100%	33,3%	50%	66,7%
	Специфичность	48,6%	31,4%	54,2%	26,3%	22,5%	26,3%	50%	65,9%

Примечание: выделены статистически значимые различия.

в исследование, в случае снижения СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м² составила 0,686. Порог отсечения – 6,9 нг/мл (Se=71,4%, Sp=68,8%, p=0,03).

Соотношение площадей под кривой (AUC_{лептина}) в отношении выявления сахарного диабета 2 типа представлено на рисунке 4.

Площадь под кривой (AUC_{лептина}) прогностической модели в отношении выявления сахарного диабета 2 типа в течение госпитализации для всех пациентов, включённых в исследование, составила 0,763, что свидетельствует о хорошем качестве модели. Пороговое значение концентрации лептина составило 7,4 нг/мл (Se=77,8%, Sp=75,3%, p=0,01).

Площадь под кривой (AUC_{лептина}) прогностической модели для всех пациентов, включённых в исследование, в отношении прогнозирования повышения гемоглобина более 160 г/л составила 0,680. Качество предиктивной модели классифицируется как среднее. Порог отсечения – 6 нг/мл (Se=61,1%, Sp=59,7%, p=0,02).

На основании проведенного ROC-анализа диагностической ценности, чувствительности и специфичности концентрации лептина в отношении развития сердечно-сосудистых событий, повторных КАГ/ЧКВ, произошедших в период наблюдения, были получены результаты, представленные в таблице 6.

Площадь под кривой (AUC_{лептина}) прогностической модели для всех пациентов, включённых

в исследование, в отношении прогнозирования повторных КАГ составила 0,756. Качество предиктивной модели классифицируется как хорошее. Порог отсечения – 6,8 нг/мл (Se=77,8%, Sp=67,7%, p=0,013).

Площадь под кривой (AUC_{лептина}) прогностической модели для всех пациентов, включённых в исследование, в отношении прогнозирования повторных ЧКВ составила 0,771, что свидетельствует о хорошем качестве прогностической модели. Порог отсечения – 7,2 нг/мл (Se=75%, Sp=74,2%, p=0,13).

Таким образом, данное исследование позволяет выявить категорию больных с повышенной вероятностью осложнений во время проведения ЧКВ в остром периоде ИМ и с высокой вероятностью повторных ЧКВ в течение года после ИМ. Раннее выделение этой категории больных с повышенным риском осложнений ИМ и неблагоприятным прогнозом позволит своевременно провести коррекцию медикаментозной терапии, а в некоторых случаях применить дополнительные методы лечения для улучшения прогноза и качества жизни таких пациентов. Кроме того, полученные в работе данные позволяют выделить группу больных с риском развития сахарного диабета и назначить им дополнительные меры профилактики данного заболевания. Полученные в исследовании данные помогут определить новые терапевтические цели у больных острым инфарктом миокарда.

Литература

1. Dubey L., Zeng H., Hashmi S. et al. Association of plasma leptin levels and complexity of the culprit lesion in patients with unstable angina. *Int J Cardiol*, 2008; 126 (2):183–9.
2. Krasnodebski P., Bak M.I., Opolski G., Karnafel W. et al. Leptin in acute myocardial infarction and period of convalescence in patients with type 2 diabetes mellitus. *Kardiol Pol*, 2010; 68 (6):648–53.
3. Ku I.A., Farzaneh-Far R., Vittinghoff E. et al. Association of low leptin with cardiovascular events and mortality in patients with stable coronary artery disease: the Heart and Soul Study. *Atherosclerosis*, 2011; 217 (2):503–8.
4. Mattu H.S., Randeve H.S. et al. Role of adipokines in cardiovascular disease. *J Endocrinol*, 2013; 216 (1): T17–36.
5. Simonds S.E., Cowley M.A. et al. Hypertension in obesity: is leptin the culprit? *Trends Neurosci*, 2013; 36 (2):121–32.
6. Taneli F., Yegane S., Ullman C. et al. Increased serum leptin concentrations in patients with chronic stable angina pectoris and ST-elevated myocardial infarction. *Angiology*, 2006; 57 (3):267–72.
7. Amasyali B., Kose S., Kursaklioglu H. et al. Leptin in acute coronary syndromes: has the time come for its use in risk stratification? *Int J Cardiol*, 2008; 130 (2):264–5.
8. Bigalke B., Stellos K., Geisler T. et al. High plasma levels of adipocytokines are associated with platelet activation in patients with coronary artery disease. *Platelets*, 2010; 21 (1):11–9.
9. Dubey L., Zeng H.S., Wang H.J. et al. Potential role of adipocytokine leptin in acute coronary syndrome. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*, 2008; 16 (2):124–8.
10. Piestrzeniewicz K., Luczak K., Komorowski J. et al. The relationship between leptin and obesity and cardiovascular risk factors in men with acute myocardial infarction. *Cardiol J*, 2007; 14 (3):252–9.
11. Sierra-Johnson J., Romero-Corral A., Lopez-Jimenez F. et al. Relation of Increased Leptin Concentrations to History of Myocardial Infarction and Stroke in the United States Population. *Am. J. Cardiol*, 2007; 100:234–9.
12. Amasyali B., Aytemir K., Kose S. et al. Admission plasma leptin level strongly correlates with the success of thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction. *Angiology*, 2007; 57 (6):671–80.
13. Hasan-Ali H., Abd El-Mottaleb N. A., Hamed H.B. et al. Serum adiponectin and leptin as predictors of the presence and degree of coronary atherosclerosis. *Coron Artery Dis*, 2011; 22 (4):264–9.
14. Khafaji H.A., Bener A.B., Rizk N.M., Al Suwaidi J. Elevated serum leptin in patients with acute myocardial infarction; correlation with coronaryangiographic and echocardiographic finding. *BMC Res Notes*, 2012; 5:262.
15. Abe Y., Ono K., Kawamura T. et al. Leptin induces elongation of cardiac myocytes and causes eccentric left ventricular dilatation with compensation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007; 292 (5): H2387–96.

Clinical course of ST elevation myocardial infarction and blood leptin levels

Adamov P. B.¹, Lebedeva A. Yu.¹, Gordeev I. G.¹, Volov N. A.¹, Kokorin V. A.¹, Levchuk N. N.², Sofrina S. L.², Kochmareva E. A.¹

Recently, researchers have been increasingly interested in the association between the incidence of cardiovascular events (such as myocardial infarction, MI) and leptin – an adipocyte-produced hormone, which normally is involved in the body mass regulation.

Aim. To assess the role of leptin in the clinical course of acute myocardial infarction with ST segment elevation (STEMI) on ECG.

Material and methods. The study included 89 men aged 23–77 years. All patients underwent coronary angiography (CAG) in the first 12 hours of STEMI. Based on the CAG findings, 80 patients underwent percutaneous coronary interventions (PCI). All participants were divided into two groups, based on the plasma levels of leptin. Group 1 (n=42) had elevated leptin levels (>5,63 ng/ml), while Group 2 (n=47) had normal leptin levels (<5,63 ng/ml).

Results. In MI patients, leptin concentration was a predictor of the in-hospital diagnosis of Type 2 diabetes mellitus (DM-2). The plasma leptin concentration in the

first 24 hours of MI was associated with the levels of interleukin-1-beta, potassium, creatinine, triglycerides, haemoglobin, body mass index, and left ventricular end-diastolic dimension.

Conclusion. Leptin levels in the acute phase of STEMI could be used for the prediction of MI complications and DM-2.

Russ J Cardiol 2013; 2 (100): 24-30

Key words: leptin, risk factor, predictor, cardiovascular pathology, myocardial infarction, percutaneous coronary interventions, chronic kidney disease, diabetes mellitus.

¹N.I. Pirogov Russian National Medical Research University, Moscow; ²O.M. Filatov Moscow City Clinical Hospital No. 15, Moscow, Russia.

ИСХОДЫ РАЗЛИЧНЫХ СТРАТЕГИЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ЭЛЕВАЦИЕЙ СЕГМЕНТА ST ПРИ МНОГОСОСУДИСТОМ ПОРАЖЕНИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТЯЖЕСТИ СТЕНОЗИРОВАНИЯ КОРОНАРНОГО РУСЛА ПО ШКАЛЕ "SYNTAX"

Тарасов Р.С., Ганюков В.И., Шушпанников П.А., Кротилов Ю.В., Барбараш О.Л., Барбараш Л.С.

Цель. Оценить тридцатидневные и отдаленные исходы различных стратегий реваскуляризации в когорте пациентов с инфарктом миокарда и подъемом сегмента ST (ИМпСТ) при многососудистом поражении (МП) в зависимости от тяжести стенозирования коронарного русла по шкале "SYNTAX".

Материал и методы. Выполнен анализ тридцатидневных и отдаленных исходов первичных чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) у 227 пациентов с ИМпСТ в аспекте объективной оценки тяжести поражения коронарного русла по шкале "SYNTAX". Первую группу составили больные, которым была применена стратегия многососудистого стентирования (МС) в рамках первичного ЧКВ (n=40), во вторую группу вошли пациенты, определенные к этапной реваскуляризации (ЭР) (n=187).

Результаты. Подгруппы пациентов с тяжестью поражения коронарного русла "SYNTAX" ≥ 23 баллов (тяжелое поражение), как группы МС, так и группы ЭР, исходно ассоциировались со снижением фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) в сравнении с подгруппами "SYNTAX" ≤ 22 баллов (умеренное поражение), 44,9 $\pm$ 9% против 54 $\pm$ 6,6% (p<0,05) и 49,1 $\pm$ 9% против 51,3 $\pm$ 6,7% соответственно (p<0,05). В группе ЭР, как на протяжении 30 дней, так и в течение 12 мес. наблюдения, достоверно чаще возникала необходимость реваскуляризации нецелевого сосуда (non-TVR) в сравнении с группой МС, 13,3% против 0, и 50,3% против 15%, соответственно, (p<0,05). В отдаленном периоде наблюдения (12 мес.) в группе ЭР частота комбинированной конечной точки (смерть+инфаркт миокарда+реваскуляризация целевого сосуда (TVR)) составила 23%, тогда как в группе МС лишь 7,5% (p<0,05). Тяжелое поражение коронарного русла ("SYNTAX" ≥ 23) в группе ЭР в сравнении с умеренной тяжестью ("SYNTAX" ≤ 22) ассоциировалось с достоверно большей частотой смерти, 11,5% против 2,75% (p<0,05) и комбинированной конечной точкой, 29,5% против 18,3% (p<0,05), соответственно, на протяжении 12 мес. наблюдения.

Заключение. В когорте пациентов с ИМпСТ и МП выявлена взаимосвязь между тяжелым стенозированием коронарного русла ("SYNTAX" ≥ 23) и рядом клинико-ангиографических показателей, что, в частности, нашло отражение и в частоте неблагоприятных исходов на протяжении 12 месяцев наблюдения. Стратегия МС имела удовлетворительные результаты на протяжении 12 месяцев наблюдения независимо от тяжести поражения коронарного русла, в то время как больные группы ЭР с "SYNTAX" ≥ 23 демонстрировали худшие исходы в сравнении с пациентами с умеренной тяжестью поражения коронарного

русла ("SYNTAX" ≤ 22). Вероятно, пациенты с тяжелым стенозирующим процессом коронарного бассейна ("SYNTAX" ≥ 23), ассоциируемые с наименее благоприятным прогнозом, требуют выполнения полной реваскуляризации миокарда в рамках стратегии МС или ЭР в оптимальные сроки.

Российский кардиологический журнал 2013; 2 (100): 31-37

Ключевые слова: инфаркт миокарда, первичное ЧКВ, шкала "SYNTAX", многососудистое поражение.

ФГБУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, Кемерово, Россия.

Тарасов Р.С. * – к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории интервенционных методов диагностики и лечения атеросклероза, Ганюков В.И. – д.м.н., заведующий лабораторией интервенционных методов диагностики и лечения атеросклероза, Шушпанников П.А. – мл. науч. сотр., лаборатория интервенционных методов диагностики и лечения атеросклероза, Кротилов Ю.В. – врач-кардиолог, Барбараш О.Л. – д.м.н., профессор, директор института, Барбараш Л.С. – д.м.н., академик РАМН, главный научный сотрудник.

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

ИМпСТ – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ИМ – инфаркт миокарда, ТС – тромбоз стента, МП – многососудистое поражение, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, МС – многососудистое стентирование, ЭР – этапная реваскуляризация, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, ИЗА – инфаркт-зависимая артерия, Не-ИЗА – не инфаркт-зависимая артерия, TVR – target vessel revascularization (реваскуляризация целевого сосуда), Non-TVR – non target vessel revascularization (реваскуляризация нецелевого сосуда).

Рукопись получена 25.07.2012
Принята к публикации 13.03.2013

Пациенты с многососудистым поражением (МП), перенесшие ИМпСТ, относятся к группе высокого риска развития значимых кардиоваскулярных событий в течение одного года после первичного ЧКВ [1–9]. Существует несколько основных лечебных стратегий для пациентов с ИМпСТ и МП: ЧКВ только на инфаркт-зависимой артерии (ИЗА), МС в рамках первичного ЧКВ, ЭР.

В современных рекомендациях по реваскуляризации миокарда при ИМпСТ нет четких указаний на вид, объем и сроки реваскуляризации сосудов, не связанных непосредственно с зоной инфаркта, при этом данные исследований, сопоставляющих стратегию МС в рамках первичного ЧКВ и стандартный подход носят неоднозначный характер. Вопрос о том, является ли возможным или даже необходимым МС в рамках первичного ЧКВ до настоящего времени остается открытым [10–12].

Между тем, не исключено, что применение дифференцированного подхода к выбору стратегии реваскуляризации при ИМпСТ и МП может улучшить исходы заболевания [13]. В настоящее время существует ряд шкал, которые могли бы давать объективную оценку тяжести состояния на основании клинических (Euro SCORE, ACEF score), ангиографических (SYNTAX score) или клинико-ангиографических данных (Functional SYNTAX score, New Risk Classification (NERS), Clinical SYNTAX score (CSS), Global Risk Classification (GRC), однако в литературе пока нет свидетельств о прогностической ценности той или иной шкалы для оценки исходов реваскуляризации в когорте больных ИМпСТ с МП.

Таким образом, целью настоящей работы было оценить тридцатидневные и отдаленные исходы различных стратегий реваскуляризации (МС и ЭР) в когорте пациентов с ИМпСТ при МП в зависимости

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика групп больных

Показатели	Многососудистое стентирование (n=40)		Этапная реваскуляризация (n=187)		p
	абс.	%	абс.	%	
Возраст	59,9±9,2		60,1±9,9		>0,05
Мужской пол	27	67,5	123	65,7	>0,05
ФВ ЛЖ	51,2±8,5		50,4±7,8		>0,05
Артериальная гипертензия	34	85	169	90,4	>0,05
Сахарный диабет	5	12,5	40	21,4	>0,05
Мультифокальный атеросклероз	8	20	56	29,9	>0,05
ПИКС	4	10	38	20,3	>0,05
Резидуальные явления ОНМК	0	0	12	6,4	>0,05
Острая сердечная недостаточность Killip II	7	17,5	24	12,8	>0,05

Таблица 2

Клинико-демографическая характеристика подгрупп пациентов

Показатели	Многососудистое стентирование (n=40)				Этапная реваскуляризация (n=187)				p
	SYNTAX ≤22 (n=28)		SYNTAX ≥23 (n=12)		SYNTAX ≤22 (n=109)		SYNTAX ≥23 (n=78)		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Возраст	59,2±8,4		61,7±10,9		59,5±9,1		60,9±10,9		>0,05
Мужской пол	19	67,8	8	66,6	76	61,7	47	60,2	>0,05
ФВ ЛЖ	54±6,6*		44,9±9*		51,3±6,7**		49,1±9**		<0,05
Артериальная гипертензия	24	85,7	10	83,3	102	93,6	67	85,9	>0,05
Сахарный диабет	5*	17,8	0*	0	27	24,7	13	16,6	<0,05
Мультифокальный атеросклероз	6	21,4	2	16,6	29	26,6	27	34,6	>0,05
ПИКС	1	3,6	3	25	16**	14,7	22**	28,2	<0,05
Резидуальные явления ОНМК	0	0	0	0	8	7,3	4	5,1	>0,05
Острая сердечная недостаточность Killip II	3	10,7	4	33,3	8**	7,3	16**	20,5	<0,05

Примечание: * – достоверные различия между подгруппами «SYNTAX ≤22» и «SYNTAX ≥23» группы «Многососудистое стентирование», ** – достоверные различия между подгруппами «SYNTAX ≤22» и «SYNTAX ≥23» группы «Этапная реваскуляризация».

от тяжести стенозирования коронарного русла по шкале «SYNTAX».

Материал и методы

Материалом для настоящего анализа послужили данные регистрационного исследования, выполненного в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом института.

Критерии включения:

- ИМпСТ давностью <12 часов и первичное ЧКВ.
- Гемодинамически значимое поражение (≥70%) двух и более коронарных артерий. Критерии исключения:

1. Острая сердечная недостаточность Killip III–IV.
2. Поражение ствола левой коронарной артерии ≥50%. Всем больным назначалась стандартная двойная антитромбоцитарная терапия не менее чем на 12 месяцев.

Пациенты были распределены в две группы в зависимости от примененной стратегии реваскуляриза-

ции. В первую группу вошли пациенты, которым в рамках первичного ЧКВ было выполнено МС (n=40), вторую группу составили больные, определенные к ЭР (n=187). Каждая из исследуемых групп включала две подгруппы пациентов: с умеренной тяжестью поражения коронарного русла по шкале «SYNTAX» («SYNTAX» ≤22 баллов) и с тяжелым поражением («SYNTAX» ≥23 баллов).

Конечными точками исследования в течение 30 дней и в отдаленном периоде (12 мес.) были смерть, инфаркт миокарда (ИМ) и TVR, также оценивалась частота комбинированной конечной точки, включающей смерть, ИМ и TVR. Определенный тромбоз стента (ТС) изучали на всем протяжении наблюдения, согласно общепринятой классификации ARC (Academic Research Consortium). Оценка тридцатидневных и отдаленных результатов проводилась с помощью сбора клинических данных на визите пациента в клинику или путем телефонного опроса. При статистической обработке данных переменные были представлены средним ± стандартным отклонением. При оценке качественных признаков использовали критерий χ^2 . При нор-

Таблица 3

Ангиографическая характеристика пациентов и имплантированных стентов в группах больных

Показатели	Многососудистое стентирование (n=40)		Этапная реваскуляризация (n=187)		p
	абс.	%	абс.	%	
Трехсосудистое поражение	22	55	112	59,9	>0,05
«Syntax Score»	19,2±7		22,3±8,8		>0,05
Объем рентгенконтрастного вещества, мл	345±139,5		254,6±107,4		<0,05
Доза излучения, mGy	3624,2±1826		3178,8±1560		>0,05
Среднее количество стентов в ИЗА	1,2±0,7		1,2±0,8		>0,05
DES в ИЗА	18	45	55	29,4	>0,05
Среднее количество стентов в не-ИЗА	1±0,2		1,3±0,4		>0,05
DES в не ИЗА	19	47,5	38	60,3	>0,05
Средняя длина стентов в ИЗА, мм	21,7±7,9		22±6,2		>0,05
Средний диаметр стентов в ИЗА, мм	3,2±0,7		3,3±0,6		>0,05
Средняя длина стентов в не-ИЗА, мм	17,2±6,9		18,4±7,8		>0,05
Средний диаметр стентов в не-ИЗА, мм	3,2±0,7		3±0,8		>0,05

мальном распределении для первичного сравнения данных между группами использовался однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). Статистически значимыми считались значения при $p < 0,05$. Результаты исследований обработаны при помощи пакета прикладных программ Statistica for Windows 6.0 (StatSoft Inc., США).

Больные когорты «МС» и «ЭР» были сопоставимы и по основным клинко-демографическим показателям (табл. 1).

При сопоставлении исходных клинко-демографических характеристик в подгруппах «SYNTAX» ≤ 22 и «SYNTAX» ≥ 23 получены следующие результаты.

Подгруппы пациентов «SYNTAX» ≥ 23 балла, как группы МС, так и группы ЭР, исходно ассоциировались со снижением фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) в сравнении с подгруппами «SYNTAX» ≤ 22 баллов ($p < 0,05$). В группе ЭР для подгруппы «SYNTAX» ≥ 23 была характерна более частая встречаемость ПИКС и острой сердечной недостаточности Killip 2 в сравнении с подгруппой «SYNTAX» ≤ 22 ($p < 0,05$) (табл. 2).

Группы МС и ЭР были сопоставимы по основным ангиографическим показателям и по базовым характеристикам имплантированных стентов. Выявлено различие лишь по объему рентгенконтрастного вещества, затраченного в течение первичного вмешательства ($p < 0,05$) (табл. 3).

Подгруппы «SYNTAX» ≤ 22 и «SYNTAX» ≥ 23 группы ЭР отличались по числу больных с трехсосудистым поражением ($p < 0,05$) и по объему рентгенконтрастного вещества ($p < 0,05$) (табл. 4).

Таким образом, исследуемые группы были сопоставимы по основным клинко-демографическим и ангиографическим параметрам (табл. 1, 3) за исключением объема рентгенконтрастного вещества.

Выявлены достоверные различия между подгруппами «SYNTAX» ≤ 22 и «SYNTAX» ≥ 23 внутри группы

МС и ЭР по ФВ ЛЖ (в подгруппах с тяжелым поражением коронарного русла по шкале «SYNTAX» ФВ ЛЖ была достоверно ниже в сравнении с подгруппами с умеренным стенозированием). Для подгруппы «SYNTAX» ≥ 23 в группе ЭР также была характерна более частая встречаемость ПИКС и острой сердечной недостаточности Killip 2 (табл. 2). Кроме того, «SYNTAX» ≥ 23 ассоциировался с большей частотой встречаемости трехсосудистого поражения и большим объемом рентгенконтрастного вещества, затраченного на ЧКВ (табл. 4).

Результаты

Частота успеха ЧКВ в группах МС и ЭР, под которым понимался финальный кровоток по коронарной артерии (артериям) не ниже TIMI 3 в отсутствии осложнений составила 97,5% и 96,3%, соответственно ($p > 0,05$). Следует отметить, что, по результатам представленного регистрационного исследования, отражающего, в частности, доступность второго этапа реваскуляризации для больных ИМпСТ с МП в реальной клинической практике, в группе ЭР запланированный второй этап был выполнен лишь 47% больных на протяжении 12 мес. наблюдения. Это отражает недостаточную доступность реваскуляризации и придает особую важность стратегии МС. Наиболее распространенными факторами невыполнения второго этапа являлись следующие: продолжительный период необходимого времени ожидания, тяжелая сопутствующая патология, значительно повышающая риск осложнений или лимитирующая ожидаемую продолжительность жизни, отказ пациента (табл. 5).

На протяжении 30 дней наблюдения стратегия МС продемонстрировала преимущества перед этапным подходом по реваскуляризации нецелевых сосудов (non-TVR) ($p < 0,05$), ЧКВ на которых выполняли

Таблица 4

Ангиографическая характеристика пациентов и имплантированных стентов в подгруппах пациентов

Показатели	Многососудистое стентирование (n=40)				Этапная реваскуляризация (n=187)				p
	SYNTAX ≤22 (n=28)		SYNTAX ≥23 (n=12)		SYNTAX ≤22 (n=109)		SYNTAX ≥23 (n=78)		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Трехсосудистое поражение	13	46,4	9	75	58**	53,2	54**	69,2	<0,05
«Syntax Score»	15,4±4*		28±3,6*		16,5±4,4**		30,6±6,3**		<0,05
Объем рентгенконтрастного вещества, мл	335,7±136,6		366,6±149,7		247,9±104,2**		264,3±111,9**		<0,05
Доза излучения, mGy	3621,1±1986		3631,5±1464		3196,9±1579		3152,3±1541		>0,05
Среднее количество стентов в ИЗА	1,1±0,2		1,2±0,2		1,2±0,2		1,3±0,3		>0,05
Среднее количество стентов в не-ИЗА	1±0,1		1±0,1		1,2±0,3		1,3±0,4		>0,05
Средняя длина стентов в ИЗА, мм	22,3±9,1		20,3±4,1		20,3±7,2		21,5±8,8		>0,05
Средний диаметр стентов в ИЗА, мм	3,2±0,7		3,2±0,6		3,1±0,7		3,1±0,8		>0,05
Средняя длина стентов в не-ИЗА, мм	18,2±6,8		14,8±7,2		18,9±7,2		21±9,3		>0,05
Средний диаметр стентов в не-ИЗА, мм	3,3±0,6		2,9±1		3,1±0,6		3,1±0,7		>0,05

Примечание: * – достоверные различия между подгруппами «SYNTAX ≤22» и «SYNTAX ≥23» группы «Многососудистое стентирование», ** – достоверные различия между подгруппами «SYNTAX ≤22» и «SYNTAX ≥23» группы «Этапная реваскуляризация».

Таблица 5

Успех и особенности реваскуляризации в группах больных

Показатели	Многососудистое стентирование (n=40)		Этапная реваскуляризация (n=187)		p
	абс.	%	абс.	%	
Успешное ЧКВ ИЗА	39	97,5	180	96,3	>0,05
Успешное ЧКВ не ИЗА			61	96,8	
Выполнение запланированного второго этапа в группе ЭР			88	47	
Средний срок между этапами реваскуляризации в группе ЭР, дней			113,4±102,8		
Средний срок наблюдения в отдаленном периоде, мес.	10±4,1		10,7±5,6		>0,05

при манифестации клиники нестабильной стенокардии, ИМ, и/или при наличии субтотального стеноза в не-ИЗА с высоким риском дестабилизации. Также достоверные различия в группах МС и ЭР наблюдались по суммарной частоте TVR и non-TVR ($p<0,05$) (табл. 6).

При анализе тридцатидневных исходов в подгруппах пациентов получены результаты, свидетельствующие о том, что пациенты группы ЭР с «SYNTAX» ≥23 являются более угрожаемыми по смерти и комбинированной конечной точке ($p<0,05$) в сравнении с пациентами из подгруппы «SYNTAX» ≤22 (табл. 7).

На протяжении 12 мес. наблюдения группа МС продемонстрировала явные преимущества в сравнении со стратегией ЭР по частоте non-TVR, суммарной частоте TVR+non-TVR и комбинированной конечной точке ($p<0,05$) (табл. 8).

В отдаленном периоде наблюдения получены данные, указывающие на худший прогноз для когорты

больных «SYNTAX» ≥23 по сравнению «SYNTAX» ≤22. Это отражалось на частоте смертельных исходов ($p<0,05$) и комбинированной конечной точке ($p<0,05$) (табл. 9). Для подгруппы «SYNTAX» ≤22 была характерна более высокая частота non-TVR ($p<0,05$) (табл. 9).

Обсуждение

Несмотря на противоречивые данные исследований, сравнивающих стратегии МС и ЭР [9, 14], результаты представленного регистра продемонстрировали ряд преимуществ МС перед ЭР. В частности, на протяжении 30 дней наблюдения пациенты, определенные к этапному подходу, чаще нуждались в стентировании не-ИЗА в связи с развитием у них клиники нестабильной стенокардии, ИМ или высоким риском дестабилизации стенозов по данным коронарографии. По суммарной частоте TVR и non-TVR группа МС также превосходила ЭР. При этом выполнение ЧКВ сразу на

Таблица 6

Тридцатидневные исходы в группах пациентов

Показатели	Многососудистое стентирование (n=40)		Этапная реваскуляризация (n=187)		p
	n	%	n	%	
Смерть	2	5	11	5,8	>0,05
Инфаркт миокарда	0	0	8	4,3	>0,05
TVR	0	0	8	4,3	>0,05
Non-TVR	0	0	25	13,3	<0,05
Определенный тромбоз стента	1	2,5	7	3,7	>0,05
TVR+ non-TVR	0	0	33	17,6	<0,05
Комбинированная конечная точка (смерть + инфаркт миокарда + TVR)	2	5	27	14,4	>0,05

Таблица 7

Тридцатидневные исходы в подгруппах больных

Показатели	Многососудистое стентирование (n=40)				Этапная реваскуляризация (n=187)				p
	SYNTAX ≤22 (n=28)		SYNTAX ≥23 (n=12)		SYNTAX ≤22 (n=109)		SYNTAX ≥23 (n=78)		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Смерть	1	3,6	1	8,3	3	2,75**	8	10,2**	0,06
Инфаркт миокарда	0	0	0	0	4	3,6	4	5,1	
TVR	0	0	0	0	2	1,8	6	7,7	
Non-TVR	0	0	0	0	19	17,4**	6	7,7**	0,09
Определенный тромбоз стента	0	0	1	8,3	2	1,8	5	6,4	
TVR+ non-TVR	0	0	0	0	21	19,2	12	15,4	
Комбинированная конечная точка (смерть + инфаркт миокарда + TVR)	1	3,6	1	8,3	9	8,2	18**	23,1**	<0,05

Примечание: * – достоверные различия между подгруппами «SYNTAX ≤22» и «SYNTAX ≥23» группы «Многососудистое стентирование», ** – достоверные различия между подгруппами «SYNTAX ≤22» и «SYNTAX ≥23» группы «Этапная реваскуляризация».

нескольких коронарных артериях в рамках первичной процедуры не сопровождалось увеличением риска смерти по сравнению со стандартным подходом, что свидетельствует о безопасности стратегии МС и согласуется с данными литературы [9, 14]. На протяжении 12 мес. наблюдения группа МС в сравнении с ЭР также ассоциировалась с меньшей частотой non-TVR, суммарной частотой TVR+non-TVR и комбинированной конечной точкой ($p<0,05$) при меньшей частоте смерти, ИМ, 0 TVR и определенного ТС.

Не менее важной задачей, чем сопоставление результатов стратегии МС и ЭР в представленной работе стало определение прогностической роли шкалы «SYNTAX» для исходов реваскуляризации у пациентов с ИМпСТ при МП, что пока не нашло широкого отражения в литературе [14]. При сравнительном анализе подгрупп пациентов в зависимости от тяжести поражения коронарного русла по шкале «SYNTAX» показано, что тяжелое поражение было связано с исходным снижением ФВ ЛЖ, доминированием больных с трехсосудистым поражением и острой сердечной недостаточностью Killip 2. Кроме того, подгруппа «SYNTAX» ≥23 характеризовалась необходимостью большего объема

рентгенконтрастного вещества для выполнения первичного ЧКВ.

В настоящем исследовании было показано, что на протяжении 30 дней наблюдения «SYNTAX» ≥23 является прогностически более неблагоприятным по развитию смерти и комбинированной конечной точки. Прогностическая роль шкалы «SYNTAX» для пациентов с ИМпСТ и МП нашла свое подтверждение и в отдаленном периоде наблюдения. Подгруппа «SYNTAX» ≥23 группы ЭР имела худший прогноз по смертельным исходам и частоте комбинированной конечной точки. Значимых различий между подгруппами «SYNTAX» ≤22 и «SYNTAX» ≥23 внутри группы МС как при оценке тридцатидневных, так и 12 мес. исходов не получено, однако, вероятнее всего, это связано с недостаточным для этого объемом исследуемой выборки пациентов.

Таким образом, в представленном исследовании была показана не только безопасность стратегии МС в реваскуляризации пациентов с ИМпСТ и МП, но и ее существенное превосходство в сравнении со стандартным подходом ЭР. С одной стороны, это связано с отсутствием увеличения риска неблагоприятных событий при ЧКВ не только на ИЗА, но и на

Таблица 8

Отдаленные исходы в группах больных

Показатели	Многососудистое стентирование (n=40)		Этапная реваскуляризация (n=187)		p
	n	%	n	%	
Смерть	2	5	12	6,4	>0,05
Инфаркт миокарда	0	0	14	7,5	>0,05
TVR	1	2,5	17	9,1	>0,05
Non-TVR	6	15	94	50,3	<0,05
Определенный тромбоз стента	1	2,5	8	4,3	>0,05
TVR+ non-TVR	7	17,5	111	59,3	<0,05
Комбинированная конечная точка (смерть + инфаркт миокарда + TVR)	3	7,5	43	23	<0,05

Таблица 9

Отдаленные исходы в подгруппах больных

Показатели	Многососудистое стентирование (n=40)				Этапная реваскуляризация (n=187)				p
	SYNTAX ≤22 (n=28)		SYNTAX ≥23 (n=12)		SYNTAX ≤22 (n=109)		SYNTAX ≥23 (n=78)		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Смерть	1	3,6	1	8,3	3	2,75**	9	11,5**	<0,05
Инфаркт миокарда	0	0	0	0	8	7,3	6	7,7	
TVR	1	3,6	0	0	9	8,25	8	10,2	
Non-TVR	3	10,7	3	25	62	56,8**	32	41**	<0,05
Определенный тромбоз стента	0	0	1	8,3	2	1,8	6	7,7	
TVR+ non-TVR	4	14,3	3	25	71	65,1	40	51,3	0,08
Комбинированная конечная точка (смерть + инфаркт миокарда + TVR)	2	7,1	1	8,3	20	18,3**	23	29,5**	<0,05

Примечание: * – достоверные различия между подгруппами «SYNTAX ≤22» и «SYNTAX ≥23» группы «Многососудистое стентирование», ** – достоверные различия между подгруппами «SYNTAX ≤22» и «SYNTAX ≥23» группы «Этапная реваскуляризация».

не-ИЗА в рамках первичного ЧКВ, а также с необходимостью выполнения non-TVR для больных с ЭР. С другой стороны, неопределенность вида, объема и сроков реваскуляризации сосудов, не связанных непосредственно с зоной инфаркта, а также низкая доступность второго этапа реваскуляризации в реальной клинической практике делает стратегию МС одним из вариантов решения данной проблемы. Поиск объективных критериев для дифференцированного выбора стратегии реваскуляризации у пациентов с ИМпST и МП является одной из ключевых задач, ответ на которую мог бы улучшить результаты лечения. Представленные данные показывают, что одним из таких объективных критериев могла бы быть тяжесть поражения коронарного русла по шкале «SYNTAX», которая имеет прогностическую роль и у больных ИМпST. В частности, пациенты с тяжелым поражением имеют повышенный риск неблагоприятных кардиоваскулярных событий по сравнению с больными с умеренным поражением, что требует поиска оптимальных алгоритмов реваскуляризации.

Заключение

В представленном исследовании было показано, что в когорте пациентов с ИМпST и многососудистым поражением тяжелое стенозирование коронарного русла («SYNTAX» ≥23) ассоциируется с исходным снижением сократительной способности левого желудочка, более частой встречаемостью постинфарктного кардиосклероза и острой сердечной недостаточности (Killip 2), с трехсосудистым поражением коронарных артерий, большим объемом рентгенконтрастного вещества, расходуемого в рамках первичного ЧКВ, а также с худшим прогнозом (смерть и комбинированная конечная точка) в сравнении с умеренным поражением («SYNTAX» ≤22). Уже на протяжении 30 дней наблюдения стратегия МС показала преимущества перед ЭР по частоте повторной реваскуляризации целевого и нецелевого сосуда (TVR и non-TVR), при этом в течение 12 месяцев МС превосходило ЭР по частоте повторной реваскуляризации нецелевого сосуда (non-TVR) и комбинированной конечной точки (смерть + инфаркт миокарда + TVR).

Стратегия МС имеет удовлетворительные результаты на протяжении 12 месяцев наблюдения независимо от тяжести поражения коронарного русла, в то время как больные, подвергнутые ЭР с «SYNTAX» ≥ 23 демонстрируют худшие исходы в сравнении с пациентами с умеренной тяжестью поражения коронарного русла («SYNTAX» ≤ 22). Более того, МС в рамках первичного ЧКВ демонстрирует существенное превосходство перед ЭР по достижению полной реваскуляризации миокарда с учетом низкой доступности второго этапа вмешательства в реальной клинической практике.

Литература

- Corpus R. A., House J. A., Marso S. P., et al. Multivessel percutaneous coronary intervention in patients with multivessel disease and acute myocardial infarction. *Am. Heart J.* 2004; 148 (3):493–00.
- Sorija P., Gersh B. J., Cox D. A. et al. Impact of multivessel disease on reperfusion success and clinical outcomes in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 2007; 28:1709–16.
- Jan-Henk E., Dambrink J. P., Debrauwere, Arnoud W. J. et al. Non-culprit lesions detected during primary PCI: treat invasively or follow the guidelines? *Eurointervention.* 2010; 5:968–75.
- Cardarelli F., Bellasi A., Fang-Shu Ou et al. Combined impact of age and estimated glomerular filtration rate on in-hospital mortality after percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction (from the American College of Cardiology National Cardiovascular Data Registry). *Am. J. Cardiol.* 2009; 103:766–71.
- Lee J. H., Park H. S., Chae S. C. et al. Wee Hyun Park and Korea Acute Myocardial Infarction Registry Investigators. Predictors of six-month major adverse cardiac events in 30-day survivors after acute myocardial infarction (from the Korea Acute Myocardial Infarction Registry). *Am. J. Cardiol.* 2009; 104:182–89.
- Rasoul S., Ottervanger J. P., de Boer M. J. et al. Predictors of 30-day and 1-year mortality after primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction. *Coron. Artery Dis.* 2009; 20:415–21.
- Toma M., Buller C. E., Westerhout C. M. et al. for the APEX-AMI Investigators. Nonculprit coronary artery percutaneous coronary intervention during acute ST-segment elevation myocardial infarction: insights from the APEX-AMI trial. *Eur. Heart J.* 2010; 31:1701–07.
- Di Mario C., Mara S., Flavio A., et al. Single vs. multivessel treatment during primary angioplasty: results of the multicentre randomised HEPacoat for cuLPrit or multivessel stenting for Acute Myocardial Infarction (HELP AMI) Study. *Int. J. Cardiovasc. Intervent.* 2004; 6 (3–4):128–33.
- Tarasov R. S., Ganyukov V. I., Barbarash O. L., et al. The Specification of Revascularization Strategy in Patients with ST-elevation Myocardial Infarction and Multi-vessel Disease. *Pathol. Circulation Cardiac surgery* 2011; 2:33–7. Russian (Тарасов Р. С., Ганюков В. И., Барбараш О. Л., и др. Выбор стратегии реваскуляризации у больных инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST при многососудистом поражении. Патология кровообращения и кардиохирургия 2011; 2:33–7).
- Kushner F. G., Hand M., Smith S. C., et al. 2009 Focused Updates: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 54:2205–41.
- Papamichael N. D., Michalis L. K. Staged Percutaneous Coronary Intervention for Multivessel STEMI Patients? *HOSPITAL CHRONICLES.* 2010; SUPPLEMENT:58–59.
- Parodi G., Memisha G., Valenti R. et al. Five year outcome after primary coronary intervention for acute ST elevation myocardial infarction: results from a single centre experience. *Heart.* 2005; 91:1541–4.
- Qarawani D., Nahir M., Abboud M. et al. Culprit only versus complete coronary revascularization during primary PCI. *Int. J. Cardiol.* 2008; 123:288–92.
- Barbarash L. S., Ganyukov V. I. Organization and tactic of percutaneous coronary intervention in ST-elevation myocardial infarction. Kemerovo; 2012. Russian (Барбараш Л. С., Ганюков В. И. Организация и тактика проведения чрескожного коронарного вмешательства при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST. Кемерово; 2012).

SYNTAX scale estimates of coronary stenosis severity and outcomes of various revascularisation strategies in patients with ST segment elevation myocardial infarction and multi-vessel coronary pathology

Tarasov R. S., Ganyukov V. I., Shushpannikov P. A., Krotikov P. A., Barbarash O. L., Barbarash L. S.

Aim. To assess 30-day and long-term outcomes of various revascularisation strategies in patients with myocardial infarction and ST segment elevation (STEMI) and multi-vessel coronary pathology (MVCP), in regard to the severity of coronary stenosis, as assessed by the SYNTAX scale.

Material and methods. The 30-day and long-term outcomes of various strategies of primary percutaneous coronary intervention (PCI) were assessed in 227 STEMI patients, in regard to the severity of their coronary stenosis (as assessed by the SYNTAX scale). Group 1 included 40 patients who underwent multi-vessel stenting (MVS) as a part of their primary PCI, while Group 2 included 187 patients with indications for staged revascularisation (SR).

Results. At baseline, the MVS and SR subgroups with severe coronary stenosis (SYNTAX score ≥ 23) were characterised by reduced left ventricular ejection fraction (LVEF), compared to MVS and ER subgroups with SYNTAX score < 22 (moderate coronary stenosis): 44,9 $\pm$ 9% vs. 54 $\pm$ 6,6% ($p < 0,05$) and 49,1 $\pm$ 9% vs. 51,3 $\pm$ 6,7% ($p < 0,05$), respectively. In the SR group, both the 30-day and 12-month data suggested a significantly higher need for non-target vessel revascularisation (non-TVR), compared to the MVS group: 13,3% vs. 0% and 50,3% vs. 15%, respectively ($p < 0,05$). At 12 months, the incidence of combined end-point (death, myocardial infarction, or target vessel revascularisation, TVR) reached 23%, in contrast to 7,5% in the MVS group ($p < 0,05$). In the SR group, patients with severe coronary stenosis

(SYNTAX score ≥ 23) compared to those with moderate coronary stenosis (SYNTAX score < 22), had a significantly higher 12-month risk of death (11,5% vs. 2,75%; $p < 0,05$) or combined end-point (29,5% vs. 18,3%; $p < 0,05$).

Conclusion. In STEMI patients with MVCP, severe coronary stenosis (SYNTAX score ≥ 23) was associated with selected clinical and angiographic parameters, as well as with a significantly higher 12-month risk of adverse outcomes. The MVS strategy demonstrated satisfactory results throughout the 12-month follow-up period, independently of coronary stenosis severity. In the SR group, patients with SYNTAX score ≥ 23 had worse outcomes than participants with SYNTAX score < 22 . The patients with severe coronary stenosis (SYNTAX score ≥ 23) have worse prognosis and, therefore, might require timely, complete myocardial revascularisation, using MVS or SR strategies.

Russ J Cardiol 2013; 2 (100): 31-37

Key words: myocardial infarction, primary PCI, SYNTAX scale, multi-vessel coronary pathology.

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

ВОЗМОЖНОСТИ КОРОНАРОАНГИОГРАФИИ В ОЦЕНКЕ РИСКА КАРДИОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ НЕКАРДИАЛЬНЫХ ОПЕРАЦИЯХ

Сумин А. Н., Безденежных А. В., Евдокимов Д. О., Иванов С. В., Моисеенков Г. В., Барбараш О. Л.

Цель. Изучение распространенности коронарного атеросклероза при обследовании больных перед плановыми некардиальными операциями промежуточного и высокого риска.

Материал и методы. Ретроспективный анализ 397 историй болезни пациентов, оперированных на аорте, сонных и периферических артериях (ПА); 341 мужчина и 56 женщин, возраст – $60,0 \pm 13,0$ лет. Каротидная эндартерэктомия (КЭЭ) проведена 161 (40,6%) пациенту, вмешательство на ПА – 160 (40,3%) больным, реконструкция брюшной аорты – в 76 (19,1%) случаях. Группы сопоставлены результатам коронароангиографии (КАГ), непосредственным результатам операций.

Результаты. По данным КАГ, стенозы коронарных артерий (КА) $\geq 70\%$ выявлены у 291 (73,3%) пациента. Достоверно чаще значимые стенозы выявлялись у больных, планируемых на реконструкцию ПА по сравнению с пациентами, оперированными на брюшной аорте ($p=0,005$). Трехсосудистое поражение встречалось в группе пациентов, подвергшихся реконструкции брюшной аорты в 22,4%, среди пациентов, оперированных на ПА – в 11,9% ($p=0,003$ для тренда). Распространенность стенозов ствола левой КА и/или трехсосудистого поражения были сопоставимы во всех группах сравнения. Превентивная реваскуляризация миокарда достоверно чаще выполнялась больным, у которых планировалась хирургия аорты, по сравнению с КЭЭ ($p=0,005$). Послеоперационные осложнения развились в 9,6% случаев с преобладанием местных. Неврологические осложнения чаще выявлялись после КЭЭ. Летальность в группе КЭЭ составила 1,3% – 2 случая, наступивших вследствие развития интраоперационного инфаркта миокарда. Летальный исход в группе пациентов высокого риска развился у одного пациента (0,4%). Различия между группами не выявлены.

Заключение. У пациентов, подвергающихся некардиальным операциям промежуточного и высокого риска, гемодинамически значимый стеноз одной основной артерии сердца выявлен у 30,5% больных, поражение двух коронарных артерий – у 26,6%, трехсосудистое поражение – у 16,5% больных. Сочетание стеноза ствола левой коронарной артерии и/или поражение трех основных коронарных артерий выявлено в 24,1% случаев. Рутинная коронарная ангиография позволяет выделить группу больных с высокой вероятностью

кардиальных осложнений при некардиальных операциях промежуточного и высокого риска для проведения у них превентивной реваскуляризации миокарда.

Российский кардиологический журнал 2013; 2 (100): 38-44

Ключевые слова: некардиальные операции, коронарная ангиография, периоперационные осложнения.

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, Безденежных А. В. – к. м. н., научный сотрудник лаборатории патологии кровообращения отдела мультифокального атеросклероза, Евдокимов Д. О. – мл. науч. сотр. лаборатории патологии кровообращения отдела мультифокального атеросклероза, Иванов С. В. – д. м. н., заведующий лабораторией реконструктивной хирургии мультифокального атеросклероза, Моисеенков Г. В. – к. м. н., главный врач, Барбараш О. Л. – д. м. н., профессор, директор ин-та.

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

СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ФР – фактор риска, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ТИА – транзиторная ишемическая атака, КАГ – коронарная ангиография, ЛКА – левая коронарная артерия, КЭЭ – каротидная эндартерэктомия, АГ – артериальная гипертензия, ПА – периферические артерии, КШ – коронарное шунтирование, ЧТКА – чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика, ВСА – внутренняя сонная артерия, КА – коронарная артерия.

Рукопись получена 17.06.2012
Принята к публикации 13.03.2013

Основной причиной смертности при некардиальных операциях являются сердечно-сосудистые осложнения. Риск оперативного вмешательства зависит от состояния пациента, предшествующего вмешательству, объема сопутствующей патологии, объема и длительности собственно операции [1–3]. Оптимальная тактика предоперационного обследования перед операциями промежуточного и высокого риска окончательно не установлена и остается предметом дискуссии в зарубежной и отечественной литературе [4, 5]. Один из подходов представлен в последних рекомендациях Европейского общества кардиологов (ЕОК) [2], в нем делается акцент на медикаментозную профилактику осложнений, при этом дооперационное обследование сводится к минимуму, а целесообразность превентивной реваскуляризации миокарда подвергается сомнению даже у больных с наличием обширной ишемии миокарда при нагрузочных тестах. В то же время исследования последних лет предоставляют все больше доказа-

тельств снижения риска периоперационных и отдаленных осложнений некардиальных операций при выполнении превентивной реваскуляризации миокарда [6, 7], рассматривается даже использование рутинной коронароангиографии (КАГ) перед операциями промежуточного и высокого риска [6, 7]. Остается неясным, какой из подходов окажется наиболее подходящим для специфических российских условий. Исходя из этого, целью настоящего исследования было изучение распространенности коронарного атеросклероза при обследовании больных перед плановыми некардиальными операциями промежуточного и высокого риска.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ 397 историй болезни пациентов, у которых выполняли реконструктивные вмешательства на аорте и периферических артериях за период с 1 января 2006 г. по 31 января 2009 г. Возраст пациентов составлял от 32 до 84 лет

Таблица 1

Общая характеристика пациентов, подвергшихся некардиальным операциям промежуточного и высокого риска

Показатель	Всего n=397	КЭЭ n=161	ПА n=160	БА n=76	p
Мужчины (n, %)	341 (85,9)	127 (78,9) *	146 (91,3)	68 (89,5)	0,004
Возраст (лет)	60,0±13,0	60,0±14,0	61,0±12,0	58,0±12,5	0,168
ИМТ (кг/м ²)	25,6±5,3	27,2±4,9*#	24,5±4,6	24,5±3,0	<0,001
АГ (n, %)	361 (90,9)	155 (96,3) *#	138 (86,3)	68 (89,5)	0,007
ПИКС (n, %)	158 (39,8)	72 (44,7)	52 (32,7)	34 (44,7)	0,057
ОНМК (n, %)	65 (16,4)	43 (26,7) *#	18 (11,3)	4 (5,3)	<0,001
СД (n, %)	48 (12,1)	28 (17,4)	16 (10,0)	4 (5,3)	0,016
Фибрилляция предсердий (n, %)	25 (6,3)	10 (6,2)	11 (6,9)	4 (5,3)	0,891
ФР по шкале RCRI:	232 (58,4)	116 (72,1) *#	81 (50,6)	35 (46,1)	<0,001
0–1 (n, %)					
2 (n, %)	123 (30,9)	39 (24,2) *#	53 (33,1)	31 (40,8)	0,027
3–4 (n, %)	42 (10,6)	6 (3,73) *#	26 (16,25)	10 (13,2)	0,001
β-блокаторы (n, %)	330 (83,1)	139 (86,3)	125 (78,1)	66 (86,8)	0,092
Статины (n, %)	108 (27,2)	40 (24,8)	55 (34,4) #	13 (17,1)	0,014
ФВЛЖ (%)	63,0±12,0	63,0±11,0	64,0±9,0	61,5±13,0	0,034
Креатинин (мкмоль/л)	95,5±5,0	96,0±24,0	96,0±24,0	95,0±23,0	0,536
СКФ (мл/час)	71,2±22,0	69,2±21,4	72,6±23,4	73,2±24,2	0,038
ИАПФ (n, %)	327 (82,4)	140 (86,9)	124 (77,5)	63 (82,9)	0,084
В т. ч. при ФВ<55% (n=77)	67 (87,0)	30 (90,9)	20 (80,0)	17 (89,5)	0,442

Примечания: * – $p < 0,05$ по сравнению с больными, оперированными на периферических артериях, # – $p < 0,05$ по сравнению с больными, оперированными на брюшной аорте.

Сокращения: ИМТ – индекс массы тела, ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, АГ – артериальная гипертензия, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ФР – факторы риска; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка; СД – сахарный диабет, СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

(в среднем – 60,0±13,0 лет), из них – 341 мужчина и 56 женщин. Реконструкция каротидного бассейна проведена 161 (40,6%) пациенту, вмешательство на периферических артериях (ПА) – 160 (40,3%), реконструкция аорто-подвздошного сегмента и оперативное лечение аневризм брюшной аорты – в 76 (19,1%) случаях. Группы больных сопоставлены между собой по данным обследования, результатам КАГ, непосредственных периоперационных осложнений. При дооперационном обследовании оценивали клинико-анамнестические данные, основные лабораторные показатели (общий анализ крови, липидограмма, уровень креатинина, гликемии). По формуле MDRD рассчитывали скорость клубочковой фильтрации (СКФ). Также оценивали распространенность клинических факторов риска (ФР) кардиальных осложнений по шкале RCRI [2]. К ним относились: наличие в анамнезе инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) или транзиторных ишемических атак (ТИА), симптомов стенокардии, сердечной недостаточности, почечная дисфункция (уровень креатинина более 200 мкмоль/л или СКФ менее 60 мл/час), сахарный диабет 2 типа на фоне инсулинотерапии. Всем пациентам проводилось цветное дуплексное сканирование брахиоцефального русла, при необходимости – селективная ангиография для уточнения анатомиче-

ских особенностей каротидных стенозов. При наличии клиники перемежающей хромоты или при отсутствии пульса на периферических артериях проводилась ультразвуковая верификация атеросклеротического поражения на аппарате “Аloka 5500”, при необходимости – селективная ангиография подвздошных и периферических артерий, аортография. Всем пациентам проводилась КАГ на установках “Coroscor” (Siemens) и “Innova” (GE). Гемодинамически значимыми считались стенозы ствола левой коронарной артерии (ЛКА), достигающие 50% и более, остальных коронарных артерий – 70% и более.

При получении информации о распространенности и анатомических особенностях атеросклеротического поражения принималась следующая этапность оперативного лечения. Каротидная эндартерэктомия (КЭЭ) выполнялась первым этапом перед вмешательством на венечных, ПА, аорте. При одновременном выявлении периферического и коронарного атеросклероза первым этапом выполнялось восстановление коронарного кровотока. Иной порядок проведения оперативных вмешательств определялся при наличии тяжелого поражения коронарного русла (трехсосудистое поражение, стеноз ствола ЛКА) – проводилась реваскуляризация миокарда перед КЭЭ, а при наличии критиче-

Таблица 2

Обширность поражения атеросклерозом коронарного русла у пациентов, подвергшихся некардиальным операциям промежуточного и высокого риска по данным предоперационной коронароангиографии

Показатель	Всего n=397	КЭЭ n=161	ПА n=160	БА n=76	p
Коронарные стенозы менее 70% (n, %)	106 (26,7)	36 (22,4)	57 (35,6)	13 (17,1)	0,066
Коронарные стенозы более 70% (n, %)	291 (73,3)	125 (77,6)	103 (64,3) #	63 (82,9)	0,006
Коронарные стенозы 50–69% (n, %)	44 (11,1)	17 (10,7)	19 (11,9)	8 (10,5)	0,920
Стенозы 1 КА > 70% (n, %)	121 (30,5)	49 (30,4)	47 (29,4)	25 (32,9)	0,860
Стенозы 2 КА > 70% (n, %)	104 (26,2)	46 (28,6)	37 (23,1)	21 (27,6)	0,514
Стенозы 3 КА > 70% (n, %)	66 (16,6)	30 (18,6)	19 (11,9)	17 (22,4)	0,003
Стеноз ствола ЛКА > 50% (n, %)	56 (14,1)	28 (17,5)	16 (10,0)	12 (15,8)	0,148
Поражение ствола ЛКА и/или трехсосудистое поражение КА (n, %)	96 (24,2)	45 (28,1)	29 (18,0)	22 (28,9)	0,076

Примечания: # – $p < 0,05$ по сравнению с больными, оперированными на брюшной аорте.

Сокращения: КА – коронарная артерия; ЛКА – левая коронарная артерия.

ской ишемии нижних конечностей и невозможности минимально инвазивной реваскуляризации миокарда приоритет отдавался вмешательству на аорте, ее крупных ветвях и ПА.

Работа выполнена в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной ассоциации “Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека” с поправками 2000 г. и “Правилами клинической практики в Российской Федерации”, утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266.

Для статистической обработки использовался стандартный пакет прикладных программ “STATISTICA 6.0”. Нормальность распределения проверялась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для всех количественных переменных распределение отличалось от нормального, они представлены в виде медианы и межквартильного размаха ($Me \pm Q$). Для сравнения качественных и бинарных признаков применялся критерий χ^2 (хи-квадрат). Количественные переменные сопоставлялись с использованием теста Краскела-Уоллеса и последующим выявлением межгрупповых различий с помощью критерия Манна-Уитни с поправкой Бонферрони.

Результаты

Группы были сопоставимы по возрасту (табл. 1) ($p=0,168$). Во всех выделенных группах преобладали мужчины, в целом по изученной выборке их было 85,9%. Количество женщин было достоверно выше среди больных, подвергшихся КЭЭ, по сравнению с группой пациентов, оперированных на периферических артериях ($p=0,002$) и сопоставимо с количеством женщин в группе пациентов, оперированных на аорто-подвздошном сегменте. Достоверно чаще в группе КЭЭ встречалась и артериальная гипертензия (АГ) ($p=0,001$ и $p=0,003$ при сравнении с группой с реконструкцией ПА и брюшной аорты, соответ-

ственно). Закономерно большей в этой же группе больных была и распространенность перенесенного ранее ОНМК, в то время как инфаркт миокарда в анамнезе был одинаково распространен во всех группах ($p=0,057$). Среди пациентов, подвергшихся вмешательствам на брюшной аорте и ПА существенно меньше пациентов с наличием не более одного клинического ФР по шкале RCRI, по сравнению с больными, готовящимися к каротидной реконструкции. В то же время два и более клинических ФР встречались достоверно чаще в группах вмешательств высокого риска.

Группы были сопоставимы по терапии β -блокаторами ($p=0,092$) и иАПФ ($p=0,084$). В то же время статины достоверно чаще назначались пациентам, планируемым на периферическую реконструкцию, по сравнению с больными, у которых предполагалось вмешательство на брюшной аорте ($p=0,006$).

При сравнении уровня креатинина сыворотки крови различия выявлены не были ($p=0,536$), в то время как для СКФ, рассчитанной по формуле MDRD, можно отметить четкую тенденцию увеличения от группы КЭЭ к группе реконструкции брюшной аорты (табл. 1), для тренда $p=0,038$. Тем не менее, межгрупповые различия не достигли требуемого уровня статистической значимости.

При проведении КАГ стенозы венечных артерий не менее 70% выявлены у 291 (73,3%) пациента (табл. 2). При сравнении групп по этому показателю достоверно чаще значимые стенозы выявлялись у больных, планируемых на реконструкцию ПА по сравнению с пациентами, оперированными на брюшной аорте (64,3 и 82,9% соответственно, $p=0,005$). Выделенные группы были сопоставимы по распространенности одно- и двухсосудистого поражения. Прогностически неблагоприятное трехсосудистое поражение встречалось чаще в группе пациентов, подвергшихся реконструкции брюшной

Таблица 3

Распространенность и способы превентивной реваскуляризации миокарда у пациентов, подвергшихся некардиальным операциям промежуточного и высокого риска

Показатель	Всего n=397	КЭЭ n=161	ПА n=160	БА n=76	p
Реваскуляризация (n, %)	117 (29,5)	37 (23,1) #	49 (31,0)	31 (40,8)	0,019
ЧТКА (n, %)	42 (10,6)	14 (8,7)	21 (13,2)	7 (9,2)	0,385
КШ (n, %)	63 (15,9)	21 (13,0)	24 (15,0)	18 (23,7)	0,104
ЧТКА в пределах 1 госпитализации, (n, %)	23 (5,8)	6 (3,8)	10 (6,3)	7 (9,2)	0,233
КШ в пределах 1 госпитализации, (n, %)	13 (3,3)	4 (3,2)	5 (4,9)	4 (5,3)	0,718

Примечания: # – $p < 0,05$ по сравнению с больными, оперированными на брюшной аорте.

Сокращения: ЧТКА – чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика, КШ – коронарное шунтирование.

аорты (22,4%) и наименее часто – среди пациентов, оперированных на ПА (11,9%); для тренда различия были статистически достоверными ($p=0,003$), однако при межгрупповом сравнении требуемый уровень значимости не был достигнут. Распространенность стенозов ствола ЛКА не менее 50%, а также сочетание этого поражения с трехсосудистым были сопоставимы во всех группах сравнения.

Согласно современным представлениям, стволное поражение и/или поражение трех основных коронарных артерий являются ангиографическими показателями для проведения реваскуляризации миокарда. Таких пациентов было 96, что составило практически четверть всех больных – 24,2%. Превентивная реваскуляризация миокарда (табл. 3) перед некоронарной сосудистой хирургией проведена 117 пациентам, причем достоверно чаще реконструкция венечных артерий выполнялась больным, планируемым на хирургию аорты, по сравнению с КЭЭ (40,8 и 23,1% соответственно $p=0,005$). Чаще реваскуляризация выполнялась чаще путем коронарного шунтирования (КШ) – 15,9% случаев, реже проводили чрескожную ангиопластику со стентированием (ЧТКА) – у 10,6% больных. В рамках одной госпитализации КШ выполнено в 3,3% случаях, стентирование КА – у 5,8% больных. Достоверные различия по видам, частоте выполнения того или иного вида реваскуляризации между группами выявлены не были.

Пери- и послеоперационные осложнения (табл. 4) развились в 9,6% случаев с преобладанием местных осложнений (тромбозы артериальных шунтов и протезов, кровотечения, местные инфекционные осложнения). Эти осложнения чаще выявлялись у пациентов, подвергшихся периферической реконструкции, однако различия с другими группами не достигли статистической значимости. В то же время цереброваскулярные осложнения (4 ОНМК и одна ТИА, ипсилатеральные оперированному стенозу ВСА) выявлялись закономерно чаще у больных после операции КЭЭ. Следует отметить, что при операциях на сонных артериях (вмешательства промежуточного риска) частота сердечно-сосудистых осложнений

превосходила таковую у пациентов, подвергшихся хирургии высокого риска. Длительность госпитализации была наименьшей в группе КЭЭ и выше – у больных после операций на аорте и ПА.

Летальные исходы (2 случая или 1,3%) наступили вследствие развития интраоперационного инфаркта миокарда. При КАГ у этих больных выявлялось значительное поражение венечных артерий, однако реваскуляризация не проводилась вследствие стабильного течения ИБС, согласно принятой в НИИ тактике. В группе пациентов, оперированных на брюшной аорте и ПА, у одного больного зарегистрирован нефатальный Q-необразующий инфаркт миокарда, цереброваскулярное осложнение в виде транзиторной ишемической атаки развилось у одного пациента. В одном случае после реконструкции аневризмы брюшной аорты развился эпизод острой ишемии кишечника, не потребовавший активных хирургических действий. Летальный исход в этой группе пациентов высокого риска оперативного вмешательства развился у одного пациента (летальность – 0,4%), смерть больного наступила вследствие фатального кровотечения после реконструкции брюшной аорты.

Обсуждение

Главным результатом нашего исследования является тот факт, что при обследовании пациентов перед некардиальными операциями промежуточного и высокого риска отмечается высокая распространенность коронарного атеросклероза. При этом каждый десятый пациент имеет поражение ствола ЛКА, а каждый четвертый – значимые стенозы трех основных коронарных артерий и/или стеноз ствола ЛКА. При этом наиболее прогностически неблагоприятные поражения коронарного русла встречались с одинаковой частотой во всех трех изученных группах больных.

В тех немногих работах, где проводили КАГ перед некардиальными операциями, также часто выявляли существенные стенозы коронарных артерий. Так, еще в 1984 году Hertzner N. R. et al. [1, 2] при обследовании 1000 больных (учитывали стенозы коронарных арте-

Таблица 4

Периоперационные осложнения у пациентов, подвергшихся некардиальным операциям промежуточного и высокого риска

Показатель	Всего n=397	КЭЭ n=161	ПА n=160	БА n=76	p
Осложнения и летальность (n, %)	38 (9,6)	13 (8,1)	17 (10,6)	8 (10,5)	0,704
Осложнения (n, %)	35 (8,8)	11 (6,8)	17 (10,6)	7 (9,2)	0,483
Летальность (n, %)	3 (0,8)	2 (1,2)	0 (0)	1 (1,3)	0,359
Кардиальные осложнения (n, %)	7 (1,8)	6 (3,7)	1 (0,6)	0 (0)	0,046
Цереброваскулярные осложнения (n, %)	6 (1,5)	5 (3,11)	1 (0,6)	0 (0)	0,093
Местные осложнения (n, %)	16 (4,0)	2 (1,2)	11 (6,9)	3 (3,9)	0,037
Длительность госпитализации (к/д)	20,0±14,0	17,0±9,0*#	22,0±17,0	23,0±19,0	<0,001

Примечания: * – $p < 0,05$ по сравнению с больными, оперированными на периферических артериях, # – $p < 0,05$ по сравнению с больными, оперированными на брюшной аорте.

рий не менее 50%) поражение правой КА было выявлено у 43% больных, ствола ЛКА – в 4% случаев, передне-нисходящей и огибающей КА – по 34% случаев. При этом патологии коронарных артерий не выявлялось только у 8% больных, однососудистое поражение было в 23% случаев, поражение двух коронарных артерий – в 20% случаев, трех коронарных артерий – в 18% случаев. В 14% случаев у больных отсутствовали какие-либо указания на наличие ИБС в анамнезе. У четверти больных были показания для хирургической реваскуляризации миокарда, в этой группе больных удалось существенно снизить периоперационную летальность при выполнении некардиальных операций (до 0,8% по сравнению с 2,0% среди остальных пациентов).

В другом исследовании при обследовании перед операциями на брюшной аорте 45,7% больных имели значимые стенозы (более 75%) коронарных артерий, в 24,5% случаев отмечалось однососудистое поражение, в 12,8% – двухсосудистое и в 9,5% – трехсосудистое. При этом в 67,4% случаев значимые стенозы коронарных артерий не сопровождалась симптомами ИБС (цит. по [5]). В более поздних работах получены сходные результаты – одно- и двухсосудистое поражение выявлено в 27,9% случаев, трехсосудистое поражение – у 44,3% больных, поражение ствола ЛКА – в 13,1% случаев [6]. У больных без клинических проявлений ИБС, подвергнутых КАГ перед операцией КЭЭ, выявлено наличие бессимптомных стенозов коронарных артерий в 31,5%. В том числе, однососудистое поражение встретилось у 19,9%, двухсосудистое поражение – у 8,8%, трехсосудистое поражение и стеноз ствола ЛКА – по 1,4% больных [7]. Следует отметить, что в недавно опубликованном мета-анализе, включавшем 22740 больных, поражение ствола ЛКА и/или трехсосудистое поражение КА выявлено при проведении КАГ у больных с острым коронарным синдромом в 20% случаев, а у больных с хронической ИБС – в 36% случаев [8].

Как мы видим, при целенаправленном обследовании и проведении КАГ перед некардиальными сосудистыми операциями существенные поражения КА нередки, по частоте выявления практически не отличаются от таковой у пациентов с различными формами ИБС и зачастую являются полностью бессимптомными, как и в настоящей работе. Этот факт трудно оспорить, поэтому дискуссия, развернувшаяся в последнее время, ведется в иной плоскости – надо ли выявлять и корректировать эти нарушения?

Эксперты ЕОК [2] при ответе на этот вопрос довольно радикальны, предоперационные стресстесты рекомендуют проводить только при наличии трех и более клинических факторов риска по шкале RCRI, и даже при выявлении обширной ишемии миокарда целесообразность проведения КАГ и последующей реваскуляризации миокарда ставится под сомнение (класс рекомендации IIb B). Данная позиция в отношении превентивной реваскуляризации миокарда уязвима, поскольку базируется на исследованиях CARP и DECREASE-V, имевших существенные ограничения. Поэтому вопрос о необходимости превентивной реваскуляризации миокарда далек от однозначного решения. Кроме того, происходит накопление фактического материала в пользу проведения превентивной реваскуляризации миокарда, как в рандомизированных проспективных исследованиях [6, 7], так и в ретроспективных когортных [9, 10]. Причем последние две работы выполнены отечественными авторами, что вполне может быть аргументом для формирования своего, российского, подхода к данной проблеме.

При неинвазивной оценке показаний для возможной реваскуляризации миокарда приходится учитывать тот факт, что ориентация на шкалу клинической оценки риска для определения необходимости проведения нагрузочных стресс-тестов в последнее время подвергается сомнениям. Показано, что больные с разным уровнем риска по шкале RCRI имеют сходную частоту тяжелого поражения коронарного русла

[5]. Бессимптомное течение поражения коронарных артерий встречается у данной категории больных достаточно часто, что показано и в настоящей работе и что не может не отражаться на предсказательной ценности шкалы RCRI. Поэтому не приходится удивляться результатам международного исследования VISION, в которое были включены 432 больных в 5 госпиталях Канады, Китая, Италии, Колумбии и Бразилии. В течение 30 дней после операции у 6,3% больных (99% ДИ 3,9–10,0) выявлены серьезные кардиоваскулярные осложнения (10 васкулярных смертей, 16 нефатальных инфарктов миокарда и 1 нефатальный инсульт). Реальная частота осложнений оказалась в 6 раз выше, чем было предсказано согласно шкале RCRI. Из 18 больных, перенесших инфаркт миокарда, 12 (66,7%) не имели ишемических симптомов для его подтверждения, диагноз был установлен при оценке уровня тропонинов в плазме крови [11]. К подобному выводу пришла и группа исследователей в регистре VSG-CGRI, в результате они разработали свой прогностический индекс, более точно предсказывающий развитие кардиальных осложнений при сосудистых операциях [12].

Более гибкий подход к определению показаний для предоперационного кардиального обследования у больных перед операциями на некоронарных артериальных бассейнах предложен в национальных рекомендациях ВНОК [3]. Возможность проведения кардиальных стресс-тестов допускается, однако с существенной оговоркой — “если это повлияет на тактику лечения”. Эта формулировка перекочевала из рекомендаций Американской коллегии кардиологов [1], и ее нельзя признать удачной. Главный ее недостаток в том, что до проведения нагрузочных тестов нет возможности узнать — повлияет ли их результат на тактику лечения или нет?

Складывается впечатление, что окончательная точка в проблеме предоперационной оценки риска при некардиальных операциях еще не поставлена, особенно в части сосудистых вмешательств промежу-

точного и высокого риска. Хотя рутинное использование КАГ показало свое преимущество в ряде проведенных исследований [6, 7, 9, 10], по-видимому, будут продолжены попытки разработать оптимальную батарею неинвазивных тестов, способных выявить больных с наиболее вероятным поражением коронарных артерий [13]. Это может быть оценка степени дилатации сердца при стресс-ЭхоКГ [8], оценка кальциевого индекса, таких биомаркеров, как мозговой натрий-уретический пептид [14], С-реактивный белок [15], проведение МСКТ-ангиографии коронарных артерий. При этом необходимо будет учитывать не только медицинские показания, но и экономическую эффективность. С учетом значимости проблемы, все большего числа некардиальных операций у больных с наличием факторов риска неблагоприятного исхода, не приходится сомневаться, что такие исследования не заставят себя ждать, в том числе, многоцентровые и рандомизированные.

Заключение

У пациентов, подвергающихся некардиальным операциям промежуточного и высокого риска, высока распространенность коронарного атеросклероза. Гемодинамически значимый стеноз одной основной артерии сердца выявлялся у 30,5% больных, поражение двух коронарных артерий — у 26,6%, трехсосудистое поражение — у 16,5% больных. Сочетание стеноза ствола левой коронарной артерии и/или поражение трех основных коронарных артерий выявлено в 24,1% случаев. Клиническая оценка пациента не всегда соответствует объему поражения артерий сердца, при предоперационном обследовании бессимптомное течение ИБС выявлено у 20,8% больных. Рутинная коронарная ангиография позволяет выделить группу больных с высокой вероятностью кардиальных осложнений при некардиальных операциях промежуточного и высокого риска для проведения у них превентивной реваскуляризации миокарда.

Литература

1. 2009 ACCF/AHA Focused Update on Perioperative Beta Blockade Incorporated Into the ACC/AHA 2007 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Care for Noncardiac Surgery A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. JACC. 2009; 54: e13-e118.
2. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery The Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA). Eur.Heart J.. 2009; 30:2769–812.
3. Prediction and prevention of cardiac events of extracardiac surgery. Russian recommendations. Cardiovascular therapy and prevention 2011; 10 (6), Suppl.3:1–28. Russian (Прогнозирование и профилактика кардиальных осложнений внесердечных хирургических вмешательств. Российские рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011; 10 (6), Приложение 3:1–28).
4. Landesberg G., Mosseri M., PRO: Preoperative coronary revascularization in high-risk patients undergoing vascular surgery. Anesth Analg. 2008; 106 (3):759–63.
5. Sumin A. N., Bezdenzhnykh A. V., Evdokimov D. O. et al. Coronary angiography in evaluation of cardiovascular risk at non-coronary vascular operations: cardiologist's opinion. Cardiology and Cardiovascular Surgery. 2010; 5:4–11. Russian. (Сумин А. Н., Безденежных А. В., Евдокимов Д. О. и др. Коронароангиография в оценке кардиоваскулярного риска при операциях на некоронарных сосудистых бассейнах: взгляд кардиолога. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2010; 5:4–11).
6. Monaco M., Stassano P., Di Tommaso L., et al. Systematic strategy of prophylactic coronary angiography improves long-term outcome after major vascular surgery in medium- to high-risk patients. a prospective, randomized study. JACC. 2009; 54:989–96.
7. Illuminati G., Ricco J. – B., Greco C. et al. Systematic preoperative coronary angiography and stenting improves postoperative results of carotid endarterectomy in patients with asymptomatic coronary artery disease: a randomised controlled trial. Eur. J. Vascular and Endovascular Surgery. 2010; 39 (2):139–45.
8. D'Ascenzo F., Presutti D. G., Picardi E. et al. Prevalence and non-invasive predictors of left main or three-vessel coronary disease: evidence from a collaborative international meta-analysis including 22740 patients. Heart. 2012; 98 (12):914–9.
9. Sumin A. N., Bezdenzhnykh A. V., Evdokimov D. O. et al. Comparison of two strategies for reducing the risk of cardiac complications in non-cardiac vascular surgery. Bjulleten" NCSSH Serdechno-sosudistye zabolevaniya. 2011; 6:70–9. Russian. (Сумин А. Н., Безденежных А. В., Евдокимов Д. О. и др. Сопоставление двух стратегий снижения

- риска кардиальных осложнений при сосудистых операциях. Бюллетень НЦССХ Сердечно-сосудистые заболевания. 2011; 6:70–9).
10. Chernyavsky A. M., Karpenko A. A., Rakhmetov N. R. et al. The selection and stage surgical intervention in patients with infrarenal abdominal aortic aneurysm with concomitant lesions of coronary and brachiocephalic arteries. *Angiologija i sosudistaja hirurgija*, 2011; 17 (3):111–9. Russian (Чернявский А. М., Карпенко А. А., Рахметов Н. Р. и др. Выбор и этапность хирургического вмешательства у больных с инфраренальной аневризмой брюшной аорты при сочетанном поражении коронарного русла и брахиоцефальных артерий. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2011; 17 (3):111–9).
 11. The VISION Pilot Study Investigators. An international prospective cohort study evaluating major vascular complications among patients undergoing noncardiac surgery: the VISION Pilot Study. *Open Med*. 2011; 5 (4): e193–e200.
 12. Bertges D. J., Goodney P. P., Zhao Y. et al. Vascular Study Group of New England. The Vascular Study Group of New England Cardiac Risk Index (VSG-CRI) predicts cardiac complications more accurately than the Revised Cardiac Risk Index in vascular surgery patients. *J Vasc Surg*. 2010; 52 (3):674–83.
 13. Faggiano P., Bonardelli S., De Feo S. et al. Preoperative cardiac evaluation and perioperative cardiac therapy in patients undergoing open surgery for abdominal aortic aneurysms: effects on cardiovascular outcome. *Ann Vasc Surg*. 2012; 26 (2):156–65.
 14. Rodseth R. N., Lurati Buse G. A., Bolliger D. et al. The predictive ability of pre-operative B-type natriuretic peptide in vascular patients for major adverse cardiac events: an individual patient data meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58 (5):522–9.
 15. Martins O. M., Fonseca V. F., Borges I. et al. C-Reactive protein predicts acute myocardial infarction during high-risk noncardiac and vascular surgery. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011; 66 (5):773–6.

Potential of coronary angiography in the assessment of cardiac complication risk during non-cardiac interventions

Sumin A. N., Bezdenezhnykh A. V., Evdokimov D. O., Ivanov S. V., Moiseenkov G. V., Barbarash O. L.

Aim. To study the prevalence of coronary atherosclerosis in patients referred to planned non-cardiac interventions of intermediate and high risk.

Material and methods. This retrospective analysis included 397 medical histories of patients who underwent planned interventions on aorta, carotid arteries, and peripheral arteries, PA (341 men and 56 women; mean age 60,0±13,0 years). Carotid endarterectomy (CEA) was performed in 161 patients (40,6%); PA intervention in 160 (40,3%); and abdominal aortic reconstruction in 76 (19,1%). Comparisons were performed by coronary angiography (CAG) results and immediate intervention results.

Results. According to the CAG data, coronary artery (CA) stenosis ≥70% was registered in 291 patients (73,3%). Significant CA stenosis was more common in patients referred to PA reconstruction, compared to patients referred to abdominal aortic reconstruction ($p=0,005$). However, three-vessel stenosis was observed in 11,9% and 22,4%, respectively (p for trend 0,003). The prevalence of left CA trunk stenosis and/or three-vessel stenosis was similar across all groups. Preventive myocardial revascularisation was performed significantly more often in patients referred to aortic intervention, compared to patients referred to CEA ($p=0,005$). Post-intervention complications (predominantly local ones) were registered in 9,6% of the

patients. Neurological complications were more common after CEA. Two CEA patients (1,3%) died of periprocedural myocardial infarction. Only one high-risk patient died (0,4%). No marked between-group difference in the risk of death was observed.

Conclusion. In patients referred to non-cardiac interventions of intermediate and high risk, a hemodynamically significant stenosis of one main CA was registered in 30,5%, of two CA in 26,6%, and of three CA in 16,5%. A combination of left CA trunk stenosis and/or three-vessel stenosis was registered in 24,1%. Routine CAG provides an opportunity to select the patients with the high risk of cardiac complications during non-cardiac interventions, who might need preventive myocardial revascularisation.

Russ J Cardiol 2013; 2 (100): 38-44

Key words: non-cardiac interventions, coronary angiography, periprocedural complications.

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

О ЗНАЧЕНИИ ГАЛЕКТИНА-3 КАК МАРКЕРА И МЕДИАТОРА ЭНДОГЕННОГО ВОСПАЛЕНИЯ И ОКИСЛИТЕЛЬНО-НИТРОЗИЛИРУЮЩЕГО СТРЕССА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Щукин Ю. В., Березин И. И., Медведева Е. А., Селезнев Е. И., Дьячков В. А., Слатова Л. Н.

Цель. Определение связи плазменного содержания галектина-3 с показателями эндогенного воспаления, окислительно-нитрозилирующего стресса (ОНС) у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) в периоде декомпенсации.

Материал и методы. Обследовано 197 пациентов с ХСН, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), которые были разделены на 3 группы: 1 группа – 56 человек с ХСН IIA стадии II функционального класса (ФК), 2 группа – 72 больных с ХСН IIA ст. III ФК, 3 группа – 69 пациентов с ХСН IIB ст. IV ФК. Контрольную группу (КГ) составили 39 практически здоровых лиц. В плазме крови определяли содержание галектина-3, 3-нитротирозина, окисляемость ЛПНП, активность EC-SOD, интерлейкин-6, вч-СРБ.

Результаты. Концентрация галектина-3 в плазме больных 1, 2 и 3 групп была достоверно выше значений лиц КГ, соответственно, на 39% ($p < 0,05$), 164% ($p < 0,001$) и 428% ($p < 0,001$). Интенсивность окислительно-нитрозилирующего стресса прогрессивно возрастала в группах больных ХСН: содержание 3-нитротирозина относительно КГ увеличилось в 1 группе на 24% ($p < 0,05$), во 2 – на 81% ($p < 0,01$) и в 3 – на 152% ($p < 0,001$). Отмечены сильные положительные корреляционные связи в парах: галектин-3–3-нитротирозин, галектин-3–окЛПНП у больных всех групп. Интенсивность эндогенного воспаления увеличивалась в группах соответственно тяжести ХСН. Установлены сильные прямые корреляционные связи между галектином-3 и СРБ, а также галектином-3 и интерлейкином-6.

Заключение. Галектин-3 коррелирует с тяжестью ХСН и тесно сопряжен с ключевыми показателями ОНС и эндогенного воспаления, будучи как маркером, так и медиатором этих патогенных процессов.

Российский кардиологический журнал 2013; 2 (100): 45-49

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, галектин-3, воспаление, окислительно-нитрозилирующий стресс.

В настоящее время определяющей моделью развития ХСН является нейрогуморальная, включающая активацию симпато-адреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем (РААС). Указанные звенья патогенеза изучены достаточно детально, а ингибиторы РААС и β -адреноблокаторы стали обязательным компонентом терапии данной категории пациентов. Однако возможности этого направления лечения в известной степени достигли своего предела. В связи с этим в механизмах формирования и прогрессирования ХСН исследуются новые аспекты ОНС, воспаления и фиброобразования миокарда. Поиск и создание медикаментозных ингибиторов данных процессов, несомненно, может улучшить качество лечения.

В последние годы активно изучается роль нового биомаркера – галектина-3 [1]. Это белок из группы галектинов, обладающий структурой в виде tandemных повторов коротких аминокислотных последовательностей – N-концевой домен, связанный с C-концевым углеводраспознающим. Галектин-3 широко представлен в различных тканях, в клетках он локализуется в цитоплазме, саркоплазматическом ретикулуме, ядрах и митохондриях. Клиническое значение галек-

ГБОУ ВПО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара

Щукин Ю. В.* – профессор, заведующий кафедрой пропедевтической терапии, Березин И. И. – аспирант кафедры пропедевтической терапии, Медведева Е. А. – к.м.н., ассистент кафедры пропедевтической терапии, Селезнев Е. И. – ассистент кафедры пропедевтической терапии, Дьячков В. А. – доцент кафедры пропедевтической терапии, Слатова Л. Н. – аспирант кафедры пропедевтической терапии.

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

АФК – активные формы кислорода, вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок, Гал-3 – галектин-3, ГБ – гипертоническая болезнь, ИЛ-6 – интерлейкин-6, ИМ – инфаркт миокарда, КГ – контрольная группа, НАДФ (Н) – никотинамид аденин динуклеотид фосфат восстановленный, окЛПНП – окисляемость липопротеинов низкой плотности, ОНС – окислительно-нитрозилирующий стресс, РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ФК – функциональный класс, ФНО- α – фактор некроза опухоли α , ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ШОКС – шкала оценки клинического состояния, 3 – NT- 3-нитротирозин, ES-SOD- внеклеточная супероксиддисмутаза, ICAM-1 – молекула клеточной адгезии 1, MAP- киназы – протеинкиназы, активируемые митогенами, NOS – NO-синтаза, NT-proBNP- N – концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида, PARP – ядерные ферменты поли (АДФрибозы) полимеразы, Ras – протоонкоген, TGF β – трансформирующий фактор роста β .

Рукопись получена 05.08.2012

Принята к публикации 13.03.2013

тина-3 начинает широко изучаться. В нескольких когортных исследованиях повышенный уровень галектина-3 у пациентов с острой и хронической сердечной недостаточностью ассоциировался с худшим прогнозом независимо от установленных факторов риска и NT-proBNP. Например, в Framingham Heart Study уровень галектина-3 более 17,8 нг/мл был достоверно связан с большим числом неблагоприятных исходов в течение 10-летнего периода наблюдения. Оценивалось значение галектина-3 при отборе пациентов для сердечной ресинхронизирующей терапии (CARE-HF-CARDiac RESynchronisation in Heart Failure), возможной статинотерапии (CORONA-Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure). Доказано, что галектин-3 является, прежде всего, маркером и медиатором процессов фиброза, роста и пролиферации клеток, тогда как его диагностическое и патогенетическое значение в таких важных реакциях как окислительно-нитрозилирующий стресс, апоптоз и воспаление трактуется неоднозначно, и он рассматривается как модулятор, способный как увеличивать, так и снижать их активность [2, 3].

Цель исследования – определить связь плазменного содержания галектина-3 с показателями эндоген-

Таблица 1

Клинико-инструментальная характеристика больных ХСН

Показатели	Больные ХСН		
	1 группа (n=56)	2 группа (n=72)	3 группа (n=69)
Средний возраст (годы)	58,5±4,1	63,7±3,8	66,9±4,8
Мужчины (чел, %)	36 (64)	41 (57)	38 (55)
Женщины (чел, %)	26 (36)	31 (43)	31 (45)
Фракция выброса ЛЖ (%)	60±0,87	48,8±1,1*	38,1±1,3*†
Содержание NT-proBNP (пг/мл)	615±50	1345±69*	2500±78*†
Гипертоническая болезнь (чел, %)	8 (14)	19 (26)	24 (35)
ШОКС (баллы)	3 (5) 5	6 (8) 9*	11 (13) 13*†
6-минутный тест (м)	342 (360) 392	200 (245) 289*	50 (70) 100*†

Примечание: * – показатель достоверности различий с 1 группой ($p<0,01$); † – показатель достоверности различий со 2 группой ($p<0,01$).

ного воспаления, окислительно-нитрозилирующего стресса у больных ХСН в периоде декомпенсации.

Материал и методы

В исследование включено 197 пациентов с ХСН, которые перенесли в прошлом инфаркт миокарда (ИМ). Критериями исключения являлись: возраст старше 73 лет, заболевания печени и почек, перенесенный ИМ давностью менее 6 месяцев, онкологические заболевания, сахарный диабет 1 типа. Диагноз устанавливался на основе Национальных рекомендаций по диагностике и лечению ХСН третьего пересмотра (2010 г.). Всем больным проводилась трансторакальная эхокардиография на аппарате Logic-7. В соответствии с тяжестью заболевания обследуемые были разделены на 3 группы: 1 группа включала 56 человек с ХСН IIА стадии II функционального класса (ФК), 2 группа – 72 больных с IIА стадией III ФК, 3 группа – 69 пациентов с IIБ стадией IV ФК. Характеристика пациентов по группам представлена в таблице 1.

Контрольную группу составили 39 практически здоровых лиц (средний возраст – 54,9±4,5 лет), у которых при клинико-инструментальном обследовании не выявлялись признаки ИБС, ГБ, ХСН.

Содержание галектина-3 (гал-3) в плазме крови определяли иммуноферментным методом с помощью наборов «BCM Diagnostics». Активность окислительного стресса оценивали по уровню окисляемости липопротеинов низкой плотности (окЛПНП) [4], а нитрозилирующего стресса – по содержанию протеинсвязанного 3-нитротирозина (3-НТ), определяемого иммуноферментным методом (наборы «НВТ»). Состояние антиокислительной компоненты оценивали по активности внеклеточной супероксиддисмутазы (EC-SOD) [5], выраженность воспаления устанавливали по содержанию в крови высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) (наборы Biometrica) и интерлейкина-6 (ИЛ-6) (наборы BCM Diagnostics). Для верификации тяжести ХСН исследо-

вали содержание в плазме крови NT-proBNP иммуноферментным методом.

Так как условие нормальности распределения не выполнялось, статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью непараметрических методов. Для сравнения различий между группами применялся критерий Манна-Уитни, парный корреляционный анализ проводился по методике Спирмена. Для анализа использовался пакет программ StatSoft Statistica 6.1.

Результаты

Величина фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) и содержание NT-proBNP достоверно различались между группами (табл. 1). При этом значения ФВ ЛЖ у пациентов 2 и 3 групп были ниже данного показателя 1 группы на 19% ($p<0,05$) и 37% ($p<0,01$), а концентрация NT-proBNP выше у лиц 2 и 3 групп, соответственно в 2,2 ($p<0,05$) и в 4,1 раза ($p<0,001$). Установлено, что концентрация галектина-3 в плазме больных 1, 2 и 3 групп (табл. 2) была выше значений КГ соответственно на 39% ($p<0,05$), 164% ($p<0,001$) и 428% ($p<0,001$) и достоверно нарастала по мере увеличения тяжести ХСН.

Для исследования влияния галектина-3 на активность воспаления было определено плазменное содержание вчСРБ и ИЛ-6 и их корреляционные связи. Так, концентрация вчСРБ в плазме больных 1, 2 и 3 групп по сравнению с КГ возрастала соответственно в 2,8 ($p<0,01$), 5,1 ($p<0,001$) и 10 раз ($p<0,001$). А уровень ИЛ-6, имея такую же зависимость, увеличивался в 1, 2 и 3 группах, соответственно в 2 ($p<0,01$), 4,5 ($p<0,001$) и в 9,75 раз ($p<0,001$) относительно значений КГ. При корреляционном анализе установлены сильные прямые связи в парах СРБ – ИЛ-6, Гал-3 – СРБ и Гал-3 – ИЛ-6 (табл. 3). Важную роль в реализации патогенных эффектов ОНС играют окисленные ЛПНП. У всех больных с ХСН наблюдалось прогрессирующее увеличение окисляемости ЛПНП: в сравнении с КГ она достоверно возросла у лиц 1 группы – на

Таблица 2

Содержание галектина-3, 3-нитротирозина, окЛПНП и EC-SOD в плазме крови больных ХСН

Показатели	КГ (n=36) Me (P25; P75)	Больные ХСН		
		1 группа (n=56) Me (P25; P75)	2 группа (n=72) Me (P25; P75)	3 группа (n=69) Me (P25; P75)
Галектин-3 (нг/мл)	7,2 (5; 9)	10 (7; 15) §	19 (14; 26) § *	38 (32; 43) § †
вЧСРБ (мг/мл)	0,65 (0,25; 0,80)	1,8 (1,1; 1,8) §	3,3 (1,7; 4,45) § *	6,5 (5; 7,5) § †
ИЛ-6 (пг/мл)	4 (1; 6)	8 (4,5; 15) §	18 (11; 30) § *	39 (31; 52) § †
3-НТ (нмоль/мл)	2,1 (1; 2,8)	2,6 (2; 3,0) §	3,8 (2,9; 4,2) § *	5,3 (4,4; 6,6) § †
окЛПНП (нмоль/мг белка)	36,5 (30; 39)	45,5 (39; 49) §	60 (51; 70) § *	79 (70; 86,5) § †
EC-SOD (у.е./мл)	96 (80; 110)	109 (99; 116) §	124 (85; 145) § *	65 (49; 83) § †

Примечание: * – показатель достоверности различий между 2 и 1 группами; † – показатель достоверности различий между 2 и 3 группами; § – показатель достоверности различий по отношению к КГ; Me – медиана, P25, P75 – 25-й, 75-й перцентили.

25% ($p<0,01$), 2 группы – на 64% ($p<0,01$) и 3 группы – на 116% ($p<0,001$); у обследуемых 2 и 3 групп относительно 1 группы увеличение окЛПНП составило соответственно 32% ($p<0,05$) и 73% ($p<0,001$). Отмечены положительные корреляционные связи в парах гал-3 – окЛПНП у больных всех групп (табл. 3).

Интенсивность нитрозирующего компонента миокардиального окислительного стресса прогрессивно возрастала в группах больных ХСН. Так, содержание 3-нитротирозина относительно значений КГ увеличилось в 1 группе на 24% ($p<0,05$), во 2 – на 81% ($p<0,01$) и в 3 – на 152% ($p<0,001$). При этом уровень 3-НТ во 2 и 3 группах был выше, чем в 1 на 46% ($p<0,01$) и 100% ($p<0,001$) соответственно (табл. 2). Отмечалась значимая положительная корреляция содержания 3-НТ с концентрацией галектина-3 (табл. 3).

Активность EC-SOD у больных 1 и 2 групп относительно значений КГ возрастала соответственно на 14% ($p<0,05$) и 29% ($p<0,01$), тогда как у обследуемых 3 группы она достоверно снижалась на 37% ($p<0,01$; табл. 2). EC-SOD сильно положительно коррелировала с окЛПНП и 3-НТ у больных 1 группы, у пациентов 2 группы эти связи были слабыми, а у обследуемых 3 группы корреляция была сильной, но отрицательной.

Обсуждение

В результате проведенного исследования установлено, что плазменная концентрация галектина-3 в группах больных прогрессивно возрастает соответственно тяжести ХСН. Причем содержание последнего не коррелировало с ФВЛЖ, тогда как в парах гал-3 – NTproBNP отмечалась слабая, но достоверная корреляция. Это соответствует данным литературы [1, 6] и свидетельствует о том, что экспрессия и выделе-

ние галектина-3 в отличие от NT-proBNP лишь умеренно связаны с фактором систолического механического стресса. По совокупности имеющихся в литературе данных, плазменное содержание галектина-3 значительно возрастает при острой и хронической сердечной недостаточности [6, 7]. Считается, что избыток галектина-3 выделяется активированными макрофагами, нейтрофилами, эпителиальными и тучными клетками [8]. Нами выявлена достоверная положительная корреляция галектина-3 с маркерами воспаления – ИЛ-6 и СРБ. Установлено, что высокий уровень ИЛ-6 ассоциируется с дисфункцией левого желудочка и способствует нарушению метаболизма коллагена в интерстициальной ткани миокарда [7], а также инициирует синтез белков острой фазы. При этом СРБ освобождает провоспалительные цитокины и способствует фиброзу миокарда. Следовательно, ИЛ-6 и СРБ являются как маркерами воспаления, так и его медиаторами. Причем повышенный уровень последних имеет тесную связь с тяжестью ХСН [9]. Ключевым фактором воспаления являются макрофаги, которые участвуют во всех его стадиях. Начальная воспалительная реакция опосредована активированными макрофагами в ответ на стимуляцию интерфероном γ и ИЛ-12. Галектин-3 инициирует альтернативную активацию макрофагов, развивающуюся в результате их индукции Th_2 – цитокинами (ИЛ-4, ИЛ-13). При этом галектин-3 соединяется с дисульфид-связанным гетеродимерным типа 2 трансмембранным гликопротеином CD-98, который сильно экспрессирован на мембране, что приводит к активации киназы P13K с последующей альтернативной активацией макрофагов. Этот процесс сопряжен с увеличением синтеза и выхода из клеток галектина-3. В результате происходит усиление инфильтрации активированными макрофагами интерстициальных

Таблица 3

Данные парной корреляции исследуемых показателей

Группы	1 группа		2 группа		3 группа	
Пары корреляции	r_1	p_1	r_2	p_2	r_3	p_3
Гал-3 – ФВЛЖ	-0,090	0,48	-0,112	0,326	-0,128	0,205
Гал-3 – NT-proBNP	0,270	0,035	0,307	0,021	0,325	0,0085
СРБ – ИЛ-6	0,730	0,00005	0,805	0,00001	0,681	0,00006
Гал-3 – СРБ	0,573	0,00085	0,784	0,00001	0,687	0,00007
Гал-3 – ИЛ-6	0,546	0,0001	0,746	0,00002	0,615	0,00005
Гал-3 – ЗНТ	0,607	0,00003	0,650	0,00004	0,729	0,00002
Гал-3 – окЛПНП	0,520	0,000089	0,590	0,00032	0,670	0,00009
окЛПНП – ФВ	-0,461	0,00088	-0,385	0,00078	-0,348	0,0012
окЛПНП – NT-proBNP	0,478	0,00053	0,551	0,000015	-0,377	0,00081
ЗНТ – EC-SOD	0,565	0,00011	0,208	0,185	-0,594	0,00024
окЛПНП – EC-SOD	0,451	0,00036	0,161	0,183	-0,605	0,00006
Гал-3 – EC-SOD	0,380	0,0015	0,184	0,095	-0,537	0,00017

Примечание: $r_{1,2,3}$ – коэффициенты корреляции в группах; $p_{1,2,3}$ – показатель достоверности корреляции в группах.

структур сердца, а также увеличение образования и выход провоспалительных цитокинов и активация трансформирующего фактора роста TGF β 1,2,3,4 и Smad3 сигнального пути, что имеет решающее значение для ангиотензин II-опосредованного сердечного воспаления [10]. Кроме этого, избыток галектина-3 способствует дегрануляции тучных клеток, из которых выходят такие факторы как гистамин, ФНО- α , ИЛ-6, ренин и ангиотензин II, участвующие в неблагоприятном ремоделировании миокарда [11]. Внеклеточный галектин-3 также является сильным стимулятором мембранной НАДФ (Н) -оксидазы, особенно фибробластов, что сопровождается образованием активных форм кислорода (АФК), окислением ЛПНП и других метаболитов окислительного стресса [12].

В нашей работе наблюдалось прогрессирующее соответственно группам больных увеличение окисляемости ЛПНП. Наличие же достоверной корреляции окЛПНП с ФВЛЖ и с содержанием NT-proBNP (табл. 3) свидетельствует о важной роли фактора напряжения миокарда в процессе окисления ЛПНП. Известно, что галектин-3 активирует рецепторный захват окисленных ЛПНП и способствует их внутриклеточному окислению [13]. В настоящей работе у всех групп больных определена сильная положительная корреляция между содержанием галектина-3 и окисляемостью ЛПНП, что может указывать на участие галектина-3 в окислении ЛПНП, усиливающееся с возрастанием тяжести заболевания.

Окисленные ЛПНП участвуют в процессе воспаления, о чем свидетельствуют наши данные: достоверные корреляционные связи в парах окЛПНП – СРБ ($r_1=0,608$, $p=0,00006$; $r_2=0,632$, $p=0,00004$; $r_3=0,53$, $p=0,00015$) и окЛПНП – ИЛ-6 ($r_1=0,710$, $p=0,00001$; $r_2=0,645$, $p=0,00009$; $r_3=0,67$, $p<0,00010$). АФК, образование которых в клетках стимулируется галектином-3,

активируют молекулы Ras Akt-путь, P13-киназу, MAP-киназу, транскрипционные факторы AP-1, NF κ B и HIF-1 и инициируют реакции воспаления, фиброза и апоптоза миокарда [2, 11, 12]. Кроме этого галектин-3 индуцирует ядерный фактор кВ, который активирует реакции эндогенного воспаления [11].

В последние годы в патогенезе ХСН изучается значение нитрозилирующего стресса, в реакциях которого образуется наиболее сильный окислитель биологических структур – пероксинитрит. Его эффективным маркером является продукт нитрозилирования протеинсвязанного тирозина – 3-нитротирозин. Полученные нами данные показывают, что интенсивность нитрозилирующего стресса, а, следовательно, содержание пероксинитрита в клетках сердца значительно возрастает у больных с тяжелым течением ХСН. Причем плазменное содержание галектина-3 сильно положительно коррелирует с уровнем 3-нитротирозина во всех группах больных (табл. 3). Можно полагать, что галектин-3 активирует формирование внутриклеточного миокардиального ОНС опосредованно – через стимуляцию НАДФ (Н) -оксидазы и способность высвобождать супероксидрадикал $O_2^{\cdot-}$ из митохондрий [14]. Из множества отрицательных биохимических эффектов пероксинитрита следует выделить активирующее действие на матриксные металлопротеиназы 2 и 9 и другие ядерные ферменты поли (АДФ-рибозы) полимеразы (PARP) при ХСН. В результате в миокарде развивается волокнистый распад коллагена, что приводит к проскальзыванию кардиомиоцитов с последующей дилатацией желудочков и прогрессирующей сократительной дисфункцией. Активация PARP оказывает свои патологические эффекты посредством нарушения транспорта электронов в митохондриях с истощением АТФ, увеличивает экспрессию различных белков, в том числе моле-

кул индуцибельной NOS, ICAM-1, провоспалительных цитокинов и хемокинов, что в итоге приводит к активации воспаления и дисфункции миокарда [15].

Исследованиями последних лет установлено, что ЕС-SOD является исключительно значимым антиоксидантом, ограничивающим формирование и распространение по тканям ОНС [6]. При корреляционном анализе сильные положительные связи ЕС-SOD и окЛПНП у больных 1 группы можно связать с феноменом активации фермента умеренным повышением концентрации O_2^- . Отсутствие достоверности в корреляции ЕС-SOD с маркерами ОНС и увеличением медианы ЕС-SOD у пациентов 2 группы свидетельствуют о наличии сочетания высокой активности фермента с низкой. И, наконец, сильная отрицательная корреляция данных факторов у обследуемых 3 группы дает возможность полагать о частичном ингибировании ЕС-SOD метаболитами ОНС. Такой же характер корреляции наблюдался между галектином-3 и ЕС-SOD, что подтверждает связь увеличения его синтеза

у больных ХСН с продукцией супероксид радикала O_2^- и дефицитом ЕС-SOD и ассоциируется с гипертрофией, дилатацией и дисфункцией левого желудочка у больных ХСН, особенно в условиях гемодинамической перегрузки [5].

Заключение

В работе продемонстрирована патогенетическая многофакторность нового биомаркера сердечной недостаточности — галектина-3. Установлено, что галектин-3 коррелирует с тяжестью ХСН и тесно сопряжен с ключевыми показателями окислительно-нитрозирующего стресса и эндогенного воспаления, являясь как маркером, так и медиатором этих патогенных процессов. В связи с этим необходимо проведение дальнейших исследований по изучению сложных молекулярных каскадов для оценки роли галектина-3 в развитии и прогрессировании сердечной недостаточности и поиску эффективной антигалектиновой стратегии лечения.

Литература

- Ageev F.G., Azizova A.G. Galectin-3 – new biomarker for heart failure. Heart failure 2011; 12:108–14. Russian (Агеев Ф.Г., Азизова А.Г. Галектин-3 – новый биохимический маркер сердечной недостаточности. Сердечная недостаточность 2011; 12:108–14).
- de Filippi C.R., Felker G.M. Galectin-3 in heart failure-linking fibrosis, remodeling, and progression. US Cardiology 2010; 7 (1):67–70.
- Almkvist J., Karlsson A. Galectins as inflammatory mediators. Glycocon J 2004; 19:575–81.
- Ragino Ju. I., Voevoda M.I., Dushkin M.I. et al. Application of new biochemical methods for an estimation of oxidative-antioxidative potential of low density lipoproteins. Clinical and laboratory diagnostics 2005; 4:11–5. Russian (Рагино Ю.И., Воевода М.И., Душкин М.И. и др. Применение новых биохимических способов для оценки окислительно-антиоксидантного потенциала липопротеинов низкой плотности. Клиническая и лабораторная диагностика 2005; 4:11–5).
- Lu Z., Xu X., Hu X. Extracellular Superoxide Dismutase Deficiency Exacerbates Pressure Overload-Induced Left Ventricular Hypertrophy and Dysfunction. Hypertension 2008; 51 (1):19–25.
- Shah R.V., Chen-Tournoux A. A., Picard M.H. et al. Galectin-3, cardiac structure and function, and long-term mortality in patients with acutely decompensated heart failure. Eur J Heart Fail 2010; 8:826–32.
- Timonen P., Magga J., Risteli J. et al. Cytokines, interstitial collagen and ventricular remodelling in dilated cardiomyopathy. Int J Cardiol. 2008; 124:293–300.
- Boer R.A., Lok D.J., Jaarsma T. et al. Predictive value of plasma galectin-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. Ann Med 2011; 43:60–8.
- Belenkov J.N., Tatenkulova S.N., Mareev V. Ju, et al. Correlation of level of proinflammatory factors with severity of heart failure in patients with ischemic heart disease. Heart failure 2009; 10 (3):137–39. Russian (Беленков Ю.Н., Татенкулова С.Н., Мареев В.Ю. и др. Взаимосвязь уровня провоспалительных факторов с выраженностью сердечной недостаточности при ишемической болезни сердца. Сердечная недостаточность 2009; 10 (3):137–39).
- MacKinnon A. C., Farnworth S.L., Hodgkinson P.S. et al. Regulation of alternative macrophage activation by galectin-3. The J Immunology 2008; 180:2650–658.
- Liu Y.H., D'Ambrosio M., Liao T.O. et al. N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline prevents cardiac remodeling and dysfunction induced by galectin-3, a mammalian adhesion/growth-regulatory lectin. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2009; 296:404–12.
- Boer R.A., Yu L., Veldhuisen D.J. Galectin-3 in cardiac remodeling and heart failure. Curr Heart Fail Rep 2010; 7:1–8.
- Zhu W., Sano H., Nagai R. et al. The Role of Galectin-3 in Endocytosis of Advanced Glycation End Products and Modified Low Density Lipoproteins. Biochem Biophys Res Commun 2001; 2 (4):1183–188.
- Suzuki Y., Inoue T., Yoshimaru T., Ra C. Galectin-3 but not galectin-1 induces mast cell death by oxidative stress and mitochondrial permeability transition. Biochim Biophys Acta 2008; 1783:924–34.
- Molnar A., Toth A., Bagi Z. et al. Activation of the Poly (ADP-Ribose) Polymerase Pathway in Human Heart Failure. Mol Med 2006; 12 (7–8):143–52.

Galectin-3 as a marker and mediator of endogenous inflammation and nitrosylation oxidative stress in patients with chronic heart failure

Shchukin Yu.B., Berezin I. I., Medvedeva E. A., Seleznev E. I., Dyachkov V. A., Slatova L. N.

Aim. To investigate the association between plasma levels of galectin-3 and parameters of endogenous inflammation and nitrosylation oxidative stress (NOS) in patients with decompensated chronic heart failure (CHF).

Material and methods. In total, 197 CHF patients with myocardial infarction in medical history were divided into 3 groups: Group 1 (n=56) with Functional Class (FC) II CHF IIA; Group 2 (n=72) with FC III CHF IIA; and Group 3 (n=69) with FC IV CHF IIB. The control group (CG) included 39 healthy individuals. Plasma levels of galectin-3, 3-nitrotyrosine, low-density lipoprotein (LDL) oxidation, EC-SOD activity, interleukin-6, and high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) were measured.

Results. In Groups 1, 2, and 3, plasma levels of galectin-3 were significantly higher than in CG: by 39% (p<0,05), 164% (p<0,001), and 428% (p<0,001), respectively. The activity of NOS increased in parallel with CHF FC: by 24% (p<0,05) in Group 1, by 81% (p<0,01) in Group 2, and by 152% (p<0,001) in Group 3. There was a strong positive correlation between galectin-3 and 3-nitrotyrosin and between galectin-3

and LDL oxidation across all three groups. The activity of endogenous inflammation also increased in parallel with CHF FC. A strong positive correlation between galectin-3 and hsCRP, as well as between galectin-3 and interleukin-6, was also observed.

Conclusion. Galectin-3 levels correlate with CHF severity and are associated with the key parameters of NOS and endogenous inflammation. Therefore, galectin-3 could be regarded as a marker and mediator of these pathological processes.

Russ J Cardiol 2013; 2 (100): 45-49

Key words: chronic heart failure, galectin-3, inflammation, nitrosylation oxidative stress.

Samara State Medical Academy, Samara.

СТРАТЕГИЯ ВЫБОРА ШКАЛ РИСКА, ПРОГНОЗА И ТЯЖЕСТИ ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ОСТРОЙ ДЕКОМПЕНСАЦИИ ХСН

Арутюнов А. Г.

Оценка текущей тяжести пациента с синдромом ОДСН и прогнозирование риска развития у него нежелательного явления или риска госпитальной летальности остается одной из наиболее актуальных проблем в современной медицине. Необходимость руководствоваться текущей тяжестью пациента в выборе схемы терапии требует использования максимально удобных шкал риска.

Цель. Выявление оптимальной шкалы риска для применения у пациентов с синдромом ОДСН. В статье рассмотрены основные шкалы риска, используемые для оценки тяжести, прогноза и риска смерти этой когорты пациентов. Акцент сделан на доступные в повседневной практике шкалы риска, не требующие специальных методов обследования.

Материал и методы. Работа выполнена с использованием регистра 4-й ГКБ пациентов с декомпенсацией кровообращения. Исследование – эпидемиологическое, в котором совмещен ретроспективный анализ уже пролеченных пациентов и анализ новых пациентов, госпитализируемых с признаками ОДСН. За 12 месяцев в исследование было включено 1034 пациента: 662 – ретроспективных и 372 – госпитализированных; женщин было 54%, мужчин – 46%. Возраст больных колебался от 58 до 80 лет.

В работе были использованы следующие шкалы: шкала “ШОКС”, классификация “US” (теплый/сухой), шкала Killip/Kimball 1967 г., шкала Forrester/Stevenson 1977 г., модель пациента с ХСН “Seattle HF model”, шкала “EFFECT”.

Результаты. При анализе историй болезни 1034 больных были получены следующие данные. Среди проанализированных шкал риска наибольшую точность прогноза удалось получить при использовании шкалы EFFECT. Шкала продемонстрировала наибольшую точность в расчетах риска летального исхода на 30-й, 360-й дни. Прогнозируемая на 30-й день летальность – (n=153), фактическая – (n=148) (p=0,01). На 360-й день прогнозируемая летальность – (n=352), фактическая – (n=337) (p=0,01).

Заключение. По результатам работы можно разделить все шкалы на два типа: I – шкалы для оценки текущей тяжести пациента и здесь наиболее

информативной и простой в применении является шкала, основанная на классификации теплый/холодный, мокрый/сухой; II – шкалы для оценки продолжительности жизни пациента и риска его летальности в 30- и 360-дневные сроки. Наиболее точной в расчете этих показателей оказалась шкала EFFECT.

Российский кардиологический журнал 2013; 2 (100): 50-55

Ключевые слова: синдром ОДСН, шкалы риска, декомпенсация ХСН.

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздравсоцразвития России, Москва

Арутюнов А. Г. – к.м.н., ассистент кафедры терапии педиатрического факультета.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): rsmu@rsmu.ru, Alexander@ossn.ru

ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФК – функциональный класс, РФ – Российская Федерация, ОДСН – острая декомпенсация сердечной недостаточности, ГКБ – городская клиническая больница, ЧСС – число сердечных сокращений, САД – систолическое артериальное давление, ФВ – фракция выброса, ЛЖ – левый желудочек, ИБС – ишемическая болезнь сердца, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, АД – артериальное давление, СН – сердечная недостаточность, ИМ – инфаркт миокарда, ОСН – острая сердечная недостаточность, ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия.

Рукопись получена 14.08.2012

Принята к публикации 13.03.2013

В настоящее время хроническая сердечная недостаточность является одним из наиболее неблагоприятных, прогрессирующих сердечно-сосудистых заболеваний. Число госпитализаций при ХСН достигает 4,7% у женщин и 5,1% всех госпитализаций у мужчин.

Опираясь на данные исследований ЭПОХА и ЭПОХА-О-ХСН, можно говорить о довольно высокой распространенности ХСН в Российской Федерации. Так, по данным этих исследований, 11 миллионов пациентов имеют признаки хронической сердечной недостаточности (ХСН), из них у 3,4 миллионов имеет место клиническая картина, соответствующая III–IV функциональному классу (ФК) по Нью-Йоркской классификации [1, 2]. Именно эта группа пациентов относится к часто госпитализируемым. Известно, что для популяции РФ, помимо высокой распространенности ХСН среди сердечно-сосудистой патологии (49%), характерна высокая частота госпитализаций пациентов, вызванная преимущественно проявлениями декомпенсации ХСН.

Важно отметить, что в течение длительного времени декомпенсация ХСН не рассматривалась как самостоятельный синдром и воспринималась лишь как вариант острой сердечной недостаточности, либо

как этап течения ХСН. Однако с 2008 года декомпенсация уже существующей ХСН начинает рассцениваться экспертами как самостоятельный синдром, включающий в себя не только дисфункцию миокарда различной этиологии, но и прогрессию системной воспалительной реакции, и нейрогормональный дисбаланс [3].

Выделение декомпенсации ХСН в отдельный синдром требует создания системы классификации и систем оценки тяжести состояния пациента и его прогноза по аналогии со шкалой APACHE для тяжелых больных в отделениях неотложной терапии.

Тем не менее, расчет прогноза пациента с декомпенсацией кровообращения продолжает оставаться “темным пятном”, так как на сегодняшний день не существует ни универсальной классификации декомпенсации кровообращения, ни достоверных, доступных в повседневной практике, шкал риска.

Синдром ОДСН подробно описан в крупных европейских регистрах, получены данные о смертности, встречаемости сопутствующей патологии, факторах риска [4]. Однако все эти данные носят среднестатистический характер для популяции, тогда как терапевту, кардиологу в повседневной работе необхо-

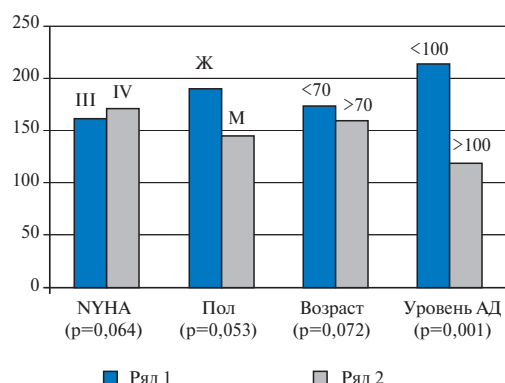


Рис. 1. Распределение смертности по группам.

димо учитывать вероятную продолжительность жизни и тяжесть состояния конкретного пациента. Оптимальным является использование некой унифицированной шкалы, что позволит проводить своевременную коррекцию схем лечения.

Данная работа посвящена анализу существующих шкал риска и их клиническому применению у пациентов с синдромом ОДСН.

Цель работы состояла в сравнении шкал риска, позволяющих произвести наиболее точный расчет риска 30-дневной и годичной смертности среди популяции пациентов, госпитализируемых с декомпенсацией ХСН. И шкалы, позволяющей провести текущую оценку тяжести состояния пациента в стационаре.

Материал и методы

Исследование являлось эпидемиологическим и совмещало ретроспективный анализ уже пролеченных пациентов, анализ их историй болезни, контакт с пациентами и включение всех пациентов, госпитализируемых в стационар 4-й ГКБ с признаками ОДСН III–IV функционального класса по Нью-Йоркской классификации, соответствующих следующим критериям включения:

- наличие декомпенсации хронической сердечной недостаточности, потребовавшей госпитализации, с клиническими признаками перегрузки объемом, подтвержденным по крайней мере тремя из следующих критериев:

- а) одышка, положение ортопноэ
- б) влажные хрипы в легких застойного характера
- в) периферические отеки
- г) повышенное венозное давление
- д) наличие признаков застоя на рентгене легких
- е) уровень BNP >150 пкг/мл или NT pro-BNP >450 пкг/мл

- согласие на участие в регистре

За 12 месяцев в исследование было включено 1034 пациента: 662 ретроспективных (были проанализиро-

Таблица 1

Исходная характеристика пациентов

Характеристика	Показатель	Данные регистров
ФК по NYHA	III-57%; IV-43%	
Возраст (лет)	69±11	73±15
Женщины	54%	52%
ФВ<40%	61%	56%
СД 2 типа	43%	44%
САД > 140 мм рт.ст.	35%	32,6%
САД < 100 мм рт.ст.	37%	31%
ЧСС > 100 в минуту	63%	57%
ИБС	55%	48%
Мерцательная аритмия	37%	34%

ваны истории болезни пациентов терапевтических и кардиологического отделений за 3 года), и 372 вновь госпитализированных. Наблюдение за пациентами осуществлялось согласно плану визитов на 30-й день от госпитализации (телефонный контакт или визит в случае, если пациент продолжал находиться в стационаре), телефонные контакты – на 90, 180, 360 день от момента госпитализации.

Контакт осуществлялся также с 662 включенными ретроспективно пациентами по телефону, указанному в истории болезни.

Оценивались следующие показатели: смертность, частота повторных госпитализаций.

Анализировались демографические показатели (пол, возраст), а также показатели, позволяющие оценить тяжесть клинического состояния больных (длительность заболевания, ФК ХСН, ЧСС, САД, ФВ ЛЖ), наличие сопутствующих заболеваний, результаты клинического и биохимического анализов крови. Из 1034 пациентов, истории болезни которых были включены в регистр, с 987 больными или их родственниками в дальнейшем удалось связаться по телефону и выяснить их судьбу после выписки из стационара (жив, если умер – то когда, причина смерти, признаки ХСН на настоящий момент, принимаемая терапия, повторные госпитализации). Полученные данные были использованы при построении регрессионной модели для определения ведущих факторов риска при госпитализации, влияющих на дальнейший прогноз пациента.

Отдельную когорту составили 107 пациентов, соответствующие тем же критериям включения, которым в процессе госпитализации устанавливался катетер Свана-Ганса, данные этих пациентов были использованы в расчете риска по шкалам, требующим измерения центральной гемодинамики.

Была тщательно оценена получаемая на догоспитальном и госпитальном этапах терапия, ее изменения после выписки в течение года (табл. 2, 3).

А – «Теплый» и «Сухой»	В – «Теплый» и «Мокрый»
Л – «Сухой» и «холодный»	С – «Мокрый» и «холодный»

Рис. 2. Шкала риска US Classification.

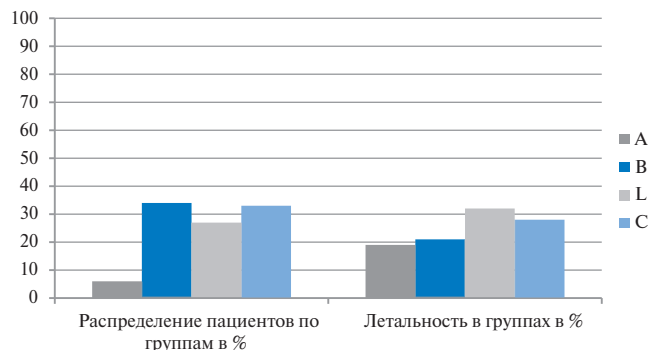


Рис. 3. Распределение по группам и 30 дневная летальность.

В работе были использованы следующие шкалы:

1. Шкала «ШОКС»
2. Классификация «US» (теплый/сухой)
3. Шкала Killip/Kimball 1967 г.
4. Шкала Forrester/Stevenson 1977 г.
5. Модель пациента с ХСН «Seattle HF model»
6. Шкала «EFFECT»

Оценка согласно шкалам риска производилась на момент включения в регистр, полученные результаты проверялись на 30-й, 360-й дни.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом 4-й ГКБ.

Результаты и обсуждение

При анализе историй болезни 1034 больных были получены следующие данные. Всего женщин было 54%, мужчин 46%. Возраст больных колебался от 58 лет до 80 лет. Средний возраст составил 69 ± 11 лет. Более детальный анализ установил, что основная масса больных была в возрасте 71 года и старше. Причиной ХСН у 55% больных была ИБС. У остальных пациентов ХСН была обусловлена: артериальной гипертензией в 38% случаев и клапанными пороками в 7% случаев. Следует отметить, что, несмотря на то, что артериальная гипертензия была расценена как основная причина ХСН в 38% случаев, встречалась она в 59% случаев, но не играла определяющей роли в 21% случаев (табл. 1). Анализ принимаемых препаратов для лечения ХСН на до госпитального этапа, продемонстрировал низкую приверженность пациентов к терапии. Несмотря на наличие выраженного отека синдрома у 90% больных, петлевые диуретики принимали только 27%. Ингибиторы АПФ получали 49% больных, бета-адреноблокаторы – 45% (табл. 2). Сахарным диабетом

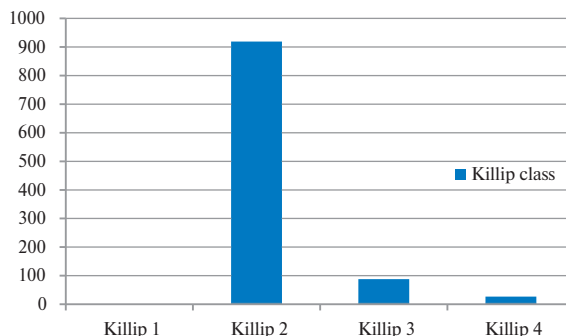


Рис. 4. Распределение пациентов по классам Killip.

страдали 43% пациентов. Длительность ХСН составила в среднем 4 ± 2 года (от 2 до 6 лет). ФВ ЛЖ менее 40% имел 61% больных. САД в среднем составило 110 ± 13 мм рт.ст. У 37% больных САД не превышало 100 мм рт.ст., ЧСС более 100 ударов в минуту зарегистрирована у 63% пациентов (табл. 1). Уровень мочевины составил в среднем $17,4 \pm 2$ ммоль/л. Уровень гемоглобина составил в среднем 104 ± 7 г/л.

Телефонные контакты удалось поддержать с 987 пациентами или их родственниками. В течение года после госпитализации умерли 32,2% пациентов. Было выяснено, что повторно в течение года госпитализировались по поводу ДСН 34,8% больных. В целом отмечалась низкая приверженность пациентов к лечению. Как оказалось, оставшиеся в живых пациенты более тщательно соблюдали рекомендации врача после выписки из стационара. В этой группе регулярно принимали мочегонные 49% больных, иАПФ – 51%, бета-адреноблокаторы 44%.

Проведенный анализ не продемонстрировал высокой прогностической значимости уровня гемоглобина как самостоятельно, так и внутри модели. Прогностически значимыми оказались значения ниже 90 г/л.

Согласно регрессионной модели наиболее значимыми факторами, определявшими дальнейший прогноз пациента относительно смертельных исходов явились уровень мочевины более 15,3 ммоль/л, САД, ЧСС и возраст пациента. Необходимо отметить, что возраст пациента сам по себе обладал слабой прогностической значимостью, если не оценивался вместе с остальными показателями внутри модели, построенной с помощью бинарного рекурсивного разделения. Это хорошо видно на представленном рисунке 1. Где представлены взятые по отдельности факторы и их влияние на смертность.

Вместе с тем, следует отнестись к этим данным с некоторой критикой, поскольку оценивались только те факторы, которые были получены при обычном осмотре пациента и выполнении рутинных лабораторных анализов. По-видимому, уровень креатинина и, рассчитанная по формуле MDRD СКФ, уровень NT-proBNP также будут иметь прогностиче-

Таблица 2

Принимаемая терапия до и на этапе госпитализации

Препарат	До госпитализации	Госпитализация
иАПФ	49%	87%
β-блокаторы	45%	76%
Антагонисты кальция	31%	3%
Дигоксин	7%	67%
Верошпирон	9%	29%
Фуросемид	27%(per/os)	79%(i/v) 6%(per/os)
Гипотиазид	42%	31%
Положительные инотропы	0%	2%
Нитраты	36% (per/os)	30% (per/os) 32%(i/v)
Статины	1%	2%

ское значение, как показано в ряде клинических исследований.

При попытке распределить пациентов на группы по различным признакам — полу, возрасту, смертность распределилась следующим образом: недостоверным оказалось различие по смертности между III и IV ФК по NYHA, по полу и возрасту, вместе с тем отмечено достоверное различие по уровню АД, так среди пациентов с САД менее 100 мм рт.ст смертность практически в 2 раза превышала группу с САД более 100 мм рт.ст. 214 против 119 ($p=0,001$) (рис. 1).

Таким образом, ряд клинических показателей, изначально расцениваемых специалистом как влияющие на прогноз пациента — пол, возраст, класс по NYHA позволяют сделать лишь приблизительное заключение о прогнозе пациента, что не согласуется с данными полученными в регистре ADHERE [5].

Шкала ШОКС [6]

Бальная система, созданная для оценки тяжести клинического состояния пациента в стационаре.

В момент госпитализации средние значения ШОКС составляли 10 ± 2 балла, отмечалось снижение до 4 ± 1 балл на момент выписки. Значения ШОКС недостоверно различались при делении на группы по ФК по NYHA, возрасту, полу. Значения ШОКС недостоверно коррелировали с уровнем смертности в группах. То есть, не прослеживалось достоверной связи между высоким значением ШОКС при госпитализации и смертностью пациента в течение года.

Шкала, основанная на классификации теплый/сухой (US score [3])

Где под терминами теплый/холодный подразумевается наличие или отсутствие признаков гипоперфузии, под терминами мокрый/сухой наличие или отсутствие застойных явлений в легких (рис. 2). По аналогии со шкалой ШОКС, данная шкала позволяет оценить тяжесть больного в максимально короткие сроки.

В настоящем регистре пациенты распределены по квадратам следующим образом — в группу

А, т.е. наиболее здоровую группу попали всего 6% пациентов, в группу “В”, имеющую признаки застоя в легких, но с отсутствием признаков гипоперфузии, попало наибольшее количество пациентов — 34%. В группу с снижением гипоперфузии (L) и отсутствием застойных явлений в легких — 27% и в группу имеющую и сниженную гипоперфузию и застойные явления в легких 33% (С).

Между тем смертность распределилась в группах следующим образом — наиболее высокий процент летальных исходов был зафиксирован в группах L и С — 32% и 28% соответственно, в группе В куда попало наибольшее количество пациентов умер 21% пациентов (рис 3).

Шкала Killip/Kimball [7]

1. Нет признаков СН.

2. Признаки СН: Ритм галопа, венозная гипертензия, застой в легких с влажными хрипами до угла лопатки.

3. Выраженная СН: Выраженный застой в легких с влажными хрипами по всей поверхности.

4. Кардиогенный шок, отек легких.

Эта шкала, известная сегодня как шкала Killip или шкала TIMI была разработана и клинически апробирована по аналогии с ШОКС для оценки тяжести клинического состояния пациентов с острой сердечной недостаточностью развившейся на фоне инфаркта миокарда, тяжелых нарушений ритма, клапанной деструкции.

Таким образом, в патогенезе такой острой сердечной недостаточности есть ведущий механизм — нарушение насосной функции сердца, что отличает ее от декомпенсации уже существующей ХСН, где нет ведущего патологического механизма. Учитывая эти факты, шкала может быть рекомендована только при острой сердечной недостаточности, где она с высокой достоверностью отражает прогноз больного. Но не при декомпенсации уже существующей ХСН, где она мало информативна, учитывая высокую вариативность клинических проявлений при ДСН.

Распределение пациентов по классам Killip (рис. 4) — в исследуемой популяции прослеживалась достоверная связь градации по Killip только с уровнем госпитальной летальности и только для 3 класса по Killip. Таким образом, четкой взаимосвязи между классом по этой шкале и риском смерти пациента отмечено не было. Тем не менее, отмечено, что большинство пациентов, смерть которых наступила на этапе госпитализации, находились в 3 классе по шкале Killip.

Шкала Forrester (рис. 5) [8]

Основанная на данных инвазивной гемодинамики, создавалась как классификация для пациентов с острой сердечной недостаточностью, сопутствующей ИМ, кардиогенному шоку. Применение ее ограничено, только

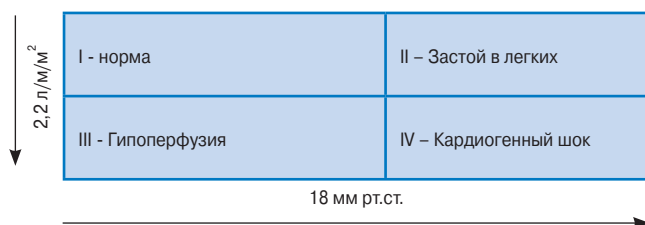


Рис. 5. Шкала Forrester.

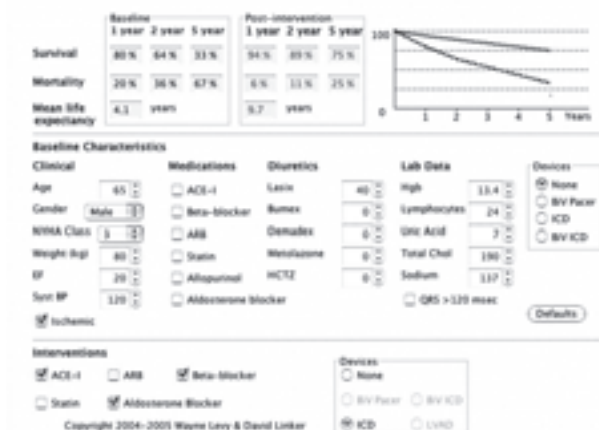


Рис. 6. Шкала Seattle heart failure model.

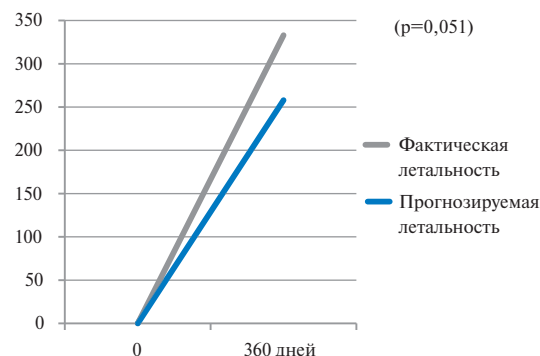


Рис. 7. Смертность спрогнозированная Seattle Heart Failure model.

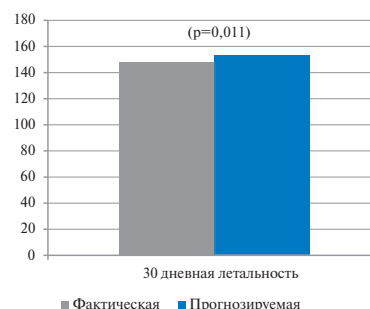


Рис. 8. Фактическая и спрогнозированная летальность шкала EFFECT.

той когортой пациентов, которым осуществлялся мониторинг центральной гемодинамики, хотя бы непродолжительный период времени. Такая когорта пациентов занимает лишь малый процент от общего числа госпитализаций и не способна предоставить полноценной клинической картины. Помимо этого, при применении на пациентах с ДСН, а не ОСН, большинство тяжелых пациентов попадают в категорию “кардиогенный шок”.

Необходимо отметить, что до 2008 года, до разделения понятий острая сердечная недостаточность и синдром острой декомпенсации сердечной недостаточности, эта шкала использовалась в оценке риска обеих групп пациентов, что, несомненно, ошибочно. Так, в нашем регистре из 107 пациентов 76 попали в группу кардиогенного шока, что не соответствовало действительности.

Модель ХСН “Seattle HF model” (рис. 6) [9–11]

Шкала была создана для оценки продолжительности жизни пациентов с ХСН на амбулаторном этапе. Она выполнена в виде компьютерной программы с большим количеством учитываемых параметров. Очевидным минусом этой шкалы является метод подсчета продолжительности жизни, находящийся в прямой арифметической зависимости от введенных параметров — так, например, необходимо указать значение ФВ, норма условно считается выше 55% в зависимости от метода, программа ориентирована на заведомо сниженные значения и результат считается по прямой зави-

симости. Приведем пример: указав ФВ, равную 15% или 80% (как, например, у пациента с ГКМП и ХСН) вы получите в первом случае короткую прогнозируемую продолжительность жизни, что будет соответствовать действительности, во втором — неправдоподобно длинную, никак не соответствующую тяжести пациента. При исследовании в популяции госпитализированных больных с декомпенсацией кровообращения шкала продемонстрировала выраженную тенденцию к увеличению продолжительности жизни этих пациентов. Тем не менее, она остается рекомендованной для применения на амбулаторном этапе.

Модель продемонстрировала тенденцию к увеличению реальной продолжительности жизни, различие между прогнозируемой ($n=258$) и фактической ($n=337$) летальностью составило 24% от числа летальных исходов в течение года (рис. 7).

Шкала EFFECT [12]

Шкала доступна онлайн на сайте www.ccort.ca и позволяет, используя общедоступные данные лабораторных, физикальных и инструментальных методов исследования рассчитать 30 — дневную и годовую летальность пациента с высокой точностью. К недостаткам шкалы можно отнести тот факт, что она несколько ограничена значениями показателей — так, например, в шкалу нельзя ввести число дыханий пациента, если оно меньше 20, ограничивая, таким образом, ее применение.

Шкала продемонстрировала наибольшую точность в расчетах риска летального исхода на 30, 360 дни. Прогнозируемая на 30й день летальность ($n=153$), фактическая ($n=148$) ($p=0,01$). На 360 день прогнозируемая летальность ($n=352$), фактическая ($n=337$) ($p=0,01$) (рис. 8).

Заключение

По результатам работы можно разделить все шкалы на два типа:

— Шкалы для оценки текущей тяжести пациента. И здесь наиболее информативной и простой в применении является шкала, основанная на классификации теплый/холодный, мокрый/сухой. Она не требует от врача дополнительных методов обследования за исключением физикального осмотра и аускультации легких. Может быть рекомендована для повсед-

невного применения у пациентов с декомпенсацией кровообращения

— Шкалы для оценки продолжительности жизни пациента и риска его летальности в 30 и 360 дневные сроки. Наиболее точной в расчете этих показателей оказалась шкала EFFECT. Несмотря на ограничение в возможности расчета только для пациентов с тахипноэ, может быть рекомендована для использования у тяжелых пациентов, где выбор терапевтической тактики основывается непосредственно на тяжести пациента.

К самостоятельным отдельным факторам, влияющим на прогноз пациента, можно отнести уровень мочевины более 15,3 ммоль/л, САД и ЧСС.

Каждый госпитализируемый пациент с декомпенсацией кровообращения требует расчета прогноза и вероятной продолжительности жизни для выбора терапевтической тактики.

Литература

1. Fomin I. V., Belenkov Ju. N., Mareev V. Ju., Ageev F. T. et al. Prevalence of CHF in European part of RF – EPOHE CHF data. JHF 2006; jan, 7, 1:4–7 Russian (Фомин И. В., Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т. и др. Распространенность ХСН в европейской части Российской Федерации – данные Эпоха ХСН. ЖСН 2006; январь, 7, 1:4–7).
2. Belenkov Ju. N., Mareev V. Ju., Ageev F. T., Danieljan M. O. National epidemiologic study first results – epidemiologic observation of real HF patients in clinical practice (medical aid appeal ability) – EPOHE-O-CHF. From the Investigator group of OSSN. JHF 2003; may, 4, 3:116–20. Russian (Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т., Даниелян М. О. Первые результаты национального эпидемиологического исследования – эпидемиологическое обследование больных ХСН в реальной практике (по обращаемости) – ЭПОХА-О-ХСН От имени рабочей группы “Общества специалистов по сердечной недостаточности”. ЖСН 2003; май, 4, 3:116–20).
3. Guidelines of diagnosis and treatment of acute heart failure of European Society of Cardiology (2008) available at <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/Pages/acute-chronic-heart-failure.aspx>.
4. Fonarow GC., Heywood JT, Heidenreich PA, Lopatin M, Yancy CW; Temporal trends in clinical characteristics, treatments, and outcomes for heart failure hospitalizations, 2002 to 2004: findings from Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Am Heart J 2007; Jun; 153 (6):1021–8.
5. Gregg C. Fonarow, MD; Kirkwood F. Adams, Jr, MD; William T. Abraham, MD; Clyde W. Yancy, MD; W. John Boscardin, PhD Risk Stratification for In-Hospital Mortality in Acutely Decompensated Heart Failure Classification and Regression Tree Analysis; for the ADHERE Scientific Advisory Committee, Study Group, and Investigators. JAMA 2005; 293:572–580.
6. Mareev V. Ju., Ageev F. T., Arutjunov G. P., Koroteev A. V., Revishvili A. Sh. National clinical guidelines of VNOK and OSSN: Diagnostics and treatment of heart failure (Third version) Journal heart failure 2010; 11 (1). Russian (Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т., Арутюнов Г. П., Коротеев А. В., Ревишвили А. Ш. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр) Серд. недостат. 2010; 11 (1)).
7. Killip T, Kimball JT. Processing of the infarct of myocardium in a coronary unit: a experience of two years with 250 patients. Am. J Cardiol 1967; 20:457–64.
8. Forrester JS, Waters of dd: Hospital treatment OF congestive heart failure. Management according tons hemodynamic profiles. At the J Med 1978; 65:173–80.
9. Seattle heart failure model available at <http://www.seattleheartfailuremodel.org>.
10. Levy W. C., Mozaffarian D., Linker D. T. et al. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. Circulation 2006; March 21, 113:1424–33.
11. Mozaffarian D., Anker S. D., Anand I. et al. Prediction of Mode of Death in Heart Failure The Seattle Heart Failure Model. Circulation 2007; June 24, 116:392–8.
12. Effect Heart failure mortality predictor model available at <http://www.ccort.ca/Research/CHFRiskModel/tabid/66/Default.aspx>.

Strategy of selecting the scales of risk, prognosis, and disease severity in patients with acute decompensated heart failure

Arutjunov A. G.

The assessment of the current disease severity in patients with the syndrome of acute decompensation of chronic heart failure (acute decompensated heart failure, ADHF) and the prediction of the risk of adverse events or in-hospital death remains one of the most important problems of current clinical practice. The need to consider the current disease severity while selecting the therapeutic strategy justifies the search for the most convenient and user-friendly risk scales.

Aim. To identify the optimal risk scale for the use in patients with ADHF syndrome. The paper focusses on the key risk scales which assess the severity, prognosis, and death risk in this clinical group. The emphasis is on the instruments which can be easily used in the routine clinical practice and which do not require additional examination.

Material and methods. The data on ADHF patients came from the City Clinical Hospital No. 4 Register. This epidemiological study included both retrospective analysis of the patients hospitalised earlier and the analysis of the data from currently hospitalised ADHF patients. Over 12 months, 1034 patients were included in the study: 662 retrospective cases and 372 currently hospitalised patients (54% women and 46% men; age 58–80 years).

The following risk scales were used: Russian “Shocks”, US classification (“warm and

dry”), Killip and Kimball (1967), Forrester and Stevenson (1977), Seattle HF Model, and EFFECT.

Results. Among the analysed risk scales, the most accurate prognosis was observed for the EFFECT scale, particularly for the estimation of the 30 and 360-day risk of death. The predicted 30-day number of deaths was 153, compared to the observed number of 148 ($p=0,01$). For the 360-day risk, the respective numbers were 352 and 337 ($p=0,01$).

Conclusion. Based on the results obtained, all examined scales can be classified into two types: Type I – for the assessment of the current disease severity (with the “warm and dry” classification as the most informative and use-friendly scale); and Type II – for the prediction of life expectancy and death risk at Day 30 and Day 360 (with EFFECT scale as the best-performing instrument).

Russ J Cardiol 2013; 2 (100): 50-55

Key words: acute decompensated heart failure syndrome, risk scales, chronic heart failure decompensation.

N. I. Pirogov Russian National Medical Research University, Moscow.

НАДЕЖНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ДАБИГАТРАНА У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Сердечная Е. В.¹, Юрьева С. В.¹, Татарский Б. А.²

В статье представлены сведения об эффективности и безопасности длительного применения и возможностях использования дабигатрана для профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий. Рассматриваются критерии выбора оптимальной дозы дабигатрана. Представлены данные последних зарубежных и отечественных рекомендаций по использованию дабигатрана у пациентов с фибрилляцией предсердий.

Российский кардиологический журнал 2013; 2 (100): 56-60

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, тромбоэмболические осложнения, инсульт, кровотечения, оральные антикоагулянты, дабигатран.

¹ГБОУ ВПО Северный государственный медицинский университет, Архангельск;

²Федеральное государственное учреждение "Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии имени В. А. Алмазова", Санкт-Петербург, Россия.

Сердечная Е. В. – д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии и сестринского дела, Юрьева С. В.* – к.м.н., ассистент кафедры поликлинической терапии и сестринского дела, Татарский Б. А. – д.м.н., профессор, руководитель НКО "Нарушение ритма сердца".

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Silviya5@yandex.ru

ABK – антагонисты витамина К, АГ – артериальная гипертензия, АСК – ацетилсалициловая кислота, ДИ – доверительный интервал, ИБС – ишемическая болезнь сердца, МНО – международное нормализованное отношение, ОР – относительный риск, Исследование RE-LY – Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant Therapy – Рандомизированная оценка длительной антикоагулянтной терапии, СН – сердечная недостаточность, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ТЭО – тромбоэмболические осложнения, ФВ – фракция выброса, ФП – фибрилляция предсердий, АГ – atrial fibrillation, FDA – Food and Drug Administration, HAS-BLED – шкала оценки риска кровотечений, CHADS2 – первоначальная шкала оценки риска мозгового инсульта и тромбоэмболических осложнений у пациентов с неклапанной ФП, CHA2 DS2 – VASc – детальная шкала оценки риска мозгового инсульта и тромбоэмболических осложнений у пациентов с неклапанной ФП.

Рукопись получена 15.01.2013

Принята к публикации 13.03.2013

Фибрилляцией предсердий (ФП) страдает 2 миллиона человек в Америке и около 4 миллионов в Европе [1, 2]. ФП чаще встречается у пожилых пациентов [2] и, учитывая рост стареющего населения, можно предположить, что данная проблема еще более обострится. Пациенты с ФП имеют риск возникновения инсульта в 5 раз больший по сравнению с другими идентифицированными факторами риска последнего (артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца) [3]. Частота инсульта у пациентов с ФП широко варьирует – от 1% до 20% ежегодно (в среднем, 4,5% в год) в зависимости от сопутствующей патологии и предшествующих цереброваскулярных событий [4].

Эффективным средством предотвращения развития тромбоза ушка левого предсердия, а также связанных с этим тромбоэмболических осложнений (ТЭО) до недавнего времени служили лишь антагонисты витамина К (ABK), наиболее используемым из которых в нашей стране был варфарин. При назначении антагонистов витамина ABK, это всегда баланс между увеличивающимся риском кровотечения от 1% до 12% в год и снижением риска ишемических событий, в связи с чем препарат предназначается для лиц с высоким риском тромбоэмболических осложнений [4].

В настоящее время для стратификации названного риска существует шкала CHA2 DS2 – VASc. В этой шкале (табл. 1) выделено два типа факторов риска. Первый тип – определенных факторов риска, оцениваемых в два балла – инсульт, транзиторная

ишемическая атака или тромбоэмболии в анамнезе и возраст старше 75 лет. Второй тип – комбинируемые факторы риска, оцениваемые в один балл, к которым отнесены артериальная гипертония, сахарный диабет, сердечная недостаточность, возраст 65–74 года, женский пол, сосудистые заболевания (инфаркт миокарда в анамнезе, облитерирующий атеросклероз периферических артерий, атеросклероз аорты). Согласно рекомендациям ESC 2012 г. [5], уже при наличии 1 балла врач должен назначить варфарин или новые оральные антикоагулянты (дабигатран, ривароксабан).

Согласно Российским рекомендациям 2011 года [6] по ведению пациентов с ФП, перед назначением антикоагулянтной терапии у всех пациентов необходимо оценить риск кровотечений по шкале HAS-BLED (табл. 2).

Дабигатран является селективным конкурентным прямым ингибитором тромбина обратимого действия и назначается перорально в виде пролекарства – дабигатрана этексилата, которое после всасывания быстро превращается под действием эстераз плазмы в активный дабигатран. Дабигатран связывается с активным сайтом молекулы тромбина гидрофобными связями, благодаря чему становится невозможным превращение фибриногена в фибрин, т.е. блокируется заключительный этап каскада коагуляции и образования тромба. Антитромботический эффект дабигатрана носит линейный дозозависимый и обратимый характер, что позволяет использовать препарат в фиксированной дозе на всем протяжении лече-



На правах рекламы

Защита от инсульта – это важно

Факторы риска: инсульт, транзиторная ишемическая атака или системная тромбоэмболия в анамнезе, фракция выброса левого желудочка $< 40\%$, сердечная недостаточность 2 функционального класса NYHA, возраст ≥ 75 лет, возраст ≤ 65 лет на фоне одного из следующих заболеваний: сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца или артериальная гипертония.

Следует ознакомиться с полным текстом инструкции по медицинскому применению препарата



Потому что ПРАДАКСА® защищает

Профилактика инсульта, системных тромбоэмболий и снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий

150 мг 2 раза в день

Прадакса®
дабигатрана этексилат

Высокоэффективная профилактика инсульта

ЛП-000872 от 18.10.2011

Кордарон®

амиодарон



Проверено временем

УНИВЕРСАЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ АРИТМИЙ

Более **35 лет** клинического опыта в России



ВЫБОР ОПРАВДАН!

Рег. уд. ПИ014833/02-270109
Рег. уд. ПИ 014833/01-270109

* регистрация Кордарона в РФ ** 1962 — синтезирование молекулы
реклама RUAMD.12.01.02

SANOFI

Представительство АО «Санофи-авентис груп (Франция)»:
Россия, 125009, г. Москва, ул. Тверская, д.22.
Тел.: (495) 721-14-00, Факс: (495) 721-14-11.

Таблица 1

Шкала CHA₂DS₂-VASc

	Фактор риска	Баллы
C	Хроническая сердечная недостаточность или дисфункция левого желудочка (ФВ менее 40%)	1
H	Артериальная гипертензия	1
A ₂	Возраст ≥75 лет	2
D	Сахарный диабет	1
S ₂	Инсульт, или транзиторная ишемическая атака, или тромбозмболия в анамнезе	2
V	Сосудистые заболевания, то есть заболевания периферических артерий, инфаркт миокарда, атеросклероз аорты	1
A	Возраст 65–74 года	1
Sc	Женский пол	1

ния и исключает потребность в рутинном лабораторном контроле терапии, что выгодно отличает его от варфарина и других АВК [7, 8]. Дабигатран имеет биодоступность около 7% [9] и период полувыведения 12–17 часов [10], больше 80% дабигатрана экскретируется почками.

В исследование RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant Therapy – Рандомизированная оценка длительной антикоагулянтной терапии) [7, 11], запланированном с использованием гипотезы демонстрации отсутствия превосходства (non-inferiority) или равенности сравниваемых вмешательств, с декабря 2005 года были включены 18113 пациентов с ФП с высоким или умеренным риском инсульта. Эти пациенты были рандомизированы на 3 группы. В одной из них больным открыто (без “ослепления”) подбирались и поддерживалась доза варфарина (международное нормализованное отношение (МНО) = 2–3). В двух других группах больным “вслепую” назначалась одна из двух, отобранных на основании ранних исследований, доз дабигатрана: 110 мг 2 раза в день или 150 мг 2 раза в день. Средний период наблюдения составил 2 года. Практически у 99,9% удалось отследить исходы. Первичной конечной точкой эффективности была суммарная частота развития инсульта и тромбозэмболических осложнений. Первичной конечной точкой безопасности были большие геморрагические осложнения.

Дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в день оказался эффективнее варфарина в отношении снижения частоты первичной конечной точки эффективности, которая была отмечена у 134 пациентов (1,11% в год) в группе дабигатрана 150 мг против 199 пациентов (1,69% в год) в группе варфарина (ОР=0,66; 95% ДИ 0,53–0,82). Между тем дабигатран в дозе 110 мг 2 раза в день оказался сопоставим по эффективности с варфарином (1,54 vs. 1,71% в год ОР=0,90; 95% ДИ 0,74–1,10).

Частота больших кровотечений была значительно ниже в группе дабигатрана 110 мг в сравнении с варфарином (2,87 и 3,75% в год; ОР=0,80; 95% ДИ 0,69–0,93) и оказалась сопоставимой в группе дабигатрана 150 мг и варфарина (соответственно 3,11 и 3,36%

в год; ОР=0,93; 95% ДИ 0,81–1,07). Большая частота желудочно-кишечных кровотечений была чаще в группе дабигатрана 150 мг 2 раза в сутки в сравнении с варфарином (p<0,001).

Какие-либо диспептические нарушения также встречались чаще у пациентов, получающих дабигатран в сравнении с варфарином (p<0,001).

В целом, результаты исследования RE-LY показали, что дабигатран в дозе 150 мг дважды в сутки превосходит варфарин в профилактике инсультов системных эмболий у пациентов с ФП, при этом риск развития кровотечений при использовании обоих препаратов оказался идентичным. Дабигатран в дозе 110 мг дважды в сутки был сопоставим по эффективности с варфарином и вызывал меньшее число геморрагических осложнений, значительное снижение частоты всех кровотечений и жизнеугрожающих кровотечений [7].

Результаты исследования RE-LY стали основой, для одобрения Food and Drug Administration (FDA) дозы 150 мг дважды в день для профилактики инсульта и системных эмболий у пациентов с ФП [12], но выступил против одобрения дозы 110 мг дважды в день [13]. В отличие от США, в Европе и Канаде получили одобрение обе дозы дабигатрана (110 мг и 150 мг – дважды в день) [14].

В субанализе исследования RE-LY оценили эффективность дабигатрана в сравнении с варфарином для вторичной профилактики инсульта у пациентов, перенесших инсульт или ТИА [15]. Согласно с основным исследованием, обе дозы дабигатрана были ассоциированы с меньшей частотой инсульта/ТЭО в сравнении с варфарином (ОР=0,84 для 110 мг дважды в день и ОР=0,75 для 150 мг дважды в день). И снова, в сравнении с варфарином, частота больших кровотечений была значительно меньше при использовании дозы 110 мг 2 раза в день (ОР=0,66; 95% ДИ 0,48–0,90) и сопоставимая с варфарином частота кровотечений при использовании большей дозы дабигатрана (ОР=1,01; 95% ДИ 0,77–1,34) [8].

В недавно проведенном мета-анализе Roskell NS et al. [16] оценивались способности дабигатрана

Таблица 2

Клинические характеристики составляющих шкалы оценки риска кровотечения HAS-BLED

	Клиническая характеристика	Баллы
H	Артериальная гипертензия	1
A	Нарушение функции печени или почек – по 1 баллу	1 или 2
S	Инсульт в анамнезе	1
B	Кровотечение в анамнезе или склонность к нему	1
L	Лабильное МНО	1
E	Возраст >65 лет	1
D	Прием некоторых лекарств/алкоголя – по 1 баллу	1 или 2

Примечание: гипертензия определяется как систолическое артериальное давление выше 160 мм рт.ст. Нарушение функции почек определяется как наличие хронического диализа или почечной трансплантации или креатинина сыворотки более 200 ммоль/л. Нарушение функции печени определяется как хронические заболевания печени (например, цирроз) или биохимические доказательства значительного расстройства функции печени (например, билирубин больше двух верхних границ нормы совместно с повышением АЛТ/АСТ/щелочной фосфатазы более трех верхних пределов нормы, и т.д.). Кровотечение – это кровотечение в анамнезе и/или предрасположенность к кровотечениям, например, геморрагический диатез, анемия и т.д. Лабильное МНО – это неустойчивое/высокое МНО или недостаточный процент времени соответствия МНО терапевтическому диапазону (например, менее 60% времени лечения). Лекарства/алкоголь – сопутствующее употребление лекарственных препаратов – таких, как антитромбоцитарные агенты, нестероидные противовоспалительные препараты, злоупотребление алкоголем.

и двойной антиагрегантной терапии (АСК + клопидогрель) в профилактике инсульта у больных с ФП. Дабигатран в дозе 150 мг дважды в день на 61% эффективнее снижает частоту всех инсультов в сравнении с двойной антиагрегантной терапией (95% ДИ 0,21–0,72). Доза 110 мг дважды в день также эффективна в снижении всех типов инсульта (ОР=0,55; 95% ДИ 0,30–1,00) и со значительным снижением частоты ишемического инсульта на 46% (95% ДИ 0,33–0,87) в сравнении с двойной антиагрегантной терапией. Также в этом мета-анализе оценивали способность дабигатрана в сравнении с монотерапией аспирином: 150 мг дабигатрана дважды в день значительно снижает риск всех инсультов на 63% (ОР=0,37; 95% ДИ 0,20–0,69) и ишемического инсульта – на 52% (ОР=0,48; 95% ДИ 0,27–0,84); дабигатран 110 мг дважды в день снижает риск всех инсультов на 48% (ОР=0,52; 95% ДИ 0,28–0,96). По сравнению с плацебо 150 мг дабигатрана дважды в день значительно снижает риск всех инсультов на 75% (ОР=0,25; 95% ДИ 0,12–0,51), ишемического инсульта – на 77% (ОР=0,23; 95% ДИ 0,14–0,38), системной эмболии – на 83% (ОР=0,17; 95% ДИ 0,05–0,50) и смертности – на 36% (ОР=0,64; 95% ДИ от 0,45 до 0,91). Не отмечалось различий в развитии экстракраниальных кровотечений и инфаркта миокарда. По сравнению с плацебо, 110 мг дабигатрана дважды в сутки значительно снижает риск всех инсультов на 65% (ОР=0,35; 95% ДИ 0,17–0,71), ишемического инсульта – на 67% (ОР=0,33; 95% ДИ 0,21–0,54), системной эмболии – на 81% (ОР=0,19; 95% ДИ 0,06–0,57) и смертности – на 34% (ОР=0,66; 95% ДИ 0,47–0,93).

В 2012 году появилось несколько публикаций [17, 18] о повышении риска кровотечений при применении дабигатрана, но следует отметить, что осложне-

ния возникали только у больных пожилого возраста и совместном приеме с дронедазоном.

В ноябре 2012 года были представлены результаты [19] дополнительного многолетнего наблюдения (в течение 4,3 лет) пациентов с ФП, которые принимали участие в клиническом исследовании RE-LY. Частота инсульта и системных эмболий (первичной конечной точки в исследовании RE-LY) при продолжении лечения оставалась низкой и составила 1,46 и 1,60% в год при применении дабигатрана в дозах 150 и 110 мг два раза в сутки, соответственно. Частота больших кровотечений была выше в группе дабигатрана в дозе 150 мг два раза в сутки по сравнению с дабигатраном в дозе 110 мг два раза в сутки (3,74 и 2,99% соответственно), однако частота внутричерепных кровотечений была низкой в обеих группах и достоверно не отличалась между ними (0,33% при приеме дабигатрана в дозе 150 мг в сутки и 0,25% – дабигатран в дозе 110 мг в сутки). Кроме того, обе дозы дабигатрана характеризовались сходным суммарным клиническим преимуществом и показателями смертности. Сопоставимая частота ишемического и геморрагического инсультов, а также частота внутричерепных кровоизлияний показывают, что дабигатран обеспечивает постоянную защиту головного мозга и обе дозы дабигатрана характеризовались сходным суммарным клиническим преимуществом и показателями смертности. Профиль безопасности дабигатрана согласуется с результатами исследования RE-LY и определенно подтверждает долгосрочный профиль безопасности и эффективности дабигатрана для профилактики инсульта при ФП.

Применение дабигатрана в различных клинических ситуациях

Применение дабигатрана у пожилых

Возраст сам по себе лишь один из факторов риска кровотечений и при выборе оптимальной дозы сле-

Таблица 3

Применение дабигатрана перед плановым хирургическим вмешательством

Скорость клубочковой фильтрации, мл /мин	Е ½, часы	Сроки отмены дабигатрана до операции	
		Обычный риск кровотечений	Высокий риск кровотечений
>80	13 (11–22)	24 часа	за 2 дня
50–80	15 (12–34)	24–48 часов	за 2–3 дня
30–49	18 (13–23)	Более 48 часов	за 4 дня

дует учитывать и другие позиции. Так, у пациентов пожилого возраста (более 75 лет) с низким риском кровотечений (менее 3 баллов по шкале HAS-BLED) и с высоким риском развития инсульта следует отдать предпочтение дозировке 150 мг 2 раза в сутки (но таких пациентов не так много). При высоком риске кровотечений разумно использовать более низкую дозу дабигатрана (110 мг 2 раза в сутки) и в эту подгруппу попадает достаточно большое число пациентов старше 75 лет.

Применение дабигатрана при патологии почек

Дабигатран должен с осторожностью применяться у пациентов со сниженной функцией почек, поэтому оценка почечной функции и расчет клиренса креатинина по формуле Cockcroft-Gault является обязательным мероприятием перед началом терапии дабигатраном и в процессе его использования. При клиренсе креатинина менее 30 мл/мин использование дабигатрана противопоказано [6, 20]. У лиц с клиренсом креатинина 30–49 мл/мин при наличии факторов риска развития кровотечений по шкале HAS-BLED по усмотрению врача можно использовать дабигатран в более низкой дозировке (220 мг/сут).

Плановое хирургическое вмешательство

Дабигатран в основном выводится почками, поэтому необходимо учитывать скорость клубочковой фильтрации (табл. 3) у пациентов перед хирургическим вмешательством. Кроме того, необходимо учитывать предполагаемый объем операции — при высоком риске периперационного кровотечения отменить дабигатран следует раньше.

Важная информация о реальной частоте развития кровотечений на фоне приема дабигатрана может быть получена с помощью данных, учитываемых в недавно организованном регистре GLORIA AF registry, в который предполагается включить 56 000 больных с впервые развившейся ФП, которые проживают в 50 странах мира и будут наблюдаться до 2020 г.

Применение дабигатрана при кардиоверсии

В рамках исследования RE-LY было произведено 1 983 кардиоверсии у 1 270 пациентов. Чреспищевод-

ная ЭхоКГ перед проведением кардиоверсии была выполнена у 25,5% больных в группе, получающей дабигатран в дозе 300 мг в сутки, у 24,1% в группе дабигатрана в дозе 220 мг в сутки и у 13,3% больных, получавших варфарин. Частота обнаружения тромбов в полостях сердца, успешность проведения кардиоверсии, а также частота развития ишемического инсульта в течение 30 дней после кардиоверсии достоверно не различались во всех трех группах пациентов. Эти данные свидетельствуют о сопоставимой эффективности дабигатрана с варфарином как антикоагулянта при проведении кардиоверсии [21]. Существенным преимуществом дабигатрана перед варфарином при проведении кардиоверсии является быстрое начало действия препарата, стабильность гипокоагуляционного эффекта, что особенно важно в течение первой недели после восстановления синусового ритма, когда риск ТЭО особенно высок.

В новой версии Европейских рекомендаций 2012г [5]

Дабигатран рекомендован пациентам с неклапанной ФП при риске ТЭО по шкале CHA2-DS2-VASc ≥ 2 баллов (класс рекомендаций I, уровень доказанности A).

Дабигатран рекомендован пациентам с неклапанной ФП при риске ТЭО по шкале CHA2-DS2-VASc 1 балл (класс рекомендаций II а, уровень доказанности A).

Дабигатран в дозе 300 мг в сутки должен быть рекомендован большинству пациентов, дабигатран в дозе 220 мг в сутки рекомендуется таким пациентам:

- пожилым (возраст ≥ 80 лет),
- при одновременном применении с взаимодействующими препаратами (например, верапамилом),
- при риске кровотечений по шкале HAS-BLED ≥ 3 ,
- при почечной недостаточности (клиренс креатинина 30–49 мл/мин), (класс рекомендаций II а, уровень доказанности B).

Таким образом, хотя в целом не вызывают сомнения клинические преимущества широкого приема дабигатрана у больных с ФП, в любом случае больные, принимающие антикоагулянты, требуют более тщательного наблюдения в условиях реальной клинической практики в связи с повышенным риском развития кровотечений.

Литература

1. Fuster V., Ryden L.E., Cannom D.S. et al. ACC/AHA/ECS 2006 guidelines for management of patients with atrial fibrillation— full text. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and Heart Rhythm Society. *Europace* 2006; 8:651–745.
2. Go A.S., Hylek E.M., Phillips K.A. et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001; 285:2370–5.
3. Wolf P.A., Abbott R.D., Kannel W.B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22:983–8.
4. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 1994; 154:1449–57.
5. A. John Camm, Gregory Y.H. Lip, Raffaele De Caterina et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *European Heart Journal* 2012; 33:2719–47.
6. Diagnostic and treatment of arterial fibrillation. Guidelines VNOK and VNOA. Rational pharmacotherapy in Cardiology 2011, 4, suppl., 84p (Диагностика и лечение фибрилляции предсердий Рекомендации ВНОК и ВНОА 2011, Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2011; 4: приложение, 84 с).
7. Connolly S. J., Ezekowitz M. D., Yusuf S. et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361:1139–51.
8. Gulseth M. P., Wittkowsky A. K., Fanikow J. et al. Dabigatran Etxilate in Clinical Practice: Confronting Challenges to Improve Safety and Effectiveness. *Pharmacotherapy*. 2011; 31:1232–49.
9. Blech S., Ebner T., Ludwig-Schwelliner E. et al. The Metabolism and disposition of oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans. *Drug Metab Dispos* 2008; 36:386–99.
10. Stagier J., Rathgen K., Stahle H. et al. The Pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 64:292–303.
11. Connolly S. J., Ezekowitz M. D., Yusuf S. et al. Newly identified events in the RE-LY trial *N Eng J Med* 2010;1010; 363:1875–6.
12. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals I. Press release: FDA approves pradaxa, making a major milestone to reduce the risk of stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation 2010. (January 2012, date last accessed).
13. Medpage Today. Dabigatran: The Case of the Missing 110-mg dose. 2010. <http://www.Medpagetoday.com/Cardiology/Arrhythmias/22906> (January 2012, date last accessed).
14. Medical News Today. PRADAX TM (dabigatran etexilate) gains approval in Canada for stroke prevention in atrial fibrillation 2010. <http://www.medicalnewstoday.com/releases/205933.php> (January 2012, date last accessed).
15. Diener H. C., Connolly S. J., Ezekowitz M. D. et al. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurol* 2010; 9:1157–63.
16. Roskell N. S., Lip G. Y., Noack H. et al. Treatments for stroke prevention in atrial fibrillation: a network meta-analysis and indirect comparisons versus dabigatran etexilate. *Tromb Haemost* 2010; 104:1106–15.
17. QuarterWatch [Institute of Safe Medication Practices. ISMP Medication Safety Alert, January 12, 2012. Available at: <http://www.ismp.org/Newsletters/>
18. Wurster M. W. Dabigatran use in the real world: Preliminary results of a prospective trial comparing outcomes with dabigatran and warfarin therapy. Proceedings of the Thrombosis and Hemostasis summit of North America: Research abstracts. *Am J Hematol* 2012; 87: S146–S200.
19. Connolly S. J. Randomized Comparison of the Effects of Two Doses of Dabigatran Etxilate on Clinical Outcomes Over 4.3 Years: Results of the RELY-ABLE Double-blind Randomized Trial. CS.04. Clinical Science: Special Reports: Valvular Heart Disease, PAD, Atrial Fibrillation: International Perspectives. Presented on 7 November 2012 at the American Heart Association Scientific Sessions 2012.
20. Camm A. J., Kirchhof P., Lip G. Y. et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ECS). *Europace* 2010; 12:1360–420.
21. Wann L. S., Curtis A. B., Ellenbogen K. A. et al. 2011 ACCF/AHA/HRS Focused Update on the Management of Patients With Atrial Fibrillation (Update on Dabigatran) A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2011; 123 (10):1144–50.

Reliability and safety of long-term dabigatran use in patients with atrial fibrillation

Serdechnaya E. V.¹, Yurieva S. V.¹, Tatarsky B. A.²

The paper presents the data on effectiveness and safety of long-term dabigatran use for the prevention of thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation (AF). The criteria for selecting an optimal dose of dabigatran are discussed. The authors summarise the results of the current international and Russian clinical guidelines on dabigatran use in AF patients.

Key words: atrial fibrillation, thromboembolic complications, stroke, haemorrhage, oral anticoagulants, dabigatran.

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

Russ J Cardiol 2013; 2 (100): 56-60

СИМПАТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНΙΑ: ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ

Шайдюк О. Ю., Таратухин Е. О.

Статья посвящена роли повышенной активности симпатической нервной системы в патогенезе артериальной гипертензии, её обострений – кризов и осложнений. Показано, что одним из эффективных путей, разрушающих порочные круги патогенеза этих состояний, является блокада периферических альфа-адренорецепторов. Одним из препаратов выбора для неотложной терапии кризов и для постоянного амбулаторного лечения является урапидил, периферический симпатолитик со свойствами агониста серотониновых рецепторов центральной нервной системы.

Российский кардиологический журнал 2013; 2 (100): 61-64**Ключевые слова:** катехоламины, урапидил, адренорецепторы, ночное апноэ.

Кафедра госпитальной терапии № 1 л/ф ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия.

Шайдюк О. Ю. – к.м.н., кардиолог, терапевт, доцент кафедры, Таратухин Е. О.* – к.м.н., кардиолог, ассистент кафедры.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
cardio03@list.ru

Рукопись получена 13.02.2013

Принята к публикации 13.03.2013

В патогенезе артериальной гипертензии роль симпатoadrenalовой системы ключевая. Как при симптоматическом повышении артериального давления, так и при эссенциальной гипертензии в цепь патологических взаимодействий обязательно включена избыточная симпатическая активность. Известно, что звеном переключения афферентной импульсации на эфферентную при регулировании работы сердечно-сосудистой системы является продолговатый мозг. В этой области эффекты ангиотензина II, импульсы от хемо- и барорецепторов магистральных артерий, афферентные волокна миокарда переключаются на нисходящие нейроны симпатического ствола, эфференты надпочечников и блуждающего нерва [1, стр. 1031]. Nucleus tractus solitarius собирает импульсы рецепторных путей, переключает их на каудальные, а затем ростральные ядра. В этом процессе задействованы и другие участки отделов основания мозга, все вместе формирующие нисходящую симпатическую импульсацию [3].

В регулировании артериального давления выделяют короткодействующие стрессовые реакции и длительно действующие базальные механизмы. Если стрессовая реакция легко описывается, ведёт к кратковременному нарастанию артериального давления с его последующей нормализацией, то длительная регуляция всё ещё не раскрыла всех своих тайн. Особенно важно то, как нарушается базальная регуляция симпатического тонуса при стойком хроническом повышении артериального давления. Понимание этого механизма даёт возможность замыкания порочных кругов и успешной терапии гипертензии. В крупном обзоре новозеландского исследователя Malpas [2] указано, что примерно у 40% больных эссенциальной гипертензией именно нейрогенные механизмы вносят ведущий вклад в заболевание. Высокое общее периферическое сопротивление сосудов и нарушение обмена жидкости, гиперволемиа, приводят к росту давления в арте-

риях. Как спазм гладкомышечных клеток, так и гиперволемиа и избыточная сократимость миокарда вызываются гиперсимпатикотонией, берущей начало в центральной нервной системе [2]. Доказано, что избыточная симпатическая активность (которую можно померить на периферической мускулатуре) существенно ухудшает прогноз больных с сердечно-сосудистой патологией и повышает летальность при хронической сердечной недостаточности [4]. Важную роль в процессах центральной регуляции симпатического тонуса играет оксид азота (NO₂) и перекисное окисление [5]. Такая взаимосвязь выявлена недавно и её ещё предстоит изучить.

При лечении больных артериальной гипертензией, особенно в тяжёлой форме или при развитии криза, главным путём нормализации давления становится борьба с избыточной активностью симпатической нервной системы или с её эффектами. Так, в недавнем исследовании Brinkmann et al. [6] проведены попытки катетерной абляции почечных нервов при рефрактерной гипертензии. Авторы утверждают, что был получен выраженный положительный эффект такого лечения как за счёт блокады эффекторных импульсов, так и афферентных – от почек [6, 7]. Однако такое лечение травматично, опасно, далеко не всегда оправдано [8].

В обычной практике встаёт вопрос о медикаментозной блокаде избыточной активности симпатoadrenalовой системы. О том, что большую роль в регуляции общего периферического сопротивления сосудов – главного механизма гипертензии – играют роль периферические адренорецепторы, известно давно и подтверждается новыми исследованиями [9, 10]. Эти рецепторы считаются главными эффекторами стресса – основного фактора развития артериальной гипертензии [11]. С возрастом адренергическая вазоконстрикция приводит к ухудшению гемодинамики в периферических артериях и, в частности, способна нарушать функционирование кондуитов

артерий [12]. Возможность с помощью лекарственных средств повлиять на периферические адренорецепторы открывает широкие возможности контроля артериального давления.

Таким препаратом является урапидил, блокатор постсинаптических альфа-1-адренорецепторов, снижающий периферическое сопротивление сосудов, а также блокирующий центральную стимуляцию симпатической нервной системы благодаря стимуляции 5HT₁-серотониновых рецепторов. Он обладает стимулирующим действием на пресинаптические альфа-2-адренорецепторы. Благодаря такому механизму действия, препарат понижает диастолическое и систолическое артериальное давление, не вызывая рефлекторной тахикардии (как, например, блокаторы кальциевых каналов).

Фармакокинетика препарата была вновь исследована Ambavaram et al. Применялся метод хроматографии — tandemной масс-спектрометрии плазмы человека [13]. Другой метод — высокочувствительной жидкостной хроматографии — применяли Nirogi et al. Метод имеет достаточную точность, чтобы применять его в доклинических исследованиях у человека [22]. Урапидил (эбрантил) выпускается в форме раствора и капсул пролонгированного действия. После внутривенного введения 25 мг препарата он распределяется в течение 35 минут. Клинический эффект развивается быстро — как правило, в течение нескольких минут. Это позволяет использовать препарат для управляемой гипотонии и в ситуациях, когда необходимо быстрое снижение артериального давления. Период полувыведения составляет 2,7 ч, степень связывания с белками плазмы — 80%. После перорального приёма всасывается примерно 80–90% препарата. Максимальная концентрация в плазме крови достигается спустя 4–6 часов. Препарат проникает через гематоэнцефалический и плацентарный барьер, метаболизируется в печени; 50–70% урапидила и его метаболитов выводится почками, остальное — через кишечник. Стандартная доза per os — 30 мг дважды в день (максимально — 180 мг в сутки). Для болюсного введения используется 10–50 мг под контролем артериального давления, в виде инфузии — 9 мг в час.

Основным показанием для раствора урапидила (эбрантила) являются гипертонические кризы, особенно обусловленные гиперсимпатикотонией — например, при параганглиоме, феохромоцитоме. Об эффективности препарата в подобных ситуациях сообщается в недавней статье Tomulic et al., посвящённой случаю тяжело протекавшей параганглиомы [14]. Более детальное исследование урапидила при феохромоцитоме в отношении цена-эффективность различных методов её лечения сообщается немецкими авторами Nabbe et al. [15]. В период от выявления причины гипертонических кризов до хирургического устранения гормонально активной опухоли

необходима стабилизация состояния пациентов. В рандомизированное исследование были включены 30 человек, получавшие урапидил или феноксibenзамин. В группе урапидила был достоверно короче период госпитализации, и на треть ниже стоимость лечения, что объяснялось более высокой стабильностью состояния пациентов. Авторы подчёркивают, что для контроля артериального давления при кризовом течении урапидил остаётся эффективным и недорогим средством выбора [15]. Другим исследователем подчёркивается высокая эффективность пероральной формы препарата в лечении резистентной к терапии гипертонии. Отмечается также его способность нормализовать давление в лёгочной артерии [16]. Отечественные авторы указывают на эффективность урапидила (эбрантила) при тяжёлой гипертонии на фоне хронической болезни почек III–IV стадии. Было исследовано 65 пациентов со средним систолическим артериальным давлением 215 мм рт.ст. и диастолическим — 114 мм рт.ст. Внутривенное применение препарата позволило достигнуть стабильного эффекта спустя 5–7 дней, а спустя 12 недель терапии среднее давление было 144/93 мм рт.ст. Существенных побочных реакций зарегистрировано не было [17].

Исследование урапидила при острой послеоперационной артериальной гипертонии проведено Wang et al. У 165 больных с данным состоянием после внутривенного введения препарата систолическое и диастолическое давление снизилось на 12,1% и 8,6% соответственно. Результаты были достоверны по сравнению с контрольной группой нифедипина [21].

Очень важное сообщение сделано Carles et al., использовавших урапидил при преэклампсии. Хотя препарат проникает фетоплацентарный барьер, авторы отмечают его безопасность и эффективность. Ими исследовано 100 случаев тяжёлой, ассоциированной с беременностью, артериальной гипертензии при артериальном давлении выше 160/110 мм рт.ст. Монотерапии было достаточно у 80% женщин. Существенных побочных эффектов зарегистрировано не было. Авторы подчёркивают важность подобных наблюдений, однако отмечают, что необходимы более масштабные исследования [18].

Исследователи из Кембриджа отмечают, что острые ситуации, связанные с повышением артериального давления, всё ещё недостаточно хорошо изучены. Vuyksteke et al. сообщают о популяционном исследовании 791 пациента в рамках Европейского регистра лечения острой гипертензии (European registry for Studying the Treatment of Acute hyperTension — Euro-STAT) в 7 странах Западной Европы. Наиболее часто используемыми препаратами для внутривенного введения были нитроглицерин и урапидил. Только у 10% больных развивалась гипотония [19].

Применение урапидила при чрескожных вмешательствах на коронарных артериях нашло отражение в большом исследовании коронарного кровотока. Итальянские авторы Gregorini et al. [20] применяли интракоронарные вазодилататоры пациентам с развившимся спазмом артерий во время процедуры, вне зависимости от наличия и характера атеросклеротических изменений. Альфа-1-блокада урапидилом приводила к расширению эпикардиальных коронарных артерий, улучшала коронарный резерв и уменьшала степень дисфункции левого желудочка. Благоприятный эффект был обнаружен и в отношении феномена “no reflow”, развивавшегося при первичном чрескожном вмешательстве как по поводу острого инфаркта миокарда с подъёмом и без подъёма сегмента ST на ЭКГ, так и при плановой процедуре. Сходный эффект был показан для фентоламина, тогда как селективные альфа-2-блокаторы лишь слегка расширяли коронарные артерии [20, 27, 28]. Испанские авторы сообщают, что раствор урапидила совместим с раствором бикарбоната натрия в практике интенсивной терапии [23].

Наиболее широкое распространение урапидил имеет в неотложной практике — для купирования гипертонических кризов. Но следует помнить, что существует пероральная форма препарата с замедленным высвобождением, приём которой возможен дважды в сутки. Гипотензивный эффект в этом случае будет развиваться несколько медленнее, однако его продолжительность позволит контролировать артериальное давление в течение суток. Пероральная форма препарата рН-адаптирована, благодаря чему повышена его биодоступность [25]. При рефрактерной, тяжёлой гипертонии, особенно связанной с болезнями почек и гиперсимпатикотонией, пероральная форма урапидила (эбрантила) — средство выбора. Buch et al. сообщают о потенциальных возможностях препарата. В целом для альфа-адреноблокаторов отмечены не только гипотензивные эффекты, но и улучшение липидного профиля плазмы, метаболизма глюкозы, состояния при доброкачественной гиперплазии простаты. Особенность урапидила в том, что он обладает центральным действием. Для данного препарата также показано положительное влияние на обмен жиров и глюкозы, а, кроме того, существуют данные о его роли в лечении острого нарушения мозгового кровообращения [24]. Следует отметить патогенетическую обоснованность приёма эбрантила у больных синдромом ночного апноэ. Ввиду повышения у них тонуса симпатической нервной системы, отмеченного в целом ряде исследований, блокада влияний симпатических аминов будет иметь прямой эффект на снижение общего периферического сопротивления сосудов [2, 26].

Несомненна роль симпатoadреналовой системы в развитии артериальной гипертонии. Но важную

ЭБРАНТИЛ®

урапидил
для внутривенного применения

Надёжный контроль гипертензивных кризов



Сокращённая инструкция по применению медицинского препарата Эбрантил®.
Показания к применению: гипертонический криз, рефрактерная и тяжёлая степень артериальной гипертонии, управляемая артериальная гипотензия во время и/или после хирургических операций.
Противопоказания: повышенная чувствительность к активному веществу и другим компонентам препарата, аортальный стеноз, открытый Боталлов проток, возраст до 18 лет, беременность, период лактации.
С осторожностью: нарушение функции печени или почек, гиповолемия, пожилой возраст.
Способ применения и дозы: Эбрантил® вводят внутривенно струйно или путём длительной инфузии лёжа. Гипертонический криз, тяжёлая степень артериальной гипертонии, рефрактерная гипертония: внутривенно 10–50 мг медленно вводят под контролем артериального давления. Управляемое (контролируемое) снижение артериального давления при его повышении во время и/или после хирургической операции: непрерывная инфузия с помощью перфузионного насоса или капельная инфузия используется для поддержания АД на уровне, достигнутом с помощью внутривенного введения.
Побочные реакции: тошнота, головокружение, головная боль, утомляемость, протеинурия, сердечбиение. Большинство побочных эффектов обусловлено резким падением АД и исчезает через несколько минут после применения препарата.
Особые указания: нет клинических данных о применении препарата у детей до 18 лет. Полная информация по препарату в инструкции по применению.

ООО «Никомед Дистрибушн Сентэ»: 119048, Москва, ул. Усачёва, 2, стр. 1,
т.: (495) 933 5311, ф.: (495) 502 1625,
e-mail: russia@nycomed.com, www.nycomed.ru,
Рег. уд. МЗ РФ: ЛСР-001751/09. Информация для специалистов
здравоохранения. Дата выпуска рекламы: март 2013 г.



роль играет она и в патогенезе других тяжёлых состояний. Ключевыми моментами при остром коронарном синдроме, инсульте, поражении органов мишеней при гипертоническом кризе являются периферический вазоспазм и нарушение кровообращения. Возможность блокирования рецепторов симпатических аминов — прямой путь норма-

лизации локального и центрального кровотока. При “адреналиновой буре” у врача есть возможность остановить процессы повреждения и предотвратить необратимые изменения микроциркуляции. Препарат урапидил (эбрантил) предоставляет такую возможность и в неотложной, и в амбулаторной практике.

Литература

- Libby P., Bonow R.O., Mann D.L. et al. Braunwald's Heart Disease (8th ed.). Elsevier, 2008. 2274 p.
- Malpas S.C.. Sympathetic nervous system overactivity and its role in the development of cardiovascular disease. *Physiol Rev*, 2010; 90:513–57.
- Fischer J.P., Young C.N., Fadel P.J. Central Sympathetic Overactivity: maladies and mechanisms. *Auton Neurosci*, 2009; 148:5–15.
- Barretto A.C., Santos A.C., Munhoz R. et al. Increased muscle sympathetic nerve activity predicts mortality in heart failure patients. *Int J Cardiol*, 2008; 2:37–42.
- Chan S.H., Chan J.Y. Brain stem NOS and ROS in neural mechanisms of hypertension. *Antioxid Redox Signal*, 2013; Feb 18.
- Brinkmann J., Heusser K., Schmidt B.M. et al. Catheter-based renal nerve ablation and centrally generated sympathetic activity in difficult-to-control hypertensive patients: prospective case series. *Hypertension*, 2012; 60:1485–90.
- Schallach M., Hering D., Lambert G. et al. Blood pressure and sympathetic nervous system response to renal denervation. *Hypertension*, 2013; 61: e13.
- Jordan J., Mann J.F., Luft F.C. Research needs in the area of device-related treatments for hypertension. *Kidney Int*, 2013; Feb 27.
- Pancheva A.V., Panchev V.S., Pancheva M.V. Functional sympatholysis in the present concept does not exist: arteriovenous pumping, supplied by capillary pumps, explains immediate exercise hyperemia. *J Appl Physiol*, 2013; 114:428.
- Jendzjowsky K.G. Short-term exercise training enhances functional sympatholysis through a nitric oxide-dependent mechanism. *J Physiol*, 2013; Feb 25.
- Daskalopoulos E.P., Malliou F., Rentesi G. et al. Stress is a critical player in CYP3A, CYP2C and CYP2D regulation: role of adrenergic receptor signalling pathways. *Am J Physiol End Metab*, 2012; 303: E40–54.
- Casey D.P., Padilla J., Joyner M.J. et al. Alpha-adrenergic vasoconstriction contributes to the age-related increase in conduit artery retrograde and oscillatory shear. *Hypertension*, 2012; 60 (4):1016–22.
- Ambavaram V.B., Nandigam V., Vemula M. et al. Liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for simultaneous quantification of urapidil and aripiprazole in human plasma and its application to human pharmacokinetic study. *Biomed Chromatogr*, 2013; Mar 6.
- Tomulic K., Pavicic S.J., Kocman B. et al. Successful management of unsuspected retroperitoneal paraganglioma via the use of combined epidural and general anesthesia: a case report. *J Med Case Rep*, 2013; 7 (1):58.
- Habbe N., Ruger F., Bojunga J. et al. Urapidil in the perioperative treatment of pheochromocytomas: a safe and cost-effective method. *World J Surgery*, 2013; Feb 5.
- Minushkina L.O. Features of urapidil in treatment of resistant hypertension. *Kardiologija*, 2012; 52:77–82.
- Semenova R.I., Musina N.S. Experience with ebrantil used in patients with resistant hypertension in chronic kidney disease. *Ter Arkh*, 2012; 84:72–4.
- Carles G., Helou J., Dallah F. et al. Use of injectable urapidil in pregnancy-induced hypertension and preeclampsia. *J Gynecol Obstetr Biol Reprod*, 2012; 41:645–9.
- Vuylsteke A., Vincent J.L., de La Garanderie DP et al. Characteristics, practice patterns, and outcomes in patients with acute hypertension: European registry for Studying the Treatment of Acute hyperTension (Euro-STAT). *Crit Care*, 2011; 15: R271.
- Gregorini L., Marco J., Heusch G. Peri-interventional coronary vasomotion. *J Mol Cell Cardiology*, 2012; 52:883–9.
- Wang Z., Wang D.F., Lou N. Efficacy of sublingual nifedipine and intravenous urapidil for treatment of acute postoperative hypertension. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2011; 31:317–9.
- Nirogi R., Kandikere V., Komarneni P. et al. Quantification of urapidil, a-1-adrenoreceptor antagonist, in plasma by LC-MS/MS: validation and application to pharmacokinetic studies. *Biomed Chromatogr*, 2011; 25:1319–26.
- Ribas N.B., Perez J.E., Amoros CSM et al. Physical compatibility of sodium bicarbonate with other drugs often administered in the intensive care unit. *Enferm Intensiva*, 2011; 22 (2):78–82.
- Buch J. Urapidil, a dual-acting antihypertensive agent: current usage considerations. *Adv Ther*, 2010; 27 (7):426–43.
- He H., Li H., Tang X. Preparation of pH-dependent modified-release pellets of urapidil to improve its bioavailability. *Pharm Dev Technol*, 2011; 16:212–8.
- Panosian L., Daley J. Sleep-disordered breathing. *Continuum*, 2013; 19:86–103.
- Chen J.L., Fu X.H., Jiang Y.F. et al. Effect of urapidil on heart function and ventricular systolic synchrony in acute myocardial infarction patients with no-reflow phenomenon after percutaneous intervention. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*, 2008; 20:197–9.
- Yao D.K., Jia S.Q., Wang L. et al. Therapeutic effect of urapidil on myocardial perfusion in patients with ST-elevation acute coronary syndrome. *Eur J Intern Med*, 2009; 20 (2):152–7.

Sympathetic activity and arterial hypertension: potential for correction

Shayduk O. Yu., Taratukhin E.O.

The paper is focussed on the role of increased sympathetic activation in the pathogenesis of arterial hypertension (AH), its exacerbations (hypertensive crises), and complications. One of the effective methods of interrupting pathogenetic “vicious circles” in AH is the blockage of peripheral alpha-adrenoreceptors. One of the medications of choice for urgent treatment of hypertensive crises, as well as for long-term ambulatory treatment, is urapidil – a peripheral sympatholytic with characteristics of a central serotonin receptor agonist.

Russ J Cardiol 2013; 2 (100): 61-64

Key words: catecholamines, urapidil, adrenoreceptors, sleep apnoea.

Hospital Therapy Department No. 1, Therapy Faculty, N. I. Pirogov National Medical Research University, Moscow, Russia.

ТРУДНОСТИ ГИПОТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ: МЕСТО АНТАГОНИСТОВ КАЛЬЦИЯ

Таратухин Е. О., Теплова Н. В.

Статья посвящена роли блокаторов кальциевых каналов в лечении артериальной гипертензии с наличием сопутствующей патологии. Уделяется внимание свежим данным исследований, в которых демонстрируется эффект этих препаратов на функцию почек, бронхов, на системное воспаление. Отмечается, что подобные данные, выходящие за рамки «инструкции по применению» препаратов, необходимы врачу, чтобы выбрать оптимальную терапию для своего пациента.

Российский кардиологический журнал 2013; 2 (100): 65-68

Ключевые слова: блокаторы каналов кальция, воспаление, ХОБЛ, нефропатия, лерканидипин.

Кафедра госпитальной терапии № 1 л/ф ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия.

Таратухин Е. О. * – к.м.н., кардиолог, ассистент кафедры, Теплова Н. В. – д.м.н., кардиолог, доцент кафедры.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): cardio03@list.ru

Рукопись получена 13.02.2013

Принята к публикации 13.03.2013

По данным официального сайта Всемирной организации здравоохранения, повышенное кровяное давление является причиной 7,5 миллионов смертей ежегодно, что составляет 12,8% всей смертности в мире. Артериальная гипертензия ответственна за 57 миллионов человеко-лет потери трудоспособности. Распространённость этого заболевания только растёт.

Контроль артериального давления — до сих пор одна из важнейших и далёких от окончательного решения проблем не только медицины, но и общества. В недавно опубликованной статье швейцарских исследователей (Armario et al.) указывается, что в большинстве европейских стран артериальное давление контролируется плохо. Особенно низок уровень контроля у пациентов группы высокого риска осложнений, среди которых страдающие сахарным диабетом, болезнями почек, ишемической болезнью сердца. Авторы отмечают, что это обусловлено рядом причин. Во-первых, причины, непосредственно связанные с пациентами: их социально-экономическим положением и образом жизни, а также с сопутствующими заболеваниями и тяжестью самой гипертензии. Но и гипотензивная терапия как таковая часто оказывается камнем преткновения: к примеру, когда неудобен приём препаратов или их эффект развивается слишком долго. Известно, что только 30% больных достаточно монотерапии. Остальным нужно назначать одновременно два-четыре препарата, среди которых диуретики, влияющие на систему ангиотензина, средства и блокаторы кальциевых каналов [1]. В другой работе, в журнале “Herz” (Hoer), указывается, что хотя успешное лечение артериальной гипертензии основано на сочетании немедикаментозного и лекарственного подходов, реально добиться успеха можно лишь путём подбора наиболее подходящих больному препаратов. Доказательный уровень “А” в характеристике эффективности и безопасности достигнут только для пяти групп препаратов: тиазидов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фер-

мента, блокаторов рецепторов ангиотензина, бета-блокаторов и антагонистов кальциевых каналов. Только эти средства в полной мере одобрены для лечения артериальной гипертензии. Автор статьи подчёркивает, что нормализация артериальной гипертензии на многие годы возможна и важнейшую роль в этом играет терапия удобными для приёма длительно действующими препаратами [2].

Международное Объединение по борьбе с гипертензией (International Society of Hypertension) провело исследование стандартов терапии этого заболевания во всём мире. В него вошло 77 стран. Было обнаружено неожиданное единство в стратегиях лечения артериальной гипертензии: во всех странах применяли антагонисты кальция, диуретики и блокирующие ангиотензиновую систему средства. Критерием начала терапии практически во всех странах считаются значения давления выше 140/90 мм рт.ст. [7].

Блокаторы медленных кальциевых каналов среди гипотензивных средств играют далеко не последнюю роль. Наряду с тремя другими группами, они входят в первую линию терапии. Преимущества этих препаратов продолжают открываться, создаются новые молекулы, лучше переносимые, длительно действующие, более эффективные.

Особое внимание следует уделять дигидропиридиновым препаратам. Их гипотензивный эффект наиболее выражен. Он имеет следующий механизм. Изначально базальный тонус гладкомышечной клетки поддерживается постоянным медленным входом кальция сквозь каналы. “Антагонисты кальция” прикрепляются к рецепторам с внутренней стороны клеточной мембраны, особенно эффективно взаимодействуя с клеткой в состоянии деполяризации. Происходит снижение потока кальция через мембрану, гладкомышечная клетка расслабляется. Уменьшение постоянного медленного тока ионов ведёт и к понижению её базального тонуса: сосуд расширяется, общее периферическое сопротивление снижается.

Такой эффект не зависит от этиологии артериальной гипертензии. Он универсален, так как воздействие оказывается на звено первого порядка — собственно, на тонус сосудов [3].

Новый дигидропиридиновый антагонист кальциевых каналов — лерканидипин — пришёл на смену амлодипину и фелодипину. Разработчик — компания “Рекордати”, выпускающая препарат под названием Занидип®-Рекордати. Всасывание препарата полное, максимальная концентрация в плазме достигается спустя 1,5–3 часа и составляет 3,3 нг/мл после приёма 10 мг и 7,66 нг/мл после приёма 20 мг. Препарат на 98% связывается с белками, поэтому в ситуациях гипоальбуминемии свободная фракция лерканидипина может увеличиваться. При повторном приёме не кумулируется. Элиминация происходит путём метаболизма системой цитохрома с участием CYP3A4. Около половины принятой дозы выводится с мочой, $T_{1/2}$ = 8–10 ч. Лекарственное взаимодействие не выражено. С осторожностью лерканидипин, как и все антагонисты кальция, применяют с дигоксином. Индукторы CYP3A4 (антидепрессанты, рифамицин) и ингибиторы (азолы, эритромицин) могут, соответственно, снижать или усиливать гипотензивное действие.

Важно помнить о селективности молекул препарата по отношению к клеткам гладкой мускулатуры артерий. Сосудистая селективность позволит избежать множества побочных эффектов. В частности, показано, что у лерканидипина практически не встречается свойственного антагонистам кальция отёка нижних конечностей [16, 17]. Кроме того, лерканидипин обнаружил способность снижать активность матриксных металлопротеаз, индуцированной NO-синтазы и фактора некроза опухоли альфа. Это имеет прямое отношение к предотвращению осложнений атеросклероза, снижению активности воспаления в стенке сосуда, улучшению функции эндотелия [4, 5]. Следует отметить, что современная терапия артериальной гипертензии не может ограничиваться только снижением давления. Новые поколения гипотензивных препаратов обычно обладают спектром органопротективных свойств. Лерканидипин — не исключение. Ниже представлен ряд новейших данных, связанных с его противовоспалительным, антиоксидантным, нефропротективным, антидиабетическим и другими эффектами.

Израильские авторы (Farah et al.) исследовали новые механизмы развития эссенциальной артериальной гипертензии. Известно, что инсулинорезистентность, воспаление и свободно-радикальное повреждение вносят существенный вклад в развитие гипертензии. Обнаружена положительная связь между активностью полиморфно-нуклеарных лейкоцитов, которые выделяют супероксид-анион, содержанием в них кальция и степенью резистентности к инсу-

лину. Выявлено, что лерканидипин после двухмесячного применения достоверно и значительно снижал апоптоз полиморфно-нуклеарных лейкоцитов и уровень С-реактивного белка, общее число лейкоцитов, уровень инсулина сыворотки крови. Авторы заключают, что данный препарат показан больным артериальной гипертензией не только в связи с гипотензивным эффектом, но и для влияния на сопутствующую патологию — сахарный диабет, атеросклероз [6].

Выявлено, что применяемые при артериальной гипертензии блокаторы кальциевых каналов оказывают благоприятное влияние на течение хронической обструктивной болезни лёгких. Это обусловлено нарушением гомеостаза кальция в Т-лимфоцитах, неправильной работой протеинкиназы С и индуцированной NO-синтазы (iNOS). Применение препарата из группы дигидропиридинов уменьшало концентрацию кальция в лимфоцитах, уменьшало активность iNOS и увеличивало — эндотелиальную NO-синтазу (eNOS). Авторы отмечают, что кроме очевидного гипотензивного эффекта и положительного влияния на лёгочную гипертензию, дигидропиридины могут уменьшать степень воспаления в бронхах при хронической обструктивной болезни лёгких, а, значит, замедлять ремоделирование бронхов и усугубление правожелудочковой сердечной недостаточности [9].

Веществом, входящим в антиоксидантную систему организма, является тетрагидрофолатредуктаза. Xu et al. обнаружено взаимодействие лерканидипина с одним из компонентов этого фермента, что отчасти объясняет механизм ангиопротективного эффекта препарата. Авторы подчёркивают, что такое взаимодействие не обязательно зависит от степени гипотензивного эффекта [15].

Сообщается о нефропротективных свойствах блокаторов кальциевых каналов. В эксперименте с острым повреждением почек показано, что после применения препаратов в ткани почек оказалось повышенным содержание супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы и пониженным — малонового альдегида. Это свидетельствует о скрытых положительных свойствах данной группы препаратов, за счёт которых создаётся положительный эффект их использования [10, 11]. Сообщается также, что блокаторы кальциевых каналов третьего поколения улучшают внутривисцеральную гемодинамику. В исследовании Ott et al. в группе новых препаратов достоверно ниже было внутривисцеральное давление, что, в частности, объясняет ранее обнаруженное свойство снижения альбуминурии для дигидропиридинов нового поколения [12].

О том, насколько перспективно использование блокаторов кальциевых каналов, говорят попытки комбинированного применения двух препаратов этой группы — например, дигидропиридинового и фенилалкиламинового ряда. Alviar et al. сообщают,

что подобная комбинация приводила к значительно более выраженному снижению артериального давления, нежели препараты порознь, тогда как частота побочных эффектов не изменилась. Авторы называют перспективным подобное направление, хотя и предупреждают о необходимости крупномасштабных рандомизированных исследований [13].

Важно помнить об особенностях лечения артериальной гипертензии у пожилых пациентов. Кроме уже упомянутых исследований, Borghi et al. указывают, что средствами первой линии у таких больных должны быть диуретики и дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов [8]. Однако, следует отметить, что склонность к выведению калия у диуретиков может неблагоприятно сказаться на сопутствующей кардиальной патологии у этой категории больных. Следовательно, лучший эффект следует ожидать от блокаторов кальциевых каналов последних поколений и, в первую очередь, лерканидипина, комбинированного, при необходимости, с антагонистом ангиотензинового рецептора. К подобным заключениям приходит в своём обзоре по гипотензивной терапии у пожилых людей Duprez. Опираясь на данные исследования HYVET, автор делает вывод, что изолированную систолическую гипертензию, свойственную старым людям, очень трудно контролировать. Среди средств выбора группы антагонистов кальция — блокаторы рецепторов ангиотензина. Другие средства, особенно бета-блокаторы, в подобных случаях не столь полезны [14].

Итак, базис современной стратегии назначения гипотензивной терапии складывается из пяти групп лекарственных средств. Среди них важную роль играют новые антагонисты кальциевых каналов. Их эффективность и безопасность подтверждены крупными рандомизированными исследованиями, предоставляющими препаратам уровень доказательности “А”. Полученные таким путём сведения составляют инструкцию к применению лекарственного средства. Но часто за их рамками остаётся множество полезных данных, получение которых не было целью этих исследований. Специфические популяции, эксперименты, мета-анализы обычно представляют информацию, недоступную для отражения в инструкции.

В этой статье мы обратились к дигидропиридиновым блокаторам кальциевых каналов третьего поколения, в частности, к лерканидипину (оригинальное

название — Занидип®-Рекордати). Это препарат с продолжительностью действия 24 часа, основным эффектом которого — гипотензивный — развивается за счёт торможения тока катионов кальция в гладкомышечные клетки резистивных сосудов. Тем самым, снижается общее периферическое сопротивление, а вместе с ним — диастолическое давление. Этот эффект универсален, он не зависит от этиологии артериальной гипертензии, так как гипотензивное действие обусловлено прямым расширением просвета резистивной артерии. Лерканидипин действует и на систолическую гипертензию, но иным путем. Улучшая за счёт расширения артерий кровообращение в тканях, в том числе в почках, он способствует нормализации объёма циркулирующей крови. Вслед за выведением жидкости падает и давление. Этому препарату не свойственны периферические отёки.

Как показано выше, кроме прямого действия, у лерканидипина существуют дополнительные положительные эффекты: нефропротективный, противовоспалительный, антиатеросклеротический и другие. Он благотворно влияет на функцию эндотелия, инсулинорезистентность и в целом — на сердечно-сосудистый прогноз. Этот препарат показал преимущества у пожилых пациентов.

Сложности подбора гипотензивной терапии связаны с необходимостью чёткого соблюдения пациентом дозировок, стремлением к минимизации интервалов приёма, равномерностью и стабильностью действия препаратов. По сути, необходим строго индивидуальный подход. Среди пяти применяемых групп гипотензивных препаратов всеми необходимыми качествами в равной степени обладают далеко не все. В этой статье были рассмотрены блокаторы кальциевых каналов, их новейший представитель — лерканидипин (Занидип®-Рекордати). Его приём удовлетворяет подходу к гипотензивной терапии, позволяющему добиться ровного стабильного 24-часового контроля над артериальным давлением. Сегодня такой подход подкреплён прочнейшим фундаментом доказательной медицины.

Индивидуальная гипотензивная терапия возможна и необходима. Одним из средств, дающих эту возможность, является блокатор кальциевых каналов — лерканидипин — обладающий целым спектром благоприятных эффектов.

Литература

1. Armario P., Waeber B. Therapeutic strategies to improve control of hypertension. *J Hypertens*, 2013; Mar;31 Suppl1:9–12.
2. Hoyer J. Non-pharmacological and pharmacological treatment of arterial hypertension: current situation. *Herz*, 2012; 37 (7):728–34.
3. Rump L. C. Efficacy and tolerability of the fixed lercanidipine-enalapril combination in the treatment of patients with essential hypertension. *Arzneimittelforschung*, 2010; 60:24–30.
4. Yeh J. L., Hsu J. H., Liang J. C. et al. Lercanidipine and labeledipinediol-A attenuate lipopolysaccharide/interferon-gamma-induced inflammation in rat vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis*, 2013; 226 (2):364–72.
5. Cacciatore F., Bruzzese G., Vitale D. F. et al. Effects of ACE inhibition on circulating endothelial progenitor cells, vascular damage and oxidative stress in hypertensive patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011; 67:877–93.
6. Farah R., Khamisy-Farah R., Shurtz-Swirski R. Calcium channel blocker effect on insulin resistance and inflammatory markers in essential hypertension patients. *Int Angiol*, 2013; 32:85–93.
7. Chalmers J., Arima H., Harrap S. et al. Global survey of current practice in management of hypertension as reported by societies affiliated with the international society of hypertension. *J Hypertens*, 2013; Feb 27.

8. Borghi C., Tartagni E. The older patient with hypertension: care and cure. *Ther Adv Chronic Dis*, 2012; 3 (5):231–6.
9. Manral S., Bhatia S., Sinha R. et al. Normalization of deranged signal transduction in lymphocytes of COPD patients by the novel calcium channel blocker H-DHPM. *Biochimie*, 2011; 93 (7):1146–56.
10. Zhang J., Cao H., Zhang Y. et al. Nephroprotective effect of calcium channel blockers against toxicity of lead exposure in mice. *Toxicol Lett*, 2013; Feb 18.
11. Oguzhan N., Cilan H., Sipahioğlu M. et al. The lack of benefit of a combination of an angiotensin receptor blocker and calcium channel blocker on contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease. *Renal Failure*, 2013; Feb 18.
12. Ott C., Schneider M.P., Raff U. et al. Effects of manidipine vs amlodipine on intrarenal haemodynamics in patients with arterial hypertension. *Brit J Clin Pharmacol*, 2013; 75 (1):129–35.
13. Alviar C.L., Devarapally S., Nadkarni G.N. et al. Efficacy and safety of dual calcium channel blockade for the treatment of hypertension: a meta-analysis. *Am J Hypertens*, 2013; 26 (2):287–97.
14. Duprez D. Treatment of isolated systolic hypertension in elderly. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2012; 10 (11):1367–73.
15. Xu H., Zheng H., Shen Y. et al. Polymorphism of the methylene tetrahydrofolate reductase gene C677T and its influence on the antihypertensive and vascular protective effects of short-term lercanidipine treatment. *Gene*, 2012; 500: 207–10.
16. Sansanayudh N, Wongwiwatt S, Veerayuth S. Comparison of changes of body water measured by using bioelectrical impedance analysis between lercanidipine and amlodipine therapy in hypertensive outpatients. *J Med Assoc Thai*, 2010;93: 84–92.
17. Makarounas K., Glover S., Ferrari P. Results of a meta-analysis comparing the tolerability of lercanidipine and other dihydropyridine calcium channel blockers. *Clin Ther*, 2009; 31 (8):1652–63.

Challenges in hypotensive therapy: the role of calcium antagonists

Taratukhin E. O., Teplova N. V.

The paper addresses the role of calcium channel blockers (CCB) in the treatment of patients with arterial hypertension and concomitant pathology. The authors present the findings of the recent studies on CCB effects on renal function, bronchial function, and systemic inflammation. This additional information on comorbidities is essential for the doctors' choice of optimal individualised therapy.

Russ J Cardiol 2013; 2 (100): 65-68

Key words: calcium channel blockers, inflammation, COPD, nephropathy, lercanidipine.

Hospital Therapy Department No. 1, Therapy Faculty, N. I. Pirogov National Medical Research University, Moscow, Russia.

Занидип®-РЕКОРДАТИ

лерканидипин

Новый антагонист кальция III поколения



- Самая высокая степень безопасности^{1,2}
- Эффективный контроль АД 24 часа^{3,4}
- Рекомендован пациентам с сопутствующими заболеваниями⁵

**Безупречная эффективность
Доказанная безопасность**

1. Zanidip Approved Product Information May 2003
2. Leonetti G. *High Blood Press.* 1999;8:92-101
3. Meredith PA. *Exp Opin Invest Drugs* 1999;8(7):1043-1062

4. De Giorgio LA. et al. *Curr Ther Res* 1999;60(10):511-520
5. McClellan KJ. & Jarvis B. *Drugs* 2000 Nov;60(5):1123-1140
6. AMS 2011 (среди препаратов Recordati)

www.rusfic.ru
RECORDATI

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АСПИРИНА У БОЛЬНЫХ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, ПОЛУЧАЮЩИХ НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

Кропотина Т.В.¹, Морова Н.А.²

Цель. Изучить коагуляционный и сосудисто-тромбоцитарный гемостаз у больных с ревматоидным артритом (РА) и ишемической болезнью сердца (ИБС) в зависимости от терапии различными нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) в сочетании с малыми дозами аспирина.

Материал и методы. В исследование включено 79 больных (59 женщин и 20 мужчин) с достоверным диагнозом РА. Средний возраст пациентов составил 61,0 года, средняя длительность заболевания – 8,5 лет. Все пациенты получали базисные противовоспалительные препараты и НПВП. Все пациенты страдали ИБС и принимали кардиологические препараты в соответствии со стандартами лечения. Исследован коагуляционный и сосудисто-тромбоцитарный гемостаз и проведено сравнение результатов в зависимости от принимаемого НПВП (диклофенак, теноксикам, нимесулид, мелоксикам). При выявлении гиперагрегации тромбоцитов 40 больным без предшествующей терапии антиагрегантами назначали аспирин в дозе 100 мг, и агрегацию исследовали повторно на 7–8 день терапии аспирином. Контрольную группу составили 25 здоровых мужчин, средний возраст 55 лет, не принимавших медикаменты.

Результаты. Активация коагуляционного звена гемостаза у больных РА и ИБС выявлена в 58,2% случаев в виде повышения уровня фибриногена, растворимых фибриномономерных комплексов (РФМК), XII-зависимого фибринолиза и фактора Виллебранда по сравнению со здоровыми лицами. На фоне приема разных НПВП изменения коагуляционного гемостаза носили однонаправленный характер. У пациентов, принимающих диклофенак, нимесулид, мелоксикам, выявлена активация сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза в виде достоверного увеличения спонтанной агрегации тромбоцитов и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов по сравнению со здоровыми лицами. В группе принимающих теноксикам отмечалась тенденция к снижению адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов (аспириноподобный эффект препарата). Назначение аспирина пациентам, принимающим диклофенак, нимесулид, мелоксикам, привело к снижению агрегации тромбоцитов в подавляющем большинстве случаев. У 42,4% больных не получено адекватного ответа на аспирин.

Заключение. Пациентам, страдающим РА и ИБС, получающим НПВП, показано назначение антиагрегантов. Антиагрегантную терапию аспирином необходимо назначать под контролем сосудисто-агрегационного

гемостаза, так как в 42,4% случаев аспирин в этой группе был недостаточно эффективен.

Российский кардиологический журнал 2013; 2 (100): 69-74

Ключевые слова: ревматоидный артрит, ИБС, НПВП, агрегация тромбоцитов.

¹Бюджетное учреждение здравоохранения Омской области "Омская областная клиническая больница", ²Государственное общеобразовательное учреждение высшего профессионального образования – Омская государственная медицинская академия, Омск, Россия.

Кропотина Т.В.* – заместитель главного врача по терапии, главный внештатный ревматолог, Морова Н.А. – д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): kropotina@list.ru

РА – ревматоидный артрит, ИБС – ишемическая болезнь сердца, АСК – ацетилсалициловая кислота, ИМ – инфаркт миокарда, РФ – ревматоидный фактор, АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, ССО – сердечно-сосудистые осложнения, СРБ – С-реактивный белок, БПВП – базисные противовоспалительные препараты, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ЭКГ – электрокардиография, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, ПТИ – протромбиновый индекс, РФМК – растворимые фибриномономерные комплексы, ПТО – протромбиновое отношение, ФВ – фактор Виллебранда, САТ – спонтанная агрегация тромбоцитов, АДФ – адреналиндифосфат, PGI₂ – простогландин I₂, TxA₂ – тромбоксан A₂, ЦОГ – циклооксигеназа, БУЗОО ОКБ – Бюджетное учреждение здравоохранения Омской области "Областная клиническая больница".

Рукопись получена 26.07.2012

Принята к публикации 13.03.2013

Одной из основных причин смертности при РА являются ССО (ИМ, инсульт, внезапная сердечная смерть) [1]. Увеличение риска преждевременной смертности у пациентов с РА коррелирует с активностью воспалительного процесса, системными проявлениями, серопозитивностью по РФ и гиперпродукцией АЦЦП [2, 3].

ССО при РА имеют особенности, характеризующиеся множественным поражением коронарных артерий, ранними рецидивами острого коронарного синдрома, увеличением летальности после первого ИМ, высокой частотой бессимптомного ИМ, связью с активностью воспаления [4]. С одной стороны, основы профилактики ССЗ диктуют необходимость назначения низких доз АСК. С другой стороны, у пациентов с РА, особенно при высокой активности воспалительного процесса, существует необходимость постоянного использования НПВП. Эти обстоятельства делают неизбежной необходимость длительного сочетанного использования НПВП и АСК.

Сосудисто-тромбоцитарный и коагуляционный гемостаз у больных, страдающих атеросклерозом с различными клиническими проявлениями, изучен подробно [5]. Меньше данных о состоянии гемостаза у лиц, страдающих РА в сочетании с атеросклерозом, при этом представляет несомненный интерес оценка состояния гемостаза у больных с РА и ИБС на фоне лечения НПВП и АСК.

Целью нашего исследования явилось изучение коагуляционного и сосудисто-тромбоцитарного звеньев гемостаза у больных РА и ИБС в зависимости от терапии различными НПВП в сочетании с малыми дозами АСК.

Материал и методы

Проведено обследование 79 пациентов (59 женщин и 20 мужчин) с достоверным диагнозом РА и ИБС, находившихся на лечении в ревматологическом отделении БУЗОО ОКБ. Этический комитет одобрил протокол исследования, все пациенты подписали информированное согласие на участие

в исследовании. Клиническое обследование больных проводилось по стандартам, рекомендованным Ассоциацией ревматологов России и ВНОК (РКО).

Характеристика пациентов представлена в таблице 1. Средний возраст пациентов составил 61,0 (55,0; 69,0) год, средняя длительность РА — 8,5 (4,0; 18,0) лет. Большинство были серопозитивными по РФ и АЦП — 72 (91,4%) и 71 (89,8%), соответственно. Внесуставные проявления болезни выявлены у 40 (50,6%). В группе преобладали пациенты с высокой активностью РА: среднее значение DAS 28—5,78 (5,14; 6,61).

Все пациенты получали БПВП: 64 — метотрексат, 7 — лефлуномид, 3 — азатиоприн, 1 — хлорбутин, 1 — циклофосфан, 2 — метотрексат и лефлуномид, 1 — ритуксимаб и метотрексат. Преднизолон в средней дозе 8,5 (5–15) мг/сутки — 44 (55,6%) больных. Все пациенты принимали НПВП, назначенные до поступления в стационар: 22 (27,9%) — диклофенак, 15 (19%) — теноксикам, 19 (24%) — нимесулид, 23 (29,1%) — мелоксикам.

У всех пациентов имелись ССЗ (табл. 2). В 18 случаях сердечно-сосудистая патология была выявлена впервые. Все больные принимали кардиологические препараты в соответствии со стандартами лечения, дозы которых не меняли в течение периода наблюдения, 26 пациентов принимали АСК до поступления в стационар.

При поступлении исследован коагуляционный и сосудисто-тромбоцитарный гемостаз. При выявлении гиперагрегации тромбоцитов пациентам, не получавшим антиагреганты, назначался аспирин в дозе 100 мг, и повторно агрегация исследовалась на 7–8 день терапии аспирином. Контрольную группу составили 26 здоровых мужчин, средний возраст 55 (51; 60) лет, не принимавших медикаменты.

Для верификации диагноза ИБС проводилась ЭКГ с помощью электрокардиографа MINGO-GRAF-420 фирмы “SIEMENS — ELEMA” (Швеция), холтеровское мониторирование ЭКГ с помощью аппарата “Инкард” (Санкт-Петербург), эхокардиография с помощью аппарата Ultramark-9 HLI фирмы “ATL” (США), сцинтиграфия миокарда с технетрилом на гамма-камере “Philips Forte” (Нидерланды), коронарография с помощью ангиографического комплекса Philips Allura FD 20 (Нидерланды).

АЧТВ, ПТИ, фибриноген, РФМК, ПТО определяли на анализаторе показателей гемостаза Sysmex SA-50 (Япония). Исследование агрегации тромбоцитов, уровня ФВ в плазме крови проводилось на лазерном анализаторе агрегации тромбоцитов “АЛАТ»-«Биола», модель ЛА230–2 при помощи ФСП (флуктуация светопропускания) метода. САТ оценивалась по кривым размера агрегатов. Для изучения индуцированной агрегации тромбоцитов использовались следу-

Таблица 1

Характеристика больных ревматоидным артритом, включенных в исследование

Показатели	Значение показателей
Возраст, годы Me (P25; P75)	61,0 (55,0; 69,0)
Длительность заболевания, годы Me (P25; P75)	8,5 (4,0; 18,0)
РФ – позитивных, n (%)	72 (91,4)
АЦП – позитивных, n (%)	71 (89,8)
Внесуставные проявления, n (%)	40 (50,6)
Ревматоидные узелки	29 (36,7)
Васкулит	16 (20,3)
Нейропатия	21 (26,6)
Синдром Рейно	6 (7,5)
Синдром Шегрена	2 (2,6)
DAS, баллы Me (P25; P75)	5,78 (5,14; 6,61)
Рентгенологическая стадия, n (%)	2/19/49/9 (2,5/24,1/62,0/11,4)
Функциональный класс, n (%)	12/22/41/4 (15,2/28,7/51,9/4,2)

Таблица 2

Характеристика сердечно-сосудистых заболеваний

Патология	Количество случаев- n (%)
Артериальная гипертензия	71 (89,9)
ИБС	79 (100)
Стенокардия ФК 1–2	41 (51,9)
Стенокардия ФК 3	30 (38,0)
Инфаркт миокарда	19 (24,1)
Безболевая ишемия	8 (10,1)

ющие индукторы: АДФ (5 мкг/мл и 1,25 мкг/мл), адреналин (5 мкг/мл). Реактивы для исследования получали в фирме “Технология-стандарт” (г. Барнаул).

Статистическая обработка данных

В связи с тем, что распределение изучаемых параметров отличалось от нормального, полученные данные представлены в виде медианы (Me) и верхнего и нижнего квартиля (P_{25} ; P_{75}). В процессе статистической обработки данных применены методы описательной статистики, для сравнения двух независимых групп — критерий Манна-Уитни, значимость изменений показателей агрегации тромбоцитов оценивали с помощью критерия Вилкоксона. Расчеты и графический анализ данных проводили на базе пакетов прикладных программ Microsoft Excel и STATISTICA 6.0 (русифицированная версия). Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Исследование коагуляционного гемостаза

Изменения коагуляционного звена гемостаза отмечены у 51 (64,6%) пациента. У 46 (58,2%) выявлены признаки гиперкоагуляции: умеренная и высокая тромбинемия — у 44, гиперфибриногенемия — у 19, гиперкоагуляция по внутреннему механизму

Таблица 3

Показатели коагуляционного гемостаза у больных с РА и ИБС и в группе контроля. Ме (25; 75 перцентиль)

Показатели	РА, n = 58	Контроль, n = 26	p
АЧТВ, сек	28,0 (26,0; 32,0)	31,0 (28,0; 32,0)	0,06068
ПТИ, %	100,0 (94,0; 105,0)	96,0 (93,0; 100,0)	0,06259
Фибриноген, г/л	3,0 (2,5; 3,6)	2,3 (2,1; 2,6)	0,00001
РФМК, мг/100 мл	7,5 (4,25; 10,5)	0,01 (0,00; 4,0)	0,00000
Фактор Виллебранда, %	120,0 (80,0; 160,0)	88,5 (74,0; 98,0)	0,00005
XII-зависимый фибринолиз, мин	13,0 (8,0; 20,0)	8,0 (6,0; 9,0)	0,00001
Протромбиновое отношение	1,01 (0,94; 1,05)	1,07 (0,96; 1,1)	0,15732
Тромбиновое время, сек	18,0 (18,0; 20,0)	17 (16,0; 19,0)	0,13423

Таблица 4

Показатели агрегационного гемостаза у больных РА и ИБС, не принимающих аспирин. Ме (25; 75 перцентиль)

Показатели	РА + ИБС, аспирин (-), n = 53	Контроль n = 26	p
Спонтанная агрегация, отн.ед.	1,40 (1,13; 1,54)	1,02 (0,96; 1,08)	0,0000
Индукцированная АДФ ₅ , %	65,0 (58,0; 74,0)	60,0 (55,0; 66,0)	0,0171
Индукцированная АДФ _{1,25 мкг/мл} , %	56,5 (36,0; 65,0)	32,5 (28,0; 37,0)	0,0000
Индукцированная адреналином _{5 мкг/мл} , %	63,0 (51,0; 70,0)	62,0 (59,0; 67,0)	0,8904

свертывания — у 11 пациентов. У 5 больных выявлена гипокоагуляция на фоне гиперфибриногемии и умеренной тромбинемии. Показатели коагуляции у мужчин и женщин достоверно не отличались. Выявлено статистически значимое повышение уровня фибриногена, РФМК, XII-зависимого фибринолиза и ФВ по сравнению со здоровыми лицами (табл. 3).

При сравнении показателей коагуляционного гемостаза в группах с аспирином (26 человек) и без аспирина (53 человека) не выявлено статистически значимых отличий. Также не влиял на показатели коагуляции и вид принимаемого НПВП.

Исследование агрегационного гемостаза

Показатели агрегационного гемостаза у пациентов с РА и ИБС, не принимавших аспирин, не зависели от пола. В исследуемой группе выявлено статистически значимое повышение уровня САТ и агрегации, индуцированной АДФ во всех разведениях, по сравнению с группой контроля (табл. 4).

При анализе показателей агрегации тромбоцитов у больных, принимавших различные НПВП, оказалось, что мелоксикам, нимесулид и диклофенак не влияют на агрегацию тромбоцитов, но при приеме теноксикама показатели агрегации тромбоцитов

со всеми индукторами были достоверно ниже, особенно адреналин-индуцированной агрегации (табл. 5).

У пациентов, принимавших аспирин до поступления в стационар (n=26), показатели агрегации тромбоцитов были достоверно ниже по сравнению с группой без аспирина: агрегация индуцированная АДФ₅ и АДФ_{1,25 мкг/мл} — 54,5 (45,0; 62,0), p<0,05 и 28,5 (19,0; 43,0), p<0,001, соответственно, адреналин-индуцированная агрегация — 29,0 (12,0; 48,0), p<0,001.

У 10 из 53 пациентов, не принимавших аспирин до поступления, была выявлена гипоагрегация тромбоцитов: все они принимали теноксикам, им не требовалось дополнительное назначение антиагрегантов. Остальным (за исключением 3 больных с эрозивным процессом в желудке) был назначен аспирин 100 мг в сутки (n=40). Через 7–8 дней после назначения аспирина наблюдалось достоверное снижение всех показателей агрегации (табл. 6).

Нами проанализирована эффективность аспирина в зависимости от НПВП: назначение аспирина вызвало снижение адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов в группе принимающих мелоксикам (n=15) на 72,9% (с 70,0 до 19,0%), в группе нимесулида (n=10) — на 57,5% (с 67,0 до 28,5%), в группе диклофенака (n=10) — на 69,5% (с 64,0 до 19,5%). У 5 пациентов с гиперагрегацией тромбоцитов, принимающих теноксикам, назначение аспирина не вызвало достаточного снижения адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов: она уменьшилась на 5,6% (с 54,0% до 51,0%).

Величина агрегации тромбоцитов не зависела от давности приема аспирина.

В целом в группе хороший ответ на аспирин зафиксирован в 38 (57,6%) случаях, недостаточный эффект (адреналин-индуцированная агрегация тромбоцитов 34–50%) — у 12 (18,2%), аспиринорезистентность (адреналин-индуцированная агрегация более 50%) — у 16 (24,2%) больных.

Таким образом, не получено адекватного ответа на аспирин у 28 (42,4%) пациентов, среди них мелоксикам принимали 9 (39,1% из группы мелоксикама) пациентов, нимесулид — 9 (47,3% из группы нимесулида), диклофенак — 6 (31,5% из группы диклофенака), теноксикам — 4.

Обсуждение

В нашей работе проведен анализ показателей коагуляционного и сосудисто-тромбоцитарного звеньев гемостаза у больных РА и ИБС на фоне приема различных НПВП.

У 58,5% пациентов отмечалась гиперкоагуляция: статистически значимое повышение уровня фибриногена, РФМК, ФВ и угнетение XII-зависимого фибринолиза, что согласуется с данными других исследователей [6].

Таблица 5

Сосудисто-агрегационный гемостаз в зависимости от вида принимаемого НПВП. Ме (25; 75 перцентиль)

Показатели	I Мелоксикам n = 15	II Нимесулид n = 10	III Диклофенак n = 13	IV Теноксикам n = 15
Спонтанная агрегация, отн.ед.	1,27 (1,15; 1,52)	1,45 (1,20; 1,54)	1,41 (1,12; 1,62)	1,16 (1,10; 1,52)
Индукцированная АДФ _{5 мкг/мл} , %	72,0 (62,0; 76,0) *	64,5 (56,0; 76,0)	68,0 (64,0; 74,0) *	63 (48,0; 65,0)
Индукцированная АДФ _{1,25 мкг/мл} , %	58,0 (47,0; 65,0) *	65,0 (56,0; 71,0) *	58,0 (46,0; 65,0) *	36,0 (27,0; 50,0)
Индукцированная адреналином _{5 мкг/мл} , %	70,0 (61,0; 77,0) **	67,0 (60,0; 73,0) **	64,0 (59,0; 70,0) **	28,0 (24,0; 43,0)

Примечание: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,001$ – достоверные различия между группой I и IV; II и IV, III и IV.

Данные больших проспективных исследований свидетельствуют о том, что повышенное содержание фибриногена, ФВ и фактора VII, а также сниженная фибринолитическая активность плазмы связаны с прогрессированием атеросклероза и увеличением риска инфарктов и инсультов [7]. Такие изменения коагуляции в нашей группе были зафиксированы независимо от вида НПВП и аспирина.

Фибриноген и ФВ играют ключевую роль в адгезии, активации и агрегации тромбоцитов. Тромбин, фибрин и тромбоцитарный фактор роста, действуя посредством разных механизмов, стимулируют миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток, и поэтому компоненты системы гемостаза не только участвуют в тромбообразовании, но и могут играть важную роль в самом процессе формирования атеросклеротической бляшки [8]. Активация тромбоцитов, вероятно, является одной из причин раннего развития атеросклероза и атеротромбоза у больных РА.

Нами выявлено увеличение САТ и агрегации тромбоцитов, индуцированной АДФ у больных РА и ИБС. Эти данные согласуются с результатами других исследований и характеризуются повышением степени спонтанной и индуцированной агрегации, активности ФВ, максимально выраженных при высокой активности заболевания [6] и при атеросклерозе [9].

Вероятно, изменения сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза, обусловленные и системным воспалением, и атеросклерозом, приводят к более быстрому прогрессированию сосудистых изменений у изучаемой категории больных. Но необходимо учитывать, что практически все пациенты с РА принимают НПВП.

Кардиоваскулярной безопасности НПВП посвящено большое количество исследований, выводы их неоднозначны. В одном из последних мета-анализов, опубликованных Sven Trelle et al. в январе 2011 года, исследована безопасность семи НПВП [10]. Прием определенных НПВП был связан с более высокой частотой развития инфаркта миокарда, инсульта и сердечно-сосудистой смерти. Прием напроксена не вызывал увеличения кардиоваскулярных катастроф. Данный метаанализ был проведен у пациентов с остеоартрозом. Учитывая роль воспаления в генезе атеросклероза у больных с РА, можно предположить, что применение НПВП в условиях активного воспаления оказывает меньшее или даже противоположное действие на развитие сосудистых катастроф [11].

Кардиоваскулярные эффекты НПВП обусловлены важной ролью PGI_2 и TxA_2 в регуляции сосудистого гомеостаза и нарушением их баланса на фоне воспаления [12].

В нашей работе отмечена гиперагрегация тромбоцитов у больных при приеме диклофенака, нимесулида и мелоксикама. В группе теноксикама выявлено определенное снижение адреналин-индуцированной агрегации – подобно тому, как это происходит при приеме малых доз АСК. Не исключено, что теноксикам обладает аспириноподобным эффектом на агрегацию тромбоцитов. При добавлении к лечению малых доз АСК произошло достоверное снижение всех показателей агрегации в каждой группе НПВП, кроме теноксикама. В группе теноксикама при добавлении аспирина не получено желаемого уменьшения уровня адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов, т.е. больные, которые “не отвечали” на теноксикам, были устойчивы и к аспирину.

Таблица 6

Показатели агрегационного гемостаза до и после назначения аспирина. Ме (25; 75 перцентиль)

Показатели	Аспирин (-) n = 40	Аспирин (+) n = 40	p
Спонтанная агрегация, отн.ед.	1,44 (1,17; 1,59)	1,19 (1,08; 1,47)	0,002009
Индукцированная АДФ _{5 мкг/мл} , %	65,5 (62,5; 75,5)	46,5 (37,0; 58,0)	0,000001
Индукцированная АДФ _{1,25 мкг/мл} , %	58,5 (46,5; 69,0)	20,0 (20,0; 43,5)	0,000001
Индукцированная адреналином _{5 мкг/мл} , %	64,5 (59,0; 70,0)	28,5 (9,0; 47,5)	0,000000

Вероятность наличия аспириноподобного эффекта теноксикама определяет целесообразность дальнейшего изучения этого препарата как альтернативного аспирина у пациентов с ИБС и синдромом хронической боли, нуждающихся в терапии НПВП и антиагрегантной терапии.

Несмотря на высокую эффективность АСК в отношении предотвращения инсульта и инфаркта миокарда, примерно у 8–45% пациентов развиваются коронарные и церебральные тромбозы. В нашей группе лица с недостаточным ответом на аспирин составили 42,4%, что согласуется с данными литературы [13]. Считают, что один из возможных механизмов развития аспиринорезистентности — ЦОГ-2 зависимый синтез тромбоксана тромбоцитами или моноцитами, инфильтрирующими атеросклеротическую бляшку. В условиях подавления аспирином опосредованного ЦОГ-1 синтеза тромбоксана ЦОГ-2 зависимое воспаление — ключевой аспект как в формировании и последующей дестабилизации атеросклеротической бляшки, так и в воспалительном каскаде при ревматических заболеваниях. Поскольку для реализации антиагрегантного эффекта АСК необходимо более 90%-е подавление синтеза TxA_2 , даже умеренный ЦОГ-2 зависимый синтез TxA_2 может быть клинически значимым и приводить к резистентности к низким дозам аспирина [14].

Возможная другая причина аспиринорезистентности — проблема конкурентных связей и выбора НПВП. При сочетанном использовании АСК и НПВП препараты вступают в конкурентную борьбу за рецептор тромбоцита. Оправдано применение АСК за 2 часа до применения НПВП, использование неселективных ингибиторов ЦОГ предпочтительно с низкой селективностью и короткого действия [15]. Однако, высокая активность ревматоидного артрита (DAS 28—5,78) и выраженный болевой синдром у пациентов исследуемой группы потребовали назначения НПВП длительного действия

или неоднократного применения в сутки НПВП с коротким сроком действием, в связи с чем выполнение данных рекомендаций оказалось проблематичным.

В нашей работе наименьшая аспиринорезистентность отмечена в группе диклофенака и составила 31,5%, в группе мелоксикама — 39,1%, наибольшая — в группе нимесулида — 47,3%, что свидетельствует об участии НПВП в формировании устойчивости к аспирину.

В случае недостаточного антиагрегантного эффекта аспирина больным с РА и ИБС требуется назначение другого ангиагрегантного препарата.

Заключение

1. Выявлена активация коагуляционного звена гемостаза у 65% больных РА и ССЗ, характеризующаяся увеличением показателей внутрисосудистого свертывания и снижением фибринолитической активности.

2. На фоне приема различных НПВП изменения коагуляционного гемостаза носят однонаправленный характер.

3. У пациентов, принимающих диклофенак, нимесулид, мелоксикам выявлена активация сосудистотромбоцитарных звеньев гемостаза.

4. В группе теноксикама отмечена тенденция к снижению адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов (аспириноподобный эффект препарата).

5. Наличие гиперкоагуляции и гиперагрегации тромбоцитов у больных с РА и ИБС, получающих базисную терапию и НПВП, определяет необходимость назначения в этой группе аспирина для профилактики сердечно-сосудистых катастроф.

6. Назначение аспирина у больных с РА и ИБС вызывает уменьшение агрегации тромбоцитов в подавляющем большинстве случаев, несмотря на прием НПВП. У 42,4% пациентов не получено адекватного ответа на аспирин, что требует назначения других антиагрегантов.

Литература

1. Peters M. J., Symmons D. P., McCarey D. W. et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other types of inflammatory arthritis — TASK FORCE "Cardiovascular risk management in RA". *Ann Rheum Dis* 2010; 69 (2):325–31.
2. Gerli R., Bartoloni Bocchi E., Sherer Y. et al. Association of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies with subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 724–5.
3. Lopes-Longo F. J., Oliver-Minnaro D., de la Torre I. et al. Association between anticyclic citrullinated peptide antibodies and ischemic heart disease in patients with rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2009; 61:419–24.
4. Maradit-Kremers H., Nicola P. J., Crowson C. S. et al. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthr Rheum* 2005; 52:722–32.
5. Esmon C. T. Inflammation and thrombosis. *J. Thromb. Haemost.* 2003; 7 (1):1343–8.
6. Saidov E. U. The state of blood coagulation and microcirculatory blood flow in patients with rheumatoid arthritis. *Proceedings of the Russian National Congress of Cardiology, "Improving the quality and availability of cardiac care. Moscow; 2008: 151. Russian (Сайдов Е. У. Состояние свертывающей системы крови и микроциркуляторного кровотока у больных ревматоидным артритом. Материалы Российского национального конгресса кардиологии "Повышение качества и доступности кардиологической помощи". Москва; 2008: 151).*
7. Ruggeri Z. M. Von Willebrand factor, platelets and endothelial cell interaction. *Thromb. Haemost* 2003; 1 (7):1335–42.
8. Adams R. J., Cyimowitz M. I., Alpert J. S. et al. Coronary risk evaluation in patients with transient ischemic attack and ischemic stroke: a scientific statement for healthcare professionals from the Stroke Council and the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association, American Stroke Association. *Stroke* 2007; 38 (5):1655–711.
9. Ruggeri Z. M., Orje J. N., Habermann R., Federici A. B., Reininger A. J. Activation-independent platelet adhesion and aggregation under elevated shear stress. *Blood*. 2006; 108:1903–10.
10. Trelle S., Reichenbach S., Wandel S. et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ* 2011; 342: c7086.
11. Goodson N., Brookhart M., Symmons D. et al. Non-steroidal anti-inflammatory Drug use does not appear to be associated with increased cardiovascular mortality in patients with inflammatory polyarthritis: Result from a primary care based inception cohort of patients. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68 (3):367–72.
12. Strand V. Are COX-2 inhibitor preferable to non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with risk of cardiovascular events taking low-dose aspirin? *Lancet* 2007; 22:370 (9605), 2138–51.

13. Chen W-H, Lee P-Y, Ng W. et al. Prevalence, profile, and predictors of aspirin resistance measured by the Ultegra rapid platelet function assay-ASA in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 382A.
14. Wang T-H, Bhatt D.L., Topol E. J. Aspirin and clopidogrel resistance: an emerging clinical entity. *Eur Heart J* 2006; 27:647–54.
15. Lomakin N. V., Gruzdev A. K. Cyclooxygenase Inhibitors and Antiplatelet Effect of acetylsalicylic Acid. Selective Approach to Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug in Cardiological Practice. *Kardiologiya* 2011; 7:47–52. Russian (Ломакин Н.В., Груздев А.К. Ингибиторы циклооксигеназы и антиагрегационный эффект ацетилсалициловой кислоты. Селективный подход к нестероидным противовоспалительным средствам в кардиологической практике. *Кардиология* 2011; 7:47–52).

Aspirin effectiveness in patients with rheumatoid arthritis and coronary heart disease who receive non-steroidal anti-inflammatory drugs

Kropotina T. V.¹, Morova N. A.²

Aim. To study coagulation and vascular-platelet haemostasis in patients with rheumatoid arthritis (RA) and coronary heart disease (CHD), who receive various non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) in combination with low doses of aspirin.

Material and methods. The study included 79 patients (59 women and 20 men; mean age 61,0 years; mean disease duration 8,5 years) with confirmed RA diagnosis. All participants received disease-modifying anti-inflammatory therapy and NSAID, as well as standard pharmacological CHD therapy. The parameters of coagulation and vascular-platelet haemostasis were compared by the type of administered NSAID (diclofenac, tenoxicam, nimesulide, or meloxicam). In total, 40 patients with increased platelet aggregation but no previous antiaggregant therapy were administered aspirin (100 mg/day). Platelet aggregation was re-assessed at Day 7–8 of aspirin therapy. The control group included 25 untreated healthy men (mean age 55 years).

Results. Activated coagulation haemostasis was observed in 58,2% of patients with RA and CHD, as manifested in increased levels of fibrinogen, soluble fibrin monomer complexes (SFMC), factor XII-dependent fibrinolysis, and von Willebrand factor, compared to controls. The therapy with most NSAID was linked to similar changes in

coagulation haemostasis. The patients receiving diclofenac, nimesulide, and meloxicam demonstrated an activation of vascular-platelet haemostasis, as manifested in a significant increase of spontaneous platelet aggregation and ADP-induced platelet aggregation, compared to controls. Among patients receiving tenoxicam, there was a tendency towards a reduction in ADP-induced platelet aggregation (aspirin-like effect). Among patients already receiving diclofenac, nimesulide, or meloxicam, aspirin administration typically resulted in reduced platelet aggregation. In total, 42,4% of the patients did not respond to aspirin therapy.

Conclusion. Patients with RA and CHD who receive NSAID are also in need of antiaggregant therapy. The latter should be administered under control of vascular-platelet haemostasis, as in a substantial proportion of these patients (42,4%), aspirin effectiveness is not adequate.

Russ J Cardiol 2013; 2 (100): 69-74

Key words: rheumatoid arthritis, CHD, NSAID, platelet aggregation.

¹Omsk Region Clinical Hospital; ²Omsk State Medical Academy, Omsk, Russia.

АНЕВРИЗМА ВОСХОДЯЩЕГО ОТДЕЛА АОРТЫ У ПАЦИЕНТКИ С НЕКЛАССИФИЦИРУЕМЫМ НАСЛЕДСТВЕННЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Кандинский А. В.¹, Реева С. В.^{1,2}, Митрофанова Л. Б.¹, Басек И. В.¹, Земцовский Э. В.^{1,2}

Российский кардиологический журнал 2013; 2 (100): 75-77

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

Кандинский А. В.* – врач-кардиолог 5 кардиологического отделения, Реева С. В. – к. м. н., ст. н. сотрудник НИЛ соединительно-тканых дисплазий, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Митрофанова Л. Б. – зав. НИЛ морфологии, Басек И. В. – зав. отделения компьютерной томографии лечебно-реабилитационного комплекса, Земцовский Э. В. – д. м. н., профессор, зав. НИЛ соединительно-тканых дисплазий, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): anton.kandinskiy@gmail.com

АД – артериальное давление, АК – аортальный клапан, ККП – кровяная кардиоплегия, КТ – компьютерная томография, ЛЖ – левый желудочек, МКШ – маммаро-коронарное шунтирование, ННСТ – наследственные нарушения соединительной ткани, ПМЖА – передняя межжелудочковая артерия, ЭКК – экстракорпоральное кровообращение.

Рукопись получена 26.12.2012

Принята к публикации 09.01.2013

Представлено описание клинического случая успешно прооперированной аневризмы восходящей аорты у больной с неклассифицируемым наследственным нарушением соединительной ткани (ННСТ). продемонстрированы трудности фенотипической диагностики наследственных синдромов и важность своевременного выявления стигм дизэмбриогенеза с целью проведения углубленного обследования состояния сердечно-сосудистой системы.

Известно, что развитие аневризмы аорты и её расслоение особенно характерно для больных с синдромом Марфана и Луиса-Дитца [1]. Однако подобное осложнение может иметь место при целом ряде других наследственных нарушений соединительной ткани, среди которых помимо синдромов с марфано-подобным фенотипом встречаются и такие, как синдром Элерса-Данло, семейная аневризма грудной аорты и ряд других [2]. Приводим пример, иллюстрирующий трудности дифференциальной диагностики различных наследственных синдромов, осложненных развитием аневризмы грудного отдела аорты.

Пациентка Б. 65 лет направлена в поликлинику Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова в связи с выявленным при обследовании расширением восходящего отдела аорты. Больная с четвертой декады жизни страдает артериальной гипертензией. Максимальные цифры АД – 220/120 мм рт.ст. Привычные цифры АД – 140/90 мм рт.ст. В течение последних 7 лет отмечает эпизоды потери сознания без видимых причин с периодичностью около 3 раз в год, редкие пароксизмы фибрилляции предсердий. С 2009 г клиника стенокардии напряжения I ФК. При обследовании по месту жительства выявлена аневризма восходящего отдела аорты (макс. размер 57 мм) без признаков отслойки интимы, что определило показание к протезированию аорты с предварительной коронарографией.

Анамнез. Наследственность по сердечно-сосудистой патологии не отягощена, профессиональных вредностей не было. У пациентки было 3 беременности, одна из которых закончилась мертворождением (ребенок с множественными пороками развития). Из сопутствующей патологии: диффузно-узловой зоб, эутиреоз; бронхиальная астма средней тяжести.

С целью проведения оперативного лечения больная была госпитализирована. При проведении коронароангиографии выявлен выраженный кальциноз и стеноз передней межжелудочковой артерии до 60% и стеноз проксимальной трети диагональной артерии до 50%.

На КТ-ангиографии грудной и брюшной аорты до бифуркации: поперечный размер выводного отдела ЛЖ составляет 2,9x1,2 см, аортальный клапан трехстворчатый, отмечается расширение восходящей аорты на уровне бифуркации легочной артерии до 5,9 см. Признаков отслойки интимы аорты не выявлено. Выявлен изгиб на уровне перехода нисходящего отдела аорты в абдоминальный (рис. 1, 2).

По результатам обследования, несмотря на то, что врачи обратили внимание на некоторые фенотипические особенности пациентки, в отделении сердечно-сосудистой хирургии сочли наиболее вероятной причиной развития аневризмы аорты её атеросклеротическое поражение и был сформирован следующий диагноз:

Основной: ИБС. Атеросклероз коронарных артерий. Стенокардия напряжения I ФК.

Осложнения: Атеросклеротический кардиосклероз. Аортальная недостаточность II ст. Митральная недостаточность II ст. Аневризма восходящего отдела аорты. Гипертоническая болезнь III ст. риск 4.

02.10.12 выполнено надкоронарное протезирование восходящего отдела аорты протезом Vascutek 28 мм, маммаро-коронарное шунтирование передней межжелудочковой артерии в условиях экстракорпо-



Рис. 1. Пациентка Б., 65 лет. Заболевание: Аневризма восходящего отдела аорты.

МСКТА, MIP реконструкция изображения грудного отдела аорты. Диаметр аорты на уровне синусов – 4,5 см, диаметр аорты на уровне устьев коронарных артерий – 4,7 см, диаметр аорты на уровне бифуркации легочной артерии – 5,9 см, диаметр аорты на уровне брахиоцефального ствола – 5,4 см, дуга аорты – 3,3 см, нисходящий грудной отдел аорты – 3 см. В нисходящем отделе аорта удлинена с угловой деформацией на уровне диафрагмы. Признаков диссекции, пристеночного тромбоза не выявлено. Обызвествленные атеросклеротические бляшки нисходящего грудного отдела аорты.



Рис. 2. Пациентка Б., 65 лет. Заболевание: Аневризма восходящего отдела аорты. МСКТА, VRT – реконструкция аорты на всем протяжении: восходящий, нисходящий грудной отделы аорты, абдоминальный отдел аорты, подвздошные и бедренные артерии. Дифференцируется аневризма восходящего отдела аорты. Диаметр аорты, а также ее ветвей на других уровнях не изменен.

рального кровообращения, кровяной кардиоплегии, циркуляторного ареста и антеградной моногемисферальной церебральной перфузии. Во время операции при ревизии кольца аортального клапана было выявлено его расширение до 25 мм, створки полностью не смыкались, отмечены надрывы створок по комиссурам. Было принято решение об одномоментном протезировании АК механическим двустворчатым протезом. В послеоперационном периоде имел место

пароксизм фибрилляции предсердий, купированный медикаментозно.

Данные гистологического исследования операционного материала: макроскопически – створки клапанов гладкие, блестящие, утолщение одной из створок за счет фиброза; в интима стенки аорты липидные пятна; микроскопически – признаки соединительно-тканной дисплазии и вторичного фиброза створок, кистозный медианекроз аорты.

На седьмые сутки после операции пациентка была переведена в кардиологическое отделение. При первичном осмотре обращала на себя внимание низкорослость (рост – 155 см), брахидактилия, голубоватый оттенок склер, зубы со стертой коронковой частью, «круглая» спина и сколиотическая деформация позвоночника. Перечисленные особенности конституции позволяли исключить наследственные синдромы с марфаноподобным фенотипом, однако давали основание для проведения дифференциального диагноза между одним из типов синдрома Элерса-Данло (наиболее вероятен сосудистый тип), семейной аневризмой грудного отдела аорты, одним из типов несовершенного остеогенеза. Из-за отсутствия возможности проведения молекулярно-генетического исследования было решено ограничиться иммуногистохимическим анализом материала, полученного во время оперативного вмешательства.

Иммуногистохимия. Выявлена максимальная экспрессия коллагена 3 типа. Кроме того, выявлена выраженная экспрессия коллагенов 1, 4 и 5 типов и умеренная экспрессия коллагенов 2 и 6 типов. Следует отметить, что сам факт наличия и экспрессии коллагена 2 типа не характерен для нормального строения стенки грудного отдела аорты.

Таким образом, в отсутствие данных молекулярно-генетического исследования дифференциальный диагноз между такими наследственными синдромами как семейный синдром аневризмы грудного отдела аорты (речь может идти о спорадической мутации), синдром Элерса-Данло (сосудистый тип), несовершенный остеогенез с элерсopodobным фенотипом, невозможен. В то же время данные анамнеза (мертворожденный ребенок), наличие фенотипических признаков (низкорослость, брахидактилия, голубоватый оттенок склер, зубы со стертой коронковой частью) и результаты иммуногистохимического исследования позволяют думать о наследственном нарушении соединительной ткани с неклассифицируемым фенотипом. Относительно доброкачественное течение заболевания позволило пациентке дожить до возраста 65 лет и развития второго заболевания – ишемической болезни сердца и гемодинамически значимого стеноза коронарных артерий. Вполне возможно, что атеросклеротическое поражение аорты и коронарных артерий внесло негативный вклад в развитие и прогрессирующее течение аневризмы аорты. Таким обра-

зом, диагноз нашей пациентки следует формулировать следующим образом:

Основной:

1) Неклассифицируемое наследственное нарушение соединительной ткани. Кистозный медианекроз. Аневризма грудного отдела аорты. Аортальная недостаточность II ст.

2) ИБС. Атеросклеротический кардиосклероз. Стенокардия напряжения I ФК. Гипертоническая болезнь III ст. риск 4.

Протезирование аортального клапана. Надкоронарное протезирование восходящего отдела аорты протезом Vascutek 28. МКШ ПМЖА в условиях ЭКК и ККП.

Осложнения: Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, пароксизм 05.10.12 (медикаментозная кардиоверсия).

Представленное клиническое наблюдение заслуживает специального обсуждения в связи с тем, что сам факт выявления аневризмы грудного отдела аорты требует внимательного фенотипического обследо-

вания и поиска генетически детерминированной патологии. Результаты фенотипического обследования подтверждают наследственную природу выявленной патологии. К сожалению, молекулярно-генетическая диагностика одного из наследственных синдромов, часто лежащих в основе развития аневризмы грудной аорты, была невозможной. Отсутствие указаний на семейный характер заболевания дает основание думать о спорадической мутации одного из генов, ответственных за продукцию коллагенов. Однако из-за отсутствия генетического подтверждения мы полагаем возможным говорить о неклассифицируемом наследственном заболевании соединительной ткани, приведшем к развитию аневризмы грудной аорты.

Представленное наблюдение демонстрирует возможность развития аневризмы грудной аорты не только у лиц с ННСТ с марфаноподобным фенотипом, но и при целом ряде других наследственных синдромов, диагностика которых требует знания характерных для них фенотипических признаков и проведения специальных исследований.

Литература

1. 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.
2. Inherited Connective Tissue Disorders in Cardiology. Diagnostic and Treatment. *Russian Journal of Cardiology* 2013; 1 (99), Suppl I. Russian (Наследственные нарушения сое-

динительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение. Российский кардиологический журнал 2013; 1 (99), приложение 1).

Ascending aortic aneurysm in a female patient with unclassifiable hereditary connective tissue disease

Kandinskyi A. V.¹, Reeva S. V.^{1,2}, Mitrofanova L. B.¹, Basek I. V.¹, Zemtsovskiy E. V.^{1,2}

Russ J Cardiol 2013; 2 (100): 75-77

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

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ДЛИТЕЛЬНОГО ТЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ РАНДЮ-ОСЛЕРА-ВЕБЕРА У ПАЦИЕНТА 83 ЛЕТ

Арутюнов Г. П., Былова Н. А., Лапочкина С. Е.

Российский кардиологический журнал 2013; 2 (100): 78-79

ГБОУ – Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия.

Арутюнов Г. П. – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой терапии педиатрического факультета; Былова Н. А.* – к. м. н., ассистент кафедры терапии педи-

атрического факультета; Лапочкина С. Е. – интерн кафедры терапии педиатрического факультета.

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

Рукопись получена 01.10.2012

Принята к публикации 09.01.2013

Мы представляем разбор клинического случая болезни Рандю-Ослера-Вебера у пациента 83 лет. Обращает на себя внимание преклонный возраст больного. Хотя, по данным литературы, течение НГТ относительно благоприятное, все авторы отмечают зависимость прогноза от закономерности течения болезни в данной семье, возраста больного, выраженности клинических симптомов страдания. Наш пациент, несмотря на тяжелые проявления своей болезни (обильные длительные носовые кровотечения, желудочно-кишечные кровотечения, анемию тяжелой степени и наличие сопутствующей сердечной недостаточности), прожил 83 года, 39 из которых – с диагнозом болезни Рандю-Ослера-Вебера и её клиническими проявлениями.

Больной С., 83 лет, был госпитализирован в т/о ГКБ № 4 с жалобами на слабость, носовое кровотечение. Ухудшение с 04.10.2011, когда возникло носовое кровотечение, не прекращающееся до 06.10.11. Утром 06.10.2011 отмечал рвоту типа «кофейной гущи». Бригадой СМП был доставлен в ГКБ № 4 с диагнозом носовое кровотечение, желудочно-кишечное кровотечение? На уровне приемного отделения диагноз желудочно-кишечного кровотечения был снят.

Анамнез заболевания. В 1972 г впервые установлен диагноз болезни Рандю-Ослера-Вебера, по поводу которого пациент в течение длительного времени наблюдался гематологами больницы им. Боткина. В клинической картине преобладают частые рецидивирующие носовые кровотечения, по поводу которых требуется переливание эритроцитарной массы и свежезамороженной плазмы. В течение последних 15 лет выявляется эрозивно-геморрагический гастрит. В течение 2009 г – 6 госпитализаций с явлениями носовых кровотечений. Амбулаторно принимал препараты железа, на фоне которых появились боли в эпигастрии.

Первая госпитализация в ГКБ № 4–20.12.2009 в связи с рецидивирующим носовым кровотечением, рвотой «вишневой» кровью. Был госпитализирован в ОРИТ, по данным ЭГДС – диффузный эрозивный гастрит, бульбит. По данным общего анализа крови

при поступлении гемоглобин составлял 25 г/л, эритроциты – $1,52 \times 10^{12}$ /л, ЦП – 0,49. Больному было выполнено 2 переливания эритроцитарной массы (285 мл и 260 мл) и одно переливание плазмы (250 мл), без побочных реакций. Также проводилась гемостатическая терапия (аминокапроновая кислота 50 мг/мл 100 мл в/в; раствор этамзилата 2,0х3 раза в день в/м), передняя тампонада носа; для лечения сердечной недостаточности – мочегонная терапия; противоязвенная терапия; лечение железодефицитной анемии препаратами железа. На фоне проводимой терапии уровень гемоглобина повысился до 71 г/л. Больной был выписан с рекомендациями продолжить прием препаратов железа.

Семейный анамнез. Генетическое исследование не проводилось, но известно, что дочь и внучка больного страдают обильными частыми маточными кровотечениями.

Сопутствующие состояния:

- В течение последних 20 лет – повышения АД до 200/100 мм рт.ст. С того же времени перебои в работе сердца. При обследовании в сентябре 2009 г выявлена пароксизмальная форма мерцательной аритмии на фоне атеросклеротического стеноза аортального клапана. На данный момент – мерцательная аритмия, постоянная форма.

- Длительное время явления сердечной недостаточности. Принимает дигоксин, фуросемид, верошпирон.

- При обследовании в сентябре 2009 г при УЗИ щитовидной железы в правой доле выявлен гетерогенный узел 36х54 мм с ровными контурами и гипоэхогенным ободком, в левой доле – гипоэхогенные узлы 12 и 13 мм в диаметре.

Соматический статус. Пониженного питания. В легких жесткое дыхание, влажные мелкопузырчатые хрипы с обеих сторон, ЧДД – 18/мин. Тоны сердца звучные, аритмичные, систолический шум во всех точках аускультации; ЧСС – 80/мин, АД – 120/60 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный; печень и селезенка не увеличены. Стул и мочеиспускание не нарушены. Отеки до средней трети голени и стоп.



Рис. 1.



Рис. 2.

Локальный статус. При осмотре губ и слизистой языка (рис. 1), на кожных покровах дистальных фаланг пальцев рук определяются множественные телеангиэктазии (рис. 2).

Дополнительные исследования. В клиническом анализе крови обращало внимание снижение Hb до 47 г/л, эритроцитов — до $2,9 \times 10^{12}$ /л. По данным рентгенографии органов грудной клетки — признаки легочной гипертензии, застой по малому кругу кровообращения.

По УЗИ брюшной полости, почек — диффузные изменения печени, поджелудочной железы, расширение воротной и селезеночной вен. Кисты почек. На ЭГДС — диффузный эрозивный гастрит, бульбит.

По данным ЭхоКГ сердца: переднезадний размер ПЖ — 41 мм (25–38). ТМЖП — 11 мм (<12), ТЗСЛЖ — 13 мм (<11). КДР — 41 мм (37–56). КСР — 31 мм (22–38). ФВ — 56% (55–75). ЛП — 46 мм (≤40). ВАо — 38 мм (21–34). АК — 10 мм (≥16). Кальциноз створок митрального клапана. Систолическое давление в легочной артерии 70 мм рт.ст. Заключение: Гипертрофия миокарда левого желудочка, дилатация обоих предсердий. Аортальный стеноз 1 ст. Митральная недостаточность 2–3 ст., трикуспидальная недостаточность 2 ст. Легочная гипертензия 2 ст.

Лечение

Произведено переливание 4 порций эритроцитарной массы и 4 порций свежзамороженной плазмы без побочных реакций. На фоне проведенных переливаний отмечалось улучшение состояния больного, подъем Hb с 47 г/л при поступлении до 75 г/л.

Также проводилось лечение сопутствующих состояний:

- Носовые кровотечения — гемостатическая терапия (аминокапроновая кислота 50 мг/мл 100 мл в/в; раствор этамзилата 2,0 х 3 раза в день в/м), передняя тампонада носа;

- Сердечная недостаточность — мочегонная (лазикс 40 мг в/в), гипотензивная (эналаприл 2,5 мг х 2 р/д), противоаритмическая терапия (дигоксин 0,25 ½ таб. 1 раз в день утром).

Учитывая жалобы пациента, анамнез, данные осмотра, данные лабораторных методов обследования, у нашего пациента имели место:

- болезнь Рандю-Ослера-Вебера — достоверно доказанная, согласно критериям Кюрасао, с наличием носовых кровотечений, телеангиэктазий семейного характера;

- осложнения: хроническая анемия смешанного генеза (постгеморрагическая и железодефицитная) тяжелой степени тяжести.

Сопутствующие состояния: артериальная гипертензия 2 ст., риск 4. Комбинированный атеросклеротический митрально-аортальный порок сердца: стеноз и недостаточность. Постоянная форма мерцательной аритмии. НК 2 Б. III ФК (NYHA). Хронический эрозивный гастрит, бульбит, ремиссия. Многоузловой зоб, эутиреоз. Состояние после давней холецистэктомии. Фиброз печени. Портальная гипертензия. Кисты почек.

Таким образом, данное наблюдение иллюстрирует тяжёлое течение болезни Рандю-Ослера, наличие носовых кровотечений, висцеральных поражений (желудочно-кишечных кровотечений), множественных телеангиэктазий.

Относительно редкая встречаемость заболевания, недостаточная информированность врачей приводит к частым диагностическим ошибкам. Это может быть отчасти объяснено и тем, что наследственная предрасположенность при болезни Рандю-Ослера отмечается далеко не всегда. Кроме того, у ряда больных такой ранний клинический симптом, как геморрагии, наблюдается ещё до обнаружения видимых сосудистых изменений — телеангиэктазий.

Clinical case of long-term treatment of Osler-Weber-Rendu disease in a 83-year-old patient

Arutyunov G. P., Bylova N. A., Lapochkina S. E.

Russ J Cardiol 2013; 2 (100): 78-79

N.I. Pirogov State National Medical University, Moscow, Russia.

ОСТРОЕ НАРУШЕНИЕ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ ПРИ АНОМАЛИЯХ БРАХИОЦЕФАЛЬНЫХ СОСУДОВ У ПАЦИЕНТКИ С III ТИПОМ СИНДРОМА ЭЛЕРСА-ДАНЛО (ГИПЕРМОБИЛЬНЫЙ ТИП)

Викторова И. А.¹, Киселева Д. С.¹, Соколова В. А.², Коншу Н. В.¹

Российский кардиологический журнал 2013; 2 (100): 80-82

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

¹ ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия» МЗ и СР РФ; ² ФГБУ здравоохранения «Западно-Сибирский медицинский центр Федерального медико-биологического агентства», Омск, Россия.

Викторова И. А.* – д. м. н., профессор кафедры внутренних болезней и поликлинической терапии, Киселева Д. С. – к. м. н., ассистент кафедры внутренних болезней и поликлинической терапии, Соколова В. А. – врач ультразвуковой диагностики, Коншу Н. В. – аспирант кафедры внутренних болезней и поликлинической терапии.

АГ – артериальная гипертония, ВСА – внутренняя сонная артерия, ГМС – гипермобильность суставов, ДГМС – «доброкачественная гипермобильность суставов», ННСТ – наследственные нарушения соединительной ткани, УЗТС – ультразвуковое триплексное сканирование.

Рукопись получена 30.11.2012

Принята к публикации 09.01.2013

Как известно, низкая специфичность гипермобильности суставов как признака, который может выявляться как у практически здоровых лиц молодого возраста, так и быть одним из симптомов наследственных нарушений соединительной ткани (ННСТ), требует от врача знания фенотипических проявлений различных наследуемых синдромов и проведения углубленного обследования с целью выявления возможных «скрытых» аномалий сосудистого русла, часто сопутствующих этим синдромам. Приводим пример, иллюстрирующий высказанное положение.

Пациентка Я., 48 лет, с патологической извитостью внутренней сонной артерии (ВСА) и гипермобильностью суставов (ГМС) при обращении предъявляла жалобы на внезапно появившуюся шаткость при ходьбе, онемение и неловкость в левой руке. Из анамнеза известно, что с 2008 г беспокоили головная боль, головокружение, боль в шейном отделе позвоночника. Ухудшение 24.01.2011 после подъема артериального давления до 170/110 мм рт.ст. Утром, встав с постели, почувствовала головную боль, головокружение, упала, потеряв равновесие, несколько минут чувствовала онемение левой руки. При рентгенографии шейного отдела позвоночника с функциональными пробами выявлен остеохондроз и нестабильность в сегментах С2-С6. Проводилось лечение по поводу дисциркуляторной энцефалопатии, преимущественно в вертебро-базиллярном бассейне.

Объективно: нормостеник; ожирение 1 степени, ИМТ 31. Короткая шея и конечности, брахидактилия (рис. 1, 2). Кожа тонкая, просвечивающая, нависающее верхнее веко (рис. 1, 2). Следы экхимозов от незначительных травм, на бедрах ретикулярный варикоз. Глубоко посаженные глаза. Антимонголоидный разрез глаз (рис. 1). Склеры голубые.

Хрящи ушей мягкие, легко сворачиваются, мочки приросшие, редуцированные (рис. 3).

ГМС подтвердилась критериями Бейтона – 6 баллов, Ротеса – 5, Булбена – 5, способ диагностики

ГМС в амбулаторной практике – 5 [1]. Это характеризовалось переразгибанием локтевых и коленных суставов более чем на 10° (рис. 4, 5), разгибанием V пястно-фалангового сустава на 90° с обеих сторон (рис. 6). Дополнительные критерии ГМС: гиперлордоз поясничного отдела позвоночника, наружная ротация плеча >90°. Продольное и поперечное плоскостопие.

Дыхательная и сердечно-сосудистая система без особенностей.

Липиды крови: ОХС – 5,4 ммоль/л, ЛПВП – 2,07 ммоль/л, ЛПНП – 2,41 ммоль/л. Индекс атерогенности – 1,6.

Ультразвуковое триплексное сканирование (УЗТС) БЦА 27.01.2011: (острейший период заболевания): гипоплазия правой ВСА, диаметр 2,3–2,9 мм. С-образный изгиб левой ВСА в проксимальном сегменте. Коллатеральный тип кровотока по правой средней мозговой артерии (СМА). Ускоренный кровоток по левой СМА. Комплекс интима – медиа 0,9.

МРТ головного мозга 29.01.2011: признаки ОНМК по ишемическому типу в бассейне поверхностных ветвей правой СМА (зона ишемии 42 x 22 мм).

МРТ шейного отдела позвоночника и спинного мозга, МР-ангиография, 04.10.2011: признаки остеохондроза и спондилоартроза С6–7. Патологическая извитость ВСА (рис. 7).

МСКТ брахиоцефальных артерий с внутривенным болюсным усилением: врожденная патологическая S-образная извитость правой ВСА, септальный стеноз в дистальном колене извитой артерии. Отсутствие обеих задних соединительных артерий (разомкнутый виллизиев круг) (рис. 8, 9).

После лечения сохранялась неловкость в левых конечностях, головные боли, головокружение при перемене положения тела. В течение года наблюдалась у невролога с диагнозом: дисциркуляторная энцефалопатия в резидуальном периоде ОНМК



Рис. 1. Пациентка Я., 48 лет, с патологией брахиоцефальных артерий (БЦА), синдромом Элерса-Данло III типа (СЭД III), артериальной гипертонией (АГ), острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК). При осмотре: короткая шея и конечности, брахидактилия, антимонголоидный разрез глаз, нависшие веки.



Рис. 2. «Климактерический» горбик, глубоко посаженные глаза, третий тип мочки уха.



Рис. 3. Гиперэластичность хряща уха (скручивается в трубочку), мочки приросшие, редуцированные (третий тип).

на фоне артериальной гипертонии (АГ). Принимала престариум 2,5 мг/сутки, кардиомагнил 75 мг/сутки. Контрольное УЗТС БЦА (II/2011 г) не показало признаков нарушения кровотока в сосудах мозга, диаметр ВСА 2,7 мм.

ГМС в сочетании с брахидактилией, голубыми склерами, поперечным и продольным плоскосто-

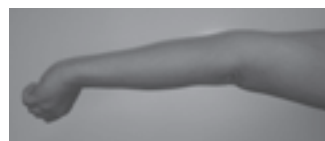


Рис. 4. Критерий гипермобильности суставов (ГМС): переразгибание локтевого сустава более чем на 10°.



Рис. 5. Критерий гипермобильности суставов (ГМС): переразгибание коленного сустава более чем на 10° (гониометрия).

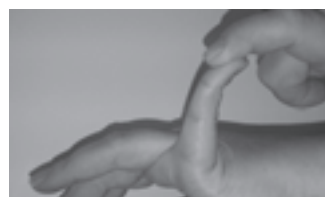


Рис. 6. Критерий гипермобильности суставов (ГМС): разгибание V пястно-фалангового сустава на 90°.



Рис. 7. Магнитно-резонансная томография (МРТ) шейного отдела позвоночника и спинного мозга: признаки дегенеративно-дистрофических изменений шейных сегментов в виде остеохондроза и спондилоартроза с преимущественным изменением в сегменте С 6–7. Магнитно-резонансная (МР) ангиография: врожденная патологическая S-образная извитость правой внутренней сонной артерии (ВСА).

пием, экхимозами на коже, ретикулярным варикозом в отсутствие переломов костей, согласно Вильфраншским критериям, свидетельствует в пользу гипермобильного типа синдрома Элерса-Данло (III тип) (СЭД III) [2, 3].

Интерес к представленному клиническому наблюдению вызван тем, что у пациентки с СЭД III, сочета-



Рис. 8. Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) брахиоцефальных артерий (БЦА) с внутривенным болюсным усилением: патологическая извитость правой внутренней сонной артерии (ВСА), объемная реконструкция.



Рис. 9. Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) брахиоцефальных артерий (БЦА) с внутривенным болюсным усилением: отсутствие задних соединительных артерий (незамкнутый виллизиев круг).

ющимся с аномалиями БЦА и нестабильностью шейного отдела позвоночника, на фоне АГ развилось ОНМК в бассейне ВСА при отсутствии признаков атеросклеротического поражения сосудов. Пусковым механизмом к развитию ОНМК послужил системный ангиоспазм на фоне АГ и нестабильности шейного отдела позвоночника. Трудовой и жизненный прогноз у пациентки можно улучшить только хирургической пластикой БЦА. Представленное наблюдение демонстрирует, что под маской «доброкачественной» ГМС может скрываться один из наследуемых синдромов, в данном случае синдром Элерса-Данло (III тип). Последний, как известно, часто сопровождается сосудистыми аномалиями. Есть все основания полагать, что аномалии развития брахиоцефальных

артерий у нашей пациентки стали морфологической основой развития церебральных нарушений кровообращения.

Заключение

«Доброкачественная гипермобильность суставов» (ДГМС) выделена Комитетом Экспертов РКО в качестве одного из диспластических фенотипов [4]. Вместе с тем, представленный случай демонстрирует низкую специфичность ДГМС, которую можно диагностировать лишь после тщательного обследования и диагностического поиска целого ряда наследуемых синдромов, при которых гипермобильность является одним из неспецифических проявлений наследственной патологии.

Литература

1. Viktorova I. A., Kiseleva D. S., Konshu N. V. Diagnosis of joint hypermobility in General Practice. Ros. med. Vesti 2010; 3:76–83. Russian (Викторова И. А., Киселева Д. С., Коншу Н. В. Диагностика гипермобильности суставов в амбулаторной практике. Рос. мед. Вести 2010, 3:76–83).
2. Database On-Line Mendelian Inheritance In Man (OMIM). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez.html>
3. Keer R., Grahame R. Hypermobility syndrome – recognition and management for physiotherapists./ed. R. Keer, R. Grahame. London: Butterworth-Heinemann; 2003.
4. Inherited Connective Tissue Disorders in Cardiology. Diagnostic and Treatment. Russ J Cardiol 2013, 1 (99), Supp I. Russian (Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение. Российский кардиологический журнал 2013, 1 (99), приложение 1).

Acute cerebrovascular accident in a patient with brachiocephalic vessel abnormalities and Type III (hypermobility) Ehlers-Danlos syndrome

Viktorova I. A.¹, Kiseleva D. S.¹, Sokolova V. A.², Konshu N. V.¹

Russ J Cardiol 2013; 2 (100): 80-82

¹Omsk State Medical Academy; ²Western Siberian Medical Centre, Federal Medico-Biological Agency. Omsk, Russia.

СОСУДИСТАЯ ПАТОЛОГИЯ ПРИ НАСЛЕДУЕМЫХ НАРУШЕНИЯХ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Перекальская М.А.¹, Волкова И.И.², Останина Ю.О.¹, Лукша Е.Б.³

Группа наследуемых нарушений соединительной ткани включает несколько сотен генетически гетерогенных заболеваний, характеризующихся системными повреждениями соединительно-тканых структур, клинический набор которых зависит от характера мутации. Среди них есть как давно описанные и широко известные состояния – такие, как синдромы Марфана и Элерса-Данло, так и заболевания, описанные сравнительно недавно и, в силу этого, известные в меньшей степени. В клиническую картину многих из этих синдромов входят сосудистые повреждения, прежде всего аорты и артериального русла, которым и посвящен данный обзор.

Российский кардиологический журнал 2013; 2 (100): 83-88

Ключевые слова: соединительная ткань, наследуемые нарушения, патология сосудов.

¹ ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет МЗ и СР РФ; ² ФГБУ ННИИПКи им. акад. Е. Н. Мешалкина МЗ и СР РФ; ³ ГБУЗ НСО ГНОКДЦ, Новосибирск, Россия.

Перекальская М.А.* – д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней, Волкова И.И. – к.м.н., зав. научно-организационным отделом, Останина Ю.О. – аспирант кафедры госпитальной терапии и клинической фармакологии, Лукша Е.Б. – к.м.н., зав. отделением кардиологических и сосудистых методов исследования.

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

СМ – синдром Марфана, СЭД – синдром Элерса-Данло, Ао – аорта, СЛД – синдром Льюиса-Дитца, СШГ – синдром Шпрингзена-Гольдберга, ННСТ – наследуемые нарушения соединительной ткани, БА – бicuspidальный клапан аорты, САГА – семейная аневризма грудной аорты, САБА – семейная аневризма брюшной аорты.

Рукопись получена 08.12.2012
Принята к публикации 09.01.2013

Концепция наследуемых нарушений соединительной ткани (ННСТ) Виктора МакКьюсика основана на том, что единственный генный дефект, кодирующий какой-либо элемент соединительной ткани, вызывает генерализованные клинические проявления [1]. В настоящее время в эту группу включены несколько сотен заболеваний с полиорганными и полисистемными нарушениями, при этом для многих из них характерны сосудистые, особенно артериальные, поражения (табл. 1).

Генетические аспекты, диагностические критерии и сосудистая патология при некоторых ННСТ

Синдром Марфана (СМ). Диссекции и разрывы аневризмы аорты (Ао) ежегодно становятся причиной от 1% до 2% всех случаев смерти в промышленно развитых странах и до 50000 смертей в США [3]. Часть из них связана с различными вариантами ННСТ, среди которых наиболее известным является синдром Марфана и группа сходных с ним заболеваний. СМ – аутосомно-доминантно наследуемая патология соединительной ткани, диагноз которой выставляется согласно Гентским критериям, пересмотренным в 2010 году [4]. Гентская нозология выделяет ряд изменений в различных органах, включая лицевые признаки, скелет, глаза, кожу, легкие, сердечно-сосудистую систему, твердую мозговую оболочку в качестве критериев СМ. Количество признаков, необходимых для диагноза, зависит от наличия наследственной отягощенности по СМ, выявления мутации гена фибриллина – FBN1 – и связано с возрастом.

Наиболее характерным васкулярным поражением при СМ является патология корня Ао, представленная дилатацией с формированием аневризмы, аортальной

регургитацией, диссекцией и разрывом, возможно вовлечение восходящей и даже нисходящей Ао [4]. De Backer et al. [5], проводя ультразвуковое исследование взрослых (старше 14 лет) обнаружил, что дилатация главной легочной артерии является частым признаком СМ во всех возрастных группах и, поскольку она легко определяется при УЗИ, ее оценка должна проводиться у всех пациентов. Для определения дилатации легочной артерии было предложено значение более 23 мм. Нисходящая Ао также была расширена, но показатели ее диаметра у больных с СМ частично перекрывались с показателями контрольной группы, что не дало возможности разделить значения нормы и патологии. К синдромам, клинически близким к СМ и имеющим изменения сосудистого русла и, прежде всего, корня Ао, относятся MASS фенотип, синдром Льюиса-Дитца, синдром Шпрингзена-Гольдберга. Их своевременная диагностика важна, поскольку каждое из этих состояний имеет свой профиль риска и протокол ведения [4].

MASS фенотип (М – митральный клапан, А – аорта, S – скелет, S – кожа) диагностируется у лиц старше 20 лет при пограничном ($Z < 2$) расширении корня аорты, отсутствии семейной отягощенности по СМ, наличии не менее 5 системных диагностических признаков СМ, по крайней мере один из которых – скелетный, в отсутствие эктопии хрусталика. Исследователями отмечается непрогрессирующая природа дилатации корня аорты [4]. У некоторых больных обнаружены мутации гена FBN1 [6], однако риск развития аневризмы аорты и ее прогрессирования отдельно для этой подгруппы не изучен [4].

Синдром Льюиса-Дитца (СЛД) наследуется ауто-сомно-доминантно, вызывается мутациями генов, кодирующих первый или второй типы субъединиц

Таблица 1

Основные нарушения артериального русла при наследуемых нарушениях соединительной ткани

ННСТ	изменения артериального русла
Синдром Марфана	аневризма, расслоение, разрыв корня и восходящего отдела аорты, расширение легочной артерии
Синдром Элерса-Данло	аневризма, расслоение, разрыв аорты, аневризмы сосудов, расслоения, разрывы сосудов, артериовенозные фистулы
MASS фенотип	умеренное расширение корня аорты ($Z < 2$)*
Синдром Льюиса-Дитца	аневризма, расслоение, разрыв аорты, извитость, аневризмы, расслоение, разрывы сосудов
Семейная аневризма торакальной аорты	аневризма, расслоение, разрыв торакальной аорты, врожденный бicuspidальный клапан аорты
Семейная аневризма брюшной аорты	аневризма абдоминальной аорты
Семейная извитость артерий	извитость, стенозы, аневризмы, аорты и артерий среднего диаметра
Спонтанная диссекция внутренней сонной артерии	диссекция экстракраниальной части внутренней сонной артерии, вертебральной артерии
Фибромускулярная дисплазия артерий	сужение артерий среднего диаметра, чаще ренальных и каротидных
Эластическая псевдоксантома	прогрессирующая окклюзия артерий конечностей, коронарных артерий

Примечание: *Z – показатель, характеризующий соотношение диаметра корня аорты, определенного эхокардиографически и площади поверхности тела, определяемый по номограммам [2], либо рассчитываемый в режиме онлайн (например, <http://parameterz.blogspot.com/2008/09/aortic-root-z-scores.html>).

рецептора трансформирующего фактора роста бета (TGFBRI/2). Это состояние с аневризмой (диссекцией) восходящей Ао, извитостью артерий, высоким риском развития аневризм и диссекций на протяжении всего артериального дерева [7]. Оно характеризуется триадой симптомов, включающих гипертелоризм, раздвоенный небный язычок/расщепленное небо, извитость артерий. Другие, более вариабельные клинические признаки, которые отличают СЛД от СМ, включают краниосиностоз, мальформации Киари, косолапость, врожденные пороки сердца, нестабильность шейного отдела позвоночника, дистрофические рубцы, легкое образование синяков, тонкую просвечивающую кожу, при этом эктопии хрусталика не возникает. Пациенты с СЛД обычно не имеют высокого роста и длинных конечностей, хотя наблюдается арахнодактилия [4]. В ряде случаев определяются дуральная эктазия, открытый артериальный проток. Важно отметить, что у некоторых больных с СЛД краниофациальные признаки отсутствуют при сохранении агрессивного течения сосудистой патологии [4, 7]. Естественное течение СЛД имеет тенденцию к более агрессивному течению, чем СМ или васкулярный СЭД [4]. При СЛД фатальная диссекция артериальных и аортальных аневризм может

Таблица 2

Основные типы синдрома Элерса-Данло, их наследование и генетические основы

Тип СЭД:	наследование, генетическое картирование
классический (I, II)	а/д, мутации генов COL5A2, COL5A1, COL1A1
гипермобильный (III)	а/д, у большинства ген и биохимический дефект неизвестны, мутации гена COL3A1 и гена TNXB, кодирующего тенасцин XB
сосудистый (IV)	а/д, мутации гена COL3A1
кифосколиотический (VI)	а/р, мутация гена PLOD1, кодирующего лизил-гидроксилазу
артрохалазия (VII A, VII B)	а/д, мутации генов COL1A2, COL1A1
дерматоспараксис (VII C)	а/р, дефицит активности проколлаген-N-протеиназы, участвующей в синтезе проколлагена I, II, III типов

Примечание: а/д, а/р – аутосомно-доминантное и аутосомно-рецессивное наследование.

наступать в более молодом возрасте и при меньших размерах диаметра Ао (<40 мм) по сравнению с СМ, особенно высока частота осложнений беременности [7].

Синдром Шпрингзена-Гольдберга (СШГ) – состояние, связанное с мутацией гена FBN1 и проявляющееся краниосиностозом, марфаноидным фенотипом, арахнодактилией, абдоминальными грыжами, деформациями грудной клетки, задержкой интеллектуального развития [4, 8, 9] и возможным формированием аневризмы корня аорты [10].

Следующие состояния – семейная аневризма (диссекция) грудной Ао и бicuspidальный клапан Ао тесно связаны генетически и клинически.

Семейная аневризма (диссекция) грудной Ао (САГА) – генетически гетерогенная группа; описано аутосомно-доминантное наследование [11], пять генов и два дополнительных локуса [11, 12], ассоциированных с данным состоянием. Мутации идентифицированы в генах FBN1, TGFBRI/2, а также MYH11 и ACTA2, кодирующих компоненты контрактильного аппарата гладкомышечной клетки. Мутации гена тяжелой цепи миозина MYH11 приводят к развитию аневризмы корня Ао в сочетании с незарощенным артериальным протоком [13]. Мутации ACTA2, отвечающие за не менее чем 16% всех случаев САГА, приводят к аортальным аневризмам в ассоциации с такими признаками как iris flocculi (одиночные образования радужки, содержащие пигментный эпителий), ливедо, церебральные аневризмы, БА и открытый артериальный проток [14]. У пациентов с данной мутацией могут развиваться цереброваскулярные повреждения – ранние ишемические инсульты, болезнь моямая (moayoma disease), церебральные аневризмы или ранняя ИБС [15]. Возраст начала и скорость прогрессии аортальной дилатации широко варьируют [4].

Бicuspidальный клапан Ао (БА) – самый частый порок сердца, встречающийся у 1% населения [16].

Мутации идентифицированы в NOTCH1 и KCNJ2 генах, но это касается небольшого количества больных с БА с выраженной кальцификацией клапана или ассоциированными вариантами врожденных пороков сердца [4]. Многие из пациентов с БА имеют аневризмы восходящего отдела Ао, известна ассоциация диссекции восходящей Ао с БА и коарктацией [17]. Чаще всего у пациентов с БА нет признаков, характерных для СМ, хотя в семьях могут встречаться деформации грудной клетки и сколиоз. У некоторых членов таких семей БА и аневризма Ао возникают вместе, у других диагностируют либо БА, либо патологию Ао [18], в связи с чем пациенты с БА или коарктацией должны быть обследованы для выявления возможной дилатации корня Ао, а их родственники первой степени родства должны быть обследованы на оба состояния [17]. В отличие от СМ при БА максимальная или эксклюзивная дилатация восходящей аорты развивается выше синотубулярного соединения [19]. Показано, что в присутствии кардиоваскулярных дефектов, особенно БА и коарктации Ао, увеличивается частота цервикальных диссекций и интракраниальных кровоизлияний [20].

Семейная аневризма брюшной аорты (САБА) — заболевание мультифакториальной природы с рядом генетических и средовых факторов риска, таких как пол, возраст, повышение АД, гиперлипидемия [21]. Нарушение может возникать как часть наследственных синдромов, либо изолированно, наследуясь либо аутосомно-доминантно, либо аутосомно-рецессивно [22]. Гистологически САБА характеризуется признаками хронического воспаления, деструктивным ремоделированием экстрацеллюлярного матрикса [21]. Один из механизмов деградации матрикса Ао, вероятно, обусловлен активацией металлопротеиназ матрикса, участвующих в разрушении коллагена и других молекул экстрацеллюлярного матрикса. Активация металлопротеиназ может быть связана с мутацией, приводящей к повышению активности тканевого плазминогенного активатора, превращающего плазминоген в активный плазмин, влияющий на активность металлопротеиназ матрикса [23]. САБА в 3 раза чаще встречается у мужчин, по сравнению с женщинами, преимущественно после 50 лет [24]. По данным УЗИ, у мужчин в возрасте 65–74 лет САБА встречается в 5,4% случаев, при этом 2,3% из них имеют аневризму, равную 4 см и более [25]. Родственники первой степени родства с САБА есть у 15,1% больных, прооперированных по поводу аневризмы в сравнении с контрольной группой (1,8%), составленной из лиц того же пола и возраста без аневризмы [26]. Семейные случаи САБА наблюдаются у 11–20% больных [27], в связи с чем близким родственникам больных необходим ультразвукографический скрининг. A. Ward (1992) [28] изучил связь дилатации периферических артерий с САБА, определяя диаметры общей бедренной, подколенной, плечевой, общей сонной, внутренней и наружной сонной артерий

Таблица 3

Изменения артериального русла при различных типах СЭД

Изменения артериального русла	Тип СЭД:
Недостаточность аортального клапана, дилатация синусов Вальсальвы, дилатация восходящей Ао, разрыв/расслоение восходящей Ао	классический, гипермобильный, кифосколиотический
Дилатация нисходящей Ао, разрыв/расслоение нисходящей Ао	сосудистый, кифосколиотический
Разрыв/расслоение артерий среднего диаметра	сосудистый, кифосколиотический
Аневризмы артерий среднего диаметра, Артериальные, артериовенозные (каротидно-венозные) фистулы	сосудистый, редко тяжелый классический

Примечание: по материалам литературных источников [33–36].

с помощью цветного дуплексного сканирования у 36 пациентов и 30 лиц контрольной группы. Средний диаметр периферических артерий был достоверно больше у пациентов с САБА, чем в контроле. При этом дилатация периферических артерий была обнаружена в тех областях, которые редко, если вообще когда-либо, поражаются атеросклерозом. Связи САБА и атеросклероза изучаются, высказываются предположения, что это разные заболевания [27].

Семейная артериальная извитость — редкое аутосомно-рецессивное ННСТ, характеризующееся выраженной извитостью, стенозами и аневризмами аорты, артерий среднего диаметра (часто экстра- и интрацеребральных), периферическим легочным стенозом с вовлечением скелета и кожи [29]. Генетический дефект — гомозиготная либо сложная гетерозиготность по мутации SLC2A10 — гена, кодирующего ядерный мембранный транспортер глюкозы GLUT10 [30]. Заболевание чаще диагностируется у новорожденных после эпизодов нарушений мозгового кровообращения, приводя к летальному исходу в младенческом возрасте, однако выраженную извитость различных эластических и мышечных артерий, часто с минимальными симптомами, находят и у взрослых [31].

Спонтанная диссекция внутренней сонной артерии — состояние с неизвестными генетическими механизмами. Описано несколько семей со спонтанной диссекцией экстракраниальной внутренней сонной артерии и/или вертебральной артерии, в отсутствие фибромускулярной дисплазии и признаков других артериопатий. При биопсии височной артерии выявляются структурные изменения вдоль границы медиа-адвентиция [32].

Синдромы Элерса-Данло (СЭД) — следующая группа нарушений с разнообразным вовлечением сосудистой системы является генетически, клинически и биохимически разнообразной и достаточно распространенной патологией соединительной ткани. Она объединена вовлечением двух областей — суставов с развитием

гипермобильности и кожи, изменения которой включают повышенную растяжимость, истончение, хрупкость с нарушением заживления и формированием атрофических рубцов, а также мягкость (бархатистость) [33]. Классифицируется СЭД в соответствии с Виллефраншской нозологией 1996 г, выделяющей шесть основных и ряд дополнительных типов СЭД [34], основные из которых представлены в таблице 2.

Основные сосудистые изменения при СЭД представлены в таблице 3.

Васкулярный тип СЭД характеризуется особенно-стями черт лица, тонкой, просвечивающей кожей, хрупкостью сосудов и тканей. Кардинальные признаки, отличающие васкулярный СЭД от СМ — тонкая кожа, легкое образование синяков, образование дистрофических рубцов, артериальные и висцеральные разрывы и разрывы матки во время беременности [33]. Сосудистые осложнения — основная причина смерти больных васкулярным СЭД. Васкулярная патология включает аневризмы артерий от малого до среднего диаметра, таких как ренальные, селезеночные, подмышечные, плечевые, бедренные, подколенные, внутренние сонные. Наиболее частые места разрывов — грудная клетка и живот (50%), реже страдают голова и шея (25%) и конечности (25%) [37]. Церебральные васкулярные осложнения составляют интракраниальные аневризмы, спонтанные фистулы каротидных кавернозных синусов, диссекции церебральных артерий [38]. Частыми сосудистыми осложнениями васкулярного СЭД является формирование артериовенозных фистул, кровотечения (внутренние, с образованием гематом, субхорионические), инсульты, инфаркты [33]. После разрыва, если больной выжил, образуются ложные аневризмы и фистулы. Большое количество сосудистых осложнений возникает во время беременности [33]. В ряде случаев при сосудистом типе расслаивается/разрывается нисходящая Ао, ее большие ветви и крупные артерии. Разрывы Ао и артерий могут происходить без предшествующей дилатации (в отличие от классического и гипермобильного типов), хотя и могут предваряться аневризмами, артериовенозными фистулами, диссекциями [33].

Для классического, гипермобильного, кифосколиотического типов характерна дилатация восходящей Ао, предшествующая последующему ее расслоению/разрыву, поэтому в отсутствие выраженной дилатации аорты риск диссекции у этих пациентов не увеличен [33, 35]. Прогноз изучен недостаточно, однако в целом тяжесть дилатации значительно менее выражена по сравнению с СМ [33]. Ожидаемая продолжительность жизни зависит от типа, за исключением сосудистого типа, при котором продолжительность жизни практически не изменяется.

Фибромускулярная дисплазия артерий (ФМД) — неатеросклеротическое невоспалительное артериальное повреждение, вовлекающее, главным образом, реналь-

ные и каротидные артерии. Среди пациентов с идентифицированной ФМД вовлечение сосудов почек обнаружено у 60–75%, цереброваскулярное поражение — у 25–30% (с точки зрения неврологических перспектив ФМД — важная причина инсульта у молодых), висцеральные сосуды вовлекаются у 9%, артерии конечностей — у 5% [39]. Описаны семьи с аутосомно-доминантным наследованием ФМД [40]. Чаще болеют женщины, известно, что ФМД почечной артерии, ведущая к АГ, возникает, главным образом, у женщин, манифестируя в раннем возрасте. Кроме АГ при ФМД возможны инсульты, инфаркты, перемежающаяся хромота [41]. Бусообразные дилатации, наблюдающиеся при ФМД, сходны по своим размерам и гистологическим характеристикам с аневризмами. Связь между ФМД и аневризмами неясна, но, возможно, что она основана на лежащей в их основе соединительно-тканной проблеме, приводящей к утрате прочности артериальной стенки. Эта слабость может приводить к дилатации сосуда (с формированием аневризмы и нитки бус при ФМД а также повреждения, которое затем вызывает компенсаторную фиброплазию). ФМД лежит в основе 15% спонтанных цервикальных диссекций, диссекции при ФМД нередко бывают множественными [42, 43].

Эластическая псевдоксантома — врожденное мульти-системное заболевание, проявляющееся аккумуляцией кальцифицированных и фрагментированных эластических волокон в коже, сосудистой стенке, мембране Бруха [44]. В основе лежит мутация гена *ABCC6*, кодирующего мембранный протеин с неясной функцией. Наиболее тяжело поражаются кожа, глаза, желудочно-кишечный тракт и сердечно-сосудистая система. Вовлекаются артерии эластического и мышечного типов, включая коронарные, с развитием повреждения по типу артериосклероза Менкеберга [20]. Возникают периферические и коронарные артериальные окклюзии, характерны желудочно-кишечные кровотечения [44]. Сужение просвета артерий прогрессирует вплоть до полной окклюзии, что проявляется отсутствием периферического пульса. Сужение прогрессирует медленно, успевают развиваться коллатерали, ишемия развивается поздно. Часто повреждаются коронарные сосуды с возникновением ишемической болезни, инфарктов. При артериографии обнаруживаются сужение или окклюзия периферических артерий с выраженной коллатеральной циркуляцией, особенно в верхних конечностях [20, 44].

Некоторые принципы ведения пациентов с сосудистой патологией при СМ и васкулярном СЭД.

Учитывая возможность ранних осложнений (расслоение аорты, разрыв сосудистых аневризм, инсульт, инфаркт миокарда, гемоперикард, внутренние кровотечения) и внезапной смерти от сердечно-сосудистой патологии, ранняя диагностика ННСТ является жизненно-важной для пациента.

За последние десятилетия средняя продолжительность жизни при СМ возросла приблизительно на одну треть [45]. Это стало возможным, благодаря совершенствованию диагностической техники и успехам кардиохирургии, однако важнейшим направлением в лечении СМ остается профилактика осложнений — прежде всего, расслоения и разрыва Ао. Ультразвуковая оценка Ао проводится ежегодно, если ее диаметр на уровне синусов Вальсальвы менее 4,5 см. При диаметре 4,5 см и более, во время беременности, при быстром темпе увеличения размеров Ао эхокардиоскопия проводится чаще [46, 47]. При дилатации Ао ($Z > 2$) больным с СМ показан постоянный контроль за уровнем АД, обязательный прием бета-адреноблокаторов независимо от возраста [46]. Согласно американским рекомендациям 2010 г, выполнение хирургической реконструкции целесообразно, если показатель, полученный при делении максимальной площади поперечного сечения восходящей Ао или корня Ао (выраженной в квадратных сантиметрах), на рост больного (в метрах) превышает 10. У больных с менее высоким ростом расслоение развивается при меньших размерах Ао, а у 15% больных с СМ Ао расслаивается при размере менее 5,0 см [47].

Хотя большинство пациентов с васкулярным СЭД выживают и после первого, и после второго эпизодов сосудистых осложнений, в результате они все равно умирают рано [33, 48]. При постановке диагноза СЭД рекомендуется обязательное проведение ЭхоКГ с измерением диаметра Ао. Дальнейшая тактика зависит в основном от размеров Ао [33]. Медикаментозная терапия сосудистого СЭД включает агрессивное лечение АГ и контроль АД, эмпирическое применение бета-адреноблокаторов, хотя достоверных данных об их эффективности при СЭД нет [33]. Пациентам с васкулярным СЭД так же, как и при СМ, рекомендуют избегать физических нагрузок, таких как контактные виды спорта, футбол, хоккей и т. п., тяжелая атлетика и силовые виды.

Осложнения васкулярного СЭД требуют госпитализации, консультирования различными специали-

стами (хирургами, терапевтами, радиологами, акушерами и клиническими генетиками), наблюдения в отделении интенсивной терапии, а иногда и срочного хирургического вмешательства. [36]. Там, где возможно, рекомендуется выжидательная тактика, считающаяся более предпочтительной в сравнении с хирургическим вмешательством [48]. Хирургические вмешательства при васкулярном СЭД несут риск осложнений и смерти из-за разрыва сосудов среднего диаметра и Ао как спонтанных, так и в результате небольшой травмы. Изначальное повреждение может спонтанно увеличиваться, швы могут “проваливаться” во внутренние ткани. Также вероятны тяжелые, часто смертельные, кровотечения, а перевязка сосуда может оказаться сложной или невозможной, в связи с чем для обеспечения внутриоперационного гемостаза лучше всего использовать электрокоагуляцию [33]. При оперативных вмешательствах, проводящихся с целью контроля кровотечения при разрыве артерии, рекомендуется применение простых хирургических техник, поскольку более сложные могут привести к дальнейшим травмам и кровоизлияниям [48]. Операционная летальность у пациентов с сосудистыми осложнениями васкулярного СЭД не является чрезмерно высокой, однако частота послеоперационных кровотечений и отсроченные проблемы, связанные с трансплантатом, встречаются очень часто, что уменьшает выживаемость больных [49]. В этой связи послеоперационное наблюдение должно быть более длительным и тщательным с контрольными КТ — исследованиями [48].

Формат настоящего обзора литературы в сопоставлении с практической необъятностью освещаемой темы не позволяет раскрыть ее менее схематично, нежели это было сделано. В связи с этим авторы надеются, что данная работа, вызвав интерес глубокоуважаемых читателей, послужит поводом для дальнейшего поиска и накопления информации и проведения исследований сердечно-сосудистой патологии, обусловленной ННСТ.

Литература

- McKusick V. Heritable disorders of connective tissue: a personal account of the origins, evolution, validation, and expansion of a concept. In: Royce P., Steinmann B., eds. Connective tissue and its heritable disorders. Molecular, genetic and medical aspects. 2nd ed. New York: Wiley-Liss; 2002:13–18.
- Roman M., Devereux R., Kramer-Fox R. et al. Two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in normal children and adults. *Am J Cardiol* 1989; 64 (8):507–12.
- Pearson G., Devereux R., Loeys B., et al. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute and National Marfan Foundation Working Group on Research in Marfan Syndrome and Related Disorders. *Circulation* 2008; 785–91.
- Loeys B., Dietz H., Braverman A. et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet* 2010; 47:476–85.
- De Backer J., Loeys B., Devos D. et al. A critical analysis of minor cardiovascular criteria in the diagnostic evaluation of patients with Marfan syndrome. *Genet Med* 2006; 8:401–8.
- Rybczynski M., Bernhardt A., Rehder U. et al. The spectrum of syndromes and manifestations in individuals screened for suspected Marfan syndrome. *Am J Med Genet A* 2008; 146: 3157–66.
- Loeys B., Schwarze U., Holm T. et al. Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF-beta receptor. *N Engl J Med* 2006; 355:788–98.
- Shprintzen R., Goldberg R. A recurrent pattern syndrome of craniosynostosis associated with arachnodactyly and abdominal hernias. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1982; 2:65–74.
- Stoll C. Shprintzen-Goldberg marfanoid syndrome: a case followed up for 24 years. *Clin Dysmorph* 2002; 11:1–7.
- Greally M., Carey J., Milewicz D. et al. Shprintzen-Goldberg syndrome: a clinical analysis. *Am J Med Genet* 1998; 76:202–12.
- Vaughan C., Casey M., He J. et al. Identification of a chromosome 11q23.2-q24 locus for familial aortic aneurysm disease, a genetically heterogeneous disorder. *Circulation* 2001; 103:2469–75.
- Guo D., Hasham S., Kuang S. et al. Familial thoracic aortic aneurysms and dissections: genetic heterogeneity with a major locus mapping to 5q13–14. *Circulation* 2001; 103:2461–8.
- Zhu L., Vranckx R., Khau Van Kien P. et al. Mutations in myosin heavy chain 11 cause a syndrome associating thoracic aortic aneurysm/aortic dissection and patent ductus arteriosus. *Nat Genet* 2006; 38:343–9.
- Guo D., Pannu H., Tran-Fadulu V. et al. Mutations in smooth muscle alpha-actin (ACTA2) lead to thoracic aortic aneurysms and dissections. *Nat Genet* 2007; 39:1488–93.
- Guo D., Papke C., Tran-Fadulu V. et al. Mutations in smooth muscle alpha-actin (ACTA2) cause coronary artery disease, stroke, and moyamoya disease, along with thoracic aortic disease. *Am J Hum Genet* 2009; 84:617–27.
- Movahed M., Hepner A., Ahmadi-Kashani M. Echocardiographic prevalence of bicuspid aortic valve in the population. *Heart Lung Circ* 2006; 15:297–9.

17. Loscalzo M., Goh D., Loeys B. et al. Familial thoracic aortic dilation and bicommissural aortic valve: a prospective analysis of natural history and inheritance. *Am J Med Genet* 2007; 143A:1960–67.
18. Nkomo V., Enriquez-Sarano M., Ammash N. et al. Bicuspid aortic valve associated with aortic dilatation: a community-based study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23:351–6.
19. Hahn R., Roman M., Mogtader A. et al. Association of aortic dilation with regurgitant, stenotic and functionally normal bicuspid aortic valves. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19:283–8.
20. Pyeritz R., Seidman C. General Principles of Genetic Factors in Cardiovascular Disease. In: Libby P., Bonow R., Mann D. et al., eds. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 8th ed. Saunders, Elsevier; 2008:85–100.
21. Isselbacher E. Diseases of the Aorta. In: Libby P., Bonow R., Mann D. et al., eds. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 8th ed. Saunders, Elsevier; 2008:1457–1489.
22. Kuivaniemi H., Shibamura H., Arthur C. et al. Familial abdominal aortic aneurysms: collection of 233 multiplex families. *J Vasc Surg* 2003; 37:340–45.
23. Newman K., Malon A., Shin R. et al. Matrix metalloproteinases in abdominal aortic aneurysm: characterization, purification, and their possible sources. *Connect Tissue Res* 1994; 30:265–76.
24. Johnson G., Jr., Avery A., McDougal E. Aneurysms of the abdominal aorta: incidence in blacks and whites in North Carolina. *Arch Surg* 1985; 120:1138–40.
25. Collin J., Araujo L., Walton J. et al. Oxford screening programme for abdominal aortic aneurysm in men aged 65 to 74 years. *Lancet* 1988; 332:613–5.
26. Darling R., III, Brewster D., Darling R. et al. Are familial abdominal aortic aneurysms different? *J Vasc Surg* 1989; 10:39–43.
27. Rossaak J., van Rij A., Jones G. et al. Association of the 4G/5G polymorphism in the promoter region of plasminogen activator inhibitor-1 with abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 2000; 31:1026–32.
28. Ward A. Aortic aneurysmal disease: a generalized dilating diathesis? *Arch Surg* 1992; 127:990–91.
29. Wessels M., Catsman-Berrevoets C., Mancini G. et al. Three new families with arterial tortuosity syndrome. *Am J Med Genet* 2004; 131:134–43.
30. Callewaert B., Willaert A., Kerstjens-Frederikse W. et al. Arterial tortuosity syndrome: clinical and molecular findings in 12 newly identified families. *Hum Mutat* 2008; 29:150–8.
31. Coucke P., Willaert A., Wessels M. et al. A. Mutations in the facilitative glucose transporter GLUT10 alter angiogenesis and cause arterial tortuosity syndrome. *Nat Genet* 2006; 38:452–7.
32. Volker W., Kühlenbaumer G., Dittrich R. et al. Two sets of identical twins with cervical artery dissection concordant for temporal artery pathology. *Neurology* 2008; 71:1035–37.
33. Wenstrup R., Hoechstetter L. Ehlers-Danlos Syndromes. In: Cassidy S., Allanson J., eds. *Management of genetic Syndromes* 2nd ed. Wiley-Liss; 2005:211–224.
34. Beighton P., De Paepe A., Steinmann B. et al. Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche, 1997. *Am J Med Genet*. 1998; 77: 31–7.
35. Tiller G., Cassidy S., Wensel C. et al. Aortic root dilatation in Ehlers-Danlos syndrome types I, II and III A report of five cases. *Clin Genet* 1998; 53:460–5.
36. Watanabe A., Shimada T. The vascular type of Ehlers-Danlos syndrome. *J Nippon Med Sch* 2008; 75: 254–61.
37. Pepin M., Schwarze U., Superti-Furga A. et al. Clinical and genetic features of Ehlers-Danlos syndrome type IV, the vascular type. *N Engl J Med* 2000; 342: 673–80.
38. North K., Whiteman D., Pepin M. et al. Cerebrovascular complications in Ehlers-Danlos syndrome type IV. *Ann Neurol* 1995; 38:960–64.
39. Gray G., Young J., Olin J. Miscellaneous arterial diseases. In: Young J., Olin J., Bartholomew J., eds. *Peripheral Vascular Diseases*. 2nd ed. St Louis: Mosby-Yearbook; 1996: 425–40.
40. Gladstein K., Rushton A., Kidd K. Penetrance estimates and recurrence risks for fibromuscular dysplasia. *Clin Genet* 1980; 17:115–6.
41. Rushton A. The genetics of fibromuscular dysplasia. *Arch Intern Med* 1980; 140:233–6.
42. Arunodaya G., Vani S., Shankar S. et al. Fibromuscular dysplasia with dissection of basilar artery presenting as "locked-in-syndrome". *Neurology* 1997; 48:1605–8.
43. Eachempati S., Sebastian M., Reed R. 2nd. Posttraumatic bilateral carotid artery and right vertebral artery dissections in a patient with fibromuscular dysplasia: case report and review of the literature. *J Trauma* 1998; 44:406–9.
44. Finger R., Issa P., Ladewig M. et al. Pseudoxanthoma elasticum: genetics, clinical manifestations and therapeutic approaches. *Surv Ophthalmol* 2009; 54:272–85.
45. Keane M., Pyeritz R. Medical management of Marfan syndrome. *Circulation* 2008; 117:2802–13.
46. Firth H., Hurst J. Oxford Desk Reference: Clinical Genetics. Oxford: Oxford University Press; 2005.
47. Shores J., Berger K., Murphy E. et al. Progression of aortic dilatation and the benefit of long-term beta-adrenergic blockade in Marfan's syndrome. *New Eng J Med* 1994; 330:1335–41.
48. Brooke B., Habashi J., Judge D. et al. Angiotensin II blockade and aortic-root dilation in Marfan's syndrome. *New Eng J Med* 2008; 358:2787–95.
49. Oderich G., Panneton J., Bower T. et al. The spectrum, management and clinical outcome of Ehlers-Danlos syndrome type IV: a 30-year experience. *Am Surg* 1996; 62:869–73.
50. Freeman R., Swegle J., Sise M. The surgical complications of Ehlers-Danlos Syndrom. *Am Surg* 1996; 62:869–73.

Vascular pathology in hereditary connective tissue disorders

Perekalskaya M. A.¹, Volkova I. I.², Ostanina Yu. O.¹, Luksha E. B.³

The large group of hereditary connective tissue disorders includes several hundreds of genetically heterogeneous diseases with systemic connective tissue pathology. The clinical manifestations of the latter are determined by mutation types. Some syndromes are well-known and extensively described (such as Marfan syndrome and Ehlers-Danlos syndrome), while the others have been described only recently and are less known. The clinical presentation of these syndromes typically includes vascular pathology, particularly aortic and arterial disorders, which are the focus of the present review.

Russ J Cardiol 2013; 2 (100): 83-88

Key words: connective tissue, hereditary disorders, vascular pathology.

¹Novosibirsk State Medical University; ²Academician E. N. Meshalkin Research Institute of Circulation Pathology; ³State Novosibirsk Region Clinical and Diagnostic Centre, Novosibirsk, Russia.

КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ФИБРИЛЛИНОПАТИЙ (ТИП 1)

Трисветова Е. Л.

Представлены диагностические клинические критерии синдромов, обусловленных мутациями гена фибриллина типа 1, к которым относятся синдром Марфана, синдром эктопии хрусталика, MASS фенотип, синдром пролапса митрального клапана, синдром жесткой кожи, синдром Shprintzen-Goldberg, и акромелическая группа дисплазий: гелеофизическая дисплазия, синдром Weill-Marchesani, акромикрия.

Российский кардиологический журнал 2013; 2 (100): 89-93

Ключевые слова: фибриллинопатии, синдром Марфана, диагностические критерии.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь.

Трисветова Е. Л. – д. м. н., профессор 2-й кафедры внутренних болезней.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): trisvet-47@mail.ru

ННСТ – наследственные нарушения соединительной ткани.

Рукопись получена 08.12.2012

Принята к публикации 09.01.2013

Наследственные нарушения соединительной ткани (ННСТ) включают 250 синдромов и фенотипов, нередко манифестирующих подобными клиническими признаками [1]. Системные проявления в одном случае имеют субклиническое течение и не влияют на качество и прогноз жизни, в другом – прогрессируют и приводят к серьезным, иногда смертельным, осложнениям. Необходимым в практической деятельности врача является своевременное распознавание клинических особенностей определенного синдрома, изучение течения системных нарушений и их влияния на прогноз жизни.

К фибриллинопатиям относят ННСТ, обусловленные мутациями в генах фибриллина. Фибриллин является внеклеточным гликопротеином, участвующим в формировании микрофибрилл, придающих структурную целостность отдельным системам организма и регулирующих биодоступность факторов роста (трансформирующий фактор роста – TGF β , эпидермальный фактор роста – EGF и др.) [2].

Фибриллин существует в трех гомологичных формах – 1, 2, 3; ген фибриллина 1 размещается на хромосоме 15q 21.1, ген фибриллина 2 – на хромосоме 5q23.3, фибриллина 3 – на хромосоме 19p13.3-p13.2 [3]. Фибриллин 1 и фибриллин 2 отличаются характером формирования микрофибрилл: фибриллин 2 играет основную роль в эластогенезе, а фибриллин 1 обеспечивает эластические свойства тканей, и до сих пор неизвестно, могут ли два этих типа гликопротеинов существовать в одной микрофибрилле или они образуют разные микрофибриллы [3]. Фибриллин 3 обнаружен в головном мозге [4].

Результаты исследований с использованием специфичных моноклональных антител продемонстрировали широкую распространенность фибриллина 1 во внеклеточном матриксе кожи, легких, почек, сосудов, хрящей, сухожилий, мышц, роговице и цинновой связке. В результате мутаций в гене фибриллина 1, в большинстве случаев уникальных, аномальное строение фибриллина приводит к изменению

свойств соединительной ткани – она становится избыточно растяжимой и теряет способность выдерживать физиологические нагрузки [5, 6].

Множественные мутации в гене фибриллина 1 обуславливают сходство фенотипических проявлений, аномалий скелета, сердечно-сосудистой системы, глаз, кожи при многих синдромах, в том числе при синдроме Марфана, синдроме пролапса митрального клапана, семейной эктопии хрусталика, MASS-фенотипе, синдроме Shprintzen-Goldberg, синдроме Weill-Marchesani, синдроме жесткой кожи – Stiff Skin Syndrome, гелеофизической дисплазии типа 2, акромикрии [7].

Синдром Марфана (MIM:154700) – заболевание с аутосомно-доминантным наследованием нарушения соединительной ткани – возникает в результате мутаций в гене фибриллина 1, расположенном на хромосоме 15q21.1. Видоизмененный фибриллин 1 нарушает структуру, снижает транспорт, уменьшает количество микрофибрилл, обеспечивающих упругие и механические свойства соединительной ткани. Вместе с тем, «слабостью» соединительной ткани не объясняется чрезмерно быстрый рост трубчатых костей, остеопения, снижение массы скелетной мускулатуры, черепно-лицевые аномалии [8].

Dietz H. C. et al. при проведении экспериментальных исследований показали, что многие легочные, сердечно-сосудистые, скелетные и мышечные аномалии при синдроме Марфана возникают вследствие нарушения активации сигнального пути, регулируемого многофункциональным цитокином TGF- β . Трансформирующий фактор роста – β является регулятором морфогенеза, пролиферации, апоптоза, формирования внеклеточного матрикса, активации матриксных металлопротеиназ 2 и 9. Нарушения в регуляции TGF- β у пациентов с синдромом Марфана принято считать одним из механизмов развития миксоматоза клапанов сердца. Эти же нарушения приводят к повышению уровня апоптоза в легочной ткани с образованием кист и спонтанного пневмото-

ракса, а также расширению корня аорты. Установлено, что в семьях или у спорадических пациентов с синдромом Марфана без эктопии хрусталика определяются мутации в одном из двух генов (TGF- β R1 и TGF- β R2), которые кодируют рецепторы цитокина TGF- β [9,10].

Распространенность синдрома Марфана — 1:3000–5000 населения без расовой, этнической и гендерной детерминированности. В 25–30% случаев заболевание возникает в результате новых мутаций. Описано около тысячи мутаций в гене фибриллина1, большинство мутаций уникальны, выявлены в одной семье или у одного пациента [8]. Поскольку вероятность повторения мутации чрезвычайно мала, клинические симптомы варьируют от классического синдрома Марфана до синдромоподобных заболеваний и состояний. Молекулярная диагностика синдрома Марфана проводится редко, диагноз устанавливается по клиническим проявлениям.

Клиническое распознавание синдрома Марфана основывается на диагностике основных признаков, системных проявлениях с их балльной оценкой, отсутствии либо наличии семейного анамнеза и результатах молекулярно-генетического исследования. Пересмотренные Гентские критерии предусматривают максимальное использование признаков, которые отличают синдром Марфана от других ННСТ [10]. Поскольку на качество и прогноз жизни оказывают влияние аномалии аорты и органа зрения, основными диагностическими проявлениями синдрома Марфана являются расширение корня аорты и эктопия хрусталика. Алгоритм диагностики синдрома Марфана согласно пересмотру Гентских критериев (2010) подробно изложен в Национальных Российских рекомендациях по проблеме ННСТ, опубликованных в приложении к РКЖ, что избавляет нас от необходимости его описания в нашей публикации [11].

Помимо синдрома Марфана к фибриллинопатиям типа 1 относится и ряд родственных синдромов, алгоритмы диагностики которых мы изложим ниже.

Синдром эктопии хрусталика (ectopia lentis — ECTOL1; MIM: 129600) — аутосомно-доминантное заболевание — диагностируют в случае выявления эктопии хрусталика и скелетных аномалий, подобных синдрому Марфана, а также мутации гена фибриллина 1, которая не связана с сердечно-сосудистыми болезнями. Необходимо длительное наблюдение за шириной аорты с использованием визуализирующих методов, в случае прогрессирования дилатации аорты диагностируют синдром Марфана [10, 12].

Диагноз MASS-фенотип устанавливают в случае расширения корня аорты менее $z=2$, по крайней мере, одной скелетной аномалии, описанной при синдроме Марфана, и балльной оценки системных

изменений ≥ 5 . При эктопии хрусталика диагноз MASS-фенотип не приемлем. У пациента с MASS-фенотипом в случае идентификации мутации гена FBN1 возможно эволюционирование до синдрома Марфана, однако частота и предсказательные признаки перехода в настоящее время неизвестны [10, 13, 14].

MASS-фенотип (MIM: 604308) относится к ауто-сомно-доминантным синдромам, возникающим в результате мутации в гене фибриллина 1 на хромосоме 15q21.1. MASS — аббревиатура, состоящая из начальных букв основных клинических проявлений синдрома: М — пролапс митрального клапана, часто с регургитацией; А — расширение корня аорты, обычно на верхней границе нормального значения для соответствующих размеров тела (2SD), отсутствует прогрессирование дилатации и признаки диссекции аневризмы; S — кожные изменения в виде стрий, не связанных с беременностью и применением гормональных препаратов; S — скелетные аномалии, подобные изменениям при синдроме Марфана: сколиоз, деформация грудной клетки, гипермобильность суставов [9].

Первичный пролапс митрального клапана выявляют в случае пролабирования створок митрального клапана и системных изменений с балльной оценкой <5 . Обычно при синдроме пролапса митрального клапана выявляют pectus excavatum, сколиоз и умеренную арахнодактилию. При наличии расширения корня аорты и эктопии хрусталика диагноз синдрома пролапса митрального клапана неприемлем [10, 14].

Первичный пролапс митрального клапана (MMVP1; MIM 157700; 16 p11.2–12.1; MMVP2; MIM 607829; 11p15.4; MMVP3; MIM 610840; 13q31.3–q32.1) относится к генетическим синдромам с ауто-сомно-доминантным типом наследования, нередко с семейными формами. Молекулярно-генетические исследования, проведенные в конце прошлого столетия, послужили основанием для выделения синдрома пролапса митрального клапана как самостоятельной наследственной нозологической формы заболевания, среди причин развития которого называют мутации гена фибриллина 1.

Клинический плеiotропизм фибриллинопатий от субклинических проявлений до тяжелых анатомических и функциональных нарушений проявляется в различных возрастных периодах, вызывая серьезные нарушения деятельности органов и систем у новорожденных, либо незначительные отклонения у взрослых.

Мутации в гене фибриллина 1 могут привести к увеличению количества фибриллина-1 в коже и вызвать состояние, называемое **синдромом жесткой кожи** (Stiff Skin Syndrome — SSKS, MIM: 184900). При этом синдроме, подобном склеродермическому поражению кожи, отмечают утолщение кожи, покрываю-

шей большую часть тела (ягодицы, бедра, область таза, плечевого пояса), в результате происходит ограничение подвижности в суставах и развиваются контрактуры. Наблюдает сколиоз, узкую грудную клетку, походку на цыпочках или прихрамывая. Респираторные нарушения проявляются в рестриктивных изменениях вентиляционной функции легких, редко отмечают замедление роста. Признаки синдрома жесткой кожи выявляют в раннем детстве. К другим находкам относят липодистрофию и мышечную слабость, гипертрихоз, гиперпигментацию, при отсутствии висцеральных и мышечных поражений, иммунологических и сосудистых изменений [15, 16].

Синдром Shprintzen-Goldberg (SGS; MIM 182212) относится к редким (в мире описано всего 49 случаев) наследственным спорадическим синдромам, обусловленным мутациями гена фибриллина 1 на хромосоме 15q21.1, встречается <1:1 000 000 населения. Основные диагностические признаки достаточно изменчивы, вместе с тем их выявляют в младенчестве. Для синдрома Shprintzen-Goldberg характерными являются марфаноидный габитус, краниосиносто́з, дизморфии лица, скелетные и сердечно-сосудистые аномалии, умственная отсталость [17, 18].

Преждевременное закрытие швов черепа влияет на форму головы и лица: возникает гидроцефалия и умственная отсталость в результате краниосиносто́за с вовлечением коронарного, сагиттального или лямбовидного швов, черепно-лицевые дизморфии включают экзофтальм, гипотелоризм, гипоплазию верхней и/или нижней челюсти, гипоплазию средней части лица, низко посаженные уши с мягкой ушной раковиной, псевдоопущенное мягкое небо приводит к обструктивному апноэ. Скелетные аномалии напоминают признаки синдрома Марфана: долихостеномелия, арахнодактилия, камптодактилия, плоскостопие, воронкообразная или килевидная деформация грудной клетки, сколиоз, гипермобильность суставов или контрактура суставов. Неврологические нарушения обусловлены гидроцефалией, расширением боковых желудочков, мальформацией Chiari 1 типа. Встречаются кожные аномалии в виде грыж, отсутствие подкожно — жировой клетчатки, крипторхизм, миопия.

Характерные изменения сердечно-сосудистой системы — пролапс митрального клапана, митральная и аортальная регургитация, вместе с тем не встречаются расширение и диссекция аорты.

К рентгенологическим признакам относятся аномалия C1-C2 (шейных позвонков/атланта-окципитального сочленения), широкий большой (передний) родничок, тонкие ребра, 13-я пара ребер, квадратная форма тела позвонков и остеопороз или остеопения [19].

Акромелическая группа дисплазий включает три редких заболевания: гелеофизическая дисплазия,

синдром Weill-Marchesani, акромикрия. Для всех заболеваний группы характерными признаками являются низкий рост, короткие конечности, ограничения движений в суставах [20].

Гелеофизическая дисплазия (Geleophysic dysplasia 1, geleophysic dysplasia 2) относится к генетически гетерогенным заболеваниям, обусловленным аутосомно-рецессивными мутациями в гене ADAMTSL2 (GPHYSD1; MIM 231050) или аутосомно-доминантными мутациями в экзонах 41 и 42 гена FBN1 (GPHYSD2; MIM 614185) [21].

Типичными основными клиническими проявлениями являются пропорциональный невысокий рост, короткие руки и ноги, ограничения подвижности суставов, утолщения кожи, круглое полное лицо с «солнечным», «счастливым» выражением, короткий нос с вывернутыми ноздрями и плоской спинкой, полные щеки, гипертелоризм, тонкая верхняя губа. К дополнительным признакам относят гепатомегалию, стеноз трахеи, рецидивирующие респираторные заболевания и заболевания среднего уха. Рентгенологическое исследование выявляет задержку костного возраста, широкие проксимальные фаланги, конусообразные эпифизы фаланг, укорочение длины трубчатых костей, эквиноварусная косолапость, яйцевидная форма позвонков [22].

Причиной раннего (до достижения возраста 5 лет) неблагоприятного прогноза жизни нередко (33% диагностированных случаев) являются прогрессирующая сердечная недостаточность, развивающаяся на фоне утолщения створок клапанов сердца и стеноза отверстий (митральный, аортальный стеноз, стеноз легочной артерии), дыхательная недостаточность, возникающая в результате стеноза трахеи. Максимальная продолжительность жизни — 30 лет [22, 23].

Дефекты в гене фибриллина 1 диагностируют при **синдроме Weill-Marchesani** с аутосомно-доминантным и аутосомно-рецессивным наследованием. Синдром Weill-Marchesani (WMS1; MIM 277600) с аутосомно-рецессивным наследованием обусловлен мутациями гена ADAMTSL10 на хромосоме 19 p13.2, с аутосомно-доминантным наследованием (WMS2; MIM 608328), вызван мутациями в гене фибриллина 1 на хромосоме 15q21. Выделяют фенотипически подобный аутосомно-рецессивный 3-й вариант синдрома (WMS3; MIM 614819), обусловленный мутацией в гене LTBP2 на хромосоме 14q24. Не было выявлено каких-либо клинических различий между WMS1 и WMS2 [24].

Синдром Weill-Marchesani встречается редко, распространенность — 1:100 000 населения и характеризуется невысоким ростом (мужчины — 142–167, женщины — 130–157 см), брахидактилией, брахицефалией, тугоподвижностью суставов, умственной отсталостью, аномалиями глаз, в том числе

microspherophakia, эктопия хрусталика, тяжелая миопия и глаукома. Эктопия хрусталика — двухсторонняя, книзу — встречается в 50% случаев среди подростков или в начале 3 декады жизни, часто сопровождается сферофакией. Вторичная закрытоугольная глаукома может развиваться в результате сферофакии и смещения хрусталика вперед, несмотря на то, что возможно наличие врожденной аномалии. Другие проявления включают асимметричную длину оси и пресенильную деструкцию стекловидного тела [25].

Пороки развития сердечно-сосудистой системы определяют не часто, описаны открытый артериальный проток, стеноз легочной артерии, аортальный стеноз, пролапс митрального клапана, митральная и трикуспидальная регургитация, удлинение интервала QT [26].

Пренатальная диагностика проводится при беременности пациентки с повышенным риском развития у ребенка синдрома Weill-Marchesani с помощью анализа ДНК, выделенного из фетальных клеток, полученных путем амниоцентеза. Обычно выполняется в сроки гестации 15–18 недель. Биопсию хориона выполняют в срок 10–12 недель гестации.

Дисплазия при врожденном недоразвитии костей лица и конечностей — акромикрия (Acromicric dysplasia; ACMICD; MIM 102370) относится к редким заболеваниям, встречается <1 случая на 1 000 000 населения. Акромикрия является аутосомно-доминантным заболеванием, обусловленным мутацией в экзоне 41 и 42 гена фибриллина 1. Описано сорок наблюдений пациентов с акромикрией. Тип наследования аутосомно-доминантный, наиболее характерными клиническими признаками являются изменения опорно-двигательного аппарата: низкий рост, короткие руки и ноги, незначительные лицевые дизморфии, нормальное интеллектуальное развитие [27].

При рождении дети имеют нормальные антропометрические показатели, в процессе роста в постнатальном периоде ростовые показатели отстают от физиологических характеристик. Рост взрослых людей не превышает 130 см, наблюдают укорочение нижних и верхних конечностей.

При рентгенологическом исследовании определяют признаки поражения костей рук и ног: короткие

пястные кости и фаланги пальцев, внутренние выемки второй пястной кости, внешнее углубление пятой пястной кости и внутренняя выемка головки бедренной кости, задержка костного возраста. Размеры черепа соответствуют физиологической норме, наблюдают признаки лицевой дизморфии: лицо округлой формы, широкий нос с вывернутыми концами ноздрями, удлинение бороздки под носом, утолщены губы, небольшой рот. Мышечная система развита хорошо, функция суставов ограничена. Определяют изменения позвоночного столба, частые респираторные заболевания, заболевания ушей, осплошь голоса, близорукость.

Поражение сердца (двустворчатый аортальный клапан, дефект межпредсердной перегородки) встречается редко и не влияет на прогноз жизни. Антенатальная диагностика вызывает трудности, прогноз для пациентов благоприятный [28].

Таким образом, мутации в гене фибриллина 1 обуславливают развитие плеiotропных синдромов, связанных с распространенностью соединительной ткани в организме человека и характеризующихся аномалиями скелета, сердечно-сосудистой системы, глаз и кожи. Ожидаемые клинические признаки при каждой мутации посредством общих механизмов, казалось бы, должны быть подобны. Вместе с тем, фенотипические проявления при акромелической группе дисплазий в виде низкого роста и брахидактилии коренным образом отличаются от высокорослости и арахнодактилии, характерных для лиц с синдромом Марфана. В сложных патогенетических механизмах развития фибриллинопатий типа 1 участвуют не только элементы внеклеточного матрикса и факторы роста, но и клеточные элементы, модулирующие свои функции под влиянием микросреды. Несмотря на определенные достижения в понимании молекулярно-генетической природы нарушений, возникающих при наиболее изученной фибриллинопатии — синдроме Марфана, в клинической практике нередко приходится сталкиваться с диагностическими трудностями и необходимостью динамического наблюдения за состоянием сердечно-сосудистой системы при марфано-подобных состояниях.

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.: ЭЛБИС СПб, 2009).
- Kielty C.M., Sherratt M.J., Marson A., et al. Fibrillin microfibrils. Adv Protein Chem. 2005; 70:405–36.
- Bowers S.L., Banerjee I., Baudino T.A. The extracellular matrix: at the center of it all. J Mol Cell Cardiol 2010; 48 (3):474–82.
- Corson G.M., Charbonneau N.L., Keene D.R., et al. Differential expression of fibrillin-3 adds to microfibril variety in human and avian, but not rodent, connective tissues. Genomics 2004; 3 (83):461–72.
- Zhang H., Apfelroth S.D., Hu W., et al. Structure and expression of fibrillin-2, a novel microfibrillar component preferentially located in elastic matrices. J Cell Biol 1994; 124:855–63.
- Dietz H.C., Pyeritz R.E. Mutations in the human gene for fibrillin-1 (FBN1) in the Marfan syndrome and related disorders. Hum Mol Genet 1995; 4 (spec no):1799–809.
- Dietz H.C., Loeys B., Carta L., et al. Recent progress towards a molecular understanding of Marfan syndrome. Am J Med Genet 2005; 139:4–9.
- Faivre L., Collod-Beroud G., Callewaert B., et al. Pathogenic FBN1 mutations in 146 adults not meeting clinical diagnostic criteria for Marfan syndrome: further delineation of type 1 fibrillinopathies and focus on patients with an isolated major criterion. Am J Med Genet 2009; 149A (5):854–60.
- Halliday D.J., Hutchinson S., Lonie L., et al. Twelve novel FBN1 mutations in Marfan syndrome and Marfan related phenotypes test the feasibility of FBN1 mutation testing in clinical practice. J Med Genet 2002; 39:589–93.
- 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.

11. Inherited Connective Tissue Disorders in Cardiology. Diagnostic and Treatment. Russ J Cardiol 2013; 1 (99), Suppl. 1. Russian (Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение. Российский кардиологический журнал 2013; 1 (99), приложение 1).
12. Ades L.C., Holman K.J., Brett M.S. et al. Ectopia lentis phenotypes and the FBN1 gene. Am J Med Genet 2004; 126A:284–9.
13. Robinson P.N., Godfrey M. The molecular genetics of Marfan syndrome and related microfibrilopathies. J Med Genet 2000; 37:9–25.
14. 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).
15. Liu T., McCalmonet T.H., Frieden I.J. et al. The stiff skin syndrome: Case series, differential diagnosis of the stiff skin phenotype, and review of the literature. Arch Dermatol 2008; 144:1351.
16. Jablonska S., Blaszczyk M. Scleroderma-like indurations involving fascias: an abortive form of congenital fascial dystrophy (stiff skin syndrome). Pediatr Dermatol 2000; 17 (2):105–10.
17. Ades L.C., Sullivan K., Biggin A., et al. FBN1, TGFB1, and the Marfan-craniosynostosis/mental retardation disorders revisited. Am J Med Genet 2006; 140:1047–58.
18. Kosaki K., Takahashi D., Uda T., et al. Molecular pathology of Shprintzen-Goldberg syndrome. Am J Med Genet 2006; 140:104–8.
19. Loeys B.L., Gerber E.E., Riegert-Johnson D., et al. Mutations in fibrillin-1 cause congenital scleroderma: stiff skin syndrome. SciTransl Med 2010; 2:20–3.
20. Le Goff C., Cormier-Daire V. Genetic and molecular aspects of acromelic dysplasia. PediatrEndocrinol 2009; Rev 6:418–23.
21. Le Goff C., Mahaut C., Wang L.W. Mutations in the TGFβ Binding-Protein-Like Domain 5 of FBN1 Are Responsible for Acromicric and Geleophysic Dysplasias. Am J Hum Genet 2011; 89 (1):7–14.
22. Scott A., Yeung S., Dickinson D., et al. Natural history of cardiac involvement in geleophysic dysplasia. Am J Med Genet 2005; 132A (3):320–3.
23. Giray O., Kr M., Bora E., et al. Clinical and morphological phenotype of geleophysic dysplasia. Annals of Tropical Paediatrics: International Child Health 2008; 2 (28):161–4.
24. Dagoneau N., Benoist-Lasselin C., Huber C. et al. ADAMTS10 mutations in autosomal recessive Weill-Marchesani syndrome. Am J Hum Genet 2004; 75:801–6.
25. Dal D., Sahin A., Aypar U. Anesthetic management of a patient with Weill–Marchesani syndrome. Acta Anaesthesiol Scand 2003; 47:369–70.
26. van de Woestijne P.C., HarkelbA. Derk-J.T., Bogersa Ad J.J.C. Two patients with Weill–Marchesani syndrome and mitral stenosis. Interact CardioVascThoracSurg 2004; 3 (3):484–5.
27. Faivre L., Le Merrer M., Baumann C., et al. Acromicric dysplasia: long term outcome and evidence of autosomal dominant inheritance. J Med Genet 2001; 38:745–9.
28. Chang B.M., Liebmann J.M. et al. Angle closure in younger patients. Trans Am Ophthalmol Soc 2002; 100:201–12.

Clinical diagnostics of fibrillinopathies (type 1)

Trisvetova E. L.

Diagnostic criteria are presented for the syndromes related to mutations of fibrillin gene type 1 (such as Marfan syndrome, ectopia lentis, MASS phenotype, mitral valve prolapse syndrome, stiff skin syndrome, Shprintzen-Goldberg syndrome) and for the acromelic group of dysplasias (such as geleophysic dysplasia, Weill-Marchesani syndrome, and acromicria).

Russ J Cardiol 2013; 2 (100): 89-93

Key words: fibrillinopathies, Marfan syndrome, diagnostic criteria.

Belorussia State Medical University, Minsk, Belorussia.

НЕЛЁГКИЙ ВЫБОР: АНТАГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА

Таратухин Е. О.

Статья посвящена проблемам выбора препаратов из группы антагонистов рецепторов ангиотензина. Приводятся данные сравнения различных “сартанов”, данные об их преимуществах, не связанных напрямую со снижением артериального давления. Внимание уделено крупным многоцентровым исследованиям EUTROPIA, DOHSAM, OLIVUS-Ex. На основании приводимой информации становится очевидным выбор того или иного средства из данного класса, при поверхностном взгляде представляющегося однородным.

Российский кардиологический журнал 2013; 2 (100): 94-97

Ключевые слова: атеросклероз, воспаление, нефропротекция, сахарный диабет, олдесартан, коронарный резерв.

Кафедра госпитальной терапии № 1 л/ф ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия.

Таратухин Е. О. – к.м.н., кардиолог, ассистент кафедры.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): cardio03@list.ru

Рукопись получена 13.02.2013

Принята к публикации 13.03.2013

Как сделать единственно верный выбор среди столь похожих, кажущихся равными возможностей? С таким вопросом сталкивается каждый кардиолог, назначающий пациенту терапию. Практически в любом классе средств есть как минимум три-четыре представителя, различия которых часто не осознаются. Конечно, среди бета-блокаторов или антагонистов кальция выбор сделать легче – группы эти довольно старые, и любой врач может принять решение на основе собственного опыта. Ингибиторы АПФ уже представляют определённые трудности. Не так давно их назначали лишь в зависимости от наличия в аптеке, выделяя разве что каптоприл как короткодействующий препарат. Что уж говорить об антагонистах рецепторов ангиотензина: всё ещё можно встретить мнение, что эта группа применяется просто в качестве альтернативы ингибиторам АПФ при их непереносимости.

Любое решение врача должно быть обоснованным. Сегодня, когда парадигма доказательной медицины заменила парадигму опыта и врачебной интуиции, есть все возможности для осознанного выбора. Каждый лекарственный препарат проходит целый ряд крупных рандомизированных испытаний перед выходом на рынок; продолжающиеся затем исследования IV фазы обнаруживают его новые преимущества. Это в полной мере относится к группе антагонистов рецепторов ангиотензина II первого типа. Каждый из них, кроме общего классового эффекта, обладает специфическими особенностями.

В своём обзоре средств для лечения артериальной гипертензии профессор Гарварда Mason RP делает акцент на том, что важнейшей причиной неблагоприятного течения и влияния на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний является воспаление. Атеросклероз определяется как хроническое воспалительное заболевание артерий, и установлено, что к 2020 году он будет главной причиной смертности во всём мире. Начало развития атеросклероза связано

со всем известными факторами риска: курением, дислипидемией, сахарным диабетом [1]. Но в процесс его развития и осложнения включена ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС). Она, в частности, играет ключевую роль в потенцировании сосудистого воспаления и усугублении резистентности к инсулину. Этому вопросу посвящено множество исследований. Вот лишь несколько. Motoshima et al. представили серьёзный обзор связи РААС и инсулинорезистентности. Они указывают, что большинство разрушительных эффектов этой системы связано с активацией перекисного окисления в тканях и серин-треонинкиназы – фермента, участвующего в инициации апоптоза. Как ангиотензин II, так и альдостерон способствуют осложнению атеросклероза и развитию сахарного диабета II типа; блокирующие РААС средства, напротив, снижают этот риск [2]. Kasal et al. подчёркивается влияние данных механизмов на дисфункцию эндотелия, продукцию провоспалительных цитокинов и молекул адгезии в стенке сосуда. Авторы отмечают, что для так называемого “гипертензивного фенотипа” существует целый ряд предпосылок на молекулярном и клеточном уровне. Как ангиотензин II, так и альдостерон, способны активировать неспецифические и специфические звенья иммунитета, вовлекая их в процессы системного воспаления и даже аутоиммунизации. Обнаружено, что РААС нарушает супрессивную функцию Т-лимфоцитов [3]. Morris et al. обращают внимание на неалкогольный стеатогепатит, ставший наиболее распространённой хронической болезнью печени. Его патогенез прямо связан с инсулинорезистентностью и рассматривается как “печёночная манифестация” метаболического синдрома. Авторами обнаружено, что ангиотензин II играет роль в прогрессировании стеатогепатита, а терапия антагонистами его рецепторов способна улучшать состояние печени [4]. Кроме того, Jing et al. показано, что альдостерон и ангиотензин II влияют на жировую ткань: диффе-

ренцировку адипоцитов и инсулин-опосредованный транспорт глюкозы в них [5]. Можно ли добавить про особенность олмесартана — двойной путь выведения и отсутствие влияния на систему цитохрома? Красиво расписать это конкурентное преимущество.

Даже такого количества данных достаточно, чтобы убедиться в необходимости комплексного подхода в лечении артериальной гипертензии, направленного одновременно и на системное воспаление, и на работу инсулина, и на обмен липидов. Очевидно, блокада РААС даёт возможности такого воздействия. Но все ли блокаторы этой системы одинаковы?

В 2004 году в Ганновере были обнародованы данные исследования EUTOPIA, посвящённого влиянию правастатина и олмесартана на воспаление и атеросклероз (EUropean Trial on Olmesartan and Pravastatin in Inflammation and Atherosclerosis). В него включали больных артериальной гипертензией. В течение 12 недель они получали терапию олмесартаном или плацебо, на шестой неделе в обеих группах назначался правастатин. Контроль артериального давления дополнительно осуществлялся гидрохлортиазидом. К шестой неделе лечения в группе олмесартана отмечалось достоверное снижение сывороточных уровней высокочувствительного С-реактивного белка (С-р.б.) ($-15,1\%$, $p<0,05$), высокочувствительного фактора некроза опухоли альфа (ФНО α) ($-8,9\%$, $p<0,02$), интерлейкина-6 (ИЛ-6) ($-14,0\%$, $p<0,05$) и моноцитарного хемотаксического протеина-1 ($-6,5\%$, $p<0,01$). В группе плацебо отмечалось снижение артериального давления, но не было значимого влияния на маркёры воспаления. При сочетанном приёме олмесартана и правастатина снижение маркёров воспаления продолжалось (С-р.б. $-21,1\%$, $p<0,02$; ФНО α $-13,6\%$, $p<0,01$; ИЛ-6 $-18,0\%$, $p<0,01$). На фоне изолированного приёма правастатина динамика отсутствовала; его приём приводил только к существенному снижению уровня холестерина липопротеидов низкой плотности как в группе олмесартана, так и в группе плацебо. Это исследование стало, по сути, пионерским в подтверждении незадолго до того обнаруженных неожиданных эффектов олмесартана [6]. В 2010 году дополнительные данные исследования EUTOPIA позволили выявить белок остеоопонтин. Lorenzen et al. указывают, что это плеiotропный цитокин, которому придают ключевое значение в прогрессировании атеросклероза при артериальной гипертензии. До начала участия в исследовании уровень остеоопонтина у включённых больных был $32,85$ нг/мл, тогда как у здоровых лиц группы контроля $23,82$ нг/мл ($p=0,027$). Монотерапия олмесартаном и двойная терапия с правастатином достоверно снижали уровень циркулирующего в сыворотке остеоопонтина по сравнению с группой плацебо ($p<0,001$). Уровень этого белка, кроме того, положительно коррелировал

с маркёрами клеточного воспаления VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1) ($r=0,27$), ICAM-1 (ICAM-1 — intercellular cell adhesion molecule-1) ($r=0,18$), ИЛ-6 ($r=0,35$) и высокочувствительным С-реактивным белком ($r=0,22$); все показатели достоверны ($p<0,01$) [7].

Takiguchi et al. сообщают о важности учёта дисфункции эндотелия для профилактики осложнений артериальной гипертензии. Хотя известно, что ингибирование РААС, в целом, способствует уменьшению поражения эндотелия, более точные механизмы пока мало изучены. В данном исследовании гипотензивной терапии олмесартаном или амлодипином у пациентов происходила нормализация артериального давления, однако только в группе олмесартана были обнаружены дополнительные положительные эффекты. Так, происходило уменьшение гиперfiltrации и микроальбуминурии, снижался уровень С-реактивного белка, значительно улучшалась вазодилатационная функция эндотелия, оцениваемая на плечевой артерии. Улучшилась антиоксидантная активность: снизился уровень 8-эпи-простагландина F 2α мочи, увеличилась активность внеклеточной супероксиддисмутазы. Авторы заключают, что олмесартан улучшает функцию эндотелия и антиоксидантную активность крови вне зависимости от степени гипотензивного эффекта [8]. Сходные данные получены Pimenta et al. (2010). Они отмечают, что само по себе снижение артериального давления — ещё не выход, и его недостаточно для полноценного уменьшения риска осложнений артериальной гипертензии. Важно нормализовать функцию эндотелия. В проведенном исследовании олмесартан уменьшал степень микроальбуминурии, выраженность воспаления и дисфункции эндотелия, способствовал регрессу ремоделирования сосудов [9]. О ренопротективном действии олмесартана, изученном в эксперименте, сообщают Ishizawa et al. Оно обусловлено снижением воспаления мезангия, которое, в свою очередь, опосредуется в почечных клубочках тромбоцитарным ростовым фактором (PDGF). Перекисное окисление стимулирует выработку тромбоцитами этого фактора. Применение олмесартана способствовало снижению как активности перекисного окисления, так и уровня PDGF. Оба эффекта не зависели от взаимодействия препарата с рецептором ангиотензина. Это означает, что самой молекуле олмесартана присущи нефропротективные свойства [10].

Описанные выше эффекты позволяют предполагать, что назначение олмесартана будет обладать комплексным положительным влиянием, обладая, наряду с гипотензивным эффектом, антиатеросклеротическим, противовоспалительным, нефропротективным и другими системными воздействиями. Но, возможно, таковы свойства всех антагонистов рецепторов ангиотензина?

В 2013 году Minatoguchi et al. обнародовали данные исследования DOHSAM. Это рандомизированный незаслепленный протокол сравнения кандесартана, валсартана, лосартана, телмисартана и олмесартана у больных артериальной гипертонией. Дополнительно эффект кандесартана сравнивался с амлодипином. Исследование проводилось 12 месяцев, особое внимание уделялось утреннему артериальному давлению перед приёмом очередной дозы. Единственным антагонистом рецепторов ангиотензина, перед которым кандесартан не показал преимуществ, был олмесартан. В группах остальных препаратов, включая амлодипин, не удавалось добиться полноценной 24-часовой нормализации давления [11]. При сравнении олмесартана с телмисартаном Ageo et al. выявлено существенное снижение индекса НОМА-IR и уровня высокочувствительного С-реактивного белка в группе олмесартана среди пациентов с артериальной гипертонией и сахарным диабетом II типа. Второй препарат не показал существенного влияния на эти показатели [12]. Это исследование подтверждают более ранние находки Nakayama et al. У пациентов с артериальной гипертонией и сахарным диабетом установлено, что, по сравнению с телмисартаном, олмесартан имеет более выраженный гипотензивный и противовоспалительный эффект. Это важно ещё и потому, что применяемая доза олмесартана в 2 раза ниже, чем телмисартана и в 4 раза ниже, чем валсартана (20, 40 и 80 мг, соответственно), что, безусловно, отражается на меньшей частоте побочных реакций [13].

Punzi et al. проведено рандомизированное сравнение олмесартана и лосартана. В исследование было включено 940 пациентов с артериальной гипертонией. После 2–4 недель “плацебо-отмывания” в течение 8 недель происходил приём олмесартана 20/40 мг или лосартана 50/100 мг. Учитывалось изменение артериального давления при амбулаторном приёме в положении сидя. Исходно среднее давление было 157,4/101,8 мм рт.ст. Монотерапия олмесартаном оказалась гораздо более эффективной, нежели лосартаном; нормализации давления (<140/90 мм рт.ст.) достигли 34,1% и 19,0% пациентов ($p=0,0109$) соответственно. Переносимость обоих препаратов была высокой в обеих группах [14].

Manotham et al. указывают, что применение олмесартана у пациентов с диабетической и недиабетической хронической болезнью почек снижает степень интратенальной гипоксии. Это было установлено при помощи магнитно-резонансного исследования, чувствительного к оксигенации крови. Перед началом лечения была оценена степень внутрипочечной гипоксии (показатель внутрипочечной оксигенации — $R2$); её отличие от контрольной группы $R2^*$ 12,42/с и 18,89/с соответственно. На фоне терапии олмесартаном произошло снижение степени гипоксии:

показатель $R2^*$ уменьшился на 16,2% в группе хронической болезни почек [17].

Таким образом, в сравнении с другими средствами из группы антагонистов рецепторов ангиотензина II, в частности, телмисартаном, валсартаном, лосартаном, олмесартан показывает преимущества и в гипотензивном эффекте, и в сопутствующем благоприятном влиянии на состояние эндотелия, функцию почек, течение сахарного диабета.

В 2012 году обнародованы данные исследования OLIVUS-Ex, посвящённого влиянию олмесартана на прогрессирование коронарного атеросклероза. Оно явилось продлением исследования OLIVUS — увеличением периода наблюдения до четырёх лет. Оценка состояния сосудов проводилась при помощи внутриапериартериального ультразвукового исследования. Было включено 247 пациентов с артериальной гипертонией и стенокардией напряжения. В группе контроля и в группе олмесартана сопутствующая терапия была одинакова и соответствовала стандартам лечения. Данные ультразвукового исследования сопоставлялись с данными четырёхлетнего наблюдения. В исследовании OLIVUS, как сообщают Hirohata et al., значения артериального давления в обеих группах были одинаковы, однако в группе олмесартана более выраженным оказалось уменьшение общего объёма бляшки (total atheroma volume) в сравнении с плацебо: 5,4% и 0,6% ($p<0,05$) соответственно. Изменение процента стеноза бляшкой просвета сосуда в группе плацебо было даже отрицательным, то есть, стеноз усугубился: 3,1% и — 0,7% ($p<0,05$) соответственно. Данные OLIVUS-Ex дополнили информацию. Кумулятивная, свободная от нежелательных событий, выживаемость в группе олмесартана оказалась значительно выше, чем в группе плацебо. Терапия олмесартаном была признана хорошим способом профилактики “больших” (major) кардио — и цереброваскулярных нежелательных эффектов [15, 16].

Ещё одно исследование было посвящено резерву коронарного кровотока. Toyama et al. при помощи магнитно-резонансной визуализации измеряли коронарный кровоток в дистальном участке передней межжелудочковой ветви до и после введения аденозина. Все пациенты страдали артериальной гипертонией и рандомизированно получали олмесартан или амлодипин в течение 6 месяцев. Систолическое давление снизилось в равной степени в обеих группах. Резерв коронарного кровотока увеличился только у пациентов, принимавших олмесартан. Его значения до лечения составляли 1,9 (отношение после/до введения аденозина), а после лечения — 3,1 ($p=0,005$). Исследователи заключают, что олмесартан увеличивает резерв коронарного кровотока у больных артериальной гипертонией [18].

Приведенные данные о различных аспектах положительного влияния антагонистов рецепторов

ангиотензина и, в частности, олмесартана, не позволяют называть их просто антигипертензивными средствами. Снижение артериального давления на фоне столь впечатляющих данных выглядит дополнительным, если утрировать — даже побочным эффектом применения этих средств. Как показали крупные международные исследования, олмесартан замедляет прогрессирование атеросклероза, уменьшает размер бляшки и степень стеноза коронарных артерий. Он обладает нефропротективным эффектом, препятствует инсулинорезистентности, улучшает антиоксидантный статус, функцию эндо-

телиа, обмен глюкозы. Нельзя не помнить и о преимуществах олмесартана перед другими препаратами из группы блокаторов рецепторов ангиотензина как по гипотензивному действию, так и в отношении влияния на системное воспаление, атерогенез, функцию почек.

Эту статью мы начали с вопроса: как сделать выбор при равных возможностях? Доказательная медицина даёт ответ на него, выделяя преимущества лекарственных средств путём трудоёмкого, долгого и кропотливого, но так необходимого практикующим врачам, анализа и обоснования.

Литература

1. Mason R.P. Optimal therapeutic strategy for treating patients with hypertension and atherosclerosis: focus on olmesartan medoxomil. *Vasc Health Risk Manag*, 2011; 7:405–16.
2. Motoshima H., Araki E. RAAS and insulin resistance. *Nihon Rinsho*, 2012;70 (9): 1542–9.
3. Kasal D.A., Schiffrin E.L. Angiotensin II, aldosterone, and anti-inflammatory lymphocytes: interplay and therapeutic opportunities. *Int J Hypertens*, 2012; 2012:829786.
4. Morris Matthew E., Fletcher J.A., Thyfault J.P. The role of angiotensin II in nonalcoholic steatohepatitis. *Mol Cell Endocrinol*, 2012 May 11.
5. Jing F., Mogi M., Horiuchi M. Role of renin-angiotensin-aldosterone system in adipose tissue dysfunction. *Mol Cell Endocrinol*, 2012 Mar 23.
6. Fliser D., Buchholz K., Haller H. et al. Anti-inflammatory effects of angiotensin II subtype 1 receptor blockade in hypertensive patients with microinflammation. *Cardiovasc Ther and Prophylaxis*, 2010; 9 (7):14–22.
7. Lorenzen J.M., Neuhoefter H., David S. Angiotensin II receptor blocker and statins lower elevated levels of osteopontin in essential hypertension – results from the EUTOPIA trial. *Atherosclerosis*, 2010; 209 (1):184–8.
8. Takiguchi S., Ayaori M., Uto-Kondo H. et al. Olmesartan improves endothelial function in hypertensive patients: link with extracellular superoxide dismutase. *Hypertens Res*, 2011; 34 (6):686–92.
9. Pimenta E., Oparil S. Impact of olmesartan on blood pressure, endothelial function and cardiovascular outcomes. *Integr Blood Press Control*, 2010; 3:113–23.
10. Ishizawa K., Izawa-Ishizawa Y., Dorjsuren N. et al. Angiotensin II receptor blocker attenuates PDGF-induced mesangial cell migration in a receptor-independent manner. *Nephrol Dial Transplant*, 2010; 25 (2):364–72.
11. Minatoguchi S., Aoyama T., Kawai N. et al. Comparative effect of candesartan and amlodipine and effect of switching from valsartan, losartan, telmisartan and olmesartan to candesartan on early morning hypertension and heart rate. *Blood Press*, 2013 Jan 18.
12. Arao T., Okada Y., Mori H. et al. Antihypertensive and metabolic effects of high-dose olmesartan and telmisartan in type 2 diabetes patients with hypertension. *Endocr J*, 2013 Jan 10.
13. Nakayama S., Watada H., Mita T. et al. Comparison of effects of olmesartan and telmisartan on blood pressure and metabolic parameters in Japanese early-stage type-2 diabetics with hypertension. *Hypertens Res*, 2008; 31 (1):7–13.
14. Punzi H.A., Lewin A., Li W. et al. Efficacy/safety of olmesartan medoxomil vs. losartan potassium in naive versus previously treated subjects with hypertension. *Adv Ther*, 2012; 29 (6):524–37.
15. Hirohata A., Yamamoto K., Miyoshi T. et al. Impact of olmesartan on progression of coronary atherosclerosis a serial volumetric intravascular ultrasound analysis from the OLIVUS (impact of Olmesartan on progression of coronary atherosclerosis: evaluation by intravascular ultrasound) trial. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 55 (10):976–82.
16. Hirohata A., Yamamoto K., Miyoshi T. et al. Four-year clinical outcomes of the OLIVUS-Ex (impact of Olmesartan on progression of coronary atherosclerosis: evaluation by intravascular ultrasound) extension trial. *Atherosclerosis*, 2012; 220 (1):134–8.
17. Manotham K., Ongvilawan B., Uruspone P. et al. Angiotensin II receptor blocker partially ameliorated intrarenal hypoxia in chronic kidney disease patients: a pre-/post-study. *Intern Med J*, 2012; 42 (4): e33–7.
18. Toyama T., Sato C., Koyama K. et al. Olmesartan improves coronary flow reserve of hypertensive patients using coronary magnetic resonance imaging compared with amlodipine. *Cardiology*, 2012; 122 (4):230–6.

Difficult choice: angiotensin receptor antagonists

Taratukhin E. O.

The paper is focussed on the therapeutic choice of angiotensin receptor antagonists (ARA). The author presents the data on the comparison between different sartans and their benefits which are not explained by the blood pressure reduction. The findings from large multi-centre studies (EUTOPIA, DOHSAM, and OLIVUS-Ex) are also discussed. The evidence presented justifies specific ARA choices, despite the fact that at a first glance, this medication class appears homogeneous.

Russ J Cardiol 2013; 2 (100): 94-97

Key words: atherosclerosis, inflammation, nephroprotection, diabetes mellitus, olmesartan, coronary flow reserve.

Hospital Therapy Department No. 1, Therapy Faculty, N. I. Pirogov National Medical Research University, Moscow, Russia.

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОСТЕОПОРОЗА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Ларина В. Н.¹, Барт Б. Я.¹, Распопова Т. Н.²

Статья посвящена проблеме нарушенного костного метаболизма у больных с хронической сердечной недостаточностью. Представлены актуальность проблемы, встречаемость остеопороза, патофизиологические механизмы нарушения костного метаболизма и общие факторы риска развития сердечной недостаточности и остеопороза. Описывается тактика ведения больных с сердечной недостаточностью и остеопорозом.

Российский кардиологический журнал 2013; 2 (100): 98-104

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, остеопороз, факторы риска.

¹ГБОУ ВПО – РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздравсоцразвития России, Москва; ²ГБУЗ “ДКЦ № 1 Департамента Здравоохранения г. Москвы”, Москва, Россия.

Ларина В. Н.* – д. м. н., доцент кафедры поликлинической терапии № 1 лечебного факультета, Барт Б. Я. – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой поликлинической терапии № 1 лечебного факультета, Распопова Т. Н. – врач отдела лабораторной диагностики.

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

ДИ – доверительный интервал, КЖ – качество жизни, ЛЖ – левый желудочек, МПК – минеральная плотность кости, ОП – остеопороз, ОШ – отношение шансов, ПТГ – паратиреоидный гормон, РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система, ФВ – фракция выброса. ФНО-α – фактор некроза опухолей α, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЩФ – щелочная фосфатаза, bALP – костный изофермент щелочной фосфатазы, CrossLaps – кросслайпы, DEXA – двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, NF-κB – ядерный фактор карраВ, P1CP – карбокси-концевые пропептиды проколлагена 1 типа, P1NP – аминоконцевые пропептиды проколлагена 1 типа, RANK – рецептор-активатор ядерного фактора NF-κB, RANKL – лиганд рецептора-активатора ядерного фактора NF-κB, SD – стандартное отклонение, SHBG – глобулин, связывающий половые гормоны.

Рукопись получена 24.09.2012

Принята к публикации 23.02.2013

Остеопороз и хроническая сердечная недостаточность (ХСН) являются наиболее часто встречающимися заболеваниями у лиц старших возрастных групп. Клиническое значение остеопороза определяется, в первую очередь, высоким риском развития переломов костей скелета, которые случаются при минимальной травме или статической нагрузке, что позволяет рассматривать остеопороз как одну из ведущих причин преждевременной смерти людей в пожилом возрасте. В настоящее время из-за недостатка эпидемиологических исследований и данных официальной статистики определить точную заболеваемость и социально-экономические последствия остеопороза и связанных с ним переломов в нашей стране не представляется возможным. В странах, где имеются эпидемиологические данные, показано, что частота переломов очень высока и варьирует в зависимости от возраста популяции. В мире насчитывается более 1,7 млн переломов бедра, которые являются наиболее серьёзным последствием остеопороза [1]. Согласно подсчетам, в Российской Федерации остеопорозом страдают 14 млн человек (10% населения страны), а 20 млн человек имеют остеопению [2].

ХСН, наряду с остеопорозом, также сопряжена не только с высокой заболеваемостью, но и является одной из основных причин неблагоприятного исхода: её наличие связано с четырёхкратным возрастанием летальности по сравнению с сопоставимой по возрасту популяционной группой [3, 4]. В Российской Федерации среди больных с различной выраженностью ХСН смертность составляет от 6 до 12% [5]. Помимо вышесказанного, высокий уровень госпита-

лизаций, ограничение функциональной активности, ухудшение качества жизни больных и развитие тревожно-депрессивного состояния являются неотъемлемыми компонентами этих двух заболеваний. Депрессия и тревога осложняют течение ХСН и остеопороза: усиливают проявления заболевания, ограничивают физическую нагрузку, снижают мотивацию пациента на выполнение реабилитационной программы; способствуют снижению профессионального статуса и ранней инвалидности [6].

На сегодняшний день имеется небольшое количество экспериментальных и клинических исследований, посвящённых оценке взаимосвязи ХСН и остеопороза [7–9]. При хронической сердечной недостаточности остеопороз встречается у 8–10%, а остеопения или низкая костная масса – у 40–50% больных с терминальной стадией заболевания, ожидающих пересадку сердца. Установлено, что у больных ХСН риск возникновения переломов костей скелета возрастает в 4 раза, а перелома бедренной кости – в 6 раз по сравнению с больными без ХСН, но имеющих другие сердечно-сосудистые заболевания [10]. В настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что сердечная недостаточность является предиктором возникновения переломов разной локализации, требующих госпитализации больных. В популяционном когортном исследовании, включавшем 45509 (из них у 1841–4% была диагностирована ХСН) участников в возрасте 50 лет и старше, было показано, что частота возникновения переломов разной локализации в течение 5 лет при ХСН составила 10%, а без ХСН – 5% (ОШ 2,45; 95% ДИ

2,11–2,85) [11]. Аналогичные данные были получены и в других крупных исследованиях [12, 13]. В исследовании К. Lyons et al. было показано, что 12% больных с ХСН (средний возраст – 69 лет, 31% женщины, средняя ФВ ЛЖ – 32%) имели хотя бы один компрессионный перелом тел позвонков, у 55% из них были множественные переломы и всего лишь 14% получали адекватную антиостеопоротическую терапию бисфосфонатами [14]. Больные, у которых выявлялись переломы, были старше по возрасту, имели более низкую массу тела, среди них чаще встречались женщины и частота фибрилляции предсердий среди них была выше, чем у больных без переломов.

ХСН и остеопороз связаны не только своей высокой распространённостью и социальной недостаточностью, но и общностью факторов риска развития этих состояний. Они включают в себя снижение толерантности к физической нагрузке, курение, недостаток витамина D, гипогонадизм, сахарный диабет, нарушение функции почек, постменопаузальный период у женщин, пожилой возраст, анорексию, способствующую дефициту кальция при недостаточном его поступлении в организм с пищей [15].

Механизмы нарушения метаболизма костной ткани при ХСН

Вероятность развития остеопороза у взрослого человека обусловлена пиковой костной массой, скоростью потери кости в течение жизни и нарушением процессов её ремоделирования. Костное ремоделирование необходимо для регуляции гомеостаза кальция и репарации микропереломов. Возрастное снижение интенсивности ремоделирования лежит в основе физиологической атрофии костной ткани. Потеря массы кости в норме у мужчин составляет 0,4–1,2%, а у женщин – 0,75–2,4% в год. Причём этот механизм у женщин начинается с 35, а у мужчин – с 50 лет [16]. Регуляция дифференцировки и активности клеток костной ткани является сложным и комплексным процессом, в котором участвуют гормоны (половые, тиреоидные, кальций-регулирующие), а также провоспалительные цитокины, факторы транскрипции и их рецепторы, компоненты экстрацеллюлярного матрикса (остеопонтин, галектин-3), молекулы адгезии и антитела. Любое нарушение этих регуляторных процессов, наличие эндокринной или другой патологии, приём фармакологических препаратов (глюкокортикостероиды, цитостатики, антагонисты витамина К и др.), а также период постменопаузы ведет к изменению баланса между резорбцией кости под воздействием остеокластов и формированием новой костной ткани, что приводит к уменьшению массы кости и развитию остеопороза.

Существуют ли предпосылки для нарушения костного метаболизма при ХСН? Теоретически патофизиология ХСН и остеопороза имеет ряд общих черт.

Обсуждается роль иммунного ответа и нарушений клеточной регуляции процессов костного ремоделирования в патогенезе и прогрессировании ХСН и остеопороза. Ключевыми элементами в активации и усилении иммунного ответа при ХСН и остеопорозе являются цитокины, способствующие накоплению клеток иммунной системы в зоне воспаления, их делению и пролиферации. Гиперпродукция фактора некроза опухолей (ФНО- α), который, в основном, выделяется активированными макрофагами, оказывает повреждающее воздействие на функцию эндотелия, скелетную мускулатуру (с развитием миопатии) и, наряду с интерлейкином-6, увеличивает активность остеокластов [17, 18]. Помимо этого при ХСН нарушается синтез остеобластами инсулиноподобного фактора роста-1, которому отводится ведущая роль в регуляции процессов формирования костной ткани, и остеопротегерина (остеокластингибирующего фактора) – регулятора процессов костной резорбции [19]. Последний является гликопротеином семейства рецепторов ФНО- α , который синтезируется сосудистыми гладкомышечными клетками и остеобластами, выполняя функцию “ловушки” для активатора рецепторов ядерного фактора карраВ лиганда (NF- κ B–RANKL) рассматривается как ключевой фактор между образованием и резорбцией кости, поскольку он запускает дифференцировку и активацию остеокластов. Остеопротегерин конкурентно нейтрализует связывание RANKL с RANK и тормозит образование остеокластов, что способствует увеличению массы кости [20, 21]. Повышение активности системы ядерного фактора карраВ в иммунокомпетентных клетках у больных с ХСН ассоциируется с наличием периферических отёков, низкой переносимостью физической нагрузки и повышением уровня С-реактивного белка [22].

Возрастное изменение гормонального статуса, особенно у женщин в период менопаузы, приводит к недостатку эстрадиола, который тормозит дифференцировку ранних остеобластов, синтез коллагена, увеличивает активность остеокластов, способствует снижению секреции кальцитонина, повышает чувствительность кости к резорбтивному действию паратиреоидного гормона. Помимо этого дефицит эстрогенов вызывает повышение провоспалительных цитокинов и уменьшение остеопротегерина, причастных к механизмам снижения минерализации кости [23].

Нельзя не принимать во внимание и повышенную активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), имеющей место при ХСН. Ангиотензин II, как один из медиаторов этой системы, продуцируемый в разных тканях организма, включая почки, сердце и сосудистую стенку, активирует пролиферацию остеокластов, стимулирует продукцию цитокинов, альдостерона и вазоактивных веществ,

в частности, эндотелина-1. Содержание эндотелина-1 при повышенной активности РААС возрастает не только в эндотелии сосудистой стенки, но и в остеокластах, способствуя остеокластогенезу. В ответ на повышение синтеза ангиотензина II возрастает секреция альдостерона, который стимулирует синтез коллагена фибробластами, запускает воспаление в сосудистой стенке и увеличивает активность медиаторов воспаления, в частности — остеопонтина. Повышенный уровень альдостерона способствует усиленному выведению кальция из организма, что приводит к нарастанию уровня паратиреоидного гормона (ПТГ), особенно при недостатке витамина D [24–26]. Вторичный гиперпаратиреозидизм представляет собой повышение концентрации ПТГ по отношению к уровню сывороточного кальция. При этом абсолютные значения ПТГ могут находиться в пределах нормы и зависеть от сезона. В норме паратиреоидный гормон играет ключевую роль в регуляции гомеостаза кальция и его высвобождение потенцируется уменьшением сывороточного уровня кальция. При повышенном уровне паратиреоидного гормона, активность которого нарастает также с возрастом, увеличивается число остеокластов с повышением их метаболической активности и усиленным экстрагированием кальция из кости и изменяется функция остеобластов. Всё это приводит к усилению катаболизма костной ткани и потери её массы, особенно в кортикальной зоне бедренной кости [27]. На сегодняшний день доказано, что у больных с хронической сердечной недостаточностью гиперпаратиреозидизм тесно коррелирует не только со сниженной МПК, но и с тяжестью клинического состояния [28].

В связи с открытием рецепторов витамина D и 1α -гидроксилазы, ведущего фермента в синтезе витамина D, во многих тканях (клетки поджелудочной железы, иммунной системы, эндотелия сосудов, кардиомиоциты, юкстагломерулярный аппарат почек), в последние годы активно изучаются внескелетные, в том числе и сердечно-сосудистые, эффекты витамина D [29]. Синтез витамина D осуществляется под влиянием ультрафиолетовых лучей и зависит от интенсивности пигментации кожи, широты региона проживания, продолжительности дня, сезона и площади кожного покрова, не прикрытого одеждой. Человек получает витамин D в виде холекальциферола (D3), который вырабатывается в коже, эргокальциферола (D2), поступающего с пищей, и в виде препаратов витамина D. Недостаток витамина D, который имеется у 75% больных с ХСН, сопряжён с низкой ФВ ЛЖ, увеличенным конечно-систолическим размером ЛЖ и является независимым фактором риска неблагоприятного исхода у этой категории больных [30, 31]. Например, L. Schierbeck et al. [32] показали, что у больных ХСН с недостатком витамина D риск летального исхода был выше

(ОШ 1,9; 95% ДИ 1,1–3,4), чем у больных с уровнем витамина D более 50 нмоль/л. Возможно это объясняется активацией ренина плазмы, поскольку витамин D в норме является супрессором биосинтеза ренина [33, 34], и повышенным высвобождением провоспалительных цитокинов, играющих роль в прогрессировании заболевания [35]. Витамин D необходим для абсорбции кальция, нормального костного метаболизма и интеграции мышечной ткани. С возрастом уменьшаются время пребывания человека на солнце и способность кожи к выработке данного витамина. Старение ассоциируется со снижением функции почек, активности почечной 1α -гидроксилазы и уменьшением уровня витамина D. Доказано, что снижение клиренса креатинина менее 65 мл/мин, как суррогатного маркера низкого уровня кальцитриола в сыворотке, связано с высокой частотой падений и переломов у пожилых лиц с диагностированным остеопорозом [36]. В свою очередь, сниженная функция почек независимо связана с повышенным риском неблагоприятного исхода, сердечно-сосудистой смертностью и госпитализациями у больных с ХСН, как с сохранённой, так и со сниженной ФВ ЛЖ [37].

Оценка костного метаболизма

Международным Фондом Остеопороза определена главная проблема остеопороза — отсутствие своевременной диагностики. Главной причиной поздней диагностики остеопороза является ограниченная возможность кости в выражении патологических состояний, поскольку сама по себе низкая минеральная плотность кости не связана с конкретными клиническими проявлениями. Наиболее частая реакция скелета — это уменьшение костной массы, что до времени развития переломов может протекать бессимптомно. Поэтому диагноз остеопороза предпочтительнее устанавливать до развития переломов.

Костную массу оценивают по содержанию минералов на единицу площади кости, а также в процентном отношении к нормативным показателям у людей соответствующего пола и возраста и к пиковой костной массе людей соответствующего пола. Наряду с этим рассчитывают параметр SD: по Z-критерию — относительно возрастной нормы и T-критерию — относительно пика костной массы у молодой европеоидной женщины. В настоящее время для диагностики ОП применяются критерии ВОЗ, согласно которым значения МПК, отклоняющиеся по T-критерию менее чем на -1 SD, расцениваются как норма, значения от -1 SD до $-2,5$ SD — как остеопения, превышающие $-2,5$ SD — как остеопороз. Для прогнозирования риска возникновения перелома шейки бедренной кости при ОП наиболее информативна оценка костной массы именно в этой

области, в меньшей степени — в поясничных позвонках, пяточных костях. Определение МПК в ненагружаемых отделах скелета (предплечье, кисть) не может решить проблемы оценки риска переломов в других костях скелета, так как эти отделы не подвергаются такому же механическому напряжению.

Инструментальные методы

Двухэнергетическая рентгеновская абсорциометрия (DEXA) на сегодняшний день является “золотым стандартом” выявления остеопороза из-за низкой радиационной нагрузки, приемлемой себестоимости и короткого времени для сканирования пациента. Этот метод позволяет с высокой чувствительностью и воспроизводимостью определять МПК в наиболее важных, с точки зрения риска, остеопоротических переломов участках скелета — позвоночнике и недоминирующей проксимальной части бедренной кости.

Для первичного скринингового обследования используется ультразвуковое исследование костной ткани (костная сонометрия) с исследованием массы губчатой костной ткани в дистальных отделах (надколенник, пяточная кость, средняя треть большеберцовой кости, фаланги пальцев кистей). После выявления лиц с костной патологией обязательна последующая верификация диагноза с помощью DEXA. Результаты костной сонометрии не могут служить основанием для назначения лечения остеопороза или для контроля его эффективности и не являются альтернативой DEXA.

Рентгенография позвоночника проводится с целью исключения остеопоротических переломов позвонков.

Лабораторные методы

Костный матрикс на 70% состоит из неорганического и на 30% — из органического материала. Неорганическая часть представлена гидроксиапатитом (фосфат кальция), органическая часть — коллагеном 1 типа (90%), неколлаженовыми белками (остеокальцин, остеоопонтин и остеоонектин — 10%) и следовыми количествами других веществ. Помимо этого высокоспециализированные клетки обнаруживаются как на поверхности кости (остеокласты, остеобласты), так и внутри неё (остеоциты). Коллаген 1 типа является ведущим компонентом, который определяет биохимические функции и структурную целостность кости. Субъединицы коллагена 1 типа образуют тройную спираль с “расплетёнными” на концах нитями — телопептидами. Эти белки обогащены пролином и лизином, которые частично гидроксилируются и могут служить для сшивания (поперечного связывания) с соседними молекулами. Зрелый коллаген 1 типа склонен к β -изомеризации, вызывая повышение α - и β -кросслапов (CrossLaps) в ходе резорбции кости.

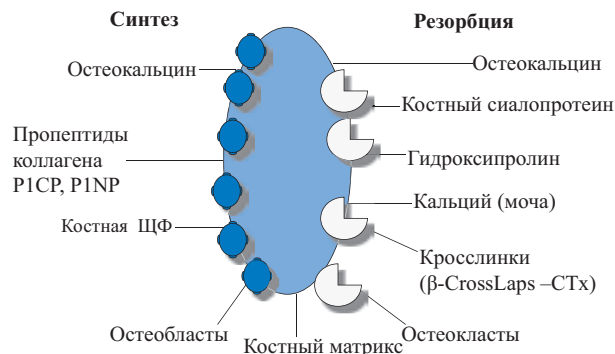


Рис. 1. Биохимические маркеры ремоделирования кости [49].

Ремоделирование костной ткани отражается изменением концентрации в сыворотке и моче множества костных биомаркеров (рис. 1) [38].

Для определения процессов формирования костной ткани используют следующие показатели: остеокальцин (малый неколлагеновый протеин костного матрикса), костный изофермент щелочной фосфатазы (bALP), карбокси (P1CP) — и аминоксид (P1NP) концевые пропептиды проколлагена 1 типа. Вновь образовавшиеся молекулы коллагена 1 типа включаются в построение костного матрикса, а оба пропептида попадают в сосудистое русло, где могут быть количественно измерены и использованы в качестве маркеров костеобразования. Поскольку P1NP, в отличие от P1CP, в сосудистом русле циркулирует как в виде целой молекулы, так и в виде продуктов деградации, то считается, что именно этот продукт является наиболее объективным маркером скорости синтеза кости. Показано также, что прием пищи и циркадные ритмы существенно не влияют на уровень P1NP в сыворотке крови.

Для оценки резорбции костной ткани используются следующие специфические маркеры деградации костного коллагена 1 типа: дезоксипиридинолин, костная кислая фосфатаза, N- (NTx) и C-терминальный телопептид (CTx) молекул коллагена 1 типа (β -CrossLaps). В настоящее время определяется именно CTx коллагена 1 типа, поскольку его отщепление происходит на раннем этапе деградации коллагена, поэтому другие его метаболиты не влияют на концентрацию β -CrossLaps в сыворотке и моче.

Маркерами гормональной и клеточной регуляции процессов ремоделирования кости являются паратиреоидный гормон, половые гормоны (тестостерон; эстрадиол; глобулин, связывающий половые гормоны — SHBG — осуществляет транспорт тестостерона и эстрадиола в крови) и остеопротегерин.

Какова роль костных маркеров на сегодняшний день? Костные маркеры, благодаря “ошибке точности” всего 14%, позволяют достаточно быстро (уже через 3 месяца) и надежно оценить эффект антиосте-

опоротической терапии, а в комбинации с определением МПК по данным DEXA — оценить риск переломов. Помимо этого, они необходимы для выявления лиц с повышенным костным ремоделированием и больных, не ответивших на терапию или не принимающих препараты регулярно. Костные маркеры быстро реагируют на нерегулярное поступление лекарственного препарата в кровоток и, следовательно, в течение нескольких дней можно определить нарушение в приёме препарата. В противоположность этому, оценить эффективность проводимой терапии с помощью определения МПК возможно лишь спустя 2 года от начала лечения.

Диагностика остеопороза и риска переломов на основании абсолютного риска

Алгоритм FRAX (<http://www.shef.ac.uk/FRAX>) позволяет оценить 10-летний риск ОП-переломов, принимая во внимание факторы риска остеопороза, независимо от наличия или отсутствия данных о МПК у лиц в возрасте от 40 до 90 лет [39]. Первая цифра оценки по этому алгоритму свидетельствует о 10-летнем абсолютном риске переломов проксимального отдела бедра, предплечья, плеча и позвоночника; вторая — о 10-летнем абсолютном риске перелома проксимального отдела бедренной кости. Данная методика позволяет выявлять большое число больных, нуждающихся в лечебно-профилактических мероприятиях и позволяет врачу определиться с тактикой их ведения. При наличии у больного низкого риска развития ОП-переломов рекомендованы мероприятия по изменению образа жизни. При среднем риске необходимо рекомендовать определение МПК и пересчитать риск переломов, при высоком риске — начинать медикаментозную терапию без необходимости определения у больного МПК.

Выявление остеопороза у больных с ХСН

Оценка наличия остеопороза должна проводиться у каждого больного с ХСН, независимо от возраста, поскольку его последствия, а именно перелом бедренной кости и позвоночника, имеют не только медицинское, но и социально-экономическое значение. Сбор анамнеза с акцентом на выявление не только факторов риска остеопороза, но и его переломов — низкие МПК и масса тела (в том числе и при рождении), возраст старше 50 лет, переломы в анамнезе в возрасте до 50 лет, переломы бедренной кости или других костей скелета у родственников по I линии, склонность к падениям, чрезмерное употребление кофе, алкоголя, курение — имеет решающее значение. У женщин необходимо уделить особое внимание наличию в анамнезе позднего начала менструаций, ранней менопаузе, постменопаузальному статусу, эпизодам длительной аменореи. У мужчин важно исключить гипогонадизм. Двухэнергетическая рент-

геновская абсорциометрия, эхокардиографическое исследование для оценки кальцификации соединительной ткани сердца и сосудов, рентгенологическое исследование для выявления компрессионных переломов позвонков, определение в сыворотке крови уровня кальция, ПТГ, витамина D, гормонов щитовидной железы, маркеров костного метаболизма, определение в моче кальция и маркеров костной резорбции также облегчает диагностический поиск остеопороза у этой категории больных [40].

Лечение больных с ХСН и остеопорозом

Учитывая наличие связи между ХСН и низкой МПК, которая может приводить к повышенному риску развития переломов, необходима стратегия, направленная на оптимальное лечение ХСН с учётом положительного влияния патогенетической терапии на метаболизм кости. Также необходима оптимизация применения витамина D, особенно среди больных со сниженным клиренсом креатинина, адекватный приём кальция, как с пищей, так и в виде препаратов в таблетках (1000 мг и более в сутки), и поощрение физической активности с целью улучшения КЖ и снижения частоты госпитализаций у больных с ХСН и остеопорозом.

Показаниями для медикаментозного лечения остеопороза являются наличие компрессионного перелома позвонка, минеральная плотность кости по T-критерию $\leq -2,5$ и по этому же критерию от $-2,0$ до $-2,5$ с наличием хотя бы одного из факторов риска остеопороза. Идеальный препарат для предупреждения переломов должен увеличивать массу и качество кости, улучшать мышечную силу, снижать риск падения, не иметь серьёзных нежелательных эффектов и отличаться хорошей переносимостью, особенно в пожилом возрасте. Из препаратов, замедляющих резорбтивные процессы, ведущее место занимают бисфосфонаты, способные подавлять резорбцию костной ткани и стимулировать её образование. Наряду с антирезорбтивной активностью бисфосфонаты оказывают тормозящее влияние на процессы минерализации, как тканей скелета, так и мягких тканей [41]. Стронция ранелат — препарат, который одновременно стимулирует формирование костной ткани и подавляет её резорбцию, является препаратом выбора для лечения постменопаузального остеопороза с целью снижения риска развития переломов позвонков и шейки бедренной кости. Терипаратид — человеческий рекомбинантный паратгормон, стимулирующий образование костной ткани, является препаратом первой линии, но “последнего выбора” для лечения тяжелых форм постменопаузального остеопороза, остеопороза у мужчин, особенно старше 70 лет, а также при непереносимости бисфосфонатов. Синтетический препарат кальцитонин лосося, который обладает гипокальциемическим и гипофосфате-

мическим эффектами, является препаратом второй линии, особенно он показан больным с болевым синдромом вследствие деформаций и переломов тел позвонков.

В настоящее время отсутствуют популяционные длительные контролируемые исследования по оценке влияния антиостеопоротической терапии на качество и продолжительность жизни у больных с ХСН. Однако доказано, что основные препараты для лечения этого заболевания, а именно ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, бета-адреноблокаторы, антагонисты альдостерона и тиазидные диуретики положительно, а петлевые диуретики, в частности фуросемид, негативно воздействуют на процесс ремоделирования костной ткани и способствуют уменьшению массы кости, что необходимо принимать во внимание при подборе терапии [42–44].

Разработка новых подходов к ведению больных с остеопорозом, включая создание препаратов, как стимулирующих образование костной ткани (гормон роста, агонисты рецепторов 1 типа ПТГ или его аналога, простагландины семейства Е и др.), так и подавляющих её резорбцию, является перспективным

в ближайшем будущем [45, 46]. Большое внимание привлекает лечение, направленное на угнетение ФНО- α , которое может оказать положительное влияние на костную и сосудистую ткани. Человеческие моноклональные антитела к RANKL (Denosumab — средство первого выбора в лечении остеопороза), специфические ингибиторы протеазы остеокластов катепсина К (Odanacatib) и антител против белков sclerostin и dickkopf-1, последующее поколение аналогов витамина D начинают находить своё место в клинической практике [47, 48].

Заключение

Клиническая взаимосвязь между остеопорозом и ХСН становится всё более очевидной, особенно в пожилом возрасте, а изучение костного метаболизма при ХСН сохраняет свою актуальность. Существующие на сегодняшний день данные позволяют рассматривать больных с ХСН как группу повышенного риска возникновения остеопороза и связанных с ним переломов. Разработка и проведение новых экспериментальных и клинических исследований по изучению взаимосвязи ХСН и остеопороза поможет оптимизировать тактику ведения этих больных.

Литература

- Keen R. Burden of osteoporosis and fractures. *Curr Osteoporos Rep* 2003; 1:66–70.
- Lesnyak O. M. Audit of the problem of osteoporosis in the Russian Federation. *Preventive Medicine* 2011; 2:7–10. Russian (Лесняк О. М. Аудит состояния проблемы остеопороза в Российской Федерации. Профилактическая медицина 2011; 2:7–10).
- Cowie M., Fox K., Wood D. et al. Hospitalization of patients with heart failure: a population-based study. *Eur Heart J* 2002; 23:877–85.
- Inglis S., Clark R., Shakib S. et al. Hot summers and heart failure: Seasonal variations in morbidity and mortality in Australian heart failure patients (1994–2005). *Eur J Heart Fail* 2008; 10:540–9.
- Mareev V. Y., Ageev F. T., Arutyunov G. P. et al. National guidelines of RSSC and OSSN and the diagnosis and treatment of chronic heart failure (third revision). *J Heart Fail* 2010; 1 (57):3–63. Russian (Мареєв В. Ю., Агеев Ф. Т., Арутюнов Г. П. и др. Национальные Рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр). ЖСН 2010; 1 (57):3–63).
- Aronow W. Heart disease and aging. *Med Clin North Am* 2006; 90:849–62.
- Jankowska E., Jakubaszko J., Cwynar A. et al. Bone mineral status and bone loss over time in men with chronic systolic heart failure and their clinical and hormonal determinants. *Eur J Heart Fail* 2009; 11:28–38.
- Storozhakov G. I., Ganieva I. I., Resnick E. V. et al. The relationship of osteoporosis and cardiovascular system. *Russ J Med* 2011; 3:34–41. Russian (Сторожаков Г. И., Ганиева И. И., Резник Е. В. и др. Взаимосвязь остеопороза и заболеваний сердечно-сосудистой системы. РМЖ 2011; 3:34–41).
- Pronchenko I. A., Koliashvili T. K., Buzulina V. P. et al. The state of bone turnover and its regulation in potential recipients of donor hearts. *Bulletin of Transplantation and Artificial Organs* 2009; 1 (XI); 46–51. Russian (Пронченко И. А., Коляшвили Т. К., Бузулина В. П. и др. Состояние обмена костной ткани и его регуляции у потенциальных реципиентов донорского сердца. Вестник трансплантологии и искусственных органов 2009; 1 (XI); 46–51).
- van Schoor N., Visser M., Pluijm S. et al. Vitamin D deficiency as a risk factor for osteoporotic fractures. *Bone* 2008; 42:260–6.
- Majumdar S., Ezekowitz J., Lix L. et al. Heart failure is a clinically and densitometrically independent risk factor for osteoporotic fractures: population-based cohort study of 45,509 subjects. *JCEM* 2012; 97:1179–86.
- Carbone L., Buzkova P., Fink H. et al. Hip fractures and heart failure: findings from the Cardiovascular Health Study. *Eur Heart J* 2010; 31 (1):77–84.
- van Diepen S., Majumdar S., Bakal J. et al. Heart Failure Is a Risk Factor for Orthopedic Fracture. A population-based analysis of 16294 patients. *Circulation* 2008; 118:1946–52.
- Lyons K., Majumdar S., Ezekowitz J. The unrecognized burden of osteoporosis-related vertebral fractures in patients with heart failure. *Circ Heart Fail* 2011; 4:419–24.
- Frost R., Sonne C., Wehr U., Stempfle H. Effects of calcium supplementation on bone loss and fractures in congestive heart failure. *Eur J Endocrinol* 2007; 156:309–14.
- Lesnyak O. M., Benevolenskaya L. I. Osteoporosis. Diagnosis, prevention and treatment. Clinical recommendations. Moscow. 2009; GEOTAR Media. P.270. Russian (Лесняк О. М., Беневоленская Л. И. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Клинические рекомендации. Москва 2009; Гэотар-Медиа. С.270).
- Crotti T., Smith M., Findlay D. et al. Factors regulating osteoclast formation in human tissues adjacent to peri-implant bone loss: expression of receptor activator NFkappaB, RANK ligand and osteoprotegerin. *Biomaterials* 2004; 25:565–73.
- Kharchenko E. P. Heart failure: pathogenetic continuum and biomarkers. *Cardiology* 2012; 3:53–63. Russian (Харченко Е. П. Сердечная недостаточность: патогенетический континуум и биомаркеры. Кардиология 2012; 3:53–63).
- Ermakov I. P., Pronchenko I. P. Osteoporosis after cardiac transplantation. In: *Heart transplantation*. Ed. Shumakov V. I. Moscow. Medical Information Agency; 2006; Chapter 23. P. 357–368. Russian (Ермакова И. П., Пронченко И. А. Остеопороз после трансплантации сердца. В кн. Трансплантация сердца. Под ред. В. И. Шумакова. М.: Медицинское информационное агентство; 2006; Глава 23. С. 357–68).
- Schett G., Kiechl S., Redlich K. et al. Soluble RANKL and risk of nontraumatic fracture. *JAMA* 2004; 291 (9):1108–13.
- Demer L., Tintut Y. Vascular calcification: pathobiology of a multifaceted disease. *Circulation* 2008; 117:2938–48.
- Jankowska E., Haehling S., Czarny A. et al. Activation of the NF- κ B system in peripheral blood leucocytes from patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005; 7:984–90.
- Tanko L., Christiansen C., Cox D. et al. Relationship between osteoporosis and cardiovascular disease in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2005; 20:1912–20.
- Chhokar V., Sun Y., Bhattacharya S. et al. Hyperparathyroidism and the calcium paradox of aldosteronism. *Circulation* 2005; 111:871–8.

25. Pepe J., Romagnoli E., Nofroni I. et al. Vitamin D status as the major factor determining the circulating levels of parathyroid hormone: a study in normal subjects. *Osteoporos Int* 2005; 16:805–12.
26. Kenny A., Boxer R., Walsh S. et al. Femoral bone mineral density in patients with heart failure. *Osteoporos Int* 2006; 17:1420–7.
27. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2001; 22: 477–501.
28. Terrovitis J., Zotos P., Kaldar E. et al. Bone mass loss in chronic heart failure is associated with secondary hyperparathyroidism and has prognostic significance. *Eur J Heart Fail* 2012; 1:326–32.
29. Fall T., Shiue I., Geijerstam B. et al. Relations of circulating vitamin D concentrations with left ventricular geometry and function. *Eur J Heart Fail* 2012; 14 (9):985–91.
30. Ameri P., Ronco D., Casu M. et al. High prevalence of vitamin D deficiency and its association with left ventricular dilation: an echocardiography study in elderly patients with chronic heart failure. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010; 20:633–40.
31. Liu L., Voors A., van Velhuisen D. et al. Vitamin D status and outcomes in heart failure patients. *Eur J Heart Fail* 2011; 13:619–25.
32. Schierbeck L., Jensen T., Bang U. et al. Parathyroid hormone and vitamin D-markers for cardiovascular and all cause mortality in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2011; 13:626–32.
33. Bouillon R., Carmeliet G., Verlinden L. et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev* 2008; 29:726–76.
34. Li Y., Kong J., Wei M. et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D (3) is a negative endocrine regulator of the renin–angiotensin system. *J Clin Invest* 2002; 110:229–38.
35. Artaza J., Mehrotra R., Norris K. Vitamin D and the cardiovascular system. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4:1515–22.
36. Dukas L., Schacht E., Runge M.: Independent from muscle power and balance performance, a creatinine clearance below 65 ml/min is a significant and independent risk factor for falls and fall-related fractures in elderly men and women diagnosed with osteoporosis. *Osteoporosis International* 2010; 7 (21):1237–45.
37. Hillege H., Hirsch D., Pfeffer M. et al. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation* 2006; 7: 113 (5):671–8.
38. Psarras S., Mavroidis M., Sanoudou D. et al. Regulation of adverse remodelling by osteopontin in a genetic heart failure model. *Eur Heart J* 2012; 33 (15):1954–63.
39. Kanis J., Johnell O., Oden A. et al. FRAX™ and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporosis Int* 2008; 19 (4):385–97.
40. Epstein S., Stuss M. Transplantation osteoporosis. *Polish Journal of Endocrinology* 2011; 62 (5):472–85.
41. Lesnyak O. M., Benevolenskaya L. I. Osteoporosis. 2nd edition, revised and add. (Series “guideline”). M. GEOTAR Media 2011; P.272. Russian (Лесняк О. М., Беневоленская Л. И. Остеопороз. 2-е издание, перераб. и доп. (Серия “Клинические рекомендации”). М.: ГЭОТАР-Медиа 2011; 272 С.).
42. Law P., Sun Y., Bhattacharya S. et al. Diuretics and bone loss in rats with aldosteronism. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:142–6.
43. Carbone L., Cross J., Raza S. et al. Fracture risk in men with congestive heart failure risk reduction with spironolactone. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:135–8.
44. Lynn H., Kwok T., Wong S. et al. Angiotensin converting enzyme inhibitor use is associated with higher bone mineral density in elderly Chinese. *Bone* 2006; 38:584–8.
45. Rickard D., Wang F., Rodriguez-Rojas A. et al. Intermittent treatment with parathyroid hormone (PTH) as well as a non-peptide small molecule agonist of the PTH1 receptor inhibits adipocyte differentiation in human bone marrow stromal cells. *Bone* 2006; 39:1361–72.
46. Lippuner K. The future of osteoporosis treatment – a research update. *Swiss Med Wkly* 2012; 142.
47. Cummings S., San Martin J., McClung M. et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009; 361:756–65.
48. Rachner T., Khosla S., Hofbauer L. Osteoporosis: now and the future. *Lancet* 2011; 377 (9773):1276–87.
49. Seibel M. Biochemical markers of bone turnover Part I: biochemistry and variability. *Clin Biochem Rev* 2005; 26 (4):97–122.

Clinical implications of osteoporosis in chronic heart failure

Larina V. N.¹, Bart B. Ya.¹, Raspopova T. N.²

The paper focusses on the problem of impaired bone metabolism in patients with chronic heart failure. The authors discuss the importance of this problem, prevalence of osteoporosis, pathophysiological mechanisms of bone metabolism impairment, and common risk factors of heart failure and osteoporosis. The therapeutic strategy in patients with heart failure and osteoporosis is described.

Russ J Cardiol 2013; 2 (100): 98-104

Key words: chronic heart failure, osteoporosis, risk factors.

¹N.I. Pirogov Russian National Medical Research University, Moscow; ²Diagnostic and Clinical Centre No. 1, Moscow City Healthcare Department, Moscow, Russia.

СОЧЕТАНИЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С АНЕМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ: ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ, ВЛИЯНИЕ КОРРЕКЦИИ АНЕМИИ НА ПРОГНОЗ

Калюта Т. Ю., Шварц Ю. Г., Соколов И. М.

Практикующим врачам часто приходится сталкиваться с сочетанием ИБС, ХСН и анемического синдрома. В таких случаях чаще всего отмечается ухудшение прогноза как острых, так и хронических форм ИБС, прогрессирование ХСН и ХПН.

Обзор посвящен эпидемиологии анемии при ИБС и ХСН, содержит сведения об этиологии и патогенезе анемии при ХСН и ИБС, а также об изменении параметров функционирования ССС при анемическом синдроме. Несмотря на обилие работ, посвященных изучению течения и прогноза ИБС и ХСН при анемии, до последнего времени было крайне мало работ о влиянии коррекции анемии на течение и прогноз ИБС. В обзоре освещены литературные и собственные данные о прогнозе острых и хронических форм ИБС в сочетании с анемическим синдромом, а также представлен современный взгляд на попытки коррекции анемии при разных формах ИБС.

Российский кардиологический журнал 2013; 2 (100): 105-111

Ключевые слова: ишемическая болезнь, сердечная недостаточность, анемический синдром, гемоглобин.

ГБОУ ВПО – Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздравсоцразвития России, Саратов, Россия.

Калюта Т. Ю.* – ассистент кафедры факультетской терапии лечебного факультета, к. м.н.; Шварц Ю. Г. – профессор, д. м.н., заведующий кафедрой факультетской терапии л/ф Соколов И. М. – д. м.н., профессор кафедры факультетской терапии л/ф, д. м.н.

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

ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ХПН – хроническая почечная недостаточность, АПФ – ангиотензин-превращающий фермент, ЭПО – эритропоэтин, ИЛ-6 – интерлейкин-6, ЭКГ – электрокардиограмма, УЗИ – ультразвуковое исследование, ХБП – хроническая болезнь почек.

Рукопись получена 20.08.2012

Принята к публикации 13.03.2013

Практикующим врачам часто приходится сталкиваться с сочетанием ИБС, ХСН и анемического синдрома [1–8]. В таких случаях чаще всего отмечается ухудшение прогноза как острых, так и хронических форм ИБС, прогрессирование ХПН [9–27].

Кроме того, некоторые исследователи представили данные о том, что принимаемое за анемию при ИБС патологическое состояние является не анемией как таковой, а проявлением гемодилюции, характерной для ХСН [28–30].

Хотелось бы также отметить, что, несмотря на обилие работ, посвященных изучению течения и прогноза ИБС и ХСН при анемии [9–27], до последнего времени было крайне мало работ о влиянии коррекции анемии на течение и прогноз ИБС [31–39].

Лишь в конце 2011 года появился первый обзор существующих на данный момент исследований, посвященный анализу эффективности и безопасности вмешательств по поводу анемии при ИБС и ХСН [4].

Эпидемиология анемического синдрома

Среди пациентов с ХСН анемия, по данным разных авторов, отмечается у 9–45% пациентов [2, 4, 5, 7, 8, 10, 16, 17, 20, 25, 30, 33, 34, 37, 40, 42]. При этом очевидно, что наиболее частой причиной ХСН является ИБС. Встречаемость анемии растет с увеличением функционального класса сердечной недостаточности, достигая, по данным некоторых авторов, от 19% в I до 60–80% в IV функциональном классе ХСН [16, 17, 33, 34]. Наши данные подтвердили эту

закономерность [23]. Так, среди пациентов с нестабильной стенокардией с увеличением функционального класса ХСН отмечалось увеличение доли лиц с анемией практически в 2 раза от I к IV классу; с нарастанием стадии ХСН от I до II доля лиц с анемией также увеличивалась практически в 2 раза, составляя половину таких больных для лиц с ХСН II-Б стадии [23]. Отмечено снижение уровня гемоглобина у пациентов III и IV функциональных классов ХСН по сравнению с пациентами I и II функциональных классов [23], что также соответствует данным отечественных исследователей [20, 21, 25, 30, 36, 37]. Среди больных с острыми формами ИБС встречаемость анемического синдрома, по данным отечественных исследователей, колеблется от 18% до 40% [26, 27, 39, 49] и достигает, по нашим собственным данным, 29% [19, 22–24]. По данным иностранных исследователей, процент анемии среди лиц с ОКС составляет от 13% до 30% [11–15, 31, 32].

Этиологические и патогенетические связи между ИБС, ХСН и анемическим синдромом

При ХСН от 10 до 50% анемий расцениваются как “анемия хронического заболевания” [1, 2, 5–7, 10]. У пациентов с ХСН и анемией преобладает нормохромная анемия (по некоторым данным, доля таких анемий составляет до 60%), реже – гипохромная анемия (до 12–20%) и ещё реже – гиперхромная анемия (8–13%) [1, 2, 5–8, 10, 20, 30, 33, 34, 36–39, 41, 44]. При исследовании причин анемии среди больных с ХСН некоторые авторы отмечают следующую структуру анемий: у 15–20% пациентов анемия рас-

ценивается как железодефицитная, у 4–9% — как B12 дефицитная, у 4–8% имеются другие уточненные причины анемии, у 40–68% пациентов анемия определяется как “анемия хронического заболевания” или причина анемии не уточняется [5–8, 10, 20, 30, 33, 34, 36–39, 41, 44]. Трудность в определении характера анемий отмечается многими авторами [7, 10, 20, 30, 36, 38, 41, 44]. У пациентов с ХСН прогрессивное падение функции почек приводит к снижению уровня эритропоэтина, что объясняет частую связь анемии, ХСН и ХПН [8, 9, 17, 25]. Среди потенциальных факторов развития анемии при ХСН имеет наибольшее значение депрессия костномозгового кроветворения [1, 5, 6], сниженное потребление железа [33, 34, 38, 40, 43, 44], гемодилюция вследствие задержки натрия и воды [28–30], а также хронический воспалительный процесс [4, 30, 37, 40, 42, 43].

Сам факт наличия ИБС и ХСН может способствовать развитию анемии через следующие механизмы: нарушение всасывания железа (мальабсорбция в результате венозного застоя и заболеваний в желудочно-кишечном тракте), применение аспирина (скрытые формы потери крови через желудочно-кишечный тракт) [38, 40].

Дополнительными факторами в развитии анемии у пациентов с ХСН служат нарушение усвоения белков и микроэлементов из-за системных проявлений сердечной недостаточности — отека стенки кишечника, снижения функциональной активности печени в результате застоя и фиброза, со снижением синтеза белковых фракций, в том числе и трансферрина и транскобаламина, участвующих в транспорте железа [4–6, 8, 10, 41]. Длительное применение ингибиторов АПФ и бета-блокаторов при лечении ИБС также может приводить к снижению уровня гемоглобина через подавление секреции эритропоэтина (ЭПО) эндотелием почечных канальцев и блокирование эритропоэтической роли ЭПО на уровне костного мозга [8, 9, 17, 25]. Другой причиной развития анемии может быть опухолево-некротический фактор, уровень которого повышается у пациентов с ХСН, и коррелирует с тяжестью анемии [40] и натрий-уретического пептида [42]. Воспалительные цитокины взаимодействуют не только с ЭПО-ген экспрессией, но и оказывают большое влияние на метаболизм железа, определяя так называемый ретикуло-эндотелиальный блок с дефектом доставки железа к месту эритропоэза. В настоящий момент молекулярный механизм этого эффекта может быть объяснен частично. При ХСН, как и при атеросклерозе, повышается уровень ИЛ-6, что приводит к выработке гепсидина, который является регулятором гомеостаза и усвоения железа [29]. Гепсидин считается медиатором анемии воспалительных заболеваний [43]. Это — малый пептид, сверхпродукция которого индуцируется воспалительными цитокинами,

активирует захват железа макрофагами, что уменьшает доступ железа к эритропоэзу. Кроме того, среди пациентов с ХСН и анемией отмечается значительно более высокий уровень фибриногена по сравнению с теми, кто не имеет сочетания анемии и ХСН, что, по мнению некоторых исследователей, служит подтверждением точки зрения о роли воспалительного процесса при ИБС и ХСН в патогенезе анемии [44].

Влияние анемии на состояние сердечно-сосудистой системы

Данные некоторых исследований говорят о самостоятельной роли анемии в формировании коронарной и сердечной недостаточности [25, 36, 45–47].

Для компенсации анемии включаются гемодинамические и негемодинамические факторы [46, 47]. Негемодинамические факторы включают повышение продукции эритропоэтина для стимуляции эритропоэза, увеличение экстракции кислорода из гемоглобина. Гемодинамические факторы обеспечиваются изменением параметров сердечно-сосудистой системы. Основным фактором компенсации — увеличение сердечного выброса, что сопровождается снижением постнагрузки, увеличением преднагрузки, позитивными хроно- и инотропными эффектами. Снижение постнагрузки связано с вазодилатацией и снижением внутрисосудистого сопротивления из-за снижения вязкости крови [46]. Преднагрузка возрастает, увеличивается наполнение левого желудочка, ведущее к увеличению конечного диастолического объема в левом желудочке, повышению ударного объема, т. е. к работе сердца в гипердинамическом режиме [46, 47]. Повышение инотропной функции сердца обеспечивается действием катехоламиновых и некатехоламиновых инотропных факторов. Увеличение активности симпатической нервной системы при анемии и гипоксическая стимуляция хеморецепторов ведут к увеличению частоты сердечных сокращений [46, 47].

Эхокардиографические исследования основных параметров геометрии сердца и внутрисердечной гемодинамики позволили выявить отклонения от нормы, характерные для анемии [45–47]. Так, гипертрофия левого желудочка, вызванная анемией, характеризуется увеличением размеров левого желудочка и нормальным соотношением толщины стенки к диаметру полости [46]. По некоторым данным, анемическое сердце характеризуется увеличением и конечных систолических и диастолических размеров желудочков и систолического индекса на фоне неизменных фракции изгнания и размеров левого предсердия, некоторым утолщением межжелудочковой перегородки [45, 47].

Компенсаторная перестройка гемодинамики в свою очередь, ведет к повышению объема крови в левом желудочке, а возросший конечный диастолический объем приводят к дилатации сердца. Увеличение радиуса левого желудочка и повышение сократительного напряжения в его стенке могут обусловить более высокую энергетическую стоимость работы дилатированного желудочка [46]. При этом потребление кислорода миокардом будет увеличено, а эффективность работы снижена. Известно, что коронарный кровоток при анемии возрастает, однако его резерв ограничен вследствие сниженной кислородной емкости крови [47] и коронарного атеросклероза у больных ИБС. Пропульсивная способность сердца снижается вследствие истощения резервных возможностей миокарда, соответственно ей прогрессирует тяжесть клинической картины сердечной недостаточности, развивается смешанная сердечная недостаточность в результате миокардиодистрофии и перегрузки левого желудочка [45–47].

Таким образом, развитие компенсаторной олигоцитемической гиперволемии при анемии является дополнительной нагрузкой для миокарда и при резком ослаблении сократительной функции миокарда может вызвать декомпенсацию кровообращения [28, 30].

Длительное увеличение сердечного выброса при анемии приводит к ремоделированию артерий эластического типа, которое заключается в утолщении интимы и меди, увеличении жесткости стенки, расширению диаметра сосудов [46]. Эти изменения способствуют прогрессированию гемодинамических нарушений, ухудшению условий работы сердца и прогрессированию атеросклероза [46].

У 86,6% пациентов с анемией без сопутствующей сердечной патологии отмечают изменения ЭКГ [48]. К ним относятся: синусовая тахикардия, синусовая аритмия, различные блокады проведения, нарушения внутрижелудочковой проводимости, снижение вольтажа зубцов комплекса QRS зубца Т, двухфазность зубца Т, признаки гипертрофии миокарда левого желудочка, смещения сегмента ST от изолинии [48]. С увеличением выраженности анемии на ЭКГ покоя отмечается значительное учащение случаев выявления смещения сегмента ST вниз от изолинии на 1 мм и более, а также более выраженная ишемия миокарда при нагрузке [48].

Таким образом, анемический синдром приводит к появлению признаков сердечной недостаточности и нарушения электрической активности сердца даже у пациентов без предшествующей патологии миокарда. Подобные изменения геометрии и электрической активности сердца характерны для сердечно-сосудистого континуума у пациентов с ИБС, а, значит, анемия вносит свой независимый дополнительный отрицательный вклад в прогресси-

рование ремоделирования сердца у пациентов с ИБС и ХСН [22–24, 26, 27, 39, 45, 49, 50].

Клиническое и прогностическое значение анемии при ХСН и стабильной ИБС

На настоящий момент накоплено много сведений о неблагоприятном прогностическом значении анемии у пациентов со стабильными формами ИБС, с ХСН [2, 4, 16, 18, 20, 21, 25, 33–35, 37, 38]. Было выявлено, что анемия является независимым фактором риска при оценке прогноза таких больных: она ассоциируется с повышенной смертностью, худшим клиническим статусом, более тяжелой систолической и диастолической дисфункцией, более высоким уровнем натрий-уретического пептида, увеличенным объемом экстрацеллюлярной жидкости, более быстрым темпом снижения функции почек, худшим качеством жизни. У пациентов с ХСН и анемией отмечается более низкий индекс массы тела, более тяжелый функциональный класс ХСН (40–64% имели III–IV класс по NYHA по сравнению с 30–41% в группе без анемии), сниженная толерантность к физической нагрузке и повышенное давление наполнения правого и левого желудочков. По данным некоторых зарубежных исследователей, на протяжении 1,5–5-летнего наблюдения смертность от кардиальных причин среди лиц с ХСН и анемией превышает таковую у лиц с ХСН без анемии [4, 16, 18, 33–35]. Анемия коррелирует с появлением тяжелых коронарных событий: их уровень достигает 40% у больных с анемией по сравнению с 27% в группе пациентов без анемии [4, 16, 18, 33–35]. Такие гематологические показатели, как гемоглобин, средний объем эритроцита, сывороточное железо и общая железосвязывающая способность сыворотки коррелируют с тяжестью проявлений ИБС среди пациентов с ИБС и анемией [49]. Отмечается достоверная разница между группами с анемией и без анемии по частоте застойной ХСН (31 и 18%, соответственно) и по частоте аритмий (41 и 16%, соответственно). Уровень смертности среди пациентов с ИБС и анемией выше (13%), нежели среди пациентов с ИБС без анемии (4%) [49]. Среди пациентов с ХСН, сахарным диабетом и анемией ишемические изменения ЭКГ отмечаются в два раза чаще, чем у пациентов с ХСН и сахарным диабетом, имеющих нормальный уровень гемоглобина; у них снижена толерантность к физической нагрузке, и выше эктопическая активность [49]. Уровень гемоглобина у пациентов с ХСН и сахарным диабетом коррелирует с тяжестью поражений коронарных артерий [49].

Клиническое и прогностическое значение анемии при острых формах ИБС

Литературные данные [11–14, 26, 27, 31, 32, 39, 50] и данные наших собственных исследований [19,

22–24] в целом свидетельствуют о неблагоприятном влиянии анемии на формирование и течение сердечной недостаточности при острых формах ИБС. Так, по данным некоторых отечественных исследователей [30], у больных с Q-инфарктом миокарда в сочетании с анемией наблюдается достоверное повышение сердечного индекса, развивается диастолическая дисфункция II типа, а клиническое течение инфаркта миокарда чаще осложняется развитием острой сердечной недостаточности (Killip II–IV). Однако, другие исследователи отмечали, что для пациентов с анемией характерно развитие меньших по площади ИМ, вовлечение в инфаркт меньшего по площади объема передней стенки левого желудочка, более частое развитие неQ-инфаркта миокарда [27]. В нашем исследовании среди пациентов с инфарктом миокарда [22–24] при анализе причин смерти оказалось, что достоверно более низкий средний уровень гемоглобина отмечался у пациентов, умерших от кардиогенного шока, по сравнению с уровнем гемоглобина у больных, умерших от других причин [22–24]. Результаты наших исследований согласуются с данными других отечественных и иностранных авторов, показавших, что у больных инфарктом миокарда с сопутствующей анемией чаще, чем у не имеющих анемический синдром встречаются различные осложнения в остром периоде – острая левожелудочковая недостаточность, кардиогенный шок, нарушения ритма и проводимости [11–14, 26, 27, 31, 32, 39, 50]. По-видимому, это связано с рядом гемодинамических, гемостазиологических и гемореологических феноменов, характерных для анемического синдрома [46, 47]: при анемии для обеспечения адекватной перфузии тканей сердце работает в гипердинамическом режиме (отмечается увеличение силы и частоты сердечных сокращений) при одновременном развитии миокардиодистрофии со снижением сократительной функции сердца, уменьшается количество депонированной крови, отмечается низкое общее периферическое сосудистое сопротивление, развитие в микроциркуляторном русле сладж-феномена, ухудшающего микроциркуляцию в тканях [49]. Все вышеперечисленное, очевидно, снижает резерв компенсации, поэтому у больных даже легкой степенью анемического синдрома тяжелее протекает кардиогенный шок. В работах нескольких исследователей отмечается наличие достоверной связи снижения уровня гемоглобина ниже 140 г/л с формированием проявлений застойной сердечной недостаточности у пациентов, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, по сравнению с пациентами с уровнем гемоглобина от 140 до 170 г/л [11, 12, 15].

В нашем исследовании [22–24] всем выжившим пациентам с инфарктом миокарда на 10–21 сутки проводилось УЗИ сердца, по результатам

которого можно говорить о тенденции к более выраженным ремоделированию и дисфункции миокарда у пациентов с анемией. Так, у пациентов с анемией фракция изгнания и ударный объем были несколько снижены по сравнению с пациентами без анемии (46% и 63 мл в минуту по сравнению с 49% и 69 мл в минуту) [23]. Линейный многомерный регрессионный анализ показал отчетливую зависимость фракции выброса при выписке от уровня гемоглобина при поступлении ($t=2,34$, $p=0,02$) [24]. Это вполне закономерно, если учитывать изменения, развивающиеся в миокарде лиц без ИБС при наличии анемии – гипертрофию и дилатацию полостей с систоло-диастолической дисфункцией [46, 47], и согласуется с данными зарубежных и отечественных авторов, которые отметили более частую встречаемость дисфункции миокарда у лиц с острым инфарктом миокарда и анемией [11, 12, 26, 39, 50].

Коррекция анемии при различных формах ИБС и ХСН

Как уже было отмечено выше, длительное время основная масса исследований течения ИБС и ХСН при анемии была направлена на оценку прогноза [9–27], а оценке роли коррекции анемии в прогнозе таких больных были посвящены единичные исследования [4, 31–39, 50]. Результаты этих исследований указывали на перспективность использования эритропоэтина, препаратов железа и гемотрансфузий у пациентов с ИБС, ХСН и анемией. Такая терапия, направленная на восстановление нормального уровня гемоглобина, у пациентов с хронической сердечной недостаточностью даже с анемией легкой степени, эффективна по ряду параметров. Коррекция анемии эритропоэтином и железом, с достижением нормального уровня гемоглобина (120 г/л и более) на фоне неизменной терапии ХСН, приводила к улучшению кардиальных и почечных функций у больных с сочетанием ХСН и ХПН, к улучшению качества жизни, сопровождалась увеличением толерантности к нагрузке и улучшением насосной функции сердца, уменьшению потребности в диуретиках и снижению частоты госпитализаций [4, 33, 34, 37–39, 50]. Ряд исследований показали эффективность в предотвращении развития необратимых изменений сердечной мышцы, улучшении переносимости физической нагрузки, улучшении качества жизни и предотвращении формирования фатальной ХСН под влиянием анемии при раннем (на этапе бессимптомных изменений) вмешательстве – лечении анемии эритропоэтином и нормализации уровня гемоглобина [4, 33, 34]. С повышением уровня гемоглобина пациентов с ХСН и анемией эритропоэтином и препаратами железа в ряде работ отмечалось

Таблица 1

**Сводные данные об эффектах эритропоэтинов, препаратов железа
и гемотрансфузий при анемии на разных подгруппах пациентов с ИБС и ХСН**

Подгруппы пациентов	Терапия анемического синдрома		
	эритропоэтины	препараты железа	гемотрансфузии
стабильная ХСН в сочетании с ХБП до 3 стадии	нет достоверного влияния на толерантность к нагрузкам, смертность, качество жизни и частоту госпитализаций, частоту цереброваскулярных и тромботических событий	положительное влияние на качество жизни, толерантность к нагрузкам, общую и сердечно-сосудистую смертность	нет данных
стабильная ХСН в сочетании с ХБП 4 и 5 стадии	повышение риска общей смертности и риска венозных тромбозов, артериальной гипертензии и цереброваскулярных событий	нет данных	нет данных
декомпенсированная ХСН	нет данных	нет данных	противоречивые результаты – в одном исследовании показан вред, в другом – польза
стабильная ИБС	повышение риска общей смертности (данные на ограниченном контингенте)	нет данных	нет данных
острый коронарный синдром	нет данных	нет данных	отсутствие пользы при проведении трансфузии при уровне гемоглобина более 10 g/dL
контингент хирургических пациентов, которым лечение проводилось перед операциями или вмешательствами на коронарных сосудах	нет данных	нет данных	противоречивые данные о вреде и пользе при оценке общей смертности. Исследование на пациентах, которым проводились чрескожные интервенционные процедуры при ОКС (ангиопластика и стентирование) показали отсутствие пользы и предположительный вред.

уменьшение степени гипертрофии левого желудочка [33]. Однако позднее с накоплением данных появилась возможность оценить не только инструментальные параметры и качество жизни таких больных, но и влияние терапии анемии на риск ближайших и отдалённых неблагоприятных исходов. Анализ этих исследований посвящён обзор, суммировавший все данные исследований, накопленных к 2011 году [4]. Сводные данные об эффектах эритропоэтинов (ЭРПО), препаратов железа и гемотрансфузий при анемии на разных подгруппах пациентов с ИБС и ХСН [4] представлены в таблице 1.

Заключение

Таким образом, анализ данных литературы и результаты собственных исследований убедительно свидетельствуют, что анемия является актуальной междисциплинарной проблемой и одной из актуальных проблем для современной кардиологии. Больные с острыми и хроническими формами ИБС часто имеют при поступлении в стационар

анемию. Однако, несмотря на легкую степень этой анемии у большинства пациентов, она достоверно влияет на прогноз – как стационарного периода (риск развития острых коронарных событий и прогрессирования ХСН, позднего смертельного исхода), так и на долговременный прогноз (риск смертельного исхода, прогрессирования ИБС и ХСН у пациентов, перенесших обострение ИБС). Ретроспективный анализ эффективности гемотрансфузий и попытки лечения таких больных витаминными препаратами, препаратами железа и эритропоэтином дают противоречивые результаты. На настоящий момент продолжают проводиться крупные рандомизированные исследования в отношении коррекции анемии при ИБС и ХСН, результаты которых, возможно, позволят давать конкретные лечебные рекомендации у разных групп пациентов. В настоящее время в клинической практике выявление анемии у больного с ИБС в большей мере имеет значение для уточнения прогноза, чем для назначения активного лечебного воздействия по этому поводу.

Литература

- Begh  C., Wilson A., Ershler W. B. Prevalence and outcomes of anemia in geriatrics: a systematic review of the literature. *Am J Med* 2004; 116 (1):3–10.
- Groenewald H. F., Januzzi J. L., Damman K., et al. Anemia and mortality in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 52 (10):818–27.
- Endres H. G., Wedding U., Pittrow D., et al. Prevalence of anemia in elderly patients in primary care: impact on 5-year mortality risk and differences between men and women. *Curr Med Res Opin.* 2009; 25 (5):1143–58.
- Kansagara D., Dyer E. A. W., Englander H., et al. Treatment of Anemia in Patients with Heart Disease: A Systematic Review. VA-ESP Project #05–225; 2011. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK83423/> (16 February 2012).
- Caralunga V. N., Vinogradova E. L., Zarazhevskaja T. S. Clinical and epidemiological analyses of etiology and frequency of anemia in patients with NHF. *Lekarstvennaja spravka.* 2008; (7–8):22–31. Russian (Царалунга В. Н., Виноградова Е. Л., Заражевская Т. С. Клинический и эпидемиологический анализ распространенности и причин развития анемии у пациентов с ХСН. Лекарственная справка. 2008; (7–8):22–31).
- Grinfel'd E. S. Anemia in elderly people. *Russian medical journal.* 2008; 29:1944–7. Russian (Гринфельд Е. С. Анемия у людей пожилого возраста. Рус. мед. журн. 2008; 29:1944–7).
- Napalkov D. A., Panferov A. S., Voronkina A. V. et al. Prevalence and structural analyses of anemia in patients with chronic heart failure in therapeutic department. *Cardiology.* 2009; 4:95–7. Russian (Напалков Д. А., Панферов А. С., Воронкина А. В. и др. Распространенность и структура анемий у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в терапевтическом стационаре. Кардиология. 2009; 4:95–7).
- Tereshchenko S. N., Uskach T. M., Kochetov A. G. Etiologic factors of anemia development in patients with chronic heart failure. *Cardiology.* 2011; 5: 7–12. Russian (Терещенко С. Н., Ускач Т. М., Кочетов А. Г. Причины развития анемии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Кардиология. 2011; 5:7–12).
- Kirshina N. S., Pimenov L. T. Progression of renal dysfunction and anaemia in patients with chronic heart failure. *Russian journal of cardiology* 2009; 3:14–17. Russian (Киршина Н. С., Пименов Л. Т. Этапность развития дисфункции почек и анемии у больных с хронической сердечной недостаточностью. Российский кардиологический журнал. 2009; 3:14–17).
- Larina V. N., Bart B. Ya., Balabanova E. L. Anemic syndrome in patients with chronic heart failure. *Russian journal of cardiology* 2010; 3:34–6. Russian (Ларина В. Н., Барт Б. Я., Балабанова Э. Л. Анемический синдром у больных с хронической сердечной недостаточностью. Российский кардиологический журнал. 2010; 3:34–6).
- Greenberg G., Assali A., Vaknin-Assa H., et al. Hematocrit level as a marker of outcome in ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2010; 105 (4):435–40.
- Tsujita K., Nikolsky E., Lansky A. J., et al. Impact of anemia on clinical outcomes of patients with ST-segment elevation myocardial infarction in relation to gender and adjunctive antithrombotic therapy (from the HORIZONS-AMI trial). *Am J Cardiol.* 2010; 105 (10):1385–94.
- Keough-Ryan T. M., Kiberd B. A., Dipchand C. S., et al. Outcomes of acute coronary syndrome in a large Canadian cohort: impact of chronic renal insufficiency, cardiac interventions, and anemia. *Am J Kidney Dis.* 2005; 46 (5):845–55.
- Salisbury A. C., Alexander K. P., Reid K. J., et al. Incidence, correlates, and outcomes of acute, hospital-acquired anemia in patients with acute myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2010; 3 (4):337–46.
- Anker S. D., Voors A., Okonko D., et al. Prevalence, incidence, and prognostic value of anaemia in patients after an acute myocardial infarction: data from the OPTIMAAL trial. *Eur Heart J.* 2009; 30 (11):1331–9.
- Belziti C. A., Hasin T., Sorkin A., et al. Prevalence of anemia in heart failure and its effects on prognosis. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2009 Feb; 7 (2):131–8.
- Palazzuoli A., Gallotta M., Iovine F., et al. Anaemia in heart failure: a common interaction with renal insufficiency called the cardio-renal anaemia syndrome. *Int. J. Clin. Pract.* 2008; 62 (2):281–6.
- Shah A. D., Nicholas O., Timmis A. D., et al. Threshold haemoglobin levels and the prognosis of stable coronary disease: two new cohorts and a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2011; 8 (5):100–4.
- Kalyuta T. Yu., Tsareva O. E., Trubetskov A. D. et al. Short- and long-term prognosis in patients with unstable angina and anemia. *Cardiovascular therapy and prevention* 2005; 2:46–51. Russian (Калюта Т. Ю., Царева О. Е., Трубецков А. Д. и др. Ближайший и отдаленный прогноз у пациентов с нестабильной стенокардией и анемией. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2005; 2:46–51).
- Kazanceva T. A., Radzhan Radzhesh, Efremovceva M. A., et al. Anemia and chronic heart failure. *Cardiovascular therapy and prevention* 2010; 4:116–8. Russian (Казанцева Т. А., Раджан Раджеш, Ефремовцева М. А., и др. Анемия и хроническая сердечная недостаточность. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2010; 4:116–8).
- Tereshchenko S. N., Zhiron V., Uskach T. M. Anemia is an independent predictor of poor prognosis in woman with cardiovascular pathology. *Cardiovascular therapy and prevention* 2006; 8:24–6. Russian (Терещенко С. Н., Жиров И. В., Ускач Т. М. Анемия – независи-
- мый фактор риска неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у женщин. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2006; 8:24–6).
- Schwarz Yu. G., Kaliuta T. Yu., Volkova M. V. Anemia and acute forms of coronary artery disease: a problem of combined pathology. *International medical journal.* 2006; 4: 34–6. Russian (Шварц Ю. Г., Калюта Т. Ю., Волкова М. В. Анемия и острые формы ишемической болезни сердца – проблема сочетанной патологии. Международный медицинский журнал. 2006; 4:34–6).
- Kalyuta T. Yu., Lubeznov R. E., Orlikova O. V. et al. Heart failure and anemia in patients with acute myocardial infarction. *Russian cardiological journal.* 2005; 1:16–8. Russian (Калюта Т. Ю., Любезнов Р. Е., Орликова О. В. и др. Сердечная недостаточность и анемия у больных острым инфарктом миокарда. Российский кардиологический журнал 2005; 1:16–8).
- Kalyuta T. Yu., Tokarev V. P., Karimov R. N. et al. Anemia prognostic value in predicting recurrent acute myocardial infarction. *Russ J Cardiol* 2006; 1:58–61. Russian (Калюта Т. Ю., Токарев В. П., Каримов Р. Н. и др.) Определение значения анемии в прогнозе рецидива острого инфаркта миокарда. Российский кардиологический журнал 2006; 1:58–61).
- Shutov A. M., Tarmonova L. Yu. Effects of anemia and impaired renal function on the diastolic function in elderly patients. *Heart failure.* 2007; 2:24–6. Russian (Шутов А. М., Тармонова Л. Ю. Влияние анемии и сниженной функции почек на диастолическую функцию у больных пожилого возраста. Сердечная недостаточность. 2007; 2:24–6).
- Syvolap V. D., Nazarenko E. V. Clinical and hemodynamical features of Q-myocardial infarction in patients with anemia. http://society.sitcity.ru/text_1408213318.phtml?p_id=1408213318.p_2609185448 (January 2012) Russian (Сыволап В. Д., Назаренко Е. В. Клинико-гемодинамические особенности течения Q инфаркта миокарда у больных с анемией. http://society.sitcity.ru/text_1408213318.phtml?p_id=1408213318.p_2609185448 (17 Января 2012)).
- Lunina T. V. Clinical features of myocardial infarction in patients with anemic syndrome. – Avtoref. dis. Ph.D ... Samara 2000. 26 p. Russian (Лунина Т. В. Особенности течения инфаркта миокарда на фоне синдрома анемии (клинико-лабораторное исследование): Автореф. дис. к. м. н. Самара 2000. 26 с).
- Tsui A. K., Dattani N. D., Marsden P. A., et al. Reassessing the risk of hemodilutional anemia: Some new pieces to an old puzzle. *Can J Anaesth.* 2010; 57 (8):779–91.
- Adlbrecht C., Kommata S., H lsmann M., et al. Chronic heart failure leads to an expanded plasma volume and pseudoanaemia, but does not lead to a reduction in the body's red cell volume. *Eur Heart J.* 2010; 29 (19): 2343–50.
- Vatutin N. T., Skljannaja E. V., Kirienko T. S. Anemia in cases of chronic heart failure. URL: http://www.rql.com.ua/cardio_j/2004/3/vatutin.htm (23 December 2011) Russian (Ватутин Н. Т., Склянная Е. В., Кириенко Т. С. Анемии при хронической сердечной недостаточности. URL: http://www.rql.com.ua/cardio_j/2004/3/vatutin.htm (23 декабря 2011)).
- Letino M., Toschi V. Impact of anemia and its treatment in patients with acute coronary syndromes. *G Ital Cardiol (Rome).* 2011; 12 (5):327–32.
- Shishehbor M. H., Madhwal S., Rajagopal V., et al. Impact of blood transfusion on short- and long-term mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Interv.* 2009; 2 (1):46–53.
- Cowie M. R., Lucas R. Clinical perspective: iron replacement therapy in chronic heart failure. *Int J Clin Pract.* 2011; 65 (6):645–8.
- Okonko D. O., Grzeslo A., Witkowski T., et al. Effect of intravenous iron sucrose on exercise tolerance in anemic and nonanemic patients with symptomatic chronic heart failure and iron deficiency FERRIC-HF: a randomized, controlled, observer-blinded trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:103–12.
- Gerber D. R. Transfusion of packed red blood cells in patients with ischemic heart disease. *Crit Care Med.* 2008; 36 (4):1068–74.
- Shilov A. M., Osija A. O. Treatment of ischemic heart disease in patients with anemia of different etiology. *Difficult patient.* 2011; 12:43–45. Russian (Шилов А. М., Осия А. О. Особенности лечения ишемической болезни сердца на фоне анемии различного генеза. Трудный пациент 2011; 12:43–45).
- Tereshchenko S. N., Atrouwenko E. S., Uskach T. M., et al. Anemia as a complication of chronic heart failure: prevalence, prognosis and treatment. *Therapeutic archive.* 2008; 9:90–5. Russian (Терещенко С. Н., Атрошенко Е. С., Ускач Т. М., и др. Анемия как осложнение хронической сердечной недостаточности: распространенность, прогноз и лечение. Тер. архив. 2008; 9:90–5).
- Jettinger O. A., Uskova O. V., Gendlin G. E. et al. Anemia and chronic heart failure: role of iron deficiency and its correction. *Consilium medicum (cardiology).* 2011; 13:5:121–7. Russian (Эттингер О. А., Ускова О. В., Гендлин Г. Е. и др. Анемия с хронической сердечной недостаточностью: роль дефицита железа и его коррекция. Consilium medicum (кардиология). 2011; 13:5:121–7).
- Kim I. R. Clinical features and treatment of IHD in patients with anemia: Avtoref. dis. Ph. D. Moscow 2007. 25 p. Russian (Ким И. Р. Особенности течения и лечения

- ишемической болезни сердца при анемии: Автореф. дис. к. м.н. Москва 2007. 25 с).
40. Opasich C., Cazzola M., Scelsi L. et al. Blunted erythropoietin production and defective iron supply for erythropoiesis as major causes of anaemia in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2005; 26:2232–7.
 41. Aquilani R., Opasich C., Verri M. et al. Is nutritional intake adequate in chronic heart failure patients? *J. Am. Coll. Cardiol.* –2003; 42 (7):1218–23.
 42. Levine B., Kalman J., Mayer L., et al. M Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1990; 323:236–41.
 43. Levina A. A., Kazjukova T. V., Cvetaeva N. V., et al. Hepsidin as iron homeostasis regulator. *Pediatrics*. 2008; 87 (1):67–74. Russian. (Левина А. А., Казюкова Т. В., Цветаева Н. В., и др. Гепсидин как регулятор гемостаза железа. *Педиатрия*. 2008; 87 (1):67–74).
 44. Morelli S., Di Girolamo F., Angelino A., et al. Anaemia as an inflammation-mediated condition during chronic heart failure. Possible role of fibrinogen. *Acta Cardiol*. 2008; 63 (5):565–70.
 45. Goncharova E. V., Govorin A. V., Kuz'min A. G., et al.. Structural and functional myocardial characteristics in patients with chronic iron deficiency anemia. *Cardiology*. 2008; 5:46–50. Russian (Гончарова Е. В., Говорин А. В., Кузьмин А. Г., и др. Структурно-функциональные показатели миокарда у больных хронической железодефицитной анемией *Кардиология*. 2008; 5:46–50).
 46. Metivier F., Marchais S. J., Guerin A. P., et al. Pathophysiology of anaemia: focus on the heart and blood vessels. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15 (3):14–8.
 47. Hébert P. C., Van der Linden P., Biro G., Hu L. Q. Physiologic aspects of anemia. *Crit Care Clin*. 2004; 20 (2):187–212.
 48. Denisova T. P., Cherevatova O. M. Anemic syndrome influence on arrhythmia incidence in geriatric patients. *Russ J Cardiol* 2006; 4:20–3. Russian (Денисова Т. П., Череватова О. М. Влияние анемического синдрома на частоту аритмии у больных гериатрического профиля. *Российский кардиологический журнал* 2006; 4:20–3).
 49. Gorohova S. G., Atamanova M. A., Characteristics of erythrocytes and hemoglobin level in patients with IHD and 2 type diabetes. *Ther. arh*. 2008; 80 (10):16–21. Russian (Горохова С. Г., Атаманова М. А., Характеристики эритроцитов и уровня гемоглобина у пациентов с ИБС и сахарным диабетом 2 типа. *Терапевтический архив*; 2008; 80 (10):16–21).
 50. Kuz'min V. P. Homeostasis in cases of acute disturbance of coronary blood flow and possibilities of treatment in prehospital period. *Diss. Ph.D. Samara*, 2003. 146 p. Russian (Кузьмин В. П. Гомеостаз при остром нарушении коронарного кровообращения и пути улучшения диагностики на догоспитальном этапе: Дисс. к. м.н. Самара, 2003. 146 с).

Combination of coronary heart disease, chronic heart failure, and anaemic syndrome: clinical features and prognostic impact of anaemia treatment

Kalyuta T. Yu., Shvarts Yu.G., Sokolov I. M.

Practitioners are often faced with a combination of coronary heart disease (CHD), chronic heart failure (CHF), and anaemic syndrome. These patients are typically characterised by a worse prognosis of acute and chronic CHD, as well as by a rapid progression of CHF and chronic renal failure (CKF).

This review is focussed on the epidemiology of anaemia in CHD and CHF patients; the aetiology and pathogenesis of anaemia in CHD and CHF; and the changes of cardiovascular parameters in patients with anaemic syndrome. Despite the abundance of studies on CHD and CHF clinical course and prognosis in anaemic syndrome, very little is known about the effects of anaemia treatment on the clinical

course and prognosis of CHD. The review presents the external evidence and original results on the prognosis of acute and chronic CHD in anaemic patients. A modern view on anaemia treatment in various CHD forms is also presented.

Russ J Cardiol 2013; 2 (100): 105-111

Key words: coronary heart disease, heart failure, anaemic syndrome, haemoglobin.

V. I. Razumovskiy Saratov State Medical University, Saratov.

I ВСЕМИРНЫЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ “РОССИЙСКИЕ ДНИ СЕРДЦА”. ПОСТ-РЕЛИЗ

С 4 по 6 апреля 2013 г. в Москве в Центре международной торговли состоялся I всемирный образовательный Форум “Российские дни сердца”.

На торжественной церемонии открытия представитель Министерства здравоохранения зачитала приветствие от имени министра В. И. Скворцовой и выразила надежду, что Форум “Российские дни сердца” со временем станет мультидисциплинарным, так как большинство медицинских проблем требует совместных усилий специалистов разного профиля. Профессор Мишель Комажда (Франция) в своем выступлении отметил противоречивую тенденцию: с одной стороны смертность от сердечной недостаточности в некоторых странах Евросоюза, например, в Шотландии, упала, но, с другой стороны, во Франции количество госпитализаций по причине сердечных приступов в связи со старением населения возросло. Он также рассказал о восстановлении больных, переживших госпитализацию. По мнению профессора Комажды, будущие успехи кардиологии — за генетическими исследованиями.

Президент Российского кардиологического общества академик РАМН Евгений Владимирович Шляхто (Россия) прочитал лекцию о вкладе Российского кар-

диологического общества в развитие медицины. Он подчеркнул растущий интерес к деятельности Общества и заметил, что половина кардиологов страны стали его членами.

На Форуме были рассмотрены и обсуждены такие важные темы, как диабет и сердце, фибрилляция предсердий, острая сердечная недостаточность, резистентная гипертензия и многие другие.

Вниманию участников “Российских дней сердца” была представлена выставочная экспозиция, на которой ведущие российские и зарубежные производители лекарств и медицинского оборудования продемонстрировали свою продукцию.

На Форуме были представлены специализированная медицинская литература и периодические издания. 7 издательств и 1 социальная сеть оказали информационную поддержку мероприятию.

В работе первых “Российских дней сердца” приняли участие 1098 специалистов из 27 стран, отечественные кардиологи приехали из 193 городов и 66 субъектов Российской Федерации.

Организаторами Форума выступили Российское кардиологическое общество и конгресс-оператор “МЕДИ Экспо”.