

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

В НОМЕРЕ:

Маркеры дисфункции эндотелия у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST с различной локализацией атеросклеротического поражения

Связь окислительно-антиоксидантных изменений липопротеинов низкой плотности с ИБС в популяции мужчин

Взаимосвязь уровня диффузионной способности легких и показателей неспецифического воспаления у пациентов с ИБС и СД

Метаболический статус тромбоцитов у больных стабильной стенокардией

Трудности фармакотерапии резистентной артериальной гипертензии

Атеросклероз 2013: спорные вопросы гиполипидемической терапии в практике врача-кардиолога

В ФОКУСЕ:

Неинвазивный маркер инсулинорезистентности у пациентов с ожирением



Рис. 5. График логистической регрессии. Зависимость вероятности наличия инсулинорезистентности (ИР) от значения толщины эпикардиальной жировой ткани (тЭЖТ).

Был получен оптимальный порог отсечения для тЭЖТ (optimal cut-off value), который составил ≥ 7 мм. При полученном пороговом значении доля истинно положительных результатов классификации составила 91,5% (чувствительность), а доля истинно отрицательных результатов классификации — 90,6% (специфичность). Таким образом, нами было получено пороговое значение тЭЖТ ≥ 7 мм, как фактора риска ИР у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска на фоне ожирения. С помощью данного уравнения были вычислены теоретические значения вероятности наличия ИР для каждого пациента. Диаграмма рассеяния, отражающая данную зависимость, представлена на рисунке 5. Отложив по оси абсцисс измеренную величину тЭЖТ, необходимо построить перпендикуляр к оси до пересечения с кривой. Проекция точки пересечения на ось ординат будет отражать вероятность наличия ИР у конкретного пациента. Далее см. на стр. 31.

Кардосал®

Олмесартана медоксомил

Доказанное снижение АД и защита сосудов¹⁻³



КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА КАРДОСАЛ® Международное непатентованное наименование: олмесартана медоксомил. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Фармакотерапевтическая группа: ангиотензина II рецепторов антагонист. Фармакологические свойства: **Фармакодинамика:** Олмесартана медоксомил является специфическим антагонистом рецепторов ангиотензина II (типа AT1) для приема внутрь. Предполагается, что олмесартан блокирует все действия ангиотензина II, опосредованные AT1-рецепторами независимо от источника и пути синтеза ангиотензина II. При артериальной гипертензии олмесартан вызывает дозозависимое продолжительное снижение артериального давления (АД). Прием олмесартана медоксомила 1 раз в день обеспечивает эффективное и мягкое снижение АД в течение 24 ч. Гипотензивное действие олмесартана развивается, как правило, уже через 2 нед., а максимальный эффект развивается приблизительно через 8 нед. после начала терапии. **Фармакокинетика:** **Абсорбция и распределение:** олмесартана медоксомил является пролекарством. Он быстро превращается в фармакологически активный метаболит олмесартан. Олмесартана медоксомил в неизменном виде в плазме крови не обнаруживался. Биодоступность олмесартана в среднем составляет 25,6%. Прием пищи не оказывает значительного влияния на биодоступность олмесартана, поэтому олмесартана медоксомил можно принимать независимо от приема пищи. Почечное выведение составляет приблизительно 40%, с желчью – около 60%. Период полувыведения олмесартана составляет 10-15 ч. после многократного приема внутрь. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** эссенциальная гипертензия. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата (см. раздел Состав); обструкция желчевыводящих путей; почечная недостаточность (клиренс креатинина (КК) менее 20 мл/мин.), состояние после трансплантации почки (нет опыта клинического применения); беременность, период лактации; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены); дефицит лактазы, галактоземия или синдром мальабсорбции. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** Рекомендуется принимать Кардосал® внутрь каждый день в одно и то же время, независимо от приема пищи. Рекомендуемая начальная доза препарата Кардосал® для взрослых составляет 10 мг (препарат Кардосал® 10) 1 раз в сутки. В случае недостаточного снижения АД при приеме препарата в дозе 10 мг/сут, доза препарата может быть увеличена до 20 мг/сут (1 табл. препарата Кардосал® 20) или дополнительно может быть назначен диуретик (гидрохлоротиазид). Максимальная суточная доза – 40 мг. Форма выпуска: Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг, 20 мг и 40 мг. По 14 таблеток в контурной ячейковой упаковке (блистере), изготовленной из ламинированной пленки (полиамид/алюминий/ПВХ) и фольги алюминиевой. По 2 блистера вместе с инструкцией по применению в картонной пачке. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА:** По рецепту. Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению (от 22.11.2011)

¹Fiser D. et al. Circulation 2004; 110, 1103-7. ²Smith D.H. et al., J Am Soc Hypertens, 2008; 2: 165-172. ³Stumpe O. et al., Ther Adv Cardiovasc Dis 2007; 1; 97-106

ООО «Берлин-Хеми / А.Менарини», 123317, Москва, Пресненская набережная, дом 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б.
Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01, <http://www.berlin-chemie.ru>. Материал предназначен для специалистов здравоохранения.
Отпускается по рецепту врача. Подробная информация о препарате содержится в инструкции по применению (от ноября 2011 года).

**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**
По лицензии Daiichi Sankyo Europe GmbH



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

Российский индекс научного цитирования:
импакт-фактор (РИНЦ 2011) 0,465

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 Андреева В. Ю.

© Российский кардиологический журнал

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 6 (104) 2013

издается с 1996 г.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

ШЕФ-РЕДАКТОР

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Абдуллаев А. А. (Махачкала)
Арутюнов Г. П. (Москва)
Габинский Я. Л. (Екатеринбург)
Гафаров В. В. (Новосибирск)
Говорин А. В. (Чита)
Дземешкевич С. Л. (Москва)
Довгалецкий П. Я. (Саратов)
Дупляков Д. В. (Самара)
Искендеров Б. Г. (Пенза)
Караськов А. М. (Новосибирск)
Колпаков Е. В. (Москва)
Концевая А. В. (Москва)

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Карлен Адамян (Армения)
Стефан Анкер (Германия)
Салим Беркинбаев (Казахстан)
Владимир Габинский (США)
Рихард Чешка (Чешская республика)
Роберто Феррари (Италия)
Жан Шарль Фрушар (Франция)
Владимир Коваленко (Украина)
Равшанбек Курбанов (Узбекистан)

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

Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург)

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

Некрасова Л. И.

Таратухин Е. О.

Родионова Ю. В.

Рыжова Е. В.

Лебедев Д. С. (Санкт-Петербург)
Либис Р. А. (Оренбург)
Недогода С. В. (Волгоград)
Недбайкин А. М. (Брянск)
Палеев Ф. Н. (Москва)
Покровский С. Н. (Москва)
Периуков И. В. (Воронеж)
Протасов К. В. (Иркутск)
Тюрина Т. В. (Ленинградская область)
Хлудеева Е. А. (Владивосток)
Шульман В. А. (Красноярск)
Щекотов В. В. (Пермь)

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

Издательство:
ООО "Силица-Полиграф"
e-mail: cardio.nauka@yandex.ru



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Scientific peer-reviewed medical journal

Mass media registration certificate № 017388
dated 06.04.1998

Periodicity — 6 issues per year

Circulation — 7000 copies

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

Russian Citation Index (SCIENCE INDEX):
Impact-factor (RCI-2011) 0,465

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 Andreeva Vladislava

© Russian Journal of Cardiology

RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

№ 6 (104) 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)
Galjovich A. S. (Kazan')
Karpov R. S. (Tomsk)
Karpov Yu. A. (Moscow)
Kozjolova 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)

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

Shlyakhko E. V. (St-Petersburg)

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

Nekrasova L. I.

Taratukhin E. O.

Rodionova Yu. V.

Ryzhova E. V.

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

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

Publisher:

Silicea-Poligraf
e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

НОВОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Обзор зарубежных новостей клинической медицины

5

CLINICAL MEDICINE NEWS

Clinical medicine updates: a review of international news

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Аксюткина Н. В., Никулина С. Ю., Шульман В. А., Назаров Б. В., Максимов В. Н., Безрук А. П., Балог А. И., Поплавская Е. Е., Беспалов А. В., Котловский М. Ю., Чернова А. А.

Взаимосвязь полиморфизма гена гликопротеина интегрин альфа с развитием острого нарушения мозгового кровообращения в семьях больных с фибрилляцией предсердий

6

Aksyutina N. V., Nikulina S. Yu., Shulman V. A., Nazarov B. V., Maksimov B. V., Bezruk A. P., Balog A. I., Poplavskaya E. E., Bepalov A. V., Kotlovskiy M. Yu., Chernova A. A.

Glycoprotein integrin alpha polymorphism and acute cerebrovascular events in the families of patients with atrial fibrillation

Сумин А. Н., Корок Е. В., Панфилов С. Д., Евдокимов Д. О., Райх О. И., Кислов Э. Е., Иванов С. В., Барбараш Л. С.

Превентивная реваскуляризация миокарда перед операциями на брюшной аорте: отдаленные результаты

11

Sumin A. N., Korok E. V., Panfilov S. D., Evdokimov D. O., Raikh O. I., Kislov E. E., Ivanov S. V., Barbarash L. S.

Preventive myocardial revascularisation before abdominal aortic interventions: long-term results

Бернс С. А., Шмидт Е. А., Юхно Е. С., Киприна Е. С., Барбараш О. Л.

Маркеры дисфункции эндотелия у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST с различной локализацией атеросклеротического поражения

17

Berns S. A., Schmidt E. A., Yukhno E. S., Kiprina E. S., Barbarash O. L.

Endothelial dysfunction markers in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome and multifocal atherosclerosis

Гринштейн И. Ю., Савченко А. А., Савченко Е. А., Косинова А. А., Гринштейн Ю. И.

Метаболический статус тромбоцитов у больных стабильной стенокардией

23

Grinstein I. Yu., Savchenko A. A., Savchenko E. A., Kosinova A. A., Grinstein Yu. I.

Metabolic platelet status in patients with stable angina

Веселовская Н. Г., Чумакова Г. А., Отт А. В., Гриценко О. В.

Неинвазивный маркер инсулинорезистентности у пациентов с ожирением

28

Veselovskaya N. G., Chumakova G. A., Ott A. V., Gritsenko O. V.

A non-invasive marker of insulin resistance in patients with obesity

Баздырев Е. Д., Байракова Ю. В., Поликутина О. М., Безденежных Н. А., Слепынина Ю. С., Барбараш О. Л.

Взаимосвязь уровня диффузионной способности легких и показателей неспецифического воспаления у пациентов с ишемической болезнью и сахарным диабетом

33

Bazdyrev E. D., Bayrakova Yu. V., Polikutina O. M., Bezdenezhnykh N. A., Slepynina Yu. S., Barbarash O. L.

Lung diffusion capacity and non-specific inflammation markers in patients with coronary heart disease and diabetes mellitus

Мазур Е. С., Килейников Д. В., Мазур В. В., Семенычев Д. Г.

Влияние компенсации тиреоидного статуса на состояние сердечно-сосудистой системы у больных первичным гипотиреозом

39

Mazur E. S., Kileynikov D. V., Mazur V. V., Semenychev D. G.

Thyroid status compensation and cardiovascular parameters in patients with primary hypothyreosis

Рагино Ю. И., Кривчун А. С., Полонская Я. В., Щербак Л. В., Садовский Е. В., Воевода М. И.

Связь окислительно-антиоксидантных изменений липопротеинов низкой плотности с ишемической болезнью сердца в популяции мужчин Новосибирска

43

Ragino Yu. I., Krivchun A. S., Polonskaya Ya. V., Sherbakova L. V., Sadovskiy E. V., Voevoda M. I.

Association between oxidative-antioxidant modifications of low-density lipoproteins and coronary heart disease in a male population of Novosibirsk

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Запесочная И. Л., Автандилов А. Г.

Динамика суточного профиля артериального давления при пятилетнем наблюдении у больных артериальной гипертензией, работающих на Крайнем Севере

48

Zapesochnaya I. L., Avtandilov A. G.

Five-year dynamics of circadian blood pressure profile in Far North workers with arterial hypertension

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

CLINIC AND PHARMACOTHERAPY

Давыдов С. И., Титова В. В., Гордеева М. А., Тарасов А. А., Бабаева А. Р.

Роль триметазидина МВ в оптимизации терапии острого коронарного синдрома с позиции влияния на дисфункцию эндотелия и системное воспаление

54

Davydov S. I., Titova V. V., Gordeeva M. A., Tarasov A. A., Babaeva A. R.

Trimetazidine MB role in the optimisation of the acute coronary syndrome treatment: effects on endothelial dysfunction and systemic inflammation

Линчук Т. В., Федулаев Ю. Н., Хайретдинова Г. А.

Антиишемические и антиаритмические эффекты симвастатина у больных с диастолической сердечной недостаточностью

62

Pinchuk T. V., Fedulaev Yu. N., Khayretdinova G. A.

Antiischemic and antiarrhythmic effects of simvastatin in patients with diastolic heart failure

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

LITERATURE REVIEWS

Потешкина Н. Г.

Потребление соли. Почка как орган-мишень. Часть IV.

68

Poteschkina N. G.

Salt consumption. Kidneys as the target organ. Part IV.

Теплова Н. В., Таратухин Е. О.

Трудности фармакотерапии резистентной артериальной гипертензии

76

Teplova N. V., Taratukhin E. O.

Problems in pharmacotherapy of resistant arterial hypertension

ПАМЯТИ В. А. ЛЮСОВА

AD MEMORIAM

Гордеев И. Г., Шайдук О. Ю., Лучинкина Е. Е., Таратухин Е. О.

Виктор Алексеевич Люсов: врач, учёный, руководитель, учитель

80

Gordeev I. G., Shaidyuk O. Yu., Luchinkina E. E., Taratukhin E. O.

Viktor A. Lusov: doctor, scientist, leader, and teacher

ПРЕСС-РЕЛИЗ

PRESS RELEASE

Атеросклероз 2013: спорные вопросы гипоплипидемической терапии в практике врача-кардиолога

85

Atherosclerosis 2013: controversial aspects of lipid-lowering therapy in the cardiologic practice

ЮБИЛЕИ

JUBILEES

Якушин Сергей Степанович

91

Sergey S. Yakushin

Габинский Владимир Львович

91

Vladimir L. Gabinskiy

ИНФОРМАЦИЯ

INFORMATION

Перечень материалов, опубликованных в Российском кардиологическом журнале в 2013 году

92

Russian Journal of Cardiology: contents for 2013

ОБЗОР ЗАРУБЕЖНЫХ НОВОСТЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Американские авторы отмечают возможную бесполезность интенсивного снижения веса у больных сахарным диабетом. Рабочая группа AHEAD, Wing et al., в 16 центрах США исследовала 5145 больных с ожирением в течение, в среднем, 9,6 лет, часть из которых, кроме обучения и стандартной терапии, подвергалась интенсивной модификации образа жизни с диетой и физической активностью. Авторы отмечают, что различий в сердечно-сосудистых конечных точках и исходах между группами не было выявлено и ставят под сомнение необходимость серьёзных модификаций образа жизни при ожирении и сахарном диабете 2 типа.

(По данным: *New Engl Journ Med*, 2013)

Гарвардские исследователи провели переоценку стратегий классификации ИБС по степени риска серьёзных (“больших”) сердечно-сосудистых событий. При помощи стресс-MPT Shah et al. исследовали когорту 815 пациентов с подозрением на ишемию миокарда, сравнив затем полученные данные со стандартными клиническими стратегиями стратификации. Реклассификация произошла у 91,5% пациентов — главным образом, умеренного риска по клиническим шкалам. Авторы отмечают, что включение стресс-тестов играет серьёзную роль в прогнозировании неблагоприятного течения ИБС. Они рекомендуют включить стресс-MPT сердца в стратегию определения прогноза этого заболевания.

(По данным: *Circulation*, 2013)

Исследователи из Голландии Corsten-Janssen et al. сообщают об особенностях генотипа с мутацией CHD7. Исследовав 299 пациентов, у 74% они обнаружили врождённые аномалии сердца, в частности, в области лёгочного ствола. Распределение дефектов не зависело от пола.

(По данным: *Cardiovascular Genetics*, 2013)

Дополнительная оценка результатов исследования PLATO была проведена в США. Dinicolantonio et al. изучили случаи кровотечений при терапии клопидогрелом и тикагрелором. Обнаружено, что тикагрелор связан со значительно более высоким риском кровотечений. При этом, отмечают авторы, он не показал большей эффективности в предотвращении тромбоза стентов, инфаркта миокарда и в снижении общей летальности.

(По данным: *Int Journ Cardiol*, 2013)

Из Норвегии сообщается о результатах 11-летнего популяционного исследования HUNT, в котором оценивались сердечно-сосудистые влияния тиреотропного гормона. Было исследовано более 14 тысяч пациентов,

не имевших исходно диагностированных заболеваний щитовидной железы. Установлено, что повышенный уровень ТТГ даже в пределах референсных значений ассоциирован с более высоким артериальным давлением в будущем и с неблагоприятным профилем липидов плазмы крови. Авторы подчёркивают, что даже по всем критериям нормальной функции щитовидной железы уровень ТТГ имеет прогностическое значение.

(По данным: *Eur Journ Endocrinol*, 2013)

Французские авторы, по данным мета-анализа исследований сахарного диабета 2 типа, ставят под сомнение необходимость достижения нормальной гликемии у всех пациентов. Ruiz et al. отмечают, что такая стратегия слишком проста и ассоциирована с риском гипогликемии. Системы поддержания уровня глюкозы могут не справляться со своей задачей, если терапия упорно направлена на нормальную гликемию. Авторы заключают, что не физиологическая норма должна быть целью и критерием лечения, но индивидуальная ситуация пациента.

(По данным: *Rev Med Suisse*, 2013)

Канадские авторы Gupta et al. обращают внимание на ряд новых клинических исследований, результаты которых следует учитывать в клинической практике. Это FREEDOM по сравнению методов реваскуляризации при сахарном диабете (операции коронарного шунтирования признаны в отдалённом прогнозе более благоприятными, чем чрескожные вмешательства); MADIT-RIT, обратившее внимание на необходимость контроля программы кардиовертеров, что позволит избежать ненужных разрядов дефибриллятора и снизит риск неблагоприятных исходов; WOEST, в котором сравнивалось сочетание варфарина и двойной антитромбоцитарной терапии или аспирина: показано, что, несмотря на больший риск кровотечений при применении прасутрела с аспирином и варфарином, риск тромбоза и вообще сердечно-сосудистых осложнений был в этой группе значительно ниже, что даёт основания идти на риск; однако требуются дальнейшие исследования.

(По данным: *Can Journ Cardiol*, 2013)

Немецкие авторы Ghofrani et al. исследовали риоцигват (riociguat) у больных с хронической постэмболической лёгочной гипертензией. Препарат показал значительное улучшение как по объективным данным толерантности к нагрузке, так и по уровню NT-proBNP. Частота основных побочных эффектов (правожелудочковая недостаточность и обмороки) не отличалась в группах лечения и плацебо.

(По данным: *New Engl J Med*, 2013)

ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ГЛИКОПРОТЕИНА ИНТЕГРИНА АЛЬФА С РАЗВИТИЕМ ОСТРОГО НАРУШЕНИЯ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ В СЕМЬЯХ БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Аксютин Н. В.¹, Никулина С. Ю.¹, Шульман В. А.¹, Назаров Б. В.¹, Максимов В. Н.², Безрук А. П.¹, Балог А. И.³, Поплавская Е. Е.¹, Беспалов А. В.¹, Котловский М. Ю.¹, Чернова А. А.¹

Цель. Выявить взаимосвязь полиморфизма гена гликопротеина интегрин альфа с развитием ОНМК в семьях больных с фибрилляцией предсердий.

Материал и методы. Обследовано 43 пробанда с хронической ФП и ОНМК в анамнезе (25 женщин и 18 мужчин), 54 их родственника 1, 2 и 3 степени родства (37 женщин и 17 мужчин). Контрольная группа состояла из 188 человек без сердечнососудистой патологии (96 женщин и 92 мужчин). У всех обследуемых проводили сбор жалоб, анамнеза, объективный осмотр, электрокардиографию, эхокардиоскопию. Помимо этого, родственникам пробандов проводили холтеровское ЭКГ-мониторирование, тест с физической нагрузкой на наличие пароксизмальных нарушений ритма сердца. У всех обследованных была взята кровь на генетический анализ.

Результаты. Генотип СС полиморфизма 807С>Т гена гликопротеина Iα достоверно реже встречался в группе с ФП и ОНМК при сравнении с контрольной группой (23,3% относительно 43,1%, $p=0,026$, ОШ 0,40, ДИ95% 0,19–0,86%). Генотип СТ полиморфизма 807С>Т гена гликопротеина Iα достоверно преобладал в группе с ФП и ОНМК при сравнении с контрольной группой (62,8% относительно 42,6%, $p=0,026$). Суммарно генотипы с аллелем Т (СТ+ТТ) достоверно чаще выявлялись у больных с ФП и ОНМК при сравнении с контрольной группой (76,8% относительно 57,0%, $p=0,026$, ОШ 0,40, ДИ 95% 0,19–0,86%). У трех родственников пробандов была выявлена ФП, у двух из них – ОНМК в анамнезе. У родственников с ФП и ОНМК в анамнезе был выявлен генотип СТ полиморфизма 807С>Т гена гликопротеина Iα.

Заключение. Таким образом, в настоящем исследовании показана ассоциация генотипа СТ полиморфизма 807С>Т гена гликопротеина Iα с развитием ОНМК в семьях больных с ФП. В этих случаях при выявлении генотипа ТТ полиморфизма 807С>Т гена гликопротеина Iα более целесообразно, по-видимому, назначение ацетилсалициловой кислоты, а при генотипах СС и СТ – антикоагулянтов.

Российский кардиологический журнал 2013, 4 (102): 6–10

Ключевые слова: ген гликопротеина Iα, острое нарушение мозгового кровообращения, фибрилляция предсердий.

¹ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск; ²ФГБУ НИИ терапии СО РАМН, Новосибирск; ³МУЗ Городская клиническая больница № 20 им. И. С. Берзона, Красноярск, Россия.

Аксютин Н. В.* – к. м.н., ассистент кафедры внутренних болезней № 1, Никулина С. Ю. – д. м.н., проф., зав.кафедрой внутренних болезней № 1, Шульман В. А. – д. м.н., профессор кафедры внутренних болезней № 1, Назаров Б. В. – к. м.н., доцент кафедры внутренних болезней № 1, Максимов В. Н. – д. м.н., зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований, Безрук А. П. – к. м.н., врач функциональной диагностики, Балог А. И. – врач функциональной диагностики, Поплавская Е. Е. – студентка, Беспалов А. В. – студент, Котловский М. Ю. – к. м.н., врач-терапевт лаборатории, Чернова А. А. – к. м.н., ассистент кафедры внутренних болезней № 1.

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

ФП – фибрилляция предсердий, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, *GP1a* – гликопротеин интегрин-1-альфа, С – цитозин, Т – тимин, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.

Рукопись получена 04.01.2013

Принята к публикации 16.08.2013

GLYCOPROTEIN INTEGRIN ALPHA POLYMORPHISM AND ACUTE CEREBROVASCULAR EVENTS IN THE FAMILIES OF PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION

Aksyutina N. V.¹, Nikulina S. Yu.¹, Shulman V. A.¹, Nazarov B. V.¹, Maksimov V. N.², Bezruk A. P.¹, Balog A. I.³, Poplavskaya E. E.¹, Bespalov A. V.¹, Kotlovskiy M. Yu.¹, Chernova A. A.¹

Aim. To assess the associations between the polymorphism of the glycoprotein integrin alpha (Iα) gene and acute cerebrovascular events (ACerVE) in the families of patients with atrial fibrillation (AF).

Material and methods. In total, 43 probands with chronic AF and ACerVE in medical history (25 women and 18 men) and their 54 first, second, and third-degree relatives (37 women and 17 men) were examined. The control group included 188 people free from cardiovascular disease (96 women and 92 men). All participants underwent standard medical examination, electrocardiography (ECG), echocardiography, and genetic analysis. In addition, the relatives of probands underwent 24-hour Holter ECG monitoring and physical stress test, in order to detect paroxysmal cardiac arrhythmias.

Results. CC genotype of the glycoprotein Iα 807С>Т polymorphism was significantly less prevalent in patients with AF and ACerVE, compared to the control group (23,3% vs. 43,1%; $p=0,026$; odds ratio (OR) 0,40; 95 confidence interval (CI) 0,19–0,86%). In contrast, CT genotype of the glycoprotein Iα 807С>Т polymorphism was significantly more prevalent among participants with AF and ACerVE, compared to the controls (62,8% vs. 42,6%; $p=0,026$). Overall, genotypes with T allele (СТ+ТТ) were significantly more prevalent in AF patients with ACerVE than in controls (76,8%

vs. 57,0%; $p=0,026$; OR 0,40; 95% CI 0,19–0,86%). In three relatives of probands, AF was detected, and two relatives had ACerVE in their medical history. Among the relatives with AF and ACerVE, CT genotype of the glycoprotein Iα 807С>Т polymorphism was also registered.

Conclusion. This study has demonstrated that CT genotype of the glycoprotein Iα 807С>Т polymorphism is associated with ACerVE in the families of AF patients. Individuals with TT genotype of the glycoprotein Iα 807С>Т polymorphism might benefit from the administration of acetylsalicylic acid, while in people with CC and CT genotypes, anticoagulants might be more effective.

Russ J Cardiol 2013, 4 (102): 6–10

Key words: glycoprotein Iα gene, acute cerebrovascular event, atrial fibrillation.

¹Prof. V. F. Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk;

²Institute of Internal Medicine, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences, Novosibirsk; I. S. Berzon City Clinical Hospital No. 20, Krasnoyarsk, Russia.

Ишемический инсульт, развивающийся по механизму тромбоза, в 20–25% случаев имеет кардиоэмболический генез. Наиболее значимой причиной кардиоэмболического инсульта является фибрил-

ляция предсердий (ФП). При ее наличии риск развития ишемического инсульта повышается в 5 раз [1, 2]. Риск смерти у больных инсультом, связанным с ФП, в 2 раза выше, чем у больных без ФП,

Таблица 1

Частоты генотипов полиморфизма 807C>T гена гликопротеина Іа у пробандов, родственников І, ІІ, ІІІ степени родства и лиц контрольной группы

Генотипы		Больные ФП с ОНМК			Их родственники			Контроль			p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
		Абс.	%	±m	Абс.	%	±m	Абс.	%	±m			
GPIa	CC	10	23,2	6,4	19	35,1	6,5	81	43,0	3,6	>0,05	0,026	>0,05
	CT	27	62,8	7,4	28	51,9	6,8	80	42,6	3,6	>0,05	0,026	>0,05
	TT	6	14,0	5,3	7	13,0	4,6	27	14,4	2,6	>0,05	>0,05	>0,05
Итого		43	100%		54	100%		188	100%				

Таблица 2

Частоты генотипов полиморфизма 807C>T гена гликопротеина Іа у пробандов, родственников І, ІІ, ІІІ степени родства и лиц контрольной группы (статистические данные)

Генотипы		Больные ФП с ОНМК		Их родственники		Контроль		p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%			
GPIa	CC	10	23,2	19	35,1	81	43,0	>0,05	0,026	>0,05
	CT+ TT	33	76,8	35	64,9	107	57	>0,05	0,026	>0,05
ОШ (CT+ TT/ CC), 95% ДИ								0,56 (95% ДИ 0,23–1,36)	0,40 (95% ДИ 0,19–0,86)	1,40 (95% ДИ 0,74–2,62)
GPIa	CC+CT	37	86,0	47	87,0	161	85,6	>0,05	>0,05	>0,05
	TT	6	14,0	7	13,0	27	14,4	>0,05	>0,05	>0,05
ОШ (TT/ CC+CT), 95% ДИ								0,92 (95% ДИ 0,28–2,97)	1,03 (95% ДИ 0,40–2,69)	0,89 (95% ДИ 0,36–2,17)
Итого		43	100%	56	100%	188	100%			

а затраты на его лечение возрастают в 1,5 раза в сравнении с лечением больного с инсультом без ФП [1, 3]. В то же время ФП является наиболее распространенным нарушением ритма. В общей популяции ФП встречается у 1–2% населения. С возрастом частота случаев ФП увеличивается и предполагается, что в связи со старением населения через 50 лет риск возникновения ФП по крайней мере удвоится [1]. Профилактика тромбоэмболических осложнений ФП и, прежде всего, профилактика ишемического инсульта — важная проблема современной кардиологии. С целью решения этой проблемы в Европейских рекомендациях по профилактике и лечению фибрилляции предсердий (2010г), а также в Российских рекомендациях (2011г) предложены шкалы CHADS₂ и CHA₂DS₂VASc, в которых представлена количественная оценка различных факторов риска возникновения ишемического инсульта у больных ФП и даны соответствующие рекомендации по его профилактике [1–6].

Образованию тромба в ушке левого предсердия могут способствовать также некоторые генетические факторы, молекулярные механизмы тромбообразования. Изучение этих генетических исследований могло бы способствовать расширению факторов риска при ФП и совершенствованию их профилактики. В крупных эпидемиологических исследованиях

несколько генетических локусов, близких к генам *PITX2* и *ZENX3*, ассоциировались с развитием ФП и кардиоэмболического инсульта [7].

Большую роль в образовании тромбов в ушке левого предсердия играет повышение степени активности тромбоцитов [8]. В соответствии с имеющимися представлениями тромбоциты циркулируют в крови в относительно неактивном состоянии и не взаимодействуют с интактным эндотелием, выстилающим кровеносные сосуды. Повреждение стенки сосуда запускает каскад процессов, ведущих к образованию тромба из тромбоцитов и фибрина, для остановки кровотечения из поврежденного сосуда. Процесс агрегации тромбоцитов и образования тромба сложен и может быть разбит на три стадии. С использованием иммунохимических методов на поверхности тромбоцитов было обнаружено несколько гликопротеинов, часть из которых специфична только для тромбоцитов. За процесс адгезии тромбоцитов ответственны несколько рецепторов мембраны тромбоцитов, среди которых есть представители семейства интегринов и неинтегринов. В частности, к семейству интегринов относится комплекс *GPIa*. *GPIa* является α2-цепью с массой 165 кД, а *GPIIb* — β1 — цепью с массой 145 кД. Плотность этого рецептора на внешней мембране тромбоцитов по сравнению с другими низка и составляет от 800 до 3000 молекул на тромбоцит. Однако даже в норме

Таблица 3

Частота аллелей полиморфизма 807C>Т гена гликопротеина Іа у пробандов, родственников І, ІІ, ІІІ степени родства и лиц контрольной группы

Аллели		Больные ФП с ОНМК		Их родственники		Контроль		P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%			
GPIa	С	47	54,7	66	61,1	242	64,4	>0,05	>0,05	>0,05
	Т	39	45,3	42	38,9	134	35,6	>0,05	>0,05	>0,05
Итого		86	100%	112	100%	376	100%			
ОШ (А/С), 95% ДИ								0,77 (95% ДИ 0,43–1,36)	0,67 (95% ДИ 0,42–1,07)	1,15 (95% ДИ 0,74–1,79)

количество гетеродимера на мембране тромбоцитов может сильно варьировать, что коррелирует со способностью тромбоцитов связываться с коллагеном [9, 10]. Ген *GPIa* локализован на длинном плече 5 хромосомы в позиции 11.2 и кодирует аминокислотную последовательность альфа-2-субъединицы интегринов — специализированных рецепторов тромбоцитов, за счет которых происходит взаимодействие тромбоцитов с тканевыми белками, обнажаемыми при повреждении стенки сосудов. Благодаря интегрину, тромбоциты образуют монослой в области поврежденных тканей, что является необходимым условием включения последующих звеньев свертывающей системы крови. Выявлено несколько полиморфных вариантов этого комплекса, обусловленных вариабельностью гена *GPIa* (в том числе и антигенный полиморфизм *HPA5a/5b* — *A1648G* (*Lys505Glu*)). Нуклеотидная замена С на Т в позиции 807, не приводящая к замене аминокислоты, влияет на количество экспрессируемого *GPIa*. Оказалось, что *807T* вариант гена *GPIa* ассоциирован с повышением плотности рецептора на тромбоците и увеличением индуцируемой коллагеном агрегации тромбоцитов. Механизм этой ассоциации остается пока неясным. Возможно, что аллель *807T* находится в неравновесном сцеплении с другими функциональными полимор-

физмами в гене *GPIa*. Следует отметить, что *HPA-5b*-вариант может соответствовать как аллелю *807C* (низкая плотность *GPIa* — гаплотип *505Glu-807T*), так и аллелю *807T* (высокая плотность *GPIa* — гаплотип *505Glu-807C*), в то время как наличие *HPA-5a* однозначно определяет низкую плотность рецепторного комплекса *GPIa/IIa* (гаплотип *Lys505-807C*) [9].

Взаимосвязь полиморфизма *807T* гена *GPIa* с развитием ОНМК в семьях больных с ФП до настоящего времени не изучена.

Между тем, выявление молекулярных предикторов тромбообразования у больных с ФП могло бы способствовать созданию более совершенной системы профилактики тромбоэмболических осложнений в семьях больных с данным нарушением ритма.

Материал и методы

Первая группа состояла из 43 пробандов с хронической ФП и ОНМК в анамнезе (25 женщин и 18 мужчин). Вторая группа включала 54 их родственника 1, 2 и 3 степени родства (37 женщин и 17 мужчин). Третья группа — группа контроля, состояла из 188 человек без сердечно-сосудистой патологии (96 женщин и 92 мужчин). Средний возраст больных ОНМК составил $63,7 \pm 18,86$ лет (от 45 до 85), их родственников — $53,6 \pm 16,8$ лет (от 12 до 73 лет), контрольной группы — $52,4 \pm 16,4$ года (от 45 до 69 лет).

Контрольная группа формировалась методом случайной выборки на основе популяционной выборки 45–69 летних жителей Октябрьского и Кировского районов г. Новосибирска, которая была собрана в НИИ терапии СО РАМН г. Новосибирска в ходе работы по международному проекту НАРИЕЕ [11].

Протокол исследования был одобрен этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

У всех обследуемых проводили сбор жалоб, анамнеза, объективный осмотр, электрокардиографию, эхокардиоскопию. Помимо этого, родственникам пробандов проводили холтеровское ЭКГ-мониторирование, тест с физической нагрузкой на наличие

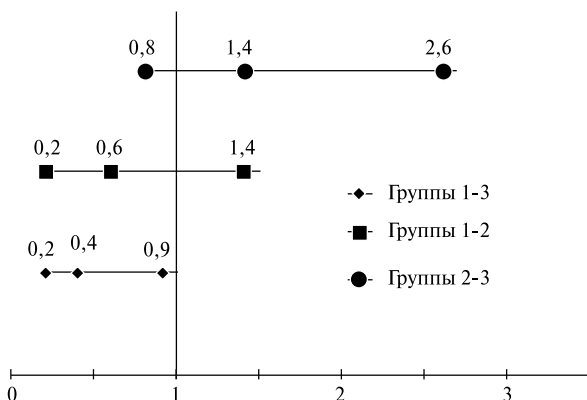


Рис. 1. Отношение шансов частоты генотипов полиморфизма 807C>Т гена гликопротеина Іа у пробандов, родственников І, ІІ, ІІІ степени родства и лиц контрольной группы (ОШ относительно СТ+ТТ).

пароксизмальных нарушений ритма сердца. У всех обследованных была взята кровь на генетический анализ. Набор пациентов основной группы и все функциональные методы исследования проводились в МБУЗ ГКБ № 20 им. И. С. Берзона г. Красноярска.

Молекулярно-генетические исследования. Геномную ДНК выделяли из 10 мл венозной крови. Экстракция ДНК из крови проводилась методом фенол-хлороформной экстракции [12]. Полиморфизм генов тестировали с помощью ПЦР в режиме реального времени в соответствии с протоколом фирмы производителя (зонды TaqMan, Applied Biosystems, USA) на приборе ABI 7900HT.

Статистический анализ. Статистическая обработка полученных данных выполнялась при помощи программы SPSS, версии 19.0.

Описательная статистика результатов исследования представлена для качественных признаков в виде процентных долей, для количественных — в виде средних арифметических (M) и стандартных отклонений (σ).

Значимость различий качественных признаков в группах наблюдения оценивали при помощи непараметрического критерия χ^2 Пирсона с поправкой на непрерывность. При частоте встречаемости признака 5 и менее использовали точный критерий Фишера. Различия во всех случаях оценивали как статистически значимые при $p < 0,05$.

Для определения риска развития ОНМК по конкретному аллелю или генотипу производили оценку отношения шансов в таблицах сопряженности 2×2 с расчетом доверительных интервалов.

Проверка нормальности распределения значений переменных в группах наблюдения проводилась с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. При подтверждении нормального распределения значений переменных в исследуемых группах, проверку статистической значимости различий проводили при помощи t -критерия Стьюдента для независимых выборок. Для оценки значимости статистических различий между исследуемыми группами при отсутствии нормального распределения переменных, проводили сравнение групп по непараметрическому ранговому критерию Манна-Уитни.

Результаты

Как видно из таблицы 2, генотип СС полиморфизма $807C>T$ гена гликопротеина Ia достоверно реже встречался в группе с ФП и ОНМК при сравнении с контрольной группой (23,3% относительно 43,1%, $p=0,026$, ОШ — 0,40, 95% ДИ: 0,19–0,86%). Генотип СТ полиморфизма $807C>T$ гена гликопротеина Ia достоверно преобладал в группе с ФП и ОНМК при сравнении с контрольной группой (62,8% относительно 42,6%, $p=0,026$), (табл. 1). Суммарно генотипы с аллелем Т (СТ+ТТ) достоверно чаще выявля-

лись у больных с ФП и ОНМК при сравнении с контрольной группой (76,8% относительно 57,0%, $p=0,026$, ОШ — 0,40, 95% ДИ: 0,19–0,86%), (табл. 2, рис. 1). У трех родственников пробандов была выявлена ФП, у двух из них — ОНМК в анамнезе. У родственников с ФП и ОНМК в анамнезе был выявлен генотип СТ полиморфизма $807C>T$ гена гликопротеина Ia .

Достоверного преобладания какого-либо аллеля у больных с ФП и ОНМК в анамнезе при сравнении с их родственниками и лицами контрольной группы не было получено (табл. 3), что свидетельствует о доминирующем преобладании аллеля Т в гетерозиготном генотипе.

Таким образом, учитывая полученные результаты исследования, можно сказать, что имеется связь между генотипом с редким аллелем СТ и развитием ОНМК при фибрилляции предсердий.

Гликопротеин Ia является субъединицей тромбоцитарного рецептора к коллагену, фактору Виллебранда, фибронектину и ламинину. Взаимодействие рецепторов тромбоцита с ними приводит к прикреплению тромбоцитов к стенке поврежденного сосуда и их активации. Таким образом, гликопротеин Ia играет важную роль в первичном и вторичном гемостазе. Замена цитозина на тимин в 807 положении приводит к повышению его функциональной активности. Происходит увеличение скорости адгезии тромбоцитов к коллагену 1 типа, что приводит к повышенной агрегации тромбоцитов и риску тромбообразования [7].

Заключение

В настоящем исследовании показана ассоциация генотипа СТ полиморфизма $807C>T$ гена гликопротеина Ia с развитием ОНМК в семьях больных с ФП. Это обуславливает актуальность дальнейшей разработки молекулярно-генетических методов превентивной диагностики — в частности, выявление лиц — носителей генотипа СТ полиморфизма $807C>T$ гена гликопротеина Ia у больных с ФП и проведение профилактических мероприятий, включая индивидуально подобранное медикаментозное лечение для предупреждения ОНМК.

Определение носительства полиморфизмов генов, ассоциированных с ОНМК, целесообразно в условиях клинической неопределенности, т. е. в случае, когда у пациента имеется 0 или 1 балл по шкале CHADS2 или CHA2DS2-VASc, и возможен выбор между назначением ацетилсалициловой кислоты и антикоагулянтов (варфарин, дабигатран и др.). В этих случаях при выявлении генотипа ТТ полиморфизма $807C>T$ гена гликопротеина Ia , более целесообразно, по-видимому, назначение ацетилсалициловой кислоты, а при генотипах СС и СТ — антикоагулянтов.

Литература

1. Simonenko V. B., Shirokov E. A., Preventive cardioneurology. SPb.: Foliant, 2008. Russian (Симоненко В. Б., Широков Е. А. Превентивная кардионеврология. СПб.: Фолиант, 2008).
2. Suslina Z. A., Tanashjan M. M., Ionova V. G. Ischemic stroke: blood, vascular wall, antithrombotic therapy. Moscow: Medical Book, 2005. Russian (Суслина З. А., Танашян М. М., Ионова В. Г. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, анти-тромботическая терапия. Москва: Медицинская книга, 2005).
3. Camm A. J., Kirchhof P., G.Y.H. Lip, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur. Heart J. 2010; 31:2369–429.
4. Serdechnaya E., Tatarsky B., Istomina T. Epidemiology atrial fibrillation on the Russian north. 25 years follow up. European pacing, arrhythmias and cardiac electrophysiology: Europace supplements. 2007; 9, 3:22.
5. Kuznetsova S. M. Age aspects of rehabilitation of patients after stroke. International Journal of Neurological 2006; 3:25–28. Russian (Кузнецова С. М. Возрастные аспекты реабилитации постинсультных больных. Международный неврологический журнал 2006, 3:25–8).
6. Fonyakin A. V., Geraskina L. A. Cardiac aspects of the pathogenesis of ischemic stroke. International Journal of Neurological 2006; 7:3–8. Russian (Фонякин А. В., Гераскина Л. А. Кардиальные аспекты патогенеза ишемических инсультов. Международный неврологический журнал 2006, 7:3–8).
7. Bokeria L. A., Revishvili A. Sh., Oganov R. G. et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of patients with atrial fibrillation. Bulletin arrhythmology 2010; 59:53–77. Russian (Бокерия Л. А., Ревишвили А. Ш., Оганов Р. Г. Клинические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий. Вестник аритмологии 2010, 59:53–77).
8. Gudbjartsson D. F., Holm H., Gretarsdottir S., et al. A sequence variant in ZFX3 on 16q22 associates with atrial fibrillation and ischemic stroke. Nat. Genet 2009; 41:876–8.
9. Choudhury A., Lip G. Y.H. Atrial fibrillation and the hypercoagulable state: from basic science to clinical practice. Pathophysiol Haemost Thromb. 2003–2004; 33:282–9.
10. Voronina E. N., Filippenko M. L., Sergeevichev D. S., et al. Platelet membrane receptors: functions and polymorphism. VOGIS Vestnik 2006; 10:3:553–64. Russian (Воронина Е. Н., Филиппенко М. Л., Сергеевичев Д. С., и др. Мембранные рецепторы тромбоцитов: функции и полиморфизм. Вестник ВОГИС 2006, 10:3:553–64).
11. Simona G. I., Bogatyrev S. N., Gorbunova O. G., et al. Quality of life in Siberia. Bulletin of RAMS 2006;4 (122):52–5. Russian (Симонова Г. И., Богатырев С. Н., Горбунова О. Г., и др. Качество жизни населения Сибири. Бюллетень СО РАМН 2006, 4 (122):52–5).
12. Nikulina S. Yu., Chernova A. A., Shulman V. A., et al. Role of connexin 40 gene polymorphism in the pathogenesis of hereditary sick sinus syndrome. Bulletin arrhythmology 2011; 63:42–4. Russian (Никилина С. Ю., Чернова А. А., Шульман В. А., и др. Роль полиморфизма гена коннексина 40 в генезе наследственного синдрома слабости синусового узла. Вестник аритмологии 2011, 63:42–4).

Министерство здравоохранения Самарской области
Самарский государственный медицинский университет
Российское кардиологическое общество
7-8 ноября 2014 года
Самара

3-я Всероссийская конференция «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы»

Основные направления работы конференции:

1. Фундаментальные исследования в кардиологии
2. Эпидемиология и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний
3. Артериальная гипертензия
4. Новые подходы в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений
5. Острый коронарный синдром
6. Тромбоэмболия легочной артерии
7. Хроническая сердечная недостаточность
8. Нарушения ритма сердца (медикаментозное и немедикаментозное лечение)
9. Интервенционная кардиология
10. Высокотехнологичная медицинская помощь в кардиологии
11. Детская кардиология и кардиохирургия
12. Синкопы и проблемы вегетативных дисфункций в неврологии и кардиологии
13. Взаимодействие кардиологов и врачей других специальностей.

Требования к оформлению тезисов:

- Тезисы подаются **ТОЛЬКО** на сайте конференции www.samaracardio.ru согласно указанным правилам.

- Подача тезисов открывается **01 февраля 2014 года**
- Дата окончания подачи тезисов **01 июля 2014 года**

Заявки на выступление направлять ответственному секретарю конференции
д.м.н. Дуплякову Дмитрию Викторовичу
Заявки принимаются до 01 июня 2014 года на e-mail:
duplyakov@yahoo.com или samaracardio@micепartner.ru

Место проведения: Самара, Отель “Холидей Инн”, ул. А.Толстого, 99.

Организационные вопросы: ООО «Майс-партнер», Репина Анна Юрьевна
Тел./факс +7 (846) 273 36 10, e-mail: samaracardio@micепartner.ru

ПРЕВЕНТИВНАЯ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЯ МИОКАРДА ПЕРЕД ОПЕРАЦИЯМИ НА БРЮШНОЙ АОРТЕ: ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Сумин А. Н.¹, Корок Е. В.¹, Панфилов С. Д.², Евдокимов Д. О.¹, Райх О. И.¹, Кислов Э. Е.², Иванов С. В.¹, Барбараш Л. С.¹

Цель. Изучение влияния стратегии с превентивной реваскуляризацией миокарда на отдаленные результаты после операций на брюшной аорте.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ истории болезни пациентов двух групп больных, обследовавшихся перед проведением плановых операций на брюшной аорте. В первую группу включено 86 больных (59,4±7,7 лет), оперированных в клинике Кемеровского кардиологического центра. Во вторую группу вошло 32 больных (53,5±6,2 лет), оперированных на базе клинической больницы № 29 г. Новокузнецка. Большинству пациентов I группы перед вмешательством выполняли коронароангиографию (КАГ) и при наличии показаний — превентивную реваскуляризацию миокарда. Отдаленные результаты оценивали в среднем через 4–6 лет.

Результаты. Коронароангиография проведена 77 (89%) пациентам первой группы, а превентивная реваскуляризация миокарда перед вмешательством на брюшной аорте выполнена 23 (27%) больным. В отдаленном послеоперационном периоде смертность в первой группе составила 1,2% (1 случай), общая смертность — 3,5%. Во второй группе в отдаленном периоде летальный исход наступил у 10 больных, соответственно, смертность составила 31,2%, а общая смертность — 34,4% ($p < 0,001$). При однофакторном анализе фактором, повышающим общую смертность в группах, являлось проведение операций в клинике без превентивной реваскуляризации миокарда (ОР 14,49; 95% ДИ 3,65–57,49; $p < 0,001$). Неблагоприятное влияние наличия клинических симптомов стенокардии ($p = 0,063$) и инфаркта миокарда в анамнезе ($p = 0,105$) не достигло статистической значимости. Факторами, снижающими частоту летальных исходов, оказались прием β -блокаторов (ОР 0,06; 95% ДИ 0,01–0,31; $p < 0,001$) и ингибиторов АПФ (ОР 0,35; 95% ДИ 0,11–1,10; $p = 0,070$).

Заключение. Превентивная реваскуляризация миокарда позволила существенно улучшить отдаленное выживание пациентов после операций на брюшной аорте. При логистическом регрессионном анализе отмечено, что проведение вмешательства в клинике без превентивной реваскуляризации миокарда оказывало неблагоприятное влияние на выживаемость в отдаленные сроки после операции на брюшной аорте, а прием бета-блокаторов способствовал повышению частоты выживаемости в отдаленном послеоперационном периоде.

Российский кардиологический журнал 2013, 6 (104): 11–16

Ключевые слова: коронарография, операции на брюшной аорте, превентивная реваскуляризация, выживаемость.

¹ФГБУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, Кемерово; ²МЛПУ Городская клиническая больница № 29-медсанчасть ОАО ЗСМК, Новокузнецк, Россия.

Сумин А. Н.* — д.м.н., и.о. зав. отделом мультифокального атеросклероза, Корок Е. В. — н.с. лаборатории патологии кровообращения, Панфилов С. Д. — к.м.н., зав. отделением сосудистой хирургии, Евдокимов Д. О. — н.с. лаборатории патологии кровообращения, Райх О. И. — н.с. лаборатории патологии кровообращения, Кислов Э. Е. — к.м.н., врач отделения сосудистой хирургии, Иванов С. В. — д.м.н., зав. лабораторией реконструктивной хирургии, Барбараш Л. С. — академик РАМН, главный врач МБУЗ ККД, главный научный сотрудник.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

sumian@cardio.kem.ru; 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6.

АГ — артериальная гипертензия, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИМ — инфаркт миокарда, КАГ — коронароангиография, КШ — коронарное шунтирование, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, СД — сахарный диабет, ФВЛЖ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЦДС — цветное дуплексное сканирование, ЧТКА — чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика, ЭКГ — электрокардиограмма.

Рукопись получена 30.01.2013

Принята к публикации 21.10.2013

PREVENTIVE MYOCARDIAL REVASCULARISATION BEFORE ABDOMINAL AORTIC INTERVENTIONS: LONG-TERM RESULTS

Sumin A. N.¹, Korok E. V.¹, Panfilov S. D.², Evdokimov D. O.¹, Raikh O. I.¹, Kislov E. E.², Ivanov S. V.¹, Barbarash L. S.¹

Aim. To assess the effects of preventive myocardial revascularisation on the long-term results of abdominal aortic interventions.

Material and methods. The retrospective analysis of the data from patients examined before planned abdominal aortic interventions was performed. Group I included 86 patients (mean age 59,4±7,7 years) who were operated at the Kemerovo Cardiology Centre clinic. Group II included 32 patients (mean age 53,5±6,2 years) who were operated at the Novokuznetsk City Clinical Hospital No. 29. Before abdominal aortic interventions, the majority of Group I patients underwent coronary angiography (CAG) and, if indicated, preventive myocardial revascularisation. The long-term results were assessed 4–6 years later.

Results. In Group I, CAG was performed in 77 (89%) patients, and preventive myocardial revascularisation was performed in 23 (27%) patients. Among Group I patients, fatality was 1,2% ($n = 1$) in the long-term post-intervention period, with the level of total mortality of 3,5%. In Group II patients, the respective figures were 31,2% ($n = 10$) and 34,4% ($p < 0,001$). In univariate analyses, the main predictor of total mortality was the absence of preventive myocardial revascularisation (odds ratio, OR, 14,49; 95% confidence interval (CI) 3,65–57,49; $p < 0,001$). Clinical manifestations of angina ($p = 0,063$) and myocardial infarction in medical history ($p = 0,105$) failed to demonstrate statistical significance as

mortality predictors. The factors associated with a reduction in the risk of fatal outcomes were β -blocker therapy (OR 0,06; 95% CI 0,01–0,31; $p < 0,001$) and ACE inhibitor therapy (OR 0,35; 95% CI 0,11–1,10; $p = 0,070$).

Conclusion. Preventive myocardial revascularisation significantly improved the long-term survival after abdominal aortic interventions. In logistic regression analyses, the absence of preventive myocardial revascularisation was associated with reduced long-term survival after abdominal aortic interventions, while β -blocker therapy was linked to improved long-term survival.

Russ J Cardiol 2013, 6 (104): 11–16

Key words: coronary angiography, abdominal aortic interventions, preventive revascularisation, survival.

¹Research Institute for Complex Cardiovascular Disease Issues, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences, Kemerovo; ²Novokuznetsk City Clinical Hospital No. 29, Novokuznetsk, Russia.

Кардиальные осложнения являются ведущей причиной смертности при выполнении некардиальных хирургических операций [1]. Наибольший риск разви-

тия летального исхода в течение 30 дней (более 5%) отмечается после выполнения вмешательств на брюшной аорте. При этом в отдельных исследованиях леталь-

ность при таких операциях может достигать 10–20% [2, 3]. Оптимальная стратегия снижения риска периоперационных кардиальных осложнений при такого рода операциях остается предметом дискуссии, в частности, обсуждается вопрос о целесообразности проведения превентивной реваскуляризации миокарда перед выполнением сосудистых операций промежуточного и высокого риска [4]. Одна из точек зрения на эту проблему заключается в отсутствии необходимости такой реваскуляризации миокарда перед некардиальными операциями, соответственно, предоперационное обследование сводится к минимуму, а для снижения риска периоперационных кардиальных осложнений используется медикаментозная профилактика, в частности, бета-блокаторы и статины [1, 5]. В то же время известны данные зарубежных исследований, свидетельствующие в пользу стратегии с превентивной реваскуляризацией миокарда [6, 7]. Недавно опубликованные результаты сотрудников нашей клиники также показали снижение риска кардиальных осложнений при сосудистых операциях высокого риска после выполнения превентивной реваскуляризации миокарда [8]. Настоящее исследование является продолжением данной работы, целью которого было изучение влияния стратегии с превентивной реваскуляризацией миокарда на отдаленные результаты после операций на брюшной аорте.

Материал и методы

Ретроспективно проанализированы истории болезни в двух когортах больных, различавшихся по стратегии предоперационного обследования и по тактике снижения послеоперационного кардиального риска. В первую группу включено 86 больных (средний возраст — $59,4 \pm 7,7$ лет, 77 мужчин и 9 женщин), подвергшихся оперативным вмешательствам на брюшной аорте в клинике Кемеровского кардиологического центра за период с 2006 по январь 2008 года. Особенностью работы нашей клиники в эти годы являлось проведение коронароангиографии (КАГ) перед операциями на некоронарных артериальных бассейнах всем больным старше 50 лет, а пациентам с клиникой ишемической болезни сердца КАГ выполняли в обязательном порядке независимо от возраста. Во вторую группу вошли 32 больных (средний возраст — $53,5 \pm 6,2$ лет, 31 мужчина и 1 женщина), оперированных в тот же период, но на базе клинической больницы № 29 г. Новокузнецка. В данной группе больных предоперационное обследование ограничивалось записью электрокардиограммы (ЭКГ), осмотром терапевта (или кардиолога) и продолжением получаемой ранее терапии.

В I группе операция по поводу аневризмы брюшной аорты выполнена 24 (27,9%) больным, бифуркационное аорто-бедренное протезирование — 62 (72,1%) больным. Во II группе всем больным проводилось только бифуркационное аорто-бедренное протезирование.

Перед оперативным вмешательством в I группе всем больным проводили эхокардиографию на аппарате “Aloka

5500”, где оценивали фракцию выброса левого желудочка (ФВЛЖ). Для выявления окклюзионно-стенозных поражений больным выполнялось цветное дуплексное сканирование (ЦДС) аорты и артерий нижних конечностей (аппарат “Aloka 5500”). Аортографию и селективную периферическую ангиографию пациентам проводили с целью получения дополнительной информации о локализации и анатомических особенностях облитерирующих изменений после выполнения ЦДС. Большинству пациентов одновременно с исследованием некоронарных артериальных бассейнов или в предшествующий период времени (но не ранее, чем за 6 месяцев) выполняли коронароангиографию. При выявлении гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий ($\geq 70\%$, а для ствола левой коронарной артерии $\geq 50\%$) дальнейшая хирургическая тактика, необходимость проведения превентивной реваскуляризации миокарда определялась на мультидисциплинарном консилиуме с участием кардиолога, рентгенохирурга, коронарного и сосудистого хирургов. При принятии тактического решения учитывали риск как некардиальной операции, так и реваскуляризации миокарда. Во второй группе предоперационное обследование ограничивалось записью ЭКГ, осмотром терапевта (или кардиолога) и продолжением обычной получаемой пациентом терапии.

Отдаленные результаты после операций на брюшном отделе аорты оценивали в период от 4 до 6 лет. Сбор информации производился при контакте с пациентом по телефону или непосредственном его визите в клинику. При отсутствии связи с больным информацию получали по запросу в органы ЗАГС Кемеровской области. В группах оценивали частоту летальных исходов, дополнительно с помощью однофакторной и множественной логистической регрессии был проведен анализ факторов, ассоциированных с общей смертностью в группах.

Работа выполнена в соответствии с Хельсинской декларацией. Для статистической обработки использовали стандартный пакет программ STATISTICA 8.0. Анализ нормальности распределения проводился с помощью критерия Шапиро-Уилкнисса. При сравнении групп по количественным признакам с нормальным распределением применяли t-критерий Стьюдента для несвязанных выборок, при распределении, отличном от нормального, — критерий Манна-Уитни. Для сравнения групп по качественным признакам использовался критерий χ^2 (хи-квадрат). Связь возможных факторов риска со смертностью оценивали с помощью логистического регрессионного анализа. Проведен анализ по методу Каплана-Майера, построены кривые выживаемости. Уровень критической значимости (p) был принят равным 0,05.

Результаты

Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1. Группы не различались между собой по

Таблица 1

Общая характеристика выделенных групп больных

Показатели	Группа I (n=86)	Группа II (n=32)	p
Мужчины (n, %)	77 (89)	31 (97)	0,203
Возраст (лет)	59,4±7,7	53,5±6,2	0,459
АГ (n, %)	76 (88)	21 (66)	0,004
ИМ в анамнезе (n, %)	39 (45)	2 (6)	<0,001
Стенокардия (n, %)	52 (60)	2 (6)	<0,001
ОНМК (n, %)	6 (7)	1 (3)	0,431
СД (n, %)	5 (6)	1 (3)	0,554
ФП (n, %)	4 (5)	0	0,214
ХСН (n, %)	73 (85)	12 (37)	<0,001
β-блокаторы (n, %)	76 (88)	1 (3)	<0,001
Статины (n, %)	14 (16)	1 (3)	0,056
иАПФ (n, %)	71 (83)	13 (41)	<0,001
Аспирин, n (%)	78 (91)	21 (66)	<0,001
ФВЛЖ (%)	58,6±9,9	59,6±1,7	0,028

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИМ — инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, СД — сахарный диабет, ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 2

Превентивная реваскуляризация миокарда и виды оперативных вмешательств в I группе больных

Показатели	Группа I (n=86)
КАГ (n, %)	77 (89)
Реваскуляризация (n, %)	23 (27)
ЧТКА (n, %)	13 (15)
КШ (n, %)	13 (15)

Сокращения: КАГ — коронароангиография, КШ — коронарное шунтирование, ЧТКА — чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика.

Таблица 3

Структура госпитальных осложнений после проведения операций на брюшном отделе аорты в выделенных группах больных

Показатель	Группа I (n=86)	Группа II (n=32)	p
Общее число осложнений (n, %)	4 (4,6)	5 (16)	0,045
Кровотечение (n, %)	1 (1,1)	1 (3,1)	0,462
Инфаркт миокарда (n, %)	0	1 (3,1)	0,099
ОНМК (n, %)	0	2 (6,2)	0,019
Со стороны операционной раны (n, %)	3 (3,5)	1 (3,1)	0,922
Продолжительность госпитализации (койко-дни)	27,1±22,7	39,3±16,6	0,027

Сокращение: ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.

полу, в обеих группах преобладали мужчины. Средний возраст больных первой группы был выше, чем во второй, но различия не достигли статистической значимости ($p=0,459$). Можно отметить, что пациенты первой группы по сравнению со второй группой чаще имели артериальную гипертензию ($p=0,004$), клинические симптомы стенокардии ($p<0,001$), инфаркт миокарда в анамнезе ($p<0,001$), признаки хронической сердечной недостаточности ($p<0,001$). По частоте инсультов в анамнезе и наличию сахарного диабета группы достоверно не различались между собой. По результа-

там эхокардиографии (табл. 1) ФВЛЖ была достоверно выше у пациентов II группы по сравнению с первой ($59,6\pm1,7\%$ и $58,6\pm9,9\%$, соответственно; $p=0,028$). Статины, β-блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и аспирин чаще назначались больным I группы по отношению ко II группе ($p<0,05$).

КАГ выполнена у 89% пациентов первой группы (табл. 2). Превентивная реваскуляризация миокарда перед вмешательством на брюшной аорте проведена 23 (27%) больным I группы, при этом и коронарное шун-

Таблица 4

Структура смертности после вмешательств на брюшном отделе аорты в выделенных группах больных

Показатели	Группа I (n=86)	Группа II (n=32)	p
Госпитальная смертность (n, %)	2 (2,3)	1 (3,1)	0,806
Смертность в отдаленном периоде (n, %)	1 (1,2)	10 (31,2)	<0,001
Общая смертность (n, %)	3 (3,5)	11 (34,4)	<0,001
Период наблюдения (n, месяц)	54,4±13,3	56,9±17,0	0,001

Таблица 5

Влияние различных факторов на общую смертность в обследованных группах

Показатели	ОШ	95 % ДИ	p
Результаты однофакторного анализа			
Проведение операций в клинике без превентивной реваскуляризации миокарда	14,49	3,65–57,49	<0,001
Инфаркт миокарда в анамнезе	3,60	0,75–17,21	0,105
Стенокардия	3,52	0,91–13,57	0,063
Прием бета-блокаторов	0,06	0,01–0,31	<0,001
Прием иАПФ	0,35	0,11–1,10	0,070

Сокращение: иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

тирование (КШ), и чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика (ЧТКА) составили по 13 (15%) случаев каждый. В 3 (3,5%) случаях применялись оба варианта реваскуляризации, т.е. как КШ, так и ЧТКА.

Общее число послеоперационных осложнений было значительно выше у пациентов II группы, чем первой (табл. 3) — в 16% и 4,6% случаев соответственно ($p=0,045$). Соответственно, и длительность пребывания в стационаре больных второй группы была достоверно выше по сравнению с первой — она составила $39,3 \pm 16,6$ и $27,1 \pm 22,7$ койко-дня, соответственно ($p=0,027$). По уровню послеоперационной летальности группы достоверно не различались: в первой группе она составила 2,3%, во второй — 3,1% ($p=0,806$) (табл. 4).

Средний период наблюдения в первой группе составил $54,4 \pm 13,3$ месяца, во второй — $56,9 \pm 17,0$ месяцев. В отдаленном послеоперационном периоде смертность в первой группе составила 1,2% (1 случай), общая смертность — 3,5%. Во второй группе в отдаленном периоде летальный исход наступил у 10 больных, соответственно, смертность составила 31,2%, а общая смертность — 34,4% ($p<0,001$) (табл. 4). В изучаемых группах проведен анализ по методу Каплана-Майера, построены кривые выживаемости (рис. 1), которые стали заметно расходиться после 40 месяцев наблюдения ($p<0,001$).

С целью выявления факторов, влияющих на выживаемость больных после оперативных вмешательств на брюшном отделе аорты, проведен логистический регрессионный анализ. При однофакторном анализе (табл. 5) факторами, повышающими общую смертность в группах, являлись: проведение операций в клинике без превентивной реваскуляризации миокарда (в 14,76 раза, $p<0,001$); неблагоприятное влияние наличия клинических симптомов стенокар-

дии ($p=0,063$) и инфаркта миокарда в анамнезе ($p=0,105$) не достигало статистической значимости. Факторами, снижающими частоту летальных исходов, оказались прием β -блокаторов ($p<0,001$) и иАПФ ($p=0,070$).

Обсуждение

В настоящем исследовании показано, что использование превентивной реваскуляризации миокарда перед операциями на брюшной аорте приводит к существенному улучшению выживания пациентов при пятилетнем наблюдении.

Это вполне согласуется с рядом исследований о влиянии превентивной реваскуляризации миокарда на отдаленные результаты некардиальных операций. В исследовании Monaco M. et al. [6] более частое применение превентивной реваскуляризации миокарда в группе больных с рутинным проведением КАГ перед сосудистыми операциями высокого риска при проспективном четырехлетнем наблюдении приводило к лучшему выживанию ($86,6 \pm 3,6\%$), чем в контроле ($69,6 \pm 4,7\%$; $p=0,01$). Авторы исследования отметили, что реваскуляризация миокарда улучшала отдаленные исходы сосудистых операций высокого риска и что рутинная дооперационная КАГ обеспечивала лучший скрининг сосудистых больных, чем неинвазивное тестирование [6]. Поэтому различия в выживаемости между группами в отдаленном периоде были не столь заметными, как в нашей работе. В нашем исследовании в контрольной группе оценка коронарного русла и реваскуляризация миокарда не проводились, также в контроле пациентам существенно реже назначали β -блокаторы.

В исследовании Чернявского А.М. и соавт. [9] показано, что предварительная хирургическая коррек-

ция коронарного кровотока перед операциями на брюшной аорте позволила уменьшить частоту кардиальных осложнений с 10,1% до 1,2% в раннем послеоперационном периоде и с 15,0% до 1,7% в отдаленном послеоперационном периоде, а также достоверно снизить периоперационную летальность с 23,2% до 7,5%. Расчетная 5-летняя выживаемость больных 1-й группы составила 77,5%, больных 2-й группы — 91,3%. Различия между группами по отдаленной выживаемости в данном исследовании были менее выраженными, чем в нашем, возможно, вследствие того, что отдаленные результаты прослежены только у 58,0% больных контрольной группы и у 71,2% пациентов основной группы [9]. В достаточно давнем ретроспективном исследовании на 6895 пациентах также было показано, что проведение КШ перед большими сосудистыми операциями приводило к снижению годичной смертности с 12,4% до 7,1% при операциях на аорте и с 14,9% до 9,5% — при операциях на артериях нижних конечностей [10].

Другие результаты получены в двух многоцентровых рандомизированных исследованиях CARP и DECREASE-V [2, 11]. В исследовании CARP не отмечено улучшения отдаленных результатов лечения при превентивной реваскуляризации у пациентов, оперированных на некоронарных артериальных бассейнах [11], однако ограничения данного исследования заключались в малом числе больных с трехсосудистым поражением (только 32% пациентов), а наличие поражения ствола левой коронарной артерии или низкой фракции выброса левого желудочка исходно было критерием исключения из исследования. То есть, обследованная категория больных была заметно легче, нежели в реальной клинической практике. В исследование DECREASE-V, наоборот, включали пациентов с наличием обширной ишемии миокарда при нагрузочных тестах перед проведением операций на брюшной аорте и нижних конечностях, которых рандомизировали в группы с проведением предварительной реваскуляризации миокарда и без нее. Частота комбинированной первичной конечной точки (смерть от любых причин и нефатальный ИМ в течение 30 дней) в группах достоверно не различалась (43% после реваскуляризации и 33% — без реваскуляризации; $p=0,30$) [2]. Не отмечено различий между группами и при проспективном наблюдении: выживание в течение 2,8 лет составило 64% в группе без реваскуляризации миокарда против 61% в группе с предварительной коронарной реваскуляризацией. Следует отметить, что и в этом исследовании отмечаются существенные ограничения: неоптимальная антикоагулянтная терапия больных в группе реваскуляризации миокарда, крайне высокое число периоперационных инфарктов и смертность в обеих группах. Вследствие этого возникли обоснованные сомнения в возможности опираться на данные этого исследования в выборе тактики предоперационного лечения [12].

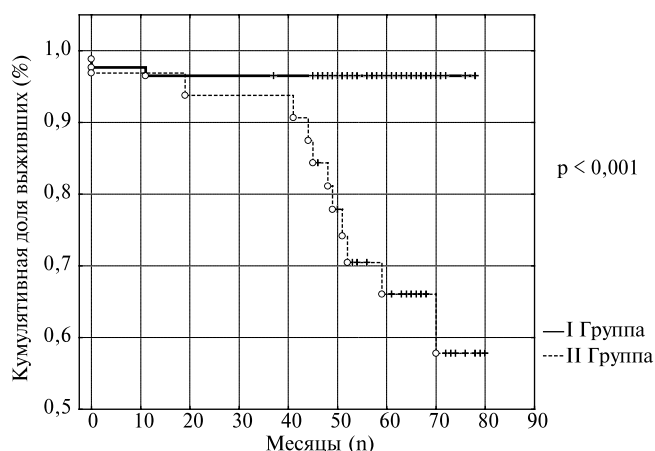


Рис. 1. Актуарные кривые выживаемости после оперативных вмешательств на брюшной аорте.

Данные настоящего исследования, к сожалению, также не свободны от ограничений, хотя в нем и удалось показать преимущество стратегии превентивной реваскуляризации миокарда по сравнению с ее отсутствием (различия между группами по частоте летальных исходов в отдаленном периоде были статистически значимы). Однако группы заметно отличались друг от друга и по целому ряду других факторов — прежде всего, по периоперационной медикаментозной терапии (использованию бета-блокаторов, статинов, иАПФ), видам оперативного вмешательства, объему и тщательности предоперационного обследования. Нельзя исключить и разные подходы к постановке диагноза сопутствующей патологии. Тем не менее, основная группа была тяжелее, нежели контрольная, почти по всем изученным параметрам (возраст, наличие артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности, инфарктов миокарда в анамнезе и т.д.), но именно в ней отдаленная смертность была ниже. Кроме того, мы сознательно использовали сплошные выборки пациентов в каждой из клиник, чтобы получить целостную картину состояния отдаленных результатов лечения. Также мы проводили логистический регрессионный анализ среди всех обследованных пациентов, что позволило учесть вклад различных факторов, влияющих на выживание в отдаленные сроки после операции.

Поскольку рандомизированные многоцентровые исследования о превентивной реваскуляризации миокарда перед проведением некардиальных операций высокого риска привели к неоднозначным результатам, которые сложно трактовать вследствие существенных ограничений, можно предположить, что весьма сложно спланировать и корректно провести такие исследования. По крайней мере, предпринять подобные исследования не представляется возможным, прежде всего, из-за наличия разнообразных клинических ситуаций, требующих определения оптимальной диагностической и лечебной тактики индивидуально, с привлечением междисциплинарного консилиума специалистов. В связи с этим на

первый план должны выдвигаться результаты когортных ретроспективных исследований [9, 10], которые однозначно, как и настоящая работа, свидетельствуют в пользу необходимости предварительной реваскуляризации миокарда перед выполнением сосудистых операций промежуточного и высокого риска.

Исходя из этого, возникает еще один важный практический вопрос — какая стратегия по выявлению больных для проведения превентивной реваскуляризации миокарда перед некардиальными операциями является предпочтительной? В последнее время появились данные о неоптимальной оценке риска кардиальных осложнений с помощью известного индекса RSRI, на котором основываются, в частности, последние международные и национальные рекомендации [1, 5]. Так, в исследовании Bryce GJ, et al. [13] было показано, что такие шкалы оценки риска периперационных осложнений как V (p) -POSSUM и PRS предсказывали развитие больших кардиальных событий, кардиальную и общую смертность в периперационном периоде, в то время как шкала RSRI — нет [13]. Продолжают также появляться сообщения о полезности проведения нагрузочных тестов для выявления больных с повышенным риском периперационных осложнений [14], однако все больше публикуется свидетельств о наибольшей эффективности в этом плане проведения рутинной коронароангиографии [6, 7, 9, 12]. Можно ли заменить такое инвазивное исследование мультиспиральной компьютерной томографией,

пока остается неясным. Есть только отдельные сообщения о возможности использования кальциевого индекса коронарных артерий в таких целях [15]. Кроме того, в настоящее время проводится исследование CTA VISION Study, в котором планируется оценить предсказательное значение мультиспиральной компьютерной ангиографии коронарных артерий в плане развития периперационных инфарктов миокарда и смерти, а также описать анатомию коронарных артерий у больных с развитием периперационного инфаркта миокарда [16]. После его завершения станет понятно, возможно ли заменить данным методом обследования рутинную КАГ.

Заключение

При сопоставлении двух стратегий предоперационного обследования перед операциями на брюшной аорте превентивная реваскуляризация миокарда позволила существенно улучшить отдаленное выживание пациентов по сравнению со стандартной стратегией, основанной на минимальном предоперационном обследовании. Путем логистического регрессионного анализа отмечено неблагоприятное влияние на выживание в отдаленные сроки после операции проведения вмешательства в клинику без превентивной реваскуляризации миокарда. В то же время прием бета-блокаторов способствовал улучшению выживания больных в отдаленном периоде после операций на брюшной аорте.

Литература

- 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.
- Kasanchyan P.O., Popov V.A. Complications in abdominal aneurysm surgeries. Moscow: Izdatelstvo MEI; 2008. Russian (Казанчян П.О., Попов В.А. Осложнения в хирургии аневризм брюшной аорты. Москва: Издательство МЭИ; 2002).
- Poldermans D., Schouten O., Vidakovic R., et al.; DECREASE Study Group. A clinical randomized trial to evaluate the safety of a noninvasive approach in high-risk patients undergoing major vascular surgery: the DECREASE-V Pilot Study. JACC 2007; 49:1763–9.
- Sumin A.N., Barbarash O.L., Barbarash L.S. Preventive myocardial revascularization in noncardiac surgical procedures of intermediate and high risk: pros and cons. Cardiology and cardiovascular surgery 2012; 2:4–10. Russian. (Сумин А.Н., Барбараш О.Л., Барбараш Л.С. Превентивная реваскуляризация миокарда при некардиальных операциях промежуточного и высокого риска: аргументы за и против. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия 2012, 2:4–10).
- Prognosis and prevention of cardiac complications followed noncardiac surgical procedures. / RSSC Committee of Experts. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2011; 6 (appendix 3):1–28. Russian (Прогнозирование и профилактика кардиальных осложнений внесердечных хирургических вмешательств. Национальные рекомендации. Комитет экспертов ВНОК. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011, 6 (прил. 3):1–28).
- 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.
- 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 Vasc Endovasc Surg. 2010; 39 (2):139–45.
- Sumin A.N., Bezdenezhnyh A.V., Evdokimov D.O. et al. Comparison of two risk reduction strategies of cardiac complications in vascular surgeries. Bulletin of Bakoulev CCVS for Cardiovascular Surgery 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).
- Cherniavsky A. M., Karpenko A. A., Rahmetov N. P. et al. Choice and stages of a surgical intervention in patients with infrarenal abdominal aortic aneurysms and combined lesions of the coronary bed and brachiocephalic arteries. Angiology and vascular surgery 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).
- Fleisher L.A. et al. Perioperative and long-term mortality rates after major vascular surgery: the relationship to preoperative testing in the medicare population // Anesth Analg. 1999; 89:849–55.
- McFalls E. O., Ward H.B., Moritz T.E., et al. Coronary-Artery Revascularization before Elective Major Vascular Surgery N Engl J Med 2004; 351:2795–804.
- Barbarash L.S., Sumin A.N., Barbarash O.L. et al. Perioperative risk assessment and adjustment of cardiovascular complications in noncardiac surgical procedures. Cardiology 2012; 5:77–87. Russian. (Барбараш Л.С., Сумин А.Н., Барбараш О.Л. и др. Оценка и коррекция периперационного риска сердечно-сосудистых осложнений при некардиальных операциях. Кардиология 2012, 5:77–87).
- Bryce G.J., Payne C.J., Gibson S.C., et al. Risk stratification scores in elective open abdominal aortic aneurysm repair: are they suitable for preoperative decision making? Eur J Vasc Endovasc Surg. 2012; 44 (1):55–61.
- Hartley R.A., Pichel A. C., Grant S.W., et al. Preoperative cardiopulmonary exercise testing and risk of early mortality following abdominal aortic aneurysm repair. Br J Surg. 2012; 99 (11):1539–46.
- Ghadi J.R., Fiechter M., Veraguth K., et al. Coronary calcium score as an adjunct to nuclear myocardial perfusion imaging for risk stratification before noncardiac surgery. J Nucl Med. 2012; 53 (7):1081–6.
- Sheth T., Butler C., Chow B., et al.; CTA VISION Investigators. The coronary CT angiography vision protocol: a prospective observational imaging cohort study in patients undergoing non-cardiac surgery. BMJ Open. 2012 Jul 31;2 (4). pii: e001474. doi: 10.1136/bmjopen-2012-001474.

МАРКЕРЫ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST С РАЗЛИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИЕЙ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ

Бернс С. А.¹, Шмидт Е. А.¹, Юхно Е. С.², Киприна Е. С.¹, Барбараш О. Л.¹

Цель. Изучить ассоциацию между маркерами эндотелиальной дисфункции и мультифокальным атеросклерозом у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (ОКСбнST).

Материал и методы. В исследование включены 82 пациента с ОКСбнST. Всем пациентам в течение госпитализации проведена коронарная ангиография, цветное дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий (БЦА) и артерий нижних конечностей (АНК), а также комплексная оценка функции эндотелия. Вазодилатационную функцию эндотелия оценивали посредством исследования эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) во время пробы с реактивной гиперемией. Для изучения вазоконстрикторной и адгезивной функции эндотелия в крови определяли уровень эндотелина-1, sP-селектина и sE-селектина методом твердофазного иммуноферментного анализа. Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью программы STATISTICA 6.0.

Результаты. В исследуемой выборке 46,3% пациентов имели изолированное поражение коронарных артерий (КА), 9,7% пациентов — изолированное поражение БЦА, 19,5% пациентов — сочетанное поражение коронарного и периферических сосудистых бассейнов, изолированного поражения АНК не встречалось. У 24,3% пациентов в результате визуализации не выявлено признаков стенозирующего атеросклероза (>30%) ни в одном сосудистом бассейне. Установлено, что наибольшие уровни эндотелина-1 наблюдаются в группах больных с изолированным атеросклеротическим поражением БЦА и сочетанным периферическим и коронарным атеросклерозом. По уровню sP-селектина и sE-селектина в крови пациентов исследуемых групп значимых различий выявлено не было, причем уровень данных показателей не превышал референсные значения. Показатели вазодилатирующей функции эндотелия в исследуемых группах не различались.

Заключение. Изучение у больных ОКСбнST маркеров эндотелиальной дисфункции показало четкую взаимосвязь вазоконстрикторной функции эндотелия с характеристиками атеросклеротического процесса, в то время как четкой зависимости между распространенностью и локализацией атеросклеротического поражения и нарушением вазодилатационной и адгезивной

функции эндотелия выявлено не было. Наиболее информативен эндотелин-1, как вазоконстрикторный маркер, в группах пациентов с периферическим атеросклерозом и сочетанным поражением сосудистых бассейнов.

Российский кардиологический журнал 2013, 6 (104): 17-22

Ключевые слова: острый коронарный синдром без подъема ST, эндотелиальная дисфункция.

ФГБУ — ¹Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний Сибирского отделения РАМН, ²Муниципальное бюджетное учреждение здравоохранения — Кемеровский кардиологический диспансер, Кемерово, Россия.

Бернс С. А. — д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории нейрофизиологии, Шмидт Е. А.* — к.м.н., научный сотрудник лаборатории патологии кровообращения, Юхно Е. С. — кардиолог отделения неотложной кардиологии, Киприна Е. С. — к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий, Барбараш О. Л. — д.м.н., профессор, директор.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): e.a.shmidt@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АНК — артерии нижних конечностей, БЦА — брахиоцефальные артерии, ДЭ — дисфункция эндотелия, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, КА — коронарная артерия, МФА — мультифокальный атеросклероз, НС — нестабильная стенокардия, ОКС — острый коронарный синдром, ОКСбнST — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, ПА — периферические артерии, СД — сахарный диабет, ТКИМ — толщина комплекса интима-медиа, ЭЗВД — эндотелий-зависимая вазодилатация.

Рукопись получена 07.02.2013

Принята к публикации 11.11.2013

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION MARKERS IN PATIENTS WITH NON-ST ELEVATION ACUTE CORONARY SYNDROME AND MULTIFOCAL ATHEROSCLEROSIS

Berns S. A.¹, Schmidt E. A.¹, Yuhno E. S.², Kiprina E. S.¹, Barbarash O. L.¹

Aim. To investigate the association between endothelial dysfunction markers and multifocal atherosclerosis in non-ST elevation acute coronary syndrome (NSTE-ACS).

Material and methods. The study included 82 patients with NSTE-ACS, who underwent coronary angiography, colour duplex ultrasound of brachiocephalic arteries (BCA) and lower extremity arteries (LEA), and a complex assessment of endothelial function during their hospitalisation. Vasodilating endothelial function was assessed by endothelium-dependent vasodilatation (EDVD) in a reactive hyperemia test. Vasoconstrictory and adhesive endothelial function was assessed by the blood levels of endothelin-1, sP-selectin, and sE-selectin in a solid-phase enzyme immunoassay. Statistical analyses were performed using the STATISTICA 6.0 software package.

Results. Isolated coronary artery (CA) atherosclerosis was registered in 46,3% of the patients, while isolated BCA atherosclerosis was observed in 9,7%, and the combination of CA and peripheral artery atherosclerosis was registered in 19,5%. No cases of isolated LEA atherosclerosis were observed. According to the visualisation results, 24,3% of the patients had no signs of atherosclerotic stenosis (>30%) in any vascular basin. The highest levels of endothelin-1 were registered in patients with isolated BCA atherosclerosis and with the combination of peripheral

and CA atherosclerosis. No significant differences were observed between the groups by the blood levels of sP-selectin and sE-selectin; moreover, these levels were within the reference range. All groups demonstrated similar levels of vasodilating endothelial function.

Conclusion. In NSTE-ACS patients, vasoconstrictory endothelial function was clearly associated with the atherosclerosis parameters. At the same time, there was no link between the atherosclerosis severity and localisation and the parameters of vasodilating and adhesive endothelial function. Endothelin-1, as a vasoconstriction marker, was most informative in patients with peripheral and multifocal atherosclerosis.

Russ J Cardiol 2013, 6 (104): 17-22

Key words: non-ST elevation acute coronary syndrome, endothelial dysfunction.

¹Research Institute for Complex Cardiovascular Disease Issues, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences, ²Kemerovo Cardiology Dispanser, Kemerovo, Russia.

В настоящее время известно, что атеросклеротический процесс — это системное заболевание, поражающее все сосудистые бассейны [1]. Для больных острым коронарным синдромом (ОКС) неблагоприятная прогностическая роль мультифокального атеросклероза (МФА) показана в регистре MASCARA: 6-месячная смертность у пациентов с наличием МФА составила 29,8%, тогда как у больных без такового — 10,8% (I. Ferreira-González, 2009). Нарушение функции эндотелия является первым шагом в процессе атерогенеза, часто предшествующим появлению структурных изменений сосудистой стенки. Причиной развития острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST (ОКСбпST) далеко не всегда является нестабильная атеросклеротическая бляшка в коронарной артерии (КА). В условиях гемодинамической перегрузки коронарного русла на фоне стойкой вазоконстрикции возможно развитие ОКСбпST даже при отсутствии выраженного атеросклеротического поражения КА. Значительную роль в патогенезе ОКСбпST играет дисбаланс между вазоконстрикторными и дилатирующими эндотелиальными факторами в пользу первых, а также повышенная продукция молекул межклеточной адгезии, что отражает дисфункцию эндотелия (ДЭ). Биохимическими маркерами ДЭ являются молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1 типа, молекулы межклеточной адгезии 2 типа, E- и P-селектин, эндотелин-1 [2]. В настоящее время остается открытым вопрос об ассоциации МФА с наличием ДЭ у пациентов с ОКС.

Цель: изучить ассоциацию между маркерами эндотелиальной дисфункции и мультифокальным атеросклерозом у пациентов с ОКСбпST.

Материал и методы

В исследование включены 82 пациента, госпитализированных по поводу ОКСбпST. Решение о включении больного в исследование осуществлялось после подписания пациентом информированного согласия. Протокол исследования одобрен локальным Этическим комитетом учреждения.

Критериями включения являлись нестабильная стенокардия (НС) IB, IC, IIIB, IIIC классов по классификации E. Braunwald и Q-необразующий инфаркт миокарда (ИМ), развившиеся в течение 24 часов до госпитализации. К критериям исключения относились: наличие тяжелой соматической патологии (онкологические, системные и психические заболевания), отсутствие подписанного информированного согласия на проведение исследования.

В день госпитализации осуществлялась оценка клинико-анамнестических данных, показателей общего и биохимического анализов крови (креатинин, глюкоза), коагулограммы, липидограммы, эхо-

кардиографии. Средний возраст больных в выборке ($M \pm s$) составил $60,6 \pm 9,6$ лет. Среди обследованных пациентов было 50% ($n=41$) мужчин и 50% ($n=41$) женщин. Курящих пациентов было 22 (26,8%), 23 (28,0%) пациента перенесли ранее ИМ, 9 (10,9%) — острое нарушение мозгового кровообращения. Сахарным диабетом страдали 15 (18,3%), артериальной гипертензией (АГ) — 74 (90,2%), стабильной стенокардией — 63 (76,8%) исследуемых больных.

Всем пациентам в течение первых суток госпитализации проведена коронарная ангиография на ангиографической установке INNOVA 3100 (США) по методике M. Judkins, а также цветное дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий (БЦА), артерий нижних конечностей (АНК) на аппарате ультразвуковой диагностики Vivid 7 Dimension фирмы General Electric (США) при помощи линейных датчиков с частотой 5–7 МГц (для БЦА), конвексного датчика с частотой 2,5–3 МГц и линейного — 5 МГц (для АНК). Оценивали толщину комплекса интима-медиа (ТКИМ) в дистальной, средней и проксимальной точках общей сонной артерии с вычислением среднего значения, при этом нормальным считалось значение до 1 мм. Критерием наличия атеросклеротического поражения артерии являлся визуализированный стеноз $>30\%$ просвета сосуда.

На 10–12 сутки от момента госпитализации проводилась комплексная оценка функции эндотелия в исследуемой выборке пациентов. Вазодилатационную функцию эндотелия оценивали с помощью ультразвуковой системы “Aloca” (США). В режиме двухмерного сканирования исследовали эндотелий-зависимую вазодилатацию (ЭЗВД) во время пробы с реактивной гиперемией: измеряли диаметр плечевой артерии и линейную скорость кровотока исходно и через пять минут после снятия манжеты. Показатель ЭЗВД (%) определяется как: $\text{ЭЗВД} = 100 \times (\text{пиковый диаметр после окклюзии} - \text{диаметр покоя}) / \text{диаметр покоя}$. Нормальным показателем ЭЗВД в пробе с реактивной гиперемией считался прирост диаметра артерии более 10%.

Для изучения вазоконстрикторной функции в периферической крови определяли уровень эндотелина-1, об адгезивной функции эндотелия судили по уровню sP-селектина и sE-селектина, которые определяли количественным методом твердофазного иммуноферментного анализа с применением тест-систем Bender Medsystems (Австрия). Измерение содержания исследуемых показателей проводили на иммуноферментном планшетном ридере “Униплан” производства фирмы “ПИКОН” (Москва).

Референтные значения sP-селектина, определенные в группе здоровых добровольцев, составили 175,4 (112,1; 264,7) нг/мл, эндотелина-1—0,26 (0,15; 0,43) фмоль/мл, sE-селектина — 68,3 (21,3; 184,6) нг/мл.

Таблица 1

**Сравнительная клиническая характеристика больных ОКСбпST
в зависимости от локализации атеросклеротического поражения сосудистых бассейнов**

Показатели	Группы	Без ЗСА (n=20) I	БЦА (n=8) II	КА (n=38) III	ПА+КА (n=16) IV	p
Возраст, годы (M±m)		59,4±7,6	64,0±5,3	58,6±6,2	65,3±5,1	НД
Артериальная гипертензия, n (%)		20 (100)	8 (100)	31 (81,6)	15 (93,7)	НД
Мужчины, n (%)		7 (35,0)	(12,5)	24 (63,2)	9 (56,2)	II–IV=0,05 I–III=0,041 II–III=0,011
Сахарный диабет, n (%)		1 (5,0)	3 (37,5)	10 (26,3)	1 (6,25)	I–II=0,05 I–III=0,046
Курение активное, n (%)		5 (25,0)	0	14 (36,8)	4 (25,0)	II–III=0,05
Стенокардия в анамнезе, n (%)		17 (85,0)	7 (87,5)	25 (65,8)	14 (87,5)	НД
ИМТ, кг/м²*		30,5 (25,4;34,2)	34,3 (27,2;36,8)	29,1 (24,8;33,5)	28,1 (22,1;30,4)	II–III=0,023 II–IV=0,036
Толщина КИМ, мм*		1,14 (1,11;1,2)	1,28 (1,2;1,42)	1,08 (0,9;1,1)	1,2 (1,0;1,31)	I–II=0,041 II–III=0,042 III–IV=0,046

Примечание: * — представлены медианой (Med) с указанием межквартильного размаха — 25-й и 75-й процентиля (Lq: Uq).

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, КИМ — комплекс интима-медиа, БЦА — брахиоцефальные артерии, ЗСА — значимый стенозирующий атеросклероз, ПА — периферические артерии, КА — коронарные артерии.

Все пациенты исследуемой выборки получали стандартную антиангинальную, дезагрегантную (аспирин) и гиполипидемическую терапию. Чрескожному коронарному вмешательству с имплантацией металлического сетчатого эндопротеза в симптом-связанную КА в день госпитализации подверглись 27 (32,9%) пациентов. Пациенты этой группы получали двойную дезагрегантную терапию (аспирин и клопидогрель).

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью программы STATISTICA 6.0. Для исследования зависимостей между переменными использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Две независимые группы по количественному признаку сравнивались с помощью U-критерия Манна-Уитни, три и более независимые группы — с помощью рангового анализа вариаций по Краскелу-Уоллису с последующим парным сравнением групп с использованием непараметрического теста Манна-Уитни с применением поправки Бонферрони при оценке значения p. Анализ различия частот в трёх и более независимых группах проводился при помощи критерия χ^2 по Пирсону, в двух независимых группах — при помощи точного критерия Фишера с двусторонней доверительной вероятностью, критерия χ^2 с поправкой Йетса. Различия в сравниваемых группах считались достоверными при уровне статистической значимости (p) менее 0,05.

Результаты

В исследуемой выборке пациентов 38 человек (46,3%) имели изолированное поражение КА, у восьми пациентов (9,7%) выявлено изолированное

атеросклеротическое поражение БЦА, 16 пациентов (19,5%) имели сочетанное поражение коронарного и периферических сосудистых бассейнов, изолированного поражения АНК не встречалось. В 20 случаях (24,3%) в результате визуализации не выявлено признаков стенозирующего атеросклероза (>30%) ни в одном сосудистом бассейне (рис. 1).

Пациенты исследуемых групп (табл. 1) не различались по возрасту, наличию АГ и стенокардии в анамнезе. Пациенты мужского пола преобладали в группе с изолированным коронарным атеросклерозом (63,5%) и сочетанным поражением периферических артерий (ПА) и КА (56,2%), в то время как в группе больных с изолированным поражением БЦА преобладали пациенты женского пола (65%).

В случае изолированного атеросклеротического поражения КА и БЦА значимо чаще встречались пациенты с сопутствующим СД 2 типа по сравнению с пациентами в группе без признаков стенозирующего атеросклероза (26,3% и 37,5% против 5%; $p=0,046$). Также небольшое количество больных СД наблюдалось в группе с сочетанным поражением ПА+КА (6,25%).

Около четверти пациентов в каждой группе имели активный статус курения, исключая пациентов с изолированным атеросклерозом БЦА, в которой не выявлено ни одного пациента с данной привычкой. В то время как в группе пациентов с изолированным поражением КА наблюдалось наибольшее количество случаев табакокурения (36,8%), что объясняется половым составом пациентов в группах.

Во всех исследуемых группах пациенты имели ИМТ, превышающий нормативный предел — 25 кг/м².

Таблица 2

**Показатели функции эндотелия в группах пациентов
с различным атеросклеротическим поражением сосудистых бассейнов**

Показатели	Без ЗСА (n=20)	БЦА (n=8)	КА (n=38)	ПА+КА (n=16)
Эндотелин-1, фмоль/мл	0,70 (0,42;1,82)	2,73 * (1,83;3,42)	1,88 ** (0,85;2,39)	2,23* (1,87;3,14)
P-селектин, нг/мл	236,0 (175,2; 286,1)	248,5 (163,2;301,4)	232,6 (165,9;279,2)	273,4 (203,4;341,7)
E-селектин, нг/мл	66,1 (31,6; 103,4)	53,2 (27,9; 94,2)	63,3 (34,7; 112,5)	57,2 (29,1; 96,3)
ЭЗВД (показатель менее 10% по пробе с реактивной гиперемией), n (%)	9 (45)	3 (37,5)	14 (36,8)	10 (62,5)

Примечания: лабораторные показатели представлены медианой (Med) с указанием межквартильного размаха — 25-й и 75-й проценти (Lq; Uq); * — $p < 0,05$ по сравнению с группой без ЗСА, ** — $p = 0,09$ по сравнению с группой ЗСА.

Сокращения: ЭЗВД — эндотелий-зависимая вазодилатация, ЗСА — значимый стенозирующий атеросклероз, ПА — периферические артерии, КА — коронарные артерии.

Наибольшее увеличение данного параметра наблюдалось в группе пациентов с изолированным атеросклерозом БЦА ($34,3 \text{ кг/м}^2$), значимо превышающий уровень в группах с изолированным атеросклеротическим поражением КА и сочетанным поражением КА+ПА ($p=0,02$ и $p=0,03$, соответственно).

По результатам цветного дуплексного сканирования наибольшая ТКИМ определена в группе пациентов с изолированным поражением БЦА, значимо превышающая данный показатель в группе пациентов без признаков стенозирующего атеросклероза (1,28 против 1,14 мм; $p=0,04$) и в группе больных с изолированным коронарным атеросклерозом (1,28 против 1,08 мм; $p=0,04$). В группе пациентов с сочетанным атеросклерозом ПА+КА показатель ТКИМ был значимо выше по сравнению с аналогичным показателем в группе с изолированным поражением КА (1,2 против 1,08 мм; $p=0,04$).

В целом, в каждой исследуемой группе около 30% пациентов имели показателя ЭЗВД менее 10% по пробе с реактивной гиперемией. Максимальное количество пациентов, характеризующихся нарушением дилатационной функции эндотелия, определенной по показателю ЭЗВД, выявлено в группе с сочетанным поражением ПА+КА (62,5%).

Далее был проведен сравнительный анализ лабораторных и инструментальных маркеров ДЭ у пациентов с ОКСбпСТ в зависимости от локализации атеросклеротического поражения (табл. 2).

Установлено, что наибольшие уровни эндотелина-1 наблюдаются в группах больных с изолированным атеросклеротическим поражением БЦА ($p=0,031$) и сочетанным ПА+КА ($p=0,036$) в сравнении с группой больных без признаков стенозирующего атеросклероза, в которой уровень эндотелина-1 имел близкое к референсному значение (0,70 (0,42;1,82) фмоль/мл). Отмечено, что в группе пациентов с изолированным коронарным атеросклерозом уровень эндотелина-1 хотя и был высок, однако имел только тенденцию к повышению по сравнению с показателем в группе больных без признаков стенозирующего атеросклероза.

По уровню sP-селектина и sE-селектина в крови пациентов исследуемых групп значимых различий выявлено не было, причем уровень данных показателей не превышал референсные значения.

При изучении корреляционных зависимостей в общей выборке больных между количеством пораженных сосудистых бассейнов и уровнем маркеров вазоконстрикторной и адгезивной функции эндотелия в крови пациентов исследуемых групп установлено, что достоверная корреляционная зависимость определяется только с уровнем эндотелина-1 ($r=0,368$; $p=0,034$).

Обсуждение

В проведенном исследовании обращает на себя внимание относительно невысокий процент больных ОКСбпСТ, имеющих сочетанное атеросклеротическое поражение коронарного и периферических сосудистых бассейнов, при этом у четверти пациентов, госпитализированных в кардиологический стационар с клиникой ОКС, не выявлено значимых атеросклеротических бляшек ни в коронарном, ни в периферическом русле.

Данные литературы подтверждают, что развитие ОКСбпСТ в 1–12% случаях сопровождается отсутствием стенозов в КА [3].

В исследованиях, посвященных изучению МФА у пациентов с ОКС с элевацией ST, частота выявления сочетанного поражения КА и ПА составила около 50% [4]. В нашем исследовании отмечено подавляющее число больных с изолированным коронарным атеросклерозом, которые в большинстве являлись мужчинами, в то время как женщины либо не имели признаков значимого атеросклеротического поражения в сосудах, либо атеросклеротический процесс у них выявлен только в брахиоцефальном бассейне. Данный факт может быть обусловлен проявлениями кардиального синдрома Х у женщин, вследствие снижения вазодилатирующего коронарного резерва на уровне мелких интрамуральных артерий, не визуализируемых при ангиографии [5], а также большей выраженностью процессов ДЭ, увеличивающейся

при повышении ИМТ [6]. В нашем исследовании наиболее высокий ИМТ также наблюдался среди пациентов женского пола.

В свою очередь, в группе пациентов с изолированным поражением КА наблюдалось достоверно большее количество пациентов со статусом курения, что указывает на значимость данного фактора для развития коронарного атеросклероза у мужчин.

ТКИМ в настоящее время является ключевым маркером развития субклинического атеросклеротического процесса и ремоделирования сосудов [7]. В настоящем исследовании показано, что наибольшая ТКИМ определяется у больных с изолированным поражением БЦА, а также у лиц с сочетанным атеросклеротическим поражением ПА и КА, в то время как у пациентов с изолированным коронарным атеросклерозом ТКИМ была сопоставима с аналогичным показателем в группе больных без значимого атеросклероза. Можно предположить, что в большей степени утолщение КИМ является маркером атеросклеротического процесса именно в ПА.

В работах Spencer F.A. (2007) и Kuijk J.P. (2009) получено подтверждение связи МФА с такими факторами риска, как: АГ в анамнезе, дефицит массы тела, застойная сердечная недостаточность [8]. В нашем исследовании у больных ОКСбпСТ с мультифокальным атеросклеротическим поражением достоверных взаимосвязей с клиническими факторами получено не было, что, по-видимому, связано с относительно небольшой выборкой больных, в которой выявлено около четверти пациентов с МФА.

Известно, что при острой ишемии миокарда уровень эндотелина-1 в кровотоке существенно повышается [9] что является предиктором тяжести течения заболевания [10].

Эндотелин-1 активирует рецепторы на гладкомышечных клетках, стимулируя стойкую вазоконстрикцию и пролиферацию средней оболочки мелких сосудов и в 100 раз более активен, чем ангиотензин II [11]. В нашем исследовании показано, что уровень эндотелина-1 в крови остается высоким и через 10–12 суток после индексного ОКС как у пациентов с изолированным атеросклерозом КА и БЦА, так и мультифокальным поражением, что отражает высокую активность вазоконстрикторной функции клеток эндотелия у данной категории пациентов. В то время как у пациентов без значимых стенозов в коронарном и периферическом русле содержание эндотелина-1 существенно не отличается от показателя здоровых лиц. Полученные данные позволяют судить о прямой взаимосвязи вазоконстрикторной функции эндотелия и атеросклеротического процесса у больных ОКСбпСТ. Отсутствие значимых различий по уровню селективных, продукция которых происходит только в условиях активированного эндотелия и связана с тяжестью течения ишемической болезни сердца

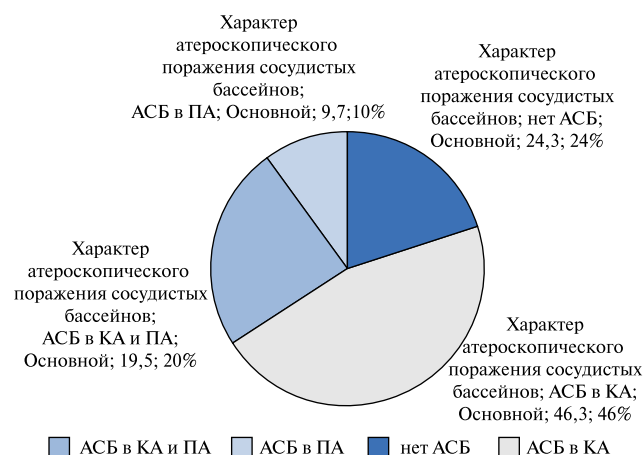


Рис. 1. Характеристика атеросклеротического поражения у пациентов с ОКСбпСТ.

[12], демонстрирует низкую активность адгезивной функции эндотелия у больных ОКСбпСТ независимо от распространенности атеросклеротического процесса в постишемическом периоде.

По данным литературы, нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации по результатам манжеточной пробы находится в прямой зависимости от степени поражения венечного русла и тяжести клинического состояния больных со стенокардией [13]. В нашем исследовании четкой зависимости распространенности атеросклеротического поражения и нарушения вазодилатационной функции эндотелия по данным пробы с реактивной гиперемией выявлено не было.

Заключение

У больных ОКСбпСТ изолированное поражение КА, а также МФА чаще выявляется у лиц мужского пола, что ассоциировано с большей частотой табакокурения, в то время как поражение брахиоцефального русла — у женщин, что ассоциировано с наличием сахарного диабета, более высокой массой тела и величиной ТКИМ. Отсутствие гемодинамически значимого атеросклеротического поражения наблюдается в 24,5% случаев среди больных ОКСбпСТ, большая часть из которых являются лицами женского пола с высокой массой тела.

Изучение у больных ОКСбпСТ маркеров эндотелиальной дисфункции показало четкую взаимосвязь вазоконстрикторной функции эндотелия с характеристиками атеросклеротического процесса, в то время как четкой зависимости между распространенностью и локализацией атеросклеротического поражения и нарушением вазодилатационной и адгезивной функции эндотелия выявлено не было.

Наиболее информативен эндотелин-1, как вазоконстрикторный маркер, в группах пациентов с периферическим атеросклерозом и сочетанным поражением сосудистых бассейнов.

Литература

1. Poredos P, Jug B. The prevalence of peripheral arterial in high risk subjects and coronary or cerebrovascular patients. *Angiology* 2007; 58 (3):309–15.
2. Petrishchev NN. Diagnostic value of determination of the desquamated endothelial cells in the blood. *Clinical Laboratory Diagnostics*, 2001; 1:50–2. Russian (Петрищев Н.Н. Диагностическая ценность определения десквамированных эндотелиальных клеток в крови. *Клин. лабораторная диагностика* 2001; 1:50–2)
3. Barbarash LS, Kartashyan ES, Kashtalap VV, et al. The clinical significance and the prevalence of "unchanged" coronary arteries in patients with acute coronary syndrome. *Pathology of the Circulatory and Cardiac Surgery* 2001, 2:43–8. Russian (Барбараш Л.С., Карташян Э.С., Кашталап В.В. и др. Клиническая значимость и распространенность "неизмененных" коронарных артерий у больных с острым коронарным синдромом. *Патология кровообращения и кардиохирургия* 2001; 2:43–8)
4. Barbarash OL, Zykov MV, Kashtalap VV, et al. The prevalence and clinical significance of multifocal atherosclerosis in patients with coronary heart disease. *Cardiology* 2011; 8:66–71. Russian (Барбараш О.Л., Зыков М.В., Кашталап В.В. и др. Распространенность и клиническая значимость мультифокального атеросклероза у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Кардиология* 2011; 8:66–71.)
5. Mischuk NE, Shustal NF. The cardiac syndrome X (microvascular angina). Distance Education. *Specialty Cardiology* 2010; 10 (1):8–14. Russian (Мищук Н.Е., Шусталь Н.Ф. Кардиальный синдром X (микрососудистая стенокардия). Дистанционное обучение. *Специальность кардиология* 2010; 10 (1):8–14.)
6. Belotserkovtseva LD, Kovalenko LV, Korneeva EV et al. Endothelial dysfunction as a predictor of metabolic syndrome in women during perimenopause. *Journal of New Medical Technologies* 2010, 1:91–3. Russian (Белоцерковцева Л.Д., Коваленко Л.В., Корнеева Е.В. и др. Дисфункция эндотелия как предиктор развития метаболического синдрома у женщин в периоде перименопаузы. *Вестник новых медицинских технологий* 2010; 1:91–3.)
7. Kazmierski R, Watala C, Lukasik M et al. Common carotid artery remodeling studied by sonomorphological criteria. *J Neuroimaging* 2004; 14:258–64.
8. Kuijk JP, Flu WJ, Welten GM et al. Long-term prognosis of patients with peripheral arterial disease with or without polyvascular atherosclerotic disease. *European heart journal* 2009; 32 (11):992–9.
9. Khare A, Shetty S, Ghosh K. Evaluation of markers of endothelial damage in case of young myocardial infarction. *Atherosclerosis* 2005; 18:375–80.
10. Almazov VA, Berkovich OA, Sytnikova MY et al. Endothelial dysfunction in patients with debut of coronary heart disease in different ages. *Cardiology* 2001; 5:26–9. Russian (Алмазов В.А., Беркович О.А., Сытникова М.Ю. и др. Эндотелиальная дисфункция у больных с дебютом ишемической болезни сердца в разном возрасте. *Кардиология* 2001; 5:26–9)
11. Storozhakov GI, Vereshchagina GS, Malysheva NV. Endothelial dysfunction in the elderly patients with hypertension. *Clinical Gerontology* 2003; 1 (9):23–8. Russian (Сторожаков Г.И., Верещагина Г.С., Малышева Н.В. Эндотелиальная дисфункция при артериальной гипертензии у пациентов пожилого возраста. *Клиническая геронтология* 2003; 1 (9):23–8)
12. Zakirova NE, Organov RG, Zakirova AN, et al. Endothelial dysfunction in coronary heart disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2008; 4:23–27. Russian (Закирова Н.Э., Органов Р.Г., Закирова А.Н. и др. Дисфункция эндотелия при ишемической болезни сердца. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2008; 4:23–7.)
13. Lutai MI. Atherosclerosis: a modern view on the pathogenesis. *Ukr. Cardiology Journal* 2004, 1:22–34. Russian (Лутай М.И. Атеросклероз: современный взгляд на патогенез. *Укр. кардиол. журн.* 2004; 1:22–34)

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СТАТУС ТРОМБОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

Гринштейн И. Ю.¹, Савченко А. А.^{1,2}, Савченко Е. А.¹, Косинова А. А.¹, Гринштейн Ю. И.¹

Цель. Изучить активность НАД- и НАДФ-зависимых дегидрогеназ тромбоцитов у больных ИБС в зависимости от функционального класса стенокардии.

Материал и методы. В исследование были включены 91 пациент мужского пола со стенокардией II–IV функционального класса в возрасте от 45 до 72 лет. У всех больных биолюминесцентным методом определялась активность следующих ферментов: глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ), глицерол-3-фосфатдегидрогеназы (ГЗФДГ), малик-фермента (НАДФМДГ), НАД- и НАДН-зависимой реакции лактатдегидрогеназы (ЛДГ и НАДН-ЛДГ, соответственно), НАД- и НАДН-зависимой реакции малатдегидрогеназы (МДГ и НАДН-МДГ, соответственно), НАДФ- и НАДФН-зависимой глутаматдегидрогеназы (НАДФ-ГДГ и НАДФН-ГДГ, соответственно), НАД- и НАДН-зависимой глутаматдегидрогеназы (НАД-ГДГ и НАДН-ГДГ, соответственно), НАД- и НАДФ-зависимых изоцитратдегидрогеназ (НАД-ИЦДГ и НАДФ-ИЦДГ, соответственно) и глутатионредуктазы (ГР).

Результаты. Показано, что состояние метаболического статуса тромбоцитов зависит от функционального класса стенокардии. У больных стабильной стенокардией II функционального класса в тромбоцитах выявляются минимальные изменения, связанные с ингибированием пластических процессов. У больных III функционального класса ингибирование реакций липидного обмена проявляется на фоне повышения активности гликолиза. При IV функциональном классе стенокардии обнаружены наиболее выраженные нарушения метаболического статуса: на фоне ингибирования реакций пластического обмена и липидного катаболизма повышается интенсивность анаэробного дыхания.

Заключение. При стабильной ИБС отмечаются изменения внутриклеточной метаболической активности тромбоцитов, нарастающие по мере увеличения функционального класса стенокардии. Влияние на метаболизм тромбоцитов, вероятно, может быть одним из путей понижения рецепторной, а, значит, агрегационной активности клеток.

Российский кардиологический журнал 2013, 6 (104): 23-27

Ключевые слова: стенокардия, тромбоциты, НАД- и НАДФ-зависимые дегидрогеназы, внутриклеточный метаболизм.

¹ГБОУ ВПО — КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России; ²ФГБУ — НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, Красноярск, Россия.

Гринштейн И. Ю.* — к.м.н., докторант кафедры поликлинической терапии, семейной медицины и ЗОЖ, Савченко А. А. — д.м.н., профессор, ¹зав. кафедрой физиологии им. проф. А. Т. Пшоники, ²руководитель лаборатории молекулярно-клеточной физиологии и патологии, Савченко Е. А. — к.м.н., ассистент кафедры клинической лабораторной диагностики, Косинова А. А. — аспирант кафедры терапии института последипломного образования, Гринштейн Ю. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии института последипломного образования.

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

CD — Cluster of Differentiation (Кластер дифференцировки — номенклатура дифференцировочных антигенов лейкоцитов человека), LOX-1 — Oxidized low-density lipoprotein receptor 1 (рецептор окисленных липопротеидов низкой плотности 1), SR-B1 — scavenger receptor class B1 (рецептор липопротеидов высокой плотности 1), ВЭМ — велоэргометрия, ГЗФДГ — глицерол-3-фосфатдегидрогеназа, Г6ФДГ — глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа, ГДГ — глутаматдегидрогеназа, ГР — глутатионредуктаза, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЦДГ — изоцитратдегидрогеназа, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, МДГ — малатдегидрогеназа, Ме — медиана, НАД — Никотинамидадениндинуклеотид, НАДФ — Никотинамидадениндинуклеотидфосфат, ОКС — острый коронарный синдром, СКТБ — специальное конструкторско-технологическое бюро, СО РАН — Сибирское Отделение Российской Академии Наук, ФК — функциональный класс.

Рукопись получена 02.02.2013

Принята к публикации 11.11.2013

METABOLIC PLATELET STATUS IN PATIENTS WITH STABLE ANGINA

Grinstein I. Yu.¹, Savchenko A. A.^{1,2}, Savchenko E. A., Kosinova A. A.¹, Grinstein Yu. I.¹

Aim. To study the activity of NAD- and NADP-dependent platelet dehydrogenases in patients with various functional classes of angina.

Material and methods. The study included 91 men with Functional Class II–IV angina, aged 45–72 years. In all participants, the bioluminescent method was used to measure the activity of the following enzymes: glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD), glycerol-3-phosphate dehydrogenase (GPDH), NADP-malate dehydrogenase (NADP-MDH), NAD- and NADH-dependent lactate dehydrogenase reaction (LDH and NADH-LDH, respectively), NAD- and NADH-dependent malate dehydrogenase reaction (MDH and NADH-MDH, respectively), NADP- and NADPH-dependent glutamate dehydrogenase (NADP-GDH and NADPH-GDH, respectively), NAD- and NADH-dependent glutamate dehydrogenase (NAD-GDH and NADH-GDH, respectively), NAD- and NADP-dependent isocitrate dehydrogenase (NAD-IDH and NADP-IDH, respectively), and glutathione reductase (GR).

Results. The metabolic platelet status was associated with the functional class of angina. In patients with Functional Class II angina, minimal platelet changes, linked to the inhibition of plastic processes, were observed. Patients with Functional

Class III angina demonstrated an inhibition of lipid metabolism and an increase in glycolytic activity. In Functional Class IV angina, the metabolic disturbances were most pronounced and manifested in inhibited plastic processes and lipid catabolism, together with activated anaerobic reactions.

Conclusion. In stable angina patients, the changes in intracellular metabolic activity of platelets mirror the increase in the functional class of angina. Modification of platelet metabolism could be one of the methods of decreasing the receptor and, therefore, aggregation platelet activity.

Russ J Cardiol 2013, 6 (104): 23-27

Key words: angina, platelets, NAD- and NADP-dependent dehydrogenases, intracellular metabolism.

¹Professor V. F. Voino-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University; ²Research Institute of Far North Medical Problems, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences, Krasnoyarsk, Russia.

Сердечно-сосудистые заболевания по праву называют эпидемией XXI века. Распространенность сердечно-сосудистых заболеваний, тяжесть их последствий с серьезной утратой трудоспособности и преждевременной смертностью остается большой

проблемой здравоохранения во всем мире [1]. До настоящего времени ишемическая болезнь сердца среди всех заболеваний является основной причиной ухода из жизни и, в то же время, составляет 50% случаев смертности при сердечно-сосудистой патологии [2].

Ведущей причиной смертности в мире является атеротромбоз. Повреждение эндотелия над покрышкой атеромы сопровождается активацией тромбоцитов, повышением их адгезивно-агрегационных свойств, что является одним из пусковых механизмов тромбообразования, приводящего к развитию острого коронарного синдрома (ОКС) [3].

Тромбоциты называют “воспалительными” клетками, так как они активно синтезируют гуморальные факторы, способствующие как образованию сгустков, так и развитию воспаления [4, 5]. При ишемической болезни сердца (ИБС) отмечается активация плазменного и тромбоцитарного звеньев гемостаза, повышение в крови маркеров воспаления, что может индуцировать тромбогенную ситуацию [5, 6]. Однако метаболические процессы в тромбоцитах до сих пор остаются практически не изученными. В то же время, именно от активности внутриклеточных процессов зависит синтез поверхностных рецепторов, биологически активных веществ, которые выделяются тромбоцитами, состояние мембран тромбоцитов, что напрямую определяет реактивность системы гемостаза в целом, в том числе и при патофизиологических процессах [6].

В связи с этим, целью исследования явилось изучение метаболического профиля тромбоцитов, именно активности НАД- и НАДФ-зависимых дегидрогеназ тромбоцитов у больных с разными функциональными классами (ФК) стабильной стенокардии.

Материал и методы

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен этическими комитетами участвующих клинических центров. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Под нашим наблюдением был 91 пациент мужского пола со стенокардией II–IV функционального класса в возрасте от 45 до 72 лет. ФК стенокардии диагностировался по классификации Канадского кардиоваскулярного общества и с помощью стресс-пробы на велоэргометре (ВЭМ) по методике непрерывно-возрастающей нагрузки. Контрольная группа состояла из 30 здоровых мужчин аналогичного возрастного диапазона.

Для определения активности НАД- и НАДФ-зависимых дегидрогеназ в тромбоцитах из забранного супернатанта отбирали объем, содержащий 107 клеток. Разрушали тромбоциты методом осмотического лизиса с доведением общего объема до 2,5 мл (конечная концентрация клеток составила $4 \cdot 10^6$ /мл). Активность НАД- и НАДФ-зависимых дегидрогеназ определяли с помощью биoluminesцентного ана-

лиза [7]. Биoluminesцентный анализ проводили с использованием биферментного препарата, выделенного из *Photobacterium leognathi*, (получен в Институте биофизики СО РАН, Красноярск) и биохемилюминесцентного анализатора БХЛ-3606М (СКТБ “Наука”, Красноярск). Данным методом определялась активность следующих ферментов: глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ), глицерол-3-фосфатдегидрогеназы (ГЗФДГ), малик-фермента (НАДФМДГ), НАД- и НАДН-зависимой реакции лактатдегидрогеназы (ЛДГ и НАДН-ЛДГ, соответственно), НАД- и НАДН-зависимой реакции малатдегидрогеназы (МДГ и НАДН-МДГ, соответственно), НАДФ- и НАДФН-зависимой глутаматдегидрогеназы (НАДФ-ГДГ и НАДФН-ГДГ, соответственно), НАД- и НАДН-зависимой глутаматдегидрогеназы (НАД-ГДГ и НАДН-ГДГ, соответственно), НАД- и НАДФ-зависимых изоцитратдегидрогеназ (НАД-ИЦДГ и НАДФ-ИЦДГ, соответственно) и глутатион-редуктазы (ГР). Активность оксидоредуктаз выражали в мкЕ/мг белка (1 Е=1 мкмоль/мин [8]). Содержание белка определяли по методу Брэдфорда.

Описание выборки производили с помощью подсчета медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25 и 75 перцентилей (C_{25} и C_{75}). Достоверность различий между выборками оценивали по непараметрическому критерию Манна-Уитни. Для сравнения нескольких независимых выборок применяли ранговый дисперсионный анализ Крускала-Уоллиса (Kruskal-Wallis ANOVA). Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью пакета прикладных программ Statistica 8.0 (StatSoft Inc., 2007).

Результаты и обсуждение

При исследовании уровней активности НАДФ-зависимых дегидрогеназ в тромбоцитах обнаружено, что при II и IV функциональном классе стенокардии напряжения относительно контрольного диапазона снижена активность Г6ФДГ (рис. 1, а). Только у больных III функционального класса стенокардии в тромбоцитах снижена активность НАДФМДГ (рис. 1, б) и только у больных IV функционального класса в тромбоцитах крови повышена активность ГР (рис. 1, в). Причем, данное повышение активности ГР проявляется как относительно контрольного диапазона, так и значений, выявленных при II функциональном классе стенокардии. Зависимость активности данного фермента от ФК стенокардии также подтверждается с помощью теста Крускала-Уоллиса ($N=5,999$, $p=0,048$). В то же время, активность НАДФГДГ в тромбоцитах снижена у больных II и III ФК стенокардии (рис. 1, г).

Значительные изменения установлены и в уровнях активности НАД-зависимых дегидрогеназ тромбоцитов у больных стабильной стенокардией. Так, независимо от ФК стенокардии у больных снижается

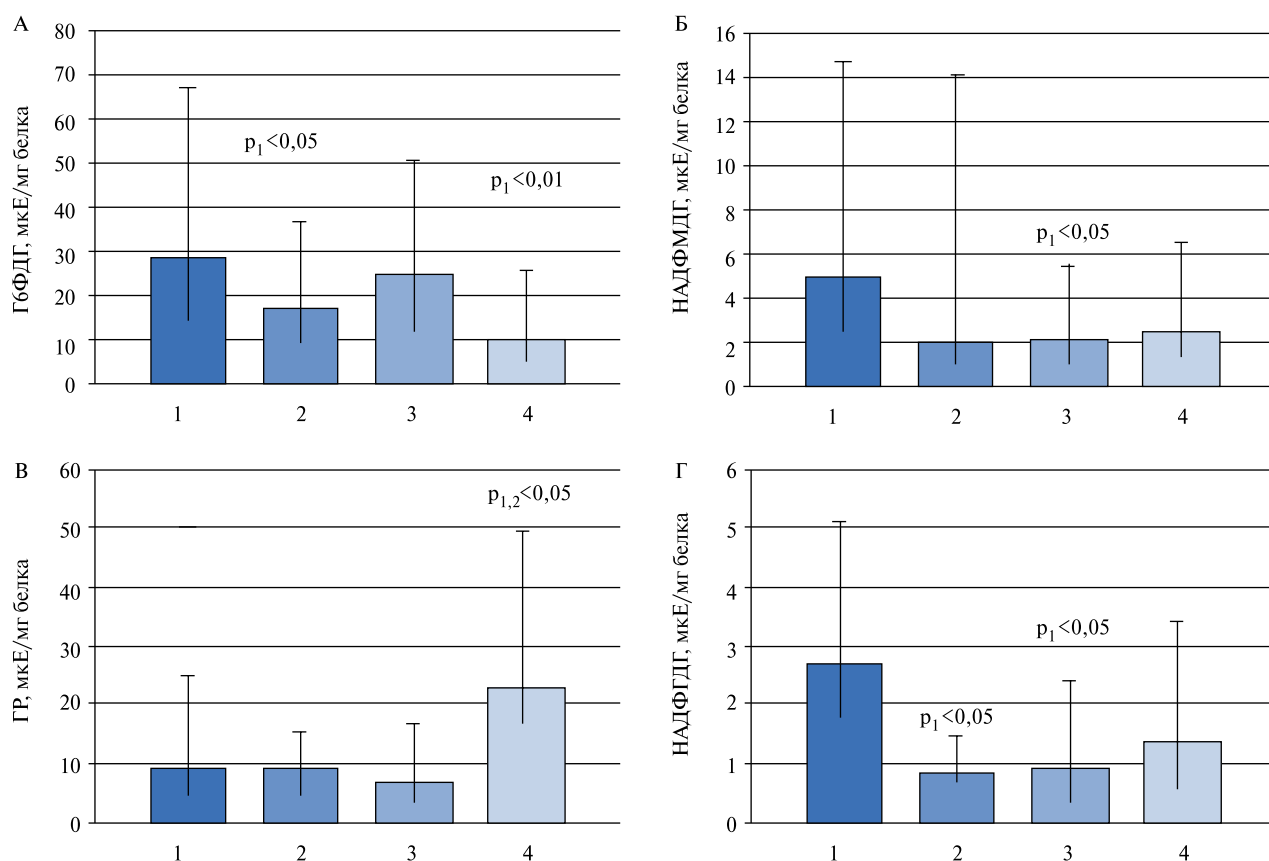


Рис. 1. Активность НАДФ-зависимых дегидрогеназ в тромбоцитах у больных в зависимости от ФК стенокардии.

Примечание: 1 — контроль, 2 — больные II ФК стенокардии, 3 — больные III ФК стенокардии, 4 — больные IV ФК стенокардии.

активность ГЗФДГ (рис. 2, а). Выявляется тенденция снижения активности ЛДГ с увеличением ФК стенокардии: отсутствие достоверных различий с контрольным диапазоном у больных II ФК, при III ФК — понижение на 38,8%, а при IV ФК стенокардии — понижение на 43,4% (рис. 2, б). Обратная тенденция установлена при исследовании активности НАДН-ЛДГ: также отсутствие различий с контрольным диапазоном у больных II ФК стенокардии, при III ФК — повышение в 3,0 раза, при IV — в 4,5 раза (рис. 2, в). Активность НАДН-МДГ повышается только у больных III ФК в тромбоцитах (рис. 2, г).

Известно, что исследуемые оксидоредуктазы занимают ключевые позиции основных метаболических путей. Следовательно, их анализ позволяет не только оценить уровни активности отдельных ферментов, но и определить интенсивность метаболических путей или циклов, а также реактивность клеточных метаболических процессов в целом. Так, Г6ФДГ ключевой и инициализирующий фермент пентозофосфатного цикла, от активности которого зависит ряд пластических процессов [8, 9]. Г6ФДГ является основным конкурентом гликолиза за субстрат и снижение ее активности у больных II и III ФК стенокардии может привести к повышению интен-

сивности анаэробного окисления глюкозы. Однако повышение активности анаэробной реакции ЛДГ, уровень которой характеризует интенсивность терминальных реакций гликолиза, обнаружено при III и IV ФК стенокардии. Причем, активация фермента более выражена у больных с IV ФК стенокардии.

ГЗФДГ является ферментом, осуществляющим перенос продуктов липидного катаболизма на окислительно-восстановительные реакции гликолиза [8]. Активность данного фермента у больных, независимо от ФК стенокардии, снижена, что позволяет предположить понижение уровня интенсивности реакций липидного катаболизма в тромбоцитах. Кроме того, сниженный уровень активности малик-фермента (ключевая реакция липидного анаболизма) в тромбоцитах больных III ФК стенокардии совместно с низкой активностью ГЗФДГ позволяет сделать вывод об ингибировании реакций липидного обмена. Действительно, известно, что нарушение липидного обмена во многом определяет развитие и характер течения данного заболевания [10]. Изменения в составе и функции тромбоцитов у больных с гиперхолестеринемией указывают на влияние липопротеидов на тромбоцитарный фенотип [11]. Липопротеиды оказывают влияние на функцию тромбоцитов посред-

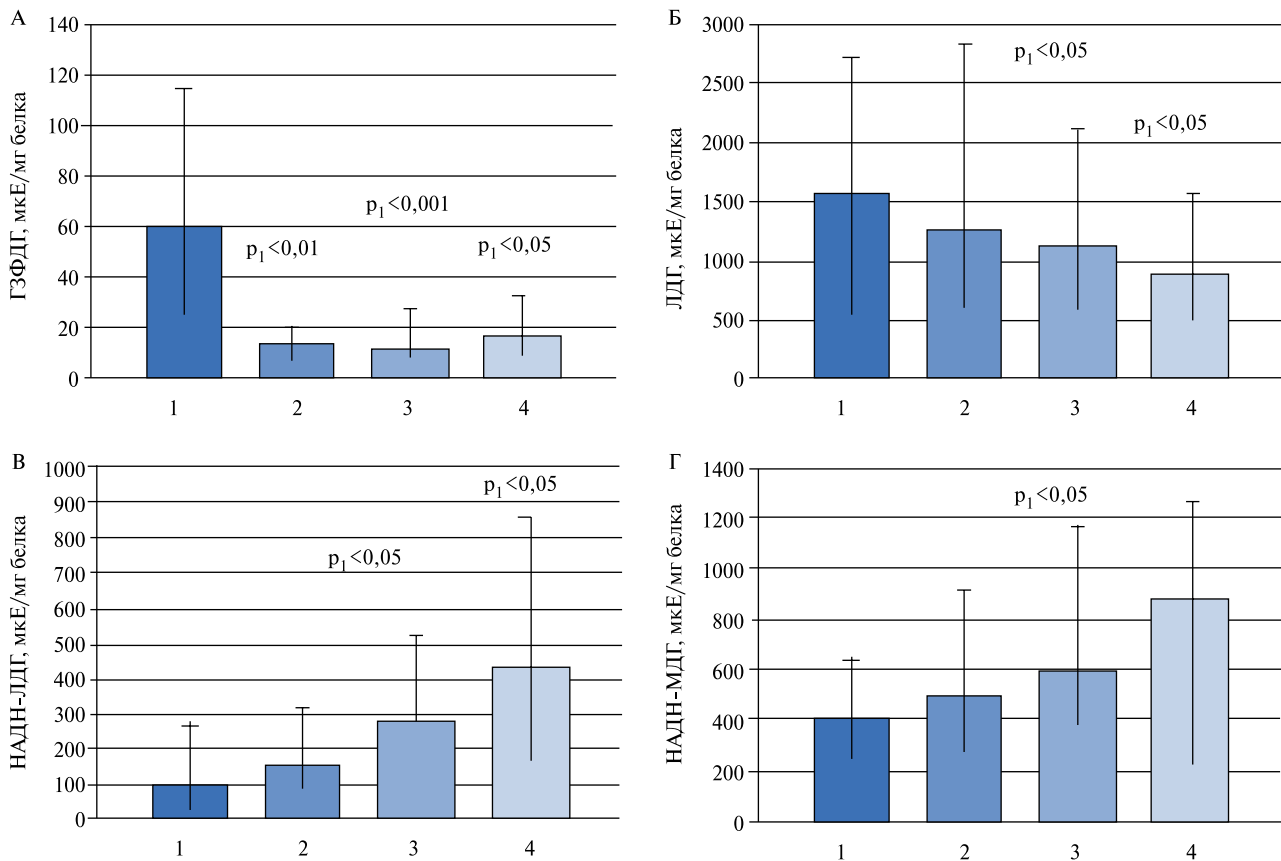


Рис. 2. Активность НАД-зависимых дегидрогеназ в тромбоцитах у больных в зависимости от ФК стенокардии.

Примечание: 1 — контроль, 2 — больные II ФК стенокардии, 3 — больные III ФК стенокардии, 4 — больные IV ФК стенокардии.

ством связывания со специфическими рецепторами — такими как CD36, SR-B1 и LOX-1) [12]. До настоящего времени неизвестно, связываются ли липопротеиды с поверхностью мембраны либо проникают во внутриклеточные везикулы в процессе эндоцитоза. Полагают, что частицы липопротеидов оказывают влияние на функцию тромбоцитов через активацию трансдукционных сигналов или липидного обмена. Таким образом, частицы липопротеидов могут индуцировать синтез или транслокацию фосфолипидов мембраны тромбоцитов, встраивание фосфолипидов из кровотока и изменение фосфолипидного состава мембраны тромбоцитов [13]. С другой стороны, связанные с поверхностью тромбоцитов окисленные липопротеиды низкой плотности вызывают активацию, морфологические изменения и агрегацию тромбоцитов, способствуя тромбообразованию, особенно на поврежденной атеросклеротической бляшке [14].

Особенности метаболического состояния тромбоцитов у больных IV ФК стенокардии также характеризуются повышенным уровнем ГР. Необходимо отметить, что данный фермент входит в состав глутатион-зависимой антиоксидантной системы и повы-

шение его активности проявляется на фоне активации перекисных процессов [8].

Тромбоциты являются клетками, в которых сохранились и функционируют митохондрии [15]. В связи с этим, биоэнергетика данного типа клеток определяется не только анаэробным окислением глюкозы, но и аэробными процессами. Известно, что интенсивность аэробного дыхания во многом определяется активностью цикла трикарбоновых кислот [8]. Однако, активность МДГ и НАД-ИЦДГ, входящих в лимонный цикл, у больных ИБС не изменяется. Между тем, у больных III и IV ФК стенокардии выявляется выраженное ингибирование аэробной реакции ЛДГ. Кроме того, у больных II и III ФК стенокардии выявляется снижение активности НАДФ-ГДГ — фермента, осуществляющего НАДФ-зависимый перенос продуктов аминокислотного обмена на реакции цикла Кребса. Данная реакция определяется как вспомогательная (так же, как и НАДФ-ИЦДГ), активируется в случае ингибирования НАД-зависимого потока субстратов по циклу трикарбоновых кислот. Подобное нарушение метаболизма митохондриального компартмента является многофакторным и зависит как от поступления субстратов на цикл

Кребса, так и от регуляторных свойств метаболизма клетки в целом. Кроме того, у больных с III ФК стенокардии дополнительно выявляется увеличение активности НАДН-зависимой реакции МДГ в 1,5 раза относительно контрольного уровня. Известно, что данная реакция является ключевой в системе малат-аспартатного водородного шунта, функция которого заключается в поддержании водородного градиента митохондрий [8].

Заключение

Таким образом, у больных стабильной стенокардией II ФК в тромбоцитах при сохранении нормального уровня интенсивности анаэробного и аэробного дыхания, выявляется снижение активности ключевой и инициализирующей реакции пентозофосфатного цикла и реакции, осуществляющей перенос продуктов липидного катаболизма на гликолиз. У больных III ФК стенокардии ингибирование реакций липидного обмена проявляется на фоне повышения активности терминальных реакций гликолиза и сохранения на нормальном уровне аэробного дыхания и ключевой реакции пентозофосфатного цикла. При IV ФК стенокардии в тромбоцитах на фоне ингибирования реакций пластического обмена и липидного катаболизма установлено повышение интенсивности анаэробного дыхания и сохранения на нормальном уровне аэробных процессов.

Литература

1. Turpie AG. Burden of disease: medical and economic impact of acute coronary syndromes. *Am J Manag Care* 2006; 12: Suppl.160: S430–4.
2. Tardif JC. Coronary artery disease in 2010. *Eur Heart J* 2010; 12: Suppl.: C2–10.
3. Cawaz M, Langer H, May AE. Platelet inflammation and atherosclerosis. *J Clin Invest* 2005; 115:3378–84.
4. Blann AD. Minireview: Platelets: The universal killer? *Biochimica et Biophysica Acta* 2007; 1772:715–7.
5. Chong AY, Lip GYH. Viewpoint: The protrombotic state in heart failure: A maladaptive inflammatory response? *Eur J Heart Failure* 2007; 9:124–8.
6. Payne CD, Li YG, Small DS. Increased active metabolite formation explains the greater platelet inhibition with prasugrel compared to high-dose clopidogrel. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007; 50 (5):555–62.
7. Savchenko AA, Suncova LI. Highly sensitive determination of dehydrogenase activity in peripheral blood lymphocytes by bioluminescent. *Laboratory work* 1989; 11:23–5 (Савченко А. А., Сунцова Л. И. Высокочувствительное определение активности дегидрогеназ в лимфоцитах периферической крови биолоуминесцентным методом. *Лаб. дело* 1989, 11:23–5).
8. Elliott W. *Biochemistry and Molecular Biology*. Second edition. Oxford University Press; 2001. Great Britain.
9. Bolaños JP, Delgado-Esteban M, Herrero-Mendez A. et al. Regulation of glycolysis and pentose-phosphate pathway by nitric oxide: impact on neuronal survival. *Biochim Biophys Acta* 2008; 1777 (7–8):789–93.
10. Canoui-Poitrine F, Luc G, Bard JM et al. Relative contribution of lipids and apolipoproteins to incident coronary heart disease and ischemic stroke: the PRIME Study. *Cerebrovasc Dis* 2010; 30 (3):252–9.
11. Yeh PS, Lin HJ, Bai CH et al. Effect of in-hospital initiation of lipid-lowering therapy on six-month outcomes in patients with acute ischemic stroke or transient ischemic attack. *Am J Cardiol* 2010; 105 (10):1490–4.
12. Tandon NN, Kralisz U, Jamieson GA. Identification of glycoprotein IV (CD36) as a primary receptor for platelet-collagen adhesion. *J Biol Chem* 1989; 264:7576–83.
13. Engelmänn B, Kogl C, Kulschar R, et al. Transfer of phosphatidylcholine, phosphatidylethanolamine and sphingomyelin from low- and high-density lipoprotein to human platelets. *Biochem J* 1996; 315:781–9.
14. Maschberger P, Bauer M, Baumann-Siemons J, et al. Mildly oxidized low density lipoprotein rapidly stimulates via activation of the lysophosphatidic acid receptor src family and syk tyrosine kinases and Ca²⁺ influx in human platelets. *J Biol Chem* 2000; 275:19159–66.
15. Shitikova AS. Platelet hemostasis. SPb.: Izdatel'stvo SPb GMU; 2000. Russian (Шитикова А. С. Тромбоцитарный гемостаз. — СПб.: Издательство СПб ГМУ, 2000).

Вероятно, метаболические изменения, происходящие в тромбоцитах пациентов со стабильной стенокардией, обусловлены целым рядом факторов, ведущим из которых является гипоксия, нарастающая по мере увеличения ФК стенокардии и сердечной недостаточности. Именно на фоне гипоксии возникают метаболические изменения в тромбоцитах, влияющие на клеточную энергетику и синтетические процессы в клетке. Поэтому вполне логичной представляется взаимосвязь между метаболическим дисбалансом в тромбоцитах и рецепторной активностью клеток, определяющей активность адгезии и агрегации тромбоцитов. Влияние на метаболизм тромбоцитов может быть одним из путей понижения рецепторной, а, значит, агрегационной активности клеток с последующей эффективной профилактикой тромбообразования. Метаболический дисбаланс в тромбоцитах у больных с разными функциональными классами стенокардии, вероятно, объясняет индивидуальную чувствительность тромбоцитарных рецепторов к антитромбоцитарным препаратам. Метаболические нарушения в тромбоцитах в определенной степени могут снижать эффективность антитромбоцитарной терапии. Резистентность тромбоцитарных рецепторов к антитромбоцитарным препаратам способствует развитию атеротромбоза, тромбозов стентов и других неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

НЕИНВАЗИВНЫЙ МАРКЁР ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ

Веселовская Н.Г.^{1,3}, Чумакова Г.А.^{1,2}, Отт А.В.³, Гриценко О.В.^{1,2}

Инсулинорезистентность (ИР) и гормональная активность висцерального жира являются основными патогенетическими механизмами, связывающими ожирение и сердечно-сосудистые осложнения. До настоящего времени взаимосвязь эпикардального ожирения с ИР изучена недостаточно.

Цель. Изучить взаимосвязь толщины эпикардальной жировой ткани (тЭЖТ) и определить прогностическую ценность и пороговое значение тЭЖТ для диагностики ИР.

Материал и методы. В исследование было включено 186 мужчин (54,4±9,1 лет), средний индекс массы тела (ИМТ) — 34,23±3,97 кг/м². С целью оценки ИР проводилось определение инсулина и индекса HOMA-IR; тЭЖТ измерялась с помощью ЭхоКГ в миллиметрах за свободной стенкой правого желудочка в систолу в парастеральной позиции по длинной и короткой оси левого желудочка.

Результаты. Средние показатели тЭЖТ в группе (ИР+) были выше — 7 (7,0;9,0), чем в группе (ИР-) — 5 (4,0;6,0) (p<0,001). Получено уравнение логистической регрессии с процентом верного предсказания 91%, коэффициент связи Д-Зомера 0,837. Оптимальный порог отсечения для тЭЖТ, как неинвазивного предиктора ИР составил ≥7 мм (чувствительность 91,5%, специфичность 90,6%).

Заключение. Определение тЭЖТ может служить неинвазивным маркером ИР для формирования группы высокого сердечно-сосудистого риска у пациентов с ожирением и проведения ранних профилактических мероприятий.

Российский кардиологический журнал 2013, 6 (104): 28-32

Ключевые слова: инсулинорезистентность, метаболический синдром, эпикардальное ожирение.

¹ФГБУ — НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, Кемерово; ²ГБОУ ВПО- Алтайский государственный медицинский университет МЗ РФ, Барнаул; ³КГБУЗ — Алтайский краевой кардиологический диспансер, Барнаул, Россия.

Веселовская Н.Г. — к.м.н., старший научный сотрудник отдела мультифокального атеросклероза, врач Алтайского краевого кардиологического диспансера, Чумакова Г.А.* — д.м.н., профессор кафедры госпитальной и поликлинической терапии, ведущий научный сотрудник отдела мультифокального атеросклероза, Отт А.В. — врач Алтайского краевого кардиологического диспансера, Гриценко О.В. — аспирант, сотрудник отдела мультифокального атеросклероза.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): g.a.chumakova@mail.ru

Med — медиана, ВКв — верхний квартиль, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИР — инсулинорезистентность, ИМТ — индекс массы тела, МС — метаболический синдром, НКв — нижний квартиль, ОТ — окружность талии, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, тЭЖТ — толщина эпикардальной жировой ткани, ФР — факторы риска, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 25.05.2013

Принята к публикации 11.11.2013

A NON-INVASIVE MARKER OF INSULIN RESISTANCE IN PATIENTS WITH OBESITY

Veselovskaya N. G.^{1,3}, Chumakova G. A.^{1,2}, Ott A. V.³, Gritsenko O. V.^{1,2}

Insulin resistance (IR) and hormone activity of visceral fat are the main pathogenetic mechanisms which link obesity and cardiovascular complications. Until recently, the association between epicardial adiposity and IR has been understudied.

Aim. To investigate the association between the thickness of epicardial fat tissue (tEFT) and IR and to determine the predictive value and threshold levels of tEFT for the diagnostics of IR.

Material and methods. The study included 186 men (mean age 54,4±9,1 years) with the mean body mass index of 34,23±3,97 kg/m². IR was assessed by the levels of insulin and HOMA-IR index. The echocardiography measurement of tEFT (mm behind the free right ventricular wall) was performed in a systole, in a parasternal position on the long and short left ventricular axis.

Results. Mean tEFT levels in the IR-positive group were significantly higher (7,0 (7,0;9,0)) than in the IR-negative group (5 (4,0;6,0); p<0,001). In the logistic regression analyses, the proportion of accurate predictions was 91%, and the

Somers' D-value was 0,837. The optimal cut-off for tEFT, as a non-invasive IR marker, was ≥7 mm (sensitivity 91,5% and specificity 90,6%).

Conclusion. The tEFT parameter could be used as a non-invasive marker of IR, which might facilitate the identification of obese patients with high levels of cardiovascular risk and the early start of preventive interventions.

Russ J Cardiol 2013, 6 (104): 28-32

Key words: insulin resistance, metabolic syndrome, epicardial adiposity.

¹Research Institute for Complex Cardiovascular Disease Issues, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences, Kemerovo; ²Altay State Medical University, Barnaul; ³Altay Region Cardiology Dispanser, Barnaul, Russia.

Ожирение является одним из основных модифицируемых факторов риска (ФР) ишемической болезни сердца (ИБС) [1, 2]. Патогенетическим механизмом, связывающим ожирение с метаболическими нарушениями и коронарным риском является инсулинорезистентность (ИР). В исследовании (n=840) пациентов без сахарного диабета 2 типа (СД2 типа) и клинических проявлений ИБС наличие ИР ассоциировалось с коронарным атеросклерозом независимо от других сердечно-сосудистых ФР [3]. При проведении анализа в рамках исследования National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES), было

выявлено, что ИР показало более сильную связь с риском ИБС, чем наличие СД 2 типа [4].

В то же время все больше научных работ подтверждают, что большое значение в риске развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов с ожирением имеет гормональная активность висцерального жира [5, 6]. При прогрессировании ожирения накопление висцерального жира происходит не только в абдоминальной области, но и в экстраабдоминальных локальных жировых депо [7]. Доказано, что при ожирении гипертрофия и гиперплазия адипоцитов происходит в эпикардальном жировом депо.

Известно, что увеличение эпикардиальной жировой ткани (ЭЖТ) коррелирует со степенью висцерального ожирения в организме [8]. Было выявлено, что количество ЭЖТ связано с объемом жировых отложений в миокарде и печени, визуализируемых с помощью спектрометрии [9]. Измерение эпикардиального жира как маркера висцерального ожирения и метаболических нарушений, в отличие от существующих в настоящее время косвенных методик (окружность талии, индекс талия/бедро) имеет ряд преимуществ. Так ЭхоКГ является прямой визуализирующей методикой, определяющей непосредственно линейную толщину эпикардиальной жировой ткани (тЭЖТ).

Таким образом, ИР и гормональная активность висцеральной жировой ткани важные патогенетические звенья, связывающие ожирение и сердечно-сосудистый риск. До настоящего времени нет единого порогового значения тЭЖТ, как показателя висцерального ожирения, связанного с метаболическими нарушениями и ИР.

Цель исследования — оценить взаимосвязь тЭЖТ с показателями ИР и определить прогностическую ценность и пороговое значение тЭЖТ для диагностики ИР.

Материал и методы

В исследование было включено 186 мужчин (средний возраст — $54,4 \pm 9,1$ лет), с диагнозом ИБС: стенокардия напряжения II–IV функционального класса и общим ожирением I–III степени (индекс массы тела [ИМТ] ≥ 30 кг/м²), средний ИМТ — $34,23 \pm 3,97$ кг/м². В исследование не включали больных с сахарным диабетом 2 типа и тяжелой сопутствующей патологией.

При включении в исследование измеряли рост и вес пациента, рассчитывали ИМТ по формуле: вес (кг) /рост (м²). При ИМТ ≥ 30 кг/м² диагностировалось общее ожирение (ВНОК, 2009) [10]. Количественное определение уровня глюкозы проводилось с помощью гексокиназного метода в сыворотке крови. Оценку уровня инсулина в сыворотке проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов фирмы DRG (США). С целью оценки ИР проводилось определение инсулина и индекса HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) по формуле [11]:

$\text{HOMA-IR} = \text{инсулин натощак (мкМЕ/мл)} \times \text{глюкоза крови натощак в ммоль/л} / 22,5$

ИР диагностировалась при показателе индекса HOMA-IR $\geq 2,77$.

Эпикардиальное ожирение оценивалось с помощью трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) в В-режиме на аппарате Vivid 5 (General Electrics, США) с механическим секторным датчиком 3,5 МГц. Регистрировались три сердечных цикла в парастеральной позиции по длинной и короткой осям левого

желудочка; тЭЖТ измерялась за свободной стенкой правого желудочка в конце систолы по линии, максимально перпендикулярной фиброзному кольцу аортального клапана, которое использовалось как анатомический ориентир [12].

Статистический анализ. Статистический анализ данных выполнен в Центре БИОСТАТИСТИКА (E-mail: leo.biostat@gmail.com). Процедуры статистического анализа выполнялись с помощью статистических пакетов STATISTICA 10 и SPSS-21. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05. Проверка нормальности распределения количественных признаков в группах сравнения проводилась с использованием критериев Колмогорова-Смирнова, Шапиро-Уилка. Deskриптивные статистики в тексте представлены как $M \pm SD$, где M — среднее, а SD — стандартное отклонение при нормальном распределении признака, и как Med (НКв; ВКв), где Med — медиана, НКв — нижний квартиль, ВКв — верхний квартиль, при ненормальном распределении признака. Для сравнения центральных параметров групп использовались параметрические и непараметрические методы: t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна-Уитни. При проведении частотного анализа использовался тест Пирсона — Хи-квадрат. Оценка взаимосвязи между количественными признаками проводилась с помощью корреляционного анализа по Спирмену. Анализ взаимосвязи между одним качественным признаком, выступающим в роли зависимого результирующего показателя (наличие ИР) и количественным признаком (тЭЖТ), проводился с использованием модели логистической регрессии с одним предиктором. Результат оценки уравнения логистической регрессии представлен коэффициентом регрессии, достигнутым уровнем значимости, а также оценкой показателя согласия (Concordant) фактической принадлежности пациента к той или иной из групп и теоретической принадлежности, полученной по уравнению логистической регрессии.

Результаты и обсуждение

Для оценки взаимосвязи ИР и показателя эпикардиального ожирения — тЭЖТ — были выделены 2 группы пациентов: группу 1 (ИР+; $n=59$), составили пациенты с индексом HOMA-IR $\geq 2,77$, средние показатели HOMA-IR в этой группе составили $4,37 (3,29; 6,26)$, группу 2 (ИР-; $n=127$) с индексом HOMA-IR $< 2,77$, средние показатели HOMA-IR составили $1,05 (0,49; 1,71)$ ($p < 0,001$).

Было выявлено, что средние показатели тЭЖТ в группе (ИР+) составили $7 (7,0; 9,0)$, а в группе (ИР-) — $5 (4,0; 6,0)$ (рис. 1).

В ранее проведенных исследованиях показатель тЭЖТ был обратно пропорционально связан с чув-

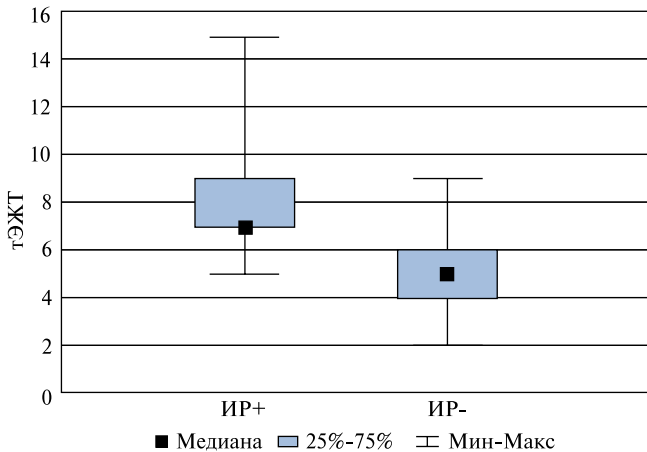


Рис. 1. Средние показатели тЭЖТ в группах (ИР+) и (ИР-).

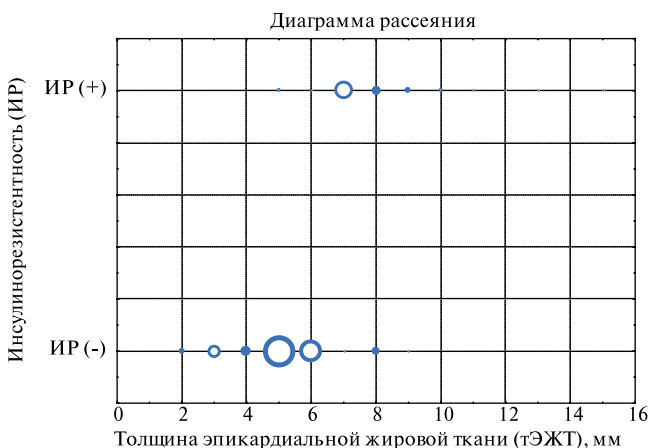


Рис. 2. Диаграмма рассеяния частот тЭЖТ в группах (ИР+) и (ИР-).

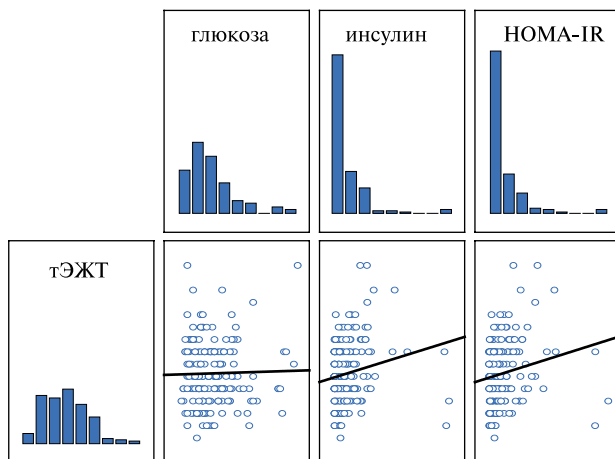


Рис. 3. Корреляционный анализ тЭЖТ с показателями углеводного обмена.

ствительностью тканей к инсулину и коррелировал с индексами ИР [13]. В других исследованиях количество эпикардиального жира положительно коррелировало с уровнем глюкозы крови после нагрузки [14, 15]. Было выявлено, что тЭЖТ была выше у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе и СД 2 типа, чем у пациентов с отсутствием нарушений углеводного обмена [14].

Анализ количества пациентов с разными значениями тЭЖТ в группах (ИР+) и (ИР-) выявил, что в группе (ИР+) максимальное число имели показатель тЭЖТ 7 мм, в группе (ИР-) максимальное число пациентов имели показатель тЭЖТ 5 мм (рис. 2).

При проведении корреляционного анализа по Спирмену у всех исследуемых ($n=186$) была выявлена взаимосвязь показателя тЭЖТ с инсулином и индексом НОМА-IR. Корреляционной зависимости тЭЖТ с глюкозой крови натощак выявлено не было (рис. 3).

В одном из исследований у пациентов с МС ($n=50$) показатель тЭЖТ продемонстрировал взаимосвязь с индексом НОМА-IR, а также липидами плазмы, СРБ и фибриногеном [16].

Ранее проводились исследования для изучения взаимосвязи тЭЖТ с метаболическим синдромом (МС), основным критерием диагностики которого является висцеральное ожирение. Было выявлено, что значения тЭЖТ у мужчин с МС составили $9,87 \pm 2,55$, у женщин с МС — $7,58 \pm 2,02$ и были статистически значимо выше, чем у пациентов без МС — $4,12 \pm 1,67$ и $3,13 \pm 1,87$, соответственно [17]. У пациентов с артериальной гипертензией и ИМТ < 25 кг/м² МС был диагностирован у 12% пациентов и средние показатели тЭЖТ в этой группе составили $4,0 \pm 0,8$ мм в отличие от пациентов без МС — $2,5 \pm 0,9$ мм, причем в данном исследовании тЭЖТ измерялась в конце диастолы [18]. В другом исследовании показатели тЭЖТ 9,5 мм и 7,5 мм у мужчин и женщин, соответственно, предсказывали наличие МС у обследуемых пациентов [14]. В исследовании, проведенном в Турции ($n=59$), средние показатели тЭЖТ у пациентов с МС составили $8,7 \pm 0,2$ мм, у пациентов без МС — $4,8 \pm 0,1$ мм [19]. В исследовании, проведенном в Израиле ($n=190$), в котором тЭЖТ оценивалась с помощью КТ, было выявлено, что у пациентов с МС средние показатели тЭЖТ составили $2,58 \pm 1,83$ мм, а у пациентов без МС — $2,04 \pm 1,46$ ($p < 0,05$) [20]. При ретроспективном анализе 9 исследований ($n=2027$) было выявлено, что средние показатели тЭЖТ у пациентов с МС были на 1,15 мм выше (95%ДИ 0,78–1,53, $p=0,001$), нежели у пациентов без МС. Причем не было выявлено различий в подгруппах МС, диагностированных с помощью разных критериев, и подгруппах, в которых тЭЖТ измерялась в разных сердечных циклах (систола/диастола), но были обнаружены этнические различия при анализе средних показателей тЭЖТ [21].

Таким образом, до настоящего времени не существует общепринятого порогового значения тЭЖТ, кроме того имеются как гендерные, так и этнические различия показателя тЭЖТ как фактора риска МС, поэтому исследования в этой области являются актуальными.

Анализ литературных данных показал, что определение прогностической значимости тЭЖТ и его поро-

гового значения для диагностики ИР, как ключевого звена МС и сердечно-сосудистого ФР, ранее не проводилось. Нами для оценки прогноза вероятности принадлежности пациента к одной из двух групп с наличием или отсутствием ИР с помощью одного критерия тЭЖТ был проведен логистический регрессионный анализ, в котором каждое значение тЭЖТ выступало в качестве предиктора, а зависимой переменной была выбрана ИР, диагностированная с помощью критерия НОМА-ИР. Было построено уравнение, которое отражало зависимость вероятности наличия ИР от значения тЭЖТ. Уравнение имело следующий вид:

$$P = \frac{\exp(9,37 - 1,35 \text{ тЭЖТ})}{1 + \exp(9,37 - 1,35 \text{ тЭЖТ})}$$

где P — теоретическая вероятность ИР; тЭЖТ — конкретное значение толщины эпикардиальной жировой ткани; 1,35 — коэффициент регрессии; 9,37 — свободный член уравнения.

Процент верного предсказания (Percent Concordant) для полученного уравнения составил 91%. Таким образом, в 91% случаев полученное уравнение логистической регрессии правильно предсказывало наличие ИР в группе исследования. Сила связи факта рестеноза и прогнозирования выражалась коэффициентом Д-Зомера (Somers' D), изменяющимся от нуля (полное несовпадение) до 1 (полное совпадение). Коэффициент Д-Зомера для полученного нами уравнения с одним предиктором тЭЖТ был равен 0,837, достигнутый уровень значимости — 0,001.

Для оценки качества полученной модели была построена ROC-кривая (рис. 4). Площадь под кривой составила 0,941, что указывает на высокое качество модели.

Был получен оптимальный порог отсечения для тЭЖТ (optimal cut-off value), который составил ≥ 7 мм. При полученном пороговом значении доля истинно положительных результатов классификации составила 91,5% (чувствительность), а доля истинно отрицательных результатов классификации — 90,6% (специфичность). Таким образом, нами было получено пороговое значение тЭЖТ ≥ 7 мм, как фактора риска ИР у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска на фоне ожирения.

С помощью данного уравнения были вычислены теоретические значения вероятности наличия ИР для каждого пациента. Диаграмма рассеяния, отражающая данную зависимость, представлена на рисунке 5. Отложив по оси абсцисс измеренную величину тЭЖТ, необходимо построить перпендикуляр к оси до пересечения с кривой. Проекция точки пересечения на ось ординат будет отражать вероятность наличия ИР у конкретного пациента.

В одном из исследований у пациентов с артериальной гипертензией и ИМТ < 25 кг/м², в котором при диагностике МС не учитывались значения окружности талии (ОТ), был проведен ROC-анализ и было

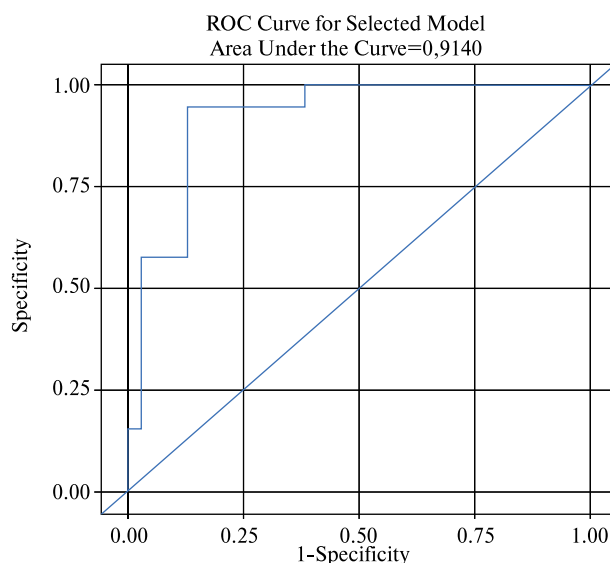


Рис. 4. ROC — кривая модели прогнозирования ИР для тЭЖТ.

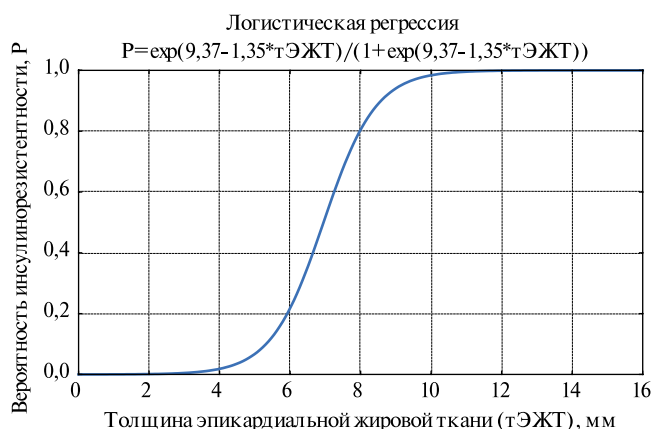


Рис. 5. График логистической регрессии. Зависимость вероятности наличия ИР от значения тЭЖТ.

получено пороговое значение тЭЖТ (определяемой в конце диастолы) как предиктора МС, которое составило 3,1 мм (чувствительность 100%, специфичность 79%) [18].

Заключение

Таким образом, показатель тЭЖТ показал высокую значимость и информативность в прогнозировании ИР у пациентов с ИМТ ≥ 30 кг/м². Так, было получено минимальное значение тЭЖТ как ФР ИР, позволяющее использовать этот показатель как в клинической практике, так и как ориентир при проведении других исследований в этой области. Определение тЭЖТ с помощью ЭхоКГ является простой процедурой, позволяющей визуализировать жировую ткань и дать ей количественную оценку. Определение тЭЖТ может служить важным неинвазивным маркером ИР для раннего назначения профилактических мероприятий и формирования группы высокого сердечно-сосудистого риска.

Литература

- Romero-Corral A, Montori VM, Somers VK, et al. Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: A systematic review of cohort studies. *Lancet*. 2006; 368:666–78.
- Poirier P, Giles TD, Bray GA, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*. 2006; 113 (6):898–918.
- Reilly MP, Wolfe ML, Rhodes T, et al. Measures of insulin resistance add incremental value to the clinical diagnosis of metabolic syndrome in association with coronary atherosclerosis. *Circulation*. 2004; 110 (7):803–9.
- Kim J, Chae YK, Chernoff A. The Risk for Coronary Heart Disease According to Insulin Resistance with and without Type 2 Diabetes. *Endocr Res*. 2013 [Epub ahead of print].
- Schnabel R, Messow CM, Lubos E, et al. Association of adiponectin with adverse outcome in coronary artery disease patients: results from the AtheroGene study. *JAMA*. 2009; 302:345–56.
- Juge-Aubry CE, Henrichot E, Meier CA. Adipose tissue: a regulator of inflammation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2005; 19 (4):547–66.
- Montani JP, Carroll JF, Dwyer TM. Ectopic fat storage in heart, blood vessels and kidneys in the pathogenesis of cardiovascular diseases. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004; 28:58–65.
- Iacobellis G, Assael F, Ribaudo MC, et al. Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction. *Obes Res*. 2003; 11 (2):304–10.
- Iacobellis G, Sharma AM. Adiposity of the heart. *Ann Intern Med*. 2006; 145:554–5.
- National Guidelines. Diagnostics and treatment of metabolic syndrome. Ed.2. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2009; 8 (6):4–6, Supl. 2. Russian (Национальные клинические рекомендации "Диагностика и лечение метаболического синдрома" (второй пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009; 8 (6):4–6. Приложение 2).
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28:412–419.
- Iacobellis G, Willens HJ, Barbaro G. Threshold Values of High-risk Echocardiographic Epicardial Fat Thickness, Obesity. 2008; 16 (4):887–92.
- Iacobellis G, Leonetti F. Epicardial adipose tissue and insulin resistance in obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90 (11):6300–2.
- Iacobellis G, Barbaro G, Gerstein HC. Relationship of epicardial fat thickness and fasting glucose. *Int J Cardiol*. 2008; 128 (3):424–6.
- Malavazos AE, Ermetici F, Cereda E, et al. Epicardial fat thickness: relationship with plasma visfatin and plasminogen activator inhibitor-1 levels in visceral obesity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2008; 18 (8):523–30.
- Aydin H, Toprak A, Deyneli O, et al. Epicardial Fat Tissue Thickness Correlates With Endothelial Dysfunction and Other Cardiovascular Risk Factors in Patients With Metabolic Syndrome. *Metab Syndr Relat Disord*. 2010; 8 (3):229–34.
- Iacobellis G, Ribaudo MC, Assael F, et al. Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88 (11):5163–8.
- Pierdomenico SD, Pierdomenico AM. Epicardial Adipose Tissue and Metabolic Syndrome in Hypertensive Patients With Normal Body Weight and Waist Circumference. *Am J Hypertens*. 2011; 24:1245–9.
- Tok D, Kadife I, Turak O. Increased epicardial fat thickness is associated with low grade systemic inflammation in metabolic syndrome. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2012; 40 (8):690–5.
- Pierdomenico SD, Pierdomenico AM, Cuccurullo F. Meta-analysis of the relation of echocardiographic epicardial adipose tissue thickness and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol*. 2013; 111 (1):73–8.
- Bachar GN, Dicker D, Kornowski R. Epicardial adipose tissue as a predictor of coronary artery disease in asymptomatic subjects. *Am J Cardiol*. 2012; 110 (4):534–8.

ВЗАИМОСВЯЗЬ УРОВНЯ ДИФфуЗИОННОЙ СПОСОБНОСТИ ЛЕГКИХ И ПОКАЗАТЕЛЕЙ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Баздырев Е. Д., Байракова Ю. В., Поликутина О. М., Безденежных Н. А., Слепынина Ю. С., Барбараш О. Л.

Цель. Оценить различия в показателях диффузионной способности легких и маркерах неспецифического воспаления у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) в зависимости от факта наличия сахарного диабета (СД) типа 2.

Материал и методы. В исследование включено 70 пациентов с ИБС. По наличию СД типа 2, сформированы 2 группы: с наличием СД — 40 (57,1%) и без СД — 30 (42,9%) пациентов. Исследование диффузионной способности легких (Dlco) проводили методом однократной задержки дыхания с последующей коррекцией по уровню гемоглобина (Dlco cor). Оценивали маркеры неспецифического воспаления ИЛ-1 β , ИЛ-12, TNF- α , IFN- γ , MMP-9, CRP.

Результаты. Выявлено, что уровень Dlco у всех обследованных пациентов был в пределах должных значений; у пациентов с сопутствующим СД он был достоверно ниже (на 6,3%), кроме того, у пациентов с СД имело место достоверно более высокое содержание маркеров воспаления — таких, как CRP ($p=0,006$), MMP-9 ($p=0,000$) и TNF- α ($p=0,01$) — по сравнению с группой пациентов с изолированной ИБС. Снижение Dlco коррелировало с повышением активности неспецифического системного воспаления, оцененного уровнем CRP ($r=-0,39$ $p=0,020$), MMP-9 ($r=-0,66$ $p=0,013$), TNF- α ($r=-0,72$ $p=0,02$), декомпенсацией углеводного (HbA_{1c} и Dlco cor, $r=-0,32$ $p=0,043$) и липидного обмена (ОХ и Dlco cor, $r=-0,29$ $p=0,025$; ЛПНП и Dlco cor, $r=-0,45$ $p=0,003$; ТГ и Dlco cor, $r=-0,43$ $p=0,021$), а также с длительностью течения СД ($r=-0,65$ $p=0,014$).

Заключение. У пациентов с ИБС и СД типа 2 имеет место дисфункция респираторной системы, в виде снижения уровня Dlco cor, а также более высокое содержание маркеров воспаления (CRP, MMP-9, TNF- α). Снижение Dlco cor ассоциируется с активностью неспецифического системного воспаления, оцененного уровнем CRP, MMP-9, TNF- α , декомпенсацией углеводного и липидного обмена, а также с длительностью течения самого заболевания.

Ключевые слова: диффузионная способность легких, сахарный диабет, ИБС, ФГБУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, Кемерово, Россия.

Баздырев Е. Д.* — к.м.н., ст. н.с. лаборатории нейрососудистой патологии, Байракова Ю. В. — к.м.н., ст. н.с. лаборатории реконструктивной хирургии мультифокального атеросклероза, Поликутина О. М. — к.м.н., зав. лабораторией ультразвуковых и электрофизиологических методов, отдел диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, Безденежных Н. А. — н.с. лаборатории патологии кровообращения, отдел мультифокального атеросклероза, Слепынина Ю. С. — н.с. лаборатории ультразвуковых и электрофизиологических методов, отдел диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, Барбараш О. Л. — д.м.н., профессор, директор.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): edb624@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЛ-12 — интерлейкин 12, ИЛ-1 β — интерлейкин 1 β , ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, КА — коэффициент атерогенности, ЛПВП — липопротеины высокой плотности, ЛПНП — липопротеины низкой плотности, MMP-9 — матриксная металлопротеиназа-9, ОХ — общий холестерин, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, CRP — С-реактивный белок, Dlco cor — диффузионная способность легких, скорректированная по уровню гемоглобина, Dlco — диффузионная способность легких, FEV₁ — объем форсированного выдоха за первую секунду, IFN- γ — интерферон- γ , TNF- α — фактор некроза опухоли- α , HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

Российский кардиологический журнал 2013, 6 (104): 33-38

Рукопись получена 02.04.2013
Принята к публикации 11.11.2013

LUNG DIFFUSION CAPACITY AND NON-SPECIFIC INFLAMMATION MARKERS IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE AND DIABETES MELLITUS

Bazdyrev E. D., Bayrakova Yu. V., Polikutina O. M., Bezdenzhnykh N. A., Slepynina Yu. S., Barbarash O. L.

Aim. To assess the differences in the lung diffusion capacity and non-specific inflammation markers among patients with coronary heart disease (CHD) and the combination of CHD and Type 2 diabetes mellitus (DM-2).

Material and methods. The study included 70 CHD patients: with DM-2 ($n=40$; 57,1%) and without DM-2 ($n=30$; 42,9%). Lung diffusion capacity (Dlco) was assessed with the single-breath method and subsequent correction by haemoglobin levels (Dlco cor). The levels of the following non-specific inflammation markers were also assessed: IL-1 β , IL-12, TNF- α , IFN- γ , MMP-9, and CRP.

Results. In all participants, Dlco levels were within the reference range. However, in patients with CHD and DM-2, they were significantly lower (–6,3%). Moreover, in DM-2 patients, the levels of inflammation markers, such as CRP ($p=0,006$), MMP-9 ($p<0,001$), and TNF- α ($p=0,01$), were significantly higher than in non-diabetic CHD patients. A reduction in Dlco levels correlated with an increase in the activity of non-specific systemic inflammation, assessed by the levels of CRP ($r=-0,39$; $p=0,020$), MMP-9 ($r=-0,66$; $p=0,013$), TNF- α ($r=-0,72$; $p=0,02$); with decompensated carbohydrate (for HbA_{1c} and Dlco cor, $r=-0,32$; $p=0,043$) and lipid metabolism (for

total cholesterol and Dl cor, $r=-0,29$; $p=0,025$; for low-density lipoprotein cholesterol and Dlco cor, $r=-0,45$; $p=0,003$; for triglycerides and Dlco cor, $r=-0,43$; $p=0,021$); and with the duration of DM-2 ($r=-0,65$; $p=0,014$).

Conclusion. In patients with CHD and DM-2, respiratory dysfunction, manifested in decreased levels of Dlco cor, is associated with increased levels of inflammation markers (CRP, MMP-9, and TNF- α). The decrease in Dlco cor is linked to increased activity of non-specific systemic inflammation (assessed by the levels of CRP, MMP-9, and TNF- α), decompensated carbohydrate and lipid metabolism, and a longer duration of DM-2.

Russ J Cardiol 2013, 6 (104): 33-38

Key words: lung diffusion capacity, diabetes mellitus, coronary heart disease.

Research Institute for Complex Cardiovascular Disease Issues, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences, Kemerovo, Russia.

Сахарный диабет (СД) типа 2 — одно из наиболее распространенных заболеваний в мире, поражающее население как экономически развитых, так и развивающихся стран [1]. Наличие СД типа 2 сопряжено с возникновением всех форм ишемической болезни сердца (ИБС): стенокардии, безболевой ишемии миокарда, инфаркта миокарда (ИМ), синдрома внезапной смерти и т. д. Распространенность ИБС у больных СД типа 2, по данным различных исследований, достигает 87%. Три из четырех пациентов с СД типа 2 умирают от причин, связанных с атеросклерозом, в большинстве случаев — из-за ИБС [2]. Механизм патогенеза СД типа 2 достаточно сложен, исследования последних лет свидетельствуют о важной роли воспалительной реакции и активации иммунной системы в развитии данного заболевания и ассоциированных с ним состояний, таких как инсулинорезистентность, центральное ожирение, артериальная гипертензия, атеросклероз [3], а в формировании воспаления все большую роль отводят участию цитокинов [4]. Наряду с этим, согласно публикациям G Engstrom et al. (2012), факту воспаления отводится основная роль в развитии атеросклероза, как одной из ведущих причин развития ИБС.

Известно, что сахарный диабет — системное заболевание, вовлекающее в патологический процесс многие органы и системы. На сегодняшний день результаты немногочисленных исследований по изучению газообменной функции бронхо-легочной системы у пациентов с СД посредством изучения диффузионной способности легких (Dlco), как наиболее чувствительного параметра поражения респираторной системы, не однозначны. Большинство авторов считают, что легкие при СД являются органом-мишенью, подтверждая эту гипотезу фактом, что у пациентов, не имеющих заболеваний легких при наличии СД, в сравнении со здоровыми добровольцами, наблюдалось снижение скоростных, объемных показателей функции легких, а также и уровня Dlco [5]. Другие же не находят таких различий [6].

Кроме этого, в популяционных исследованиях продемонстрировано наличие взаимосвязи между нарушением функций легких, оцениваемым форсированным показателем выдоха (FEV_1), и повышенной частотой сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а также смертностью независимо от факта курения в анамнезе [7]. Даже у никогда не куривших лиц выраженное снижение FEV_1 ассоциируется с 5–10-кратным ростом риска кардиальной смерти [7].

Таким образом, воспаление составляет одну из многочисленных патогенетических цепей в формировании и прогрессировании многих заболеваний, в том числе СД и ИБС, а также является фактом

неблагоприятного прогноза у данной категории пациентов. Поражение респираторной системы независимо от наличия сопутствующей патологии легких и факта курения, возможно, является одним из органов-мишеней как при СД, так и при сердечно-сосудистой патологии, а дисфункция альвеолярно-капиллярной мембраны является признаком не только поражения бронхо-легочной системы, но и маркером неблагоприятного прогноза у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Однако эти гипотезы требуют подтверждения.

Цель исследования — оценить различия в показателях диффузионной способности легких и маркеров неспецифического воспаления у пациентов с ИБС в зависимости от наличия СД типа 2.

Материал и методы

В исследование включено 70 пациентов с ИБС со стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса (ФК), средний возраст — $57,9 \pm 3,0$ года. Критериями включения были: подписание согласия пациента на проведение исследования, отсутствие клинических проявлений поражения бронхо-легочной системы в анамнезе, возраст от 50 до 61 года, индекс массы тела (ИМТ) не более 33 кг/м^2 . Среди обследованных пациентов выделили две группы в зависимости от наличия СД (табл. 1). Данные группы были сопоставимы по возрасту, ИМТ, ФК хронической сердечной недостаточности (ХСН), фракции выброса (ФВ), как возможных факторов, влияющих на Dlco.

Диагноз СД 2 типа и наличие диабетических осложнений (табл. 2) устанавливались в соответствии с критериями современной классификации сахарного диабета [8]. Всем пациентам с СД проводился контроль гликемического профиля, определялся гликированный гемоглобин (HbA1c) гемолизированной цельной крови методом турбидиметрического ингибиторного иммуноанализа. Для количественной оценки микроальбуминурии применялся также иммунотурбидиметрический метод. Микроальбуминурия диагностировалась при уровне суточной экскреции альбуминов с мочой от 30 до 300 мг/сутки, протеинурия — при уровне свыше 300 мг/сутки. Для расчета скорости клубочковой фильтрации (СКФ) использовалась формула MDRD. Группы пациентов с наличием и отсутствием СД были сопоставимы по полу, возрасту и ИМТ. Медикаментозная терапия пациентов соответствовала современным рекомендациям.

Состояние липидного обмена оценивалось по концентрации общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), а также по показателям липопротеинового распределения холестерина (липопротеидом низкой (ЛПНП) и высокой плотности (ЛПВП)) и величинам коэффициента атерогенности (КА).

Таблица 1

Клинико-anamнестическая характеристика пациентов с ИБС (Me±Q)

Клинико-anamнестические факторы	Пациенты с СД 40 (57,1%)	Пациенты без СД 30 (42,9%)	p
Средний возраст (лет)	57,8±2,5	56,9±4,0	p≥0,005
Мужчины (n,%)	30 (75%)	24 (80%)	p≥0,005
ИМТ (кг/м ²)	30,4±2,3	29,7±2,0	p≥0,005
Наличие АГ (n,%)	36 (90,0%)	25 (83,3%)	p≥0,005
Длительность АГ (лет)	12,4±7,5	11,2±6,7	p≥0,005
Средний ФК стенокардии	2,6±0,5	2,5±0,5	p≥0,005
Длительность стенокардии (лет)	5,5±4,0	3,8±2,7	p=0,049
Средний ФК ХСН	2,3±0,5	2,1±0,5	p≥0,005
ФВ (%)	55,6±4,7	54,7±6,0	p≥0,005
Индекс пачко/лет	17,6±9,5	29,8±14,2	p=0,000

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ИМТ — индекс массы тела, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 2

Характеристика пациентов с сахарным диабетом типа 2 (Me±Q)

Показатель	n=40
Осложнения сахарного диабета	
Диабетическая ретинопатия, всего (n,%)	17 (42,5)
Диабетическая ретинопатия, неproлиферативная стадия (n,%)	14 (82,4)
Диабетическая ретинопатия, пролиферативная стадия (n,%)	3 (17,6)
Диабетическая нефропатия, всего (n,%)	21 (52,5)
Диабетическая нефропатия, стадия микроальбуминурии, ХБП 1 (n,%)	11 (52,3)
Диабетическая нефропатия, стадия микроальбуминурии, ХБП 2 (n,%)	4 (19,1)
Диабетическая нефропатия, стадия микроальбуминурии, ХБП 3 (n,%)	3 (14,3)
Диабетическая нефропатия, стадия протеинурии, ХБП 3 (n,%)	3 (14,3)
Диабетическая нейропатия (n,%)	12 (30)
Лабораторные показатели гликемии	
Гликемия натощак (ммоль/л)	6,8±1,9
Постпрандиальная гликемия (ммоль/л)	8,9±3,6
Гликированный гемоглобин (%)	6,2±1,4
Гликированный гемоглобин ≥7% (n,%)	9 (23)

Сокращение: ХБП — хроническая болезнь почек.

Концентрацию интерлейкина-1β (ИЛ-1β), интерлейкина-12 (ИЛ-12), фактора некроза опухоли-α (TNF-α), интерферона-γ (IFN-γ), матриксной металлопротеиназы-9 (MMP-9) оценивали количественным методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью реактивов фирмы Bioscience (Бельгия). Концентрацию С-реактивного белка (CRP) определяли с помощью высокочувствительного спектрофотометрического метода на биохимическом анализаторе “Konelab-30i” (Финляндия) (табл. 3).

Исследование Dlco (методом однократной задержки дыхания с последующей коррекцией по уровню гемоглобина (Dlco cor)) проводилось на бодиплетизмографе Elite DI-220v (Medical Graphics Corporation, США) в соответствии с критериями приемственности и воспроизводимости Аме-

риканского торакального общества. Расчет показателей осуществлялся автоматически компьютерной программой “Breeze Suite 6.2”, прилагаемой к оборудованию. Интерпретация результатов осуществлялась на основании отклонений полученных величин от должных значений. В ходе проведения теста оценивался Dlco cor.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 6,0. Гипотеза о нормальном распределении проверялась с использованием критерия Шапиро-Уилка, учитывая ненормальное распределение, результаты представлены в виде медианы и квартильного отклонения (Me±Q). При анализе различий количественных признаков был использован непараметрический критерий Манна-Уитни. Анализ связи между двумя признаками проводился непараметри-

Таблица 3

Лабораторно-инструментальные показатели пациентов с ИБС (Me±Q)

Показатели	Пациенты с СД 40 (57,1%)	Пациенты без СД 30 (42,9%)	p
Dlco cog (%)	82,0±12,5	88,3±10,5	p=0,029
Креатинин сыворотки крови (мкмоль/л)	81,0±28,0	76,0±14,0	p≥0,005
СКФ по MDRD (мл/мин/1,73 м ²)	89,5±35,5	81,0±31,5	p≥0,005
ОХ (ммоль/л)	5,4±1,0	5,3±1,0	p≥0,005
ЛПНП (ммоль/л)	2,7±0,7	2,8±1,0	p≥0,005
ЛПВП (ммоль/л)	0,9±0,1	0,9±0,1	p≥0,005
ТГ (ммоль/л)	2,2±0,6	1,7±0,6	p=0,000
КА (отн.ед.)	4,6±1,2	4,6±1,8	p≥0,005
CRP (мг/л)	3,8±1,9	2,7±1,1	p=0,006
ММР-9 (нг/мл)	254,8±108,9	164,4±67,7	p=0,000
ИЛ-1β (пг/мл)	0,02±0,009	0,02±0,007	p≥0,005
ИЛ-12 (пг/мл)	7,92±3,35	7,97±3,15	p≥0,005
IFN-γ (пг/мл)	2,42±0,12	2,45±0,14	p≥0,005
TNF-α (пг/мл)	0,16±0,02	0,14±0,05	p=0,01

Сокращения: КА — коэффициент атерогенности, ЛПВП — липопротеины высокой плотности, ЛПНП — липопротеины низкой плотности, ММР-9 — матриксная металлопротеиназа-9, ОХ — общий холестерин; СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТГ — триглицериды, CRP — С-реактивный белок, Dlco cog — диффузионная способность легких скорректированная по уровню гемоглобина, IFN-γ — интерферон-γ, TNF-α — фактор некроза опухоли-α, ИЛ-12 — интерлейкин 12, ИЛ-1β — интерлейкин 1β.

ческим методом Спирмена. Различия средних величин и корреляционные связи считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Диабетическая нефропатия выявлена у 21 (52,5%) пациента, диабетическая ангиоретинопатия — у 17 (42,5%) пациентов. Медиана HbA1c на момент обследования составила $6,2 \pm 1,4\%$, в то же время его значение, превышающее 7%, имело место у 9 (22,5%) пациентов с СД.

При сопоставлении клинико-лабораторных данных было установлено, что у пациентов с СД имело место более раннее развитие ИБС, с более выраженным проявлением дислипидемии и с достоверно высоким содержанием ряда маркеров воспаления — таких, как CRP ($p=0,006$), ММР-9 ($p=0,000$) и TNF-α ($p=0,01$); по содержанию ИЛ-1β, ИЛ-12 и IFN-γ различий не наблюдалось. Необходимо отметить, что медиана уровня ММР-9 на 89,8 нг/мл была выше в группе пациентов с СД.

При сопоставлении уровня Dlco у пациентов с ИБС не выявило их отклонений от должных значений. Он находился в пределах от 71% до 130%. Несмотря на то, что данные группы были сопоставимы по уровню возможных факторов влияния (ИМТ, ФВ, ФК ХСН) на Dlco у пациентов с сопутствующим СД, показатель, характеризующий процесс газообмена через альвеоларно-капиллярную мембрану был ниже на 6,3% по сравнению с соответствующими показателями пациентов с изолированной ИБС ($p=0,029$).

У пациентов с СД выявлена корреляционная зависимость между Dlco cog, с одной стороны, и уровнем HbA1c ($r=-0,32$ $p=0,043$) и длительностью СД ($r=-0,65$ $p=0,014$) — с другой. Данный факт демонстрирует параллель между степенью органических нарушений, закономерно проявляющихся по мере увеличения длительности заболевания, выраженности гипергликемии и нарушением диффузии газов через альвеоларно-капиллярную мембрану.

При сопоставлении показателей липидного статуса и уровнем Dlco cog, была выявлена обратная зависимость как у пациентов с СД (с ОХ $r=-0,29$ $p=0,025$; с ЛПНП $r=-0,45$ $p=0,003$; с ТГ $r=-0,43$ $p=0,021$), так и у пациентов с изолированной ИБС (с ОХ $r=-0,65$ $p=0,001$; с ЛПНП $r=-0,76$ $p=0,004$). Полученные результаты согласуются с предположениями зарубежных авторов о неблагоприятном влиянии гликемии и дислипидемии на уровень Dlco у пациентов с СД [9].

Основным действующим звеном формирования воспаления являются цитокины — группа фармакологически активных низкомолекулярных белков, которые являются продуцентами и эффекторами воспаления. Они могут вызывать окислительный стресс и эндотелиальную дисфункцию, способствуя ускорению атеросклеротического процесса [1].

Кроме того, в последнее время в качестве потенциальных маркеров воспаления изучаются ферменты системы ММР. Данные ферменты относятся к семейству эндопептидаз и занимают ведущую роль в морфо- и эмбриогенезе, а также в ремоделировании внеклеточного матрикса, разрушая такие его компоненты,

как коллаген, эластин, фибриноектин, глюкозаминогликаны [10]. В единичных работах доказана роль данных ферментативных систем в развитии атеросклероза, ИБС, воспалительных заболеваний легких, осложнений сахарного диабета и т.д. [10].

В ходе проведения корреляционного анализа $Dlco_{\text{сог}}$ и уровня маркеров воспаления CRP ($r=-0,39$, $p=0,020$), MMP-9 ($r=-0,66$, $p=0,013$), TNF- α ($r=-0,72$, $p=0,02$) была выявлена обратная зависимость изучаемых показателей только в группе пациентов с отягощенным анамнезом по СД.

Таким образом, проведенный сравнительный анализ нарушения альвеолярно-капиллярного барьера у пациентов с ИБС без респираторной патологии в анамнезе продемонстрировал, что пациенты с сопутствующим СД имеют достоверно более низкий уровень $Dlco_{\text{сог}}$, не зависящий от курения пациентов. Снижение $Dlco$ как одного из маркеров дисфункции бронхо-легочной системы коррелирует с активностью неспецифического системного воспаления, оцененного уровнем CRP, MMP-9, TNF- α , декомпенсацией углеводного и липидного обмена, а также с длительностью течения СД.

Обсуждение

В настоящее время большое внимание уделяется изучению $Dlco$ не только при патологии легких, но и при многих других заболеваниях (ИБС, СД, ИМ, хронической сердечной недостаточности и т.д.) для оценки их тяжести и прогноза. Так, в первом национальном исследовании по здоровью и питанию (NHANES I) у 4333 пациентов с различной патологией в возрасте 25–74 лет показатель $Dlco$ анализировался в качестве предиктора общей смертности. Было установлено, что значения $Dlco$ ниже 85% от прогнозируемой нормы являются значимым предиктором смертности от всех причин в общей популяции населения США вне зависимости от стандартных спирометрических показателей и даже при отсутствии симптомов респираторных заболеваний [11]. Существуют и другие исследования, свидетельствующие о важности анализа $Dlco$ как маркера тяжести заболевания. Так, Puri S. et al. (1999) впервые зафиксировали, что у пациентов с ХСН наблюдается снижение данного параметра пропорционально тяжести заболевания, а управление социальной защиты США использует данный показатель как критерий полной утраты трудоспособности.

Причины и механизмы, способствующие поражению альвеолярно-капиллярной мембраны у пациентов с СД, многообразны и до конца не ясны. По данным S. Ljubic et al. (1998), доказано, что наряду с развитием микроангиопатии (неэнзиматического гликозилирования белков) при диабете меняется строение соединительной ткани, особенно эластина и коллагена, что приводит к утолщению альвео-

лярно-капиллярной мембраны и является одним из многих факторов причины снижения $Dlco$.

Одним из звеньев поражения респираторной системы может быть ускорение склерозирования бронхиальных артерий как отражение системного процесса. Окклюзия бронхиальных артерий может быть связана с эмфиземой, фиброзом и повышением внутрилегочного воспаления, что объясняет изменения легочных объемов и скоростей (J. Gade et al. 2001). Эти процессы могут быть более выражены у пациентов с СД.

В ходе настоящего исследования были получены данные, подтверждающие факт снижения уровня диффузии газов через альвеолярно-капиллярную мембрану у пациентов с СД, а выраженность снижения $Dlco$ определялась как длительностью заболевания, так и уровнем HbA1c.

В последние годы появились новые данные о взаимосвязи процессов субклинического воспаления, оцененных лабораторными маркерами, с неблагоприятным прогнозом как у здоровых лиц, так и у пациентов с ССЗ [12]. Повышение в крови содержания ряда неспецифических маркеров воспаления ассоциируется с увеличением риска развития ИБС, а при уже существующем заболевании — с неблагоприятным прогнозом [13]. Установлено, что ИМ чаще развивается у пациентов с высоким содержанием различных белков воспаления в плазме крови. С другой стороны, снижение функции легких также ассоциируется с повышенным уровнем фибриногена, CRP и лейкоцитов. Пациенты с СД также характеризуются более высокими значениями концентрации маркеров воспаления [14]. А снижение функций легких у данной категории пациентов ассоциируется с повышенным уровнем фибриногена, CRP и лейкоцитов. Известно, что гипергликемия может действовать провоспалительно, повышая интрапульмональное воспаление и апоптоз; по-видимому, данные изменения могут способствовать обструкции дыхательных путей у пациентов с СД, так как воспалительный процесс лежит в основе обструктивных нарушений при бронхиальной астме, что согласуется с данными нашего исследования.

Заключение

Пациенты с ИБС и сопутствующим СД имеют более выраженную дисфункцию респираторной системы, проявлением которой является снижение уровня $Dlco_{\text{сог}}$ и более высокую активность системного воспаления, оцененного CRP, MMP-9, TNF- α .

Снижение $Dlco_{\text{сог}}$ у пациентов с СД типа 2 ассоциируется с активностью неспецифического системного воспаления, оцененного уровнем CRP, MMP-9, TNF- α , декомпенсацией углеводного и липидного обмена, а также с длительностью течения самого заболевания.

Литература

- Knjazeva LI, Okrachkova IV, Bondyreva AV et al. Dynamics of activity indicators of immune inflammation in patients with type 2 diabetes mellitus under the influence of therapy. *Modern Problems of Science and Education: Electron. Sci. J.* 2012; 5 <http://www.science-education.ru/105-7002> (18 March 2013). Russian (Князева Л. И., Окрачкова И. В., Бондырева А. В. и др. Динамика показателей активности иммунного воспаления у больных сахарным диабетом 2 типа под влиянием терапии. *Соврем. проблемы науки и образования: электрон. науч. журн.* 2012; 5 <http://www.science-education.ru/105-7002> (18 марта 2013).
- Demidova TJu. Atherosclerosis and type 2 diabetes mellitus: mechanisms and management. *CardioSomatika* 2011; 2 (2):22–30. Russian (Демидова Т. Ю. Атеросклероз и сахарный диабет типа 2: механизмы и управление. *КардиоСоматика* 2011; 2 (2):22–30).
- Pizzi C, Manzoli L, Mancini S et al. Analysis of potential predictors of depression among coronary heart disease risk factors including heart rate variability, markers of inflammation, and endothelial function. *Eur. Heart J.* 2008; 29:1110–7.
- Bojadzhjan AS, Arakelova JeA, Ajvazjan VA et al. Interleukins and chemokines in acute ischemic stroke, burdened and not burdened by a diabetes mellitus. *Cytokines and Inflammation* 2008; 1:41–4. Russian (Бояджян А. С., Аракелова Э. А., Айвазян В. А. и др. Интерлейкины и хемокины при остром ишемическом инсульте, отягощенном и не отягощенном диабетом. *Цитокины и воспаление* 2008; 1:41–4).
- Boulbou MS, Gourgoulianis KI, Petinaki EA et al. Pulmonary function and circulating adhesion molecules in patients with diabetes mellitus. *Can. Respir. J.* 2003; 10 (5):259–64.
- Litonjua A. A., Lazarus R., Sparrow D. et al. Lung function in type 2 diabetes: the Normative Aging Study. *Respir. Med.* 2005; 99:1583–90.
- Avdeev SN, Bajmakanova GE. COPD and cardiovascular disease: mechanisms of association. *Pulmonology* 2008; 1:5–13. Russian (Авдеев С. Н., Баймаканова Г. Е. ХОБЛ и сердечно-сосудистые заболевания: механизмы ассоциации. *Пульмонология* 2008; 1:5–13).
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes — 2011. *Diabetes Care* 2011; 34 (1):11–5.
- Cardiology: a Guide for Physicians* ed. R. G. Oganov, N. G. Fomin. M.; 2006. Russian (Кардиология: руководство для врачей ред. Р. Г. Оганов, Н. Г. Фомин. М.; 2006).
- Shojhet JaN, Korenovskij JuV, Motin AV et al. The role of matrix metalloproteinases in inflammatory lung diseases. *Probl. Clin. Medicine* 2008; 3:99–102. Russian (Шойхет Я. Н., Кореновский Ю. В., Мотин А. В. и др. Роль матриксных металлопротеиназ при воспалительных заболеваниях легких. *Проблемы клин. медицины.* 2008; 3:99–102).
- Cedenova EA, Volov NA, Lebedeva AJu. Choice of diagnostic method for the assessment of the risk of cardiovascular morbidity and mortality in patients with Q-wave myocardial infarction. *Russ J Cardiol.* 2007; 4:83–91. Russian (Цеденова Е. А., Волон Н. А., Лебедева А. Ю. Выбор метода диагностики для оценки степени риска сердечно-сосудистых осложнений и летальности у больных Q-образующим инфарктом миокарда. *Российский кардиологический журнал* 2007; 4:83–91).
- Koroleva OS, Zatejshnikov DA. Biomarkers in cardiology: registration intravascular inflammation. *Farmateka* 2007; 8/9:30–6. Russian (Королева О. С., Затеищников Д. А. Биомаркеры в кардиологии: регистрация внутрисосудистого воспаления. *Фарматека* 2007; 8/9:30–6).
- Packard RRS, Libby P. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction. *Clin. Chem.* 2008; 54 (1):24–38.
- Kulikova AN. The role of inflammation in atherogenesis in diabetes. *Cytokines and Inflammation* 2007; 3:14–9. Russian (Куликова А. Н. Роль воспаления в атерогенезе при сахарном диабете. *Цитокины и воспаление* 2007; 3:14–9).

ВЛИЯНИЕ КОМПЕНСАЦИИ ТИРЕОИДНОГО СТАТУСА НА СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНЫМ ГИПОТИРЕОЗОМ

Мазур Е. С., Килейников Д. В., Мазур В. В., Семенычев Д. Г.

Цель. Изучить влияние компенсации первичного гипотиреоза (ПГТ) на ремоделирование сердца, эластичность аорты и сосудодвигательную функцию эндотелия.

Материал и методы. Обследовано 28 женщин больных первичным гипотиреозом (возраст 42–78 лет, медиана — 59,5 года). Всем больным проводилось эхокардиографическое исследование, дополненное изучением эластических свойств аорты и оценкой состояния сосудодвигательной функции эндотелия по методу D. S. Celermajer et al. (1992). Обследование проводилось дважды: в период декомпенсации заболевания и после его компенсации на фоне приема левотироксина натрия (в среднем, через 3 мес после начала лечения).

Результаты. Компенсация ПГТ сопровождалась снижением уровня тиреотропного гормона с 18,8 (95% ДИ: 10,7–27,0) до 2,6 (2,1–3,1) мМЕ/л ($p < 0,001$) и повышением уровня свободного тироксина с 10,8 (9,2–12,44) до 13,7 (12,7–14,7) пмоль/л ($p < 0,005$). При этом масса миокарда левого желудочка снизилась со 192,4 (182,0–202,8) до 171,4 (160,9–181,9) г, доля лиц с нарушением диастолической функции левого желудочка уменьшилась с 92,9 (77,4–98,0) до 71,4 (54,7–88,2)% ($p < 0,05$), правого — с 82,1 (64,4–92,1) до 25,0 (9,0–41,0)% ($p < 0,001$). Толщина стенки аорты уменьшилась с 5,26 (4,90–5,62) до 4,53 (4,28–4,78) мм, коэффициент податливости аорты возрос с 2,26 (1,60–2,92) до 5,26 (4,36–6,15) мм²/мм рт.ст., а скорость распространения пульсовой волны снизилась с 12,8 (11,4–14,3) до 8,42 (6,59–10,3) м/с. Относительный прирост диаметра плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией, отражающий состояние сосудодвигательной функции эндотелия, увеличился с 2,91 (1,69–4,14) до 9,13 (7,84–10,4)% (все $p < 0,001$).

Заключение. Компенсация ПГТ сопровождается уменьшением массы миокарда левого желудочка, улучшением функционального состояния обоих желудочков сердца, повышением эластичности аорты и улучшением сосудодвигательной функции эндотелия.

Ключевые слова: первичный гипотиреоз, ремоделирование сердца, эластичность аорты, дисфункция эндотелия.

ГБОУ ВПО Тверская ГМА Минздрава России, Тверь, Россия.

Мазур Е. С.* — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии и профессиональных болезней, Килейников Д. В. — к.м.н., доцент, проректор по учебной и воспитательной работе, доцент кафедры эндокринологии, Мазур В. В. — д.м.н., доцент, профессор кафедры госпитальной терапии и профессиональных болезней, Семенычев Д. Г. — аспирант кафедры эндокринологии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
esmazur@pochta.ru

ДДЛА — диастолическое давление в легочной артерии, ДИ — доверительный интервал, КДО — конечный диастолический объем, КОВД — коэффициент относительной вазодилатации, КПА — коэффициент податливости аорты, ЛЖ — левый желудочек, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, НДФ — нарушение диастолической функции, ОЛП — объем левого предсердия, ОПП — объем правого предсердия, ПГТ — первичный гипотиреоз, ПЖ — правый желудочек, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, СРПВ — скорость распространения пульсовой волны, Т4св — свободный тироксин, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ТСА — толщина стенки аорты, ТТГ — тиреотропный гормон, ФВ — фракция выброса, ΔD — относительный прирост диаметра плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией, ΔD_н — относительный прирост диаметра плечевой артерии в ответ на прием нитроглицерина.

Российский кардиологический журнал 2013, 6 (104): 39–42

Рукопись получена 09.04.2013
Принята к публикации 11.11.2013

THYROID STATUS COMPENSATION AND CARDIOVASCULAR PARAMETERS IN PATIENTS WITH PRIMARY HYPOTHYREOSIS

Mazur E. S., Kileynikov D. V., Mazur V. V., Semenychev D. G.

Aim. To investigate the effects of primary hypothyreosis (PHT) compensation on cardiac remodelling, aortic elasticity, and vasomotor endothelial function.

Material and methods. In total, 28 women with PHT were examined (age 42–78 years; median age 59,5 years). All patients underwent echocardiography and the assessment of aortic elasticity and vasomotor endothelial function using the method by Celermajer et al. (1992). The examination took place twice, during the PHT decompensation and its compensation due to the treatment with levothyroxine sodium (on average, 3 months after the beginning of the therapy).

Results. The PHT compensation was associated with a reduction in the levels of thyrotrophic hormone from 18,8 (95% confidence interval 10,7–27,0) to 2,6 (2,1–3,1) mIU/l ($p < 0,001$) and an elevation in the levels of free thyroxine from 10,8 (9,2–12,44) to 13,7 (12,7–14,7) pmol/l ($p < 0,005$). Left ventricular myocardial mass decreased from 192,4 (182,0–202,8) to 171,4 (160,9–181,9) g. The proportion of patients with left ventricular diastolic dysfunction decreased from 92,9 (77,4–98,0) to 71,4 (54,7–88,2)% ($p < 0,05$), while the proportion of patients with right ventricular diastolic dysfunction decreased from 82,1 (64,4–92,1) to 25,0 (9,0–41,0)%

($p < 0,001$). Aortic wall thickness reduced from 5,26 (4,90–5,62) to 4,53 (4,28–4,78) mm, aortic elasticity index increased from 2,26 (1,60–2,92) to 5,26 (4,36–6,15) mm²/mm Hg, and pulse wave velocity decreased from 12,8 (11,4–14,3) to 8,42 (6,59–10,3) m/s. Relative increase in brachial artery diameter in the reactive hyperemia test, as a marker of vasomotor endothelial function, changed from 2,91 (1,69–4,14) to 9,13 (7,84–10,4)% (all p -values $< 0,001$).

Conclusion. PHT compensation is associated with reduced left ventricular myocardial mass, improved left and right ventricular function, increased aortic elasticity, and improved vasomotor endothelial function.

Russ J Cardiol 2013, 6 (104): 39–42

Key words: primary hypothyreosis, cardiac remodelling, aortic elasticity, endothelial dysfunction.

Tver State Medical Academy, Tver, Russia.

Гормоны щитовидной железы оказывают выраженное и разностороннее влияние на состояние сердечно-сосудистой системы [1, 2]. Избыточная продукция тиреоидных гормонов может стать причиной развития

тяжелой кардиальной патологии, такой, например, как фибрилляция предсердий или “тиреотоксическое сердце”. Последствия гипофункции щитовидной железы имеют менее яркие кардиальные проявления,

в силу чего они реже диагностируются. Между тем, первичный гипотиреоз (ПГТ) является вторым по распространенности эндокринным заболеванием, уступая лишь сахарному диабету. По разным данным на долю ПГТ в развитых странах приходится от 4 до 21% всей эндокринной патологии.

Несмотря на большое число исследований, посвященных изучению состояния сердечно-сосудистой системы у больных с гипофункцией щитовидной железы, некоторые аспекты этой проблемы остаются недостаточно проработанными. Нет, в частности, единства мнений по вопросу о влиянии гипотиреоза на функциональное состояние эндотелия, которое, по данным одних авторов, нарушается [3, 4], а по данным других — нет [5, 6]. Практически не изучено влияние ПГТ на состояние правых отделов сердца и аорты.

Цель работы — изучить влияние компенсации тиреоидного статуса у больных ПГТ на ремоделирование сердца, эластичность аорты и сосудодвигательную функцию эндотелия.

Материал и методы

В исследование были включены 28 женщин с верифицированным диагнозом декомпенсированного ПГТ в возрасте от 42 до 78 лет (медиана возраста — 59,5 лет). В исследование не включались больные, у которых кроме ПГТ имелаась иная эндокринная патология или заболевания сердечно-сосудистой системы (кроме артериальной гипертензии). Диагноз декомпенсированного ПГТ устанавливался на основании результатов исследования уровня тиреотропного гормона (ТТГ) и свободного тироксина (Т₄св) в сыворотке крови на автоматическом анализаторе Access (“Beckman Coulter”, США).

Всем больным проводилось эхокардиографическое исследование (аппарат EnVisor HD, Philips, Голландия), в ходе которого измерялась диастолическая толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ). Масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) определялась планиметрически по формуле “площадь-длина”. Конечный диастолический объем левого желудочка (КДОЛЖ), объем левого (ОЛП) и правого (ОПП) предсердия измерялся по методу Симпсона. Конечный диастолический объем правого желудочка (КДОПЖ) определялся по методу M. Tomita et al. [7], в соответствии с которым объем правого желудочка принимается равным разнице между объемом обоих желудочков сердца, измеренным по методу Симпсона, и объединенным объемом левого желудочка и межжелудочковой перегородки.

Состояние систолической функции желудочков сердца оценивалось по величине фракции выброса (ФВ), которая рассчитывалась как процентное отношение величины ударного объема к КДОЛЖ и КДОПЖ, соответственно. Состояния диастолической функции оценивались по результатам исследования трансмитрального кровотока и транстрикуспидального кровотока.

Нарушение диастолической функции левого желудочка (НДФЛЖ) I степени (замедление релаксации) диагностировалось при отношении пиковой скорости раннего диастолического наполнения к пиковой скорости наполнения в систолу предсердий менее 1 ($E/A < 1$), правого (НДФПЖ) — при $E/A < 0,8$ [8]. Других вариантов нарушения диастолической функции у обследованных больных выявлено не было.

Систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) определялось по скорости транстрикуспидальной регургитации, диастолическое (ДДЛА) — по скорости регургитации на клапане легочной артерии.

Для оценки эластических свойств аорты измерялась толщина ее стенки (ТСА) в 3 см от аортального клапана, определялся коэффициент податливости аорты (КПА) и скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) на участке от дуги аорты до ее брюшного отдела. КПА рассчитывался по формуле: $KPA = \pi \times Dd \times (Ds - Dd) / PAD$, где Ds и Dd — соответственно систолический и диастолический диаметр аорты в 3 см от аортального клапана, PAD — пульсовое артериальное давление [9]. СРПВ рассчитывалась по формуле: $SRPB = S / (Ta - Ts)$, где Ta и Ts — время от начала зубца R на ЭКГ до начала систолического потока в аорте, зарегистрированного из супрастернального (Ts) и абдоминального доступа (Ta), S — расстояние между местами установки датчика в супрастернальном и абдоминальном доступе [10].

Изучение сосудодвигательной функции эндотелия проводилось по методу D. S. Celermajer et al. (1992) [11]. Способность плечевой артерии к эндотелий-зависимой дилатации оценивали по величине относительного прироста ее диаметра в пробе с реактивной гиперемией (ΔD), показывающего, на сколько процентов возрастает диаметр артерии в ответ на ускорение кровотока в ней. Эндотелий-независимая вазодилатация оценивалась по относительному приросту диаметра плечевой артерии в ответ на прием нитроглицерина (ΔD_n). Этот показатель отражает “абсолютную” способность сосуда к расширению, зависящую от его собственного структурно-функционального состояния. Процентное отношение ΔD к ΔD_n — коэффициент относительной вазодилатации (КОВД) — показывает, какую долю от “абсолютной” способности сосуда к расширению составляет его способность к эндотелий-зависимой дилатации.

Описанные выше исследования проводились дважды: в период декомпенсации ПГТ и после достижения его компенсации на фоне приема левотироксина натрия в суточной дозе от 50 до 250 мкг (медиана дозы — 70,3 мкг). Критерием компенсации считалось снижение уровня ТТГ до уровня референтных значений (0,4–4,0 мМЕ/л). В среднем состояние компенсации достигалось через 3 месяца от начала лечения.

Для всех анализируемых показателей рассчитывалось среднее арифметическое значение (М) и его 95% доверительный интервал (95% ДИ). Статистическую значимость различий количественных признаков при

Таблица 1

Изменение изучаемых показателей при компенсации первичного гипотиреоза М (95% ДИ)

Показатель	ПГТ в стадии		p
	декомпенсации	компенсации	
ТМЖП, см	1,34 (1,29–1,38)	1,23 (1,17–1,29)	<0,001
ТЗСЛЖ, см	1,16 (1,10–1,22)	1,10 (1,05–1,15)	<0,01
ММЛЖ, г	192,4 (182,0–202,8)	171,4 (160,9–181,9)	<0,001
КДОЛЖ, мл	86,3 (83,0–89,6)	87,4 (84,2–90,6)	>0,05
ФВЛЖ, %	58,9 (58,0–59,8)	60,4 (59,3–61,4)	<0,02
Доля лиц с НДФЛЖ, %	92,9 (77,4–98,0)	71,4 (54,7–88,2)	<0,05
ОЛП, мл	57,0 (51,9–62,1)	49,1 (45,5–52,7)	<0,001
СДЛА, мм рт.ст.	26,9 (26,4–27,4)	26,0 (25,6–26,4)	<0,002
ДДЛА, мм рт.ст.	10,4 (9,7–11,1)	8,2 (7,8–8,6)	<0,001
КДОПЖ, мл	76,6 (73,7–79,5)	75,8 (68,7–82,9)	>0,05
ФВПЖ, %	66,5 (65,1–67,9)	64,6 (59,2–70,0)	>0,05
Доля лиц с НДФПЖ, %	82,1 (64,4–92,1)	25,0 (9,0–41,0)	<0,001
ОПП, мл	46,4 (43,8–49,0)	43,1 (40,8–45,4)	<0,01
ТСА, мм	5,26 (4,90–5,62)	4,53 (4,28–4,78)	<0,001
КПА, мм ² /мм рт.ст.	2,26 (1,60–2,92)	5,26 (4,36–6,15)	<0,001
СРПВ, м/с	12,8 (11,4–14,3)	8,42 (6,59–10,3)	<0,001
ΔD , %	2,91 (1,69–4,14)	9,13 (7,84–10,4)	<0,001
ΔD_n , %	14,3 (12,2–16,2)	17,6 (16,3–18,9)	<0,02
КОВД, %	26,0 (17,6–34,5)	58,4 (48,5–68,2)	<0,001

Сокращения: ДДЛА — диастолическое давление в легочной артерии, ДИ — доверительный интервал, КДО — конечный диастолический объем, КОВД — коэффициент относительной вазодилатации, КПА — коэффициент податливости аорты, ЛЖ — левый желудочек, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, НДФ — нарушение диастолической функции, ОЛП — объем левого предсердия, ОПП — объем правого предсердия, ПГТ — первичный гипотиреоз, ПЖ — правый желудочек, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, СРПВ — скорость распространения пульсовой волны, Т4св — свободный тироксин, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ТСА — толщина стенки аорты, ТТГ — тиреотропный гормон, ФВ — фракция выброса, ΔD — относительный прирост диаметра плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией, ΔD_n — относительный прирост диаметра плечевой артерии в ответ на прием нитроглицерина.

исходном и повторном обследовании оценивали по t-критерию Стьюдента для связанных вариантов. Статистическую значимость изменения качественных признаков оценивали по методу Мак-Намара. Для статистически значимых разностей средних значений и выборочных долей рассчитывался 95% ДИ.

Результаты

Лечение включенных в исследование пациентов левотироксином натрия привело к снижению уровня ТТГ в среднем в 7,2 раза: с 18,8 (10,7–27,0) до 2,6 (2,1–3,1) мМЕ/л ($p < 0,001$). Уровень Т4св при этом возрос с 10,8 (9,2–12,44) до 13,7 (12,7–14,7) пмоль/л ($p < 0,005$), то есть на 2,91 (1,37–4,45) пмоль/л, или на 29%. Компенсация ПГТ была достигнута у всех больных.

Представленные в таблице данные свидетельствуют, что компенсация ПГТ привела к уменьшению ТМЖП на 0,11 (0,06–0,15) см и ТЗСЛЖ — на 0,06 (0,02–0,11) см, вследствие чего ММЛЖ снизилась на 21,0 (9,9–32,1) г. Объем полости левого желудочка достоверно не изменился, однако его фракция выброса возросла в среднем на 1,5 (0,4–2,6)%. У 6 пациентов после достижения компенсации ПГТ исчезли признаки НДФЛЖ, что привело к уменьшению доли лиц с диастолической дисфункцией левого желудочка на 21,5 (2,2–40,8)%. Улучшение функционального состояния левого желудочка стало, по всей видимости, причиной уменьшения ОЛП на 7,9 (3,8–11,9)

мл и снижения СДЛА на 0,9 (0,4–1,4) мм рт.ст., а ДДЛА — на 2,2 (1,4–2,9) мм рт.ст.

Компенсация ПГТ не привела к изменению КДО и ФВ правого желудочка, однако его диастолическая функция существенно улучшилась. Признаки НДФПЖ исчезли у 16 пациентов, что привело к снижению доли лиц с диастолической дисфункцией правого желудочка на 57,1 (31,0–83,3)%, то есть более чем в 3 раза. С этим, по всей видимости, связано уменьшение ОПП в среднем на 3,3 (1,1–5,6) мл.

Достижение эутиреоза сопровождалось уменьшением толщины стенки аорты на 0,73 (0,36–1,10) мм и улучшением ее эластических свойств, что проявилось увеличением КПА на 3,00 (1,88–4,11) мм²/мм рт.ст., то есть в 2,3 раза, и уменьшением СРПВ на 4,42 (2,43–6,41) м/с. Тем не менее, у 82% больных СРПВ по-прежнему оставалась выше 6 м/с, то есть превышала верхнюю границу нормы.

Компенсация ПГТ сопровождалась улучшением сосудодвигательной функции эндотелия, что проявилось увеличением ΔD на 6,21 (4,72–7,71)%, то есть более чем в 3 раза. В результате доля лиц, у которых величина ΔD была ниже нормы (10%), снизилась со 100 до 61%. Среднее значение ΔD_n при этом также возросло, но не столь значительно — на 3,36 (0,59–6,12)%. В результате резко возрос КОВД — на 32,3 (20,4–44,2)%, то есть более чем в 2 раза.

Таким образом, настоящее исследование показало, что компенсация тиреоидного статуса у больных ПГТ сопровождается уменьшением толщины стенок и массы миокарда левого желудочка, улучшением функционального состояния обоих желудочков сердца, уменьшением толщины стенки аорты, повышением ее эластичности и снижением скорости распространения пульсовой волны, а также улучшением сосудодвигательной функции эндотелия.

Обсуждение

Известно, что дефицит тиреоидных гормонов ведет к повышению гидрофильности тканей за счет накопления в них мукополисахаридов и гликозаминогликанов [12]. Наряду с этим отмечается усиление секреции антидиуретического гормона [13], что ведет к задержке натрия и воды в организме. В результате развиваются отеки органов и тканей, во многом определяющие клиническую картину выраженного гипотиреоза (микседема, параорбитальные отеки, осиплость голоса из-за отека голосовых связок и т.д.).

Можно полагать, что развитие отеков начинается уже на ранних стадиях гипотиреоза, причем в первую очередь при этом страдают внутренние органы. В таком случае выявленное в настоящем исследовании уменьшение толщины стенок левого желудочка сердца и толщины стенки аорты при компенсации тиреоидного статуса уместно связать с ликвидацией их отека. Следствием этого становится улучшение функционального состояния органов, в частности, улучшение диастолической функции желудочков сердца и повышение эластичности аорты.

В пользу высказанного предположения говорят результаты ранее проведенных нами исследований, показавших, что достижение медикаментозной компенсации тиреоидного статуса у больных субклиническим гипотиреозом сопровождается уменьшением объема внеклеточной жидкости в среднем на 1,5

(0,11–2,91) л и снижением индекса массы миокарда левого желудочка на 8,5 (1,9–15,0) г/м² [14].

С уменьшением отека сосудистой стенки можно связать и увеличение способности плечевой артерии к эндотелий-независимой дилатации, то есть к дилатации в ответ на экзогенный оксид азота, донатором которого служит нитроглицерин. Эндотелий-независимая дилатация отражает “абсолютную” способность сосуда к расширению и зависит от его собственных структурно-функциональных свойств, к числу которых, по всей видимости, относится и степень гидратации сосудистой стенки.

Следует отметить, что после компенсации ПГТ способность плечевой артерии к эндотелий-независимой дилатации возросла в 1,2 раза по отношению к исходному уровню, а способность к эндотелий-зависимой дилатации — в 3,1 раза. Вследствие этого “вклад” эндотелий-зависимой дилатации в общую способность сосуда к расширению возрос более чем 2 раза. Выраженное улучшение сосудодвигательной функции при компенсации ПГТ отмечено и в работах других исследователей [3].

Выраженные различия в повышении эндотелий-независимой и эндотелий-зависимой вазодилатации наводят на мысль, что нарушение сосудодвигательной функции эндотелия при ПГТ связано не столько с отеком сосудистой стенки, сколько с другими, более “тонкими” патогенетическими механизмами — такими, например, как повышение активности перекисного окисления липидов с образованием продуктов, повреждающих мембрану эндотелиоцитов [15]. Однако этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Заключение

Компенсация тиреоидного статуса у больных ПГТ сопровождается уменьшением толщины стенок и массы миокарда левого желудочка, улучшением диастолической функции обоих желудочков сердца, повышением эластичности аорты, а также улучшением сосудодвигательной функции эндотелия.

Литература

1. Fazio S, Palmieri EA, Lombardi G et al. Effect of thyroid hormone on the cardiovascular system. *Rec Progr Horm Research* 2004; 59:31–50.
2. Klein I, Danzy S. Thyroid disease and the heart. *Circulat* 2007; 116:1725–35.
3. Xiang G, He Y, Zhao L et al. Impairment of endothelium-dependent arterial dilation in Hashimoto's thyroiditis patients with euthyroidism. *Clin Endocrinol* 2006; 64 (6):698–702.
4. Clausen P, Mersebach H, Nielsen B et al. Hypothyroidism is associated with signs of endothelial dysfunction despite 1-year replacement therapy with levothyroxine. *Clin Endocrinol* 2009; 70 (6):932–7.
5. Cabral MD, Teixeira PF, Silva NA et al. Normal flow-mediated vasodilatation of the brachial artery and carotid artery intima-media thickness in subclinical hypothyroidism. *Braz J Med Biol Res* 2009; 42 (5):426–32.
6. Chang HJ, Kim KW, Choi SH et al. Endothelial function is not changed during short-term withdrawal of thyroxine in patients with differentiated thyroid cancer and low cardiovascular risk. *Yonsei Med J* 2010; 51 (4):492–8.
7. Tomita M, Masuda H, Sumi T et al. Estimation of right ventricular volume by modified echocardiographic subtraction method. *Am Heart J* 1992; 123:1011.
8. Rudski LG, Wyman WL, Afialo J et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23:685–713.
9. Andreevskaja MV, Chihladze NM, Saidova MA. Aortic Stiffness Ultrasound Assessment in Cardiovascular Pathology. *Ultrasonic diagnostics* 2009; 2:91–9. Russian (Андреевская М. В., Чихладзе Н. М., Саидова М. А. Возможности ультразвуковой оценки ригидности аорты и ее значимость при патологии сердца и сосудов. *Ультразвуковая диагностика* 2009; 2:91–9).
10. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27 (21):2588–605.
11. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 7:1111–5.
12. Vargas F, Moreno IM, Rodriguez-Gomez R et al. Vascular and renal function in experimental thyroid disorders. *Eur J Endocrinol* 2006; 154 (2):197–212.
13. Hopton Cann SA. Hypothesis: dietary iodine intake in the etiology of cardiovascular disease. *J Am Coll Nutr* 2006; 25 (1):1–11.
14. Mazur ES, Kilejnikov DV, Orlov JuA et al. Pathogenesis of hypertension in patients with primary hypothyroidism. *Arterial Hypertension* 2012; 1 (18):58–61. Russian (Мазур Е. С., Килейников Д. В., Орлов Ю. А. и др. К вопросу о патогенезе артериальной гипертензии у больных первичным гипотиреозом. *Артериальная гипертензия* 2012; 1 (18):58–61).
15. Toren AN, Kulaksizoglu S, Kulaksizoglu M et al. Serum total antioxidant status and lipid peroxidation marker malondialdehyde levels in overt and subclinical hypothyroidism. *Clin. Endocrinol* 2009; 70, 3:469–74.

СВЯЗЬ ОКИСЛИТЕЛЬНО-АНТИОКСИДАНТНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ЛИПОПРОТЕИНОВ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В ПОПУЛЯЦИИ МУЖЧИН НОВОСИБИРСКА

Рагино Ю. И., Кривчун А. С., Полонская Я. В., Щербакова Л. В., Садовский Е. В., Воевода М. И.

Цель. Изучение ассоциации показателей потенциально атерогенных окислительно-антиоксидантных изменений частиц липопротеинов низкой плотности (ЛНП) с ишемической болезнью сердца (ИБС) в мужской популяции.

Материал и методы. Проведено популяционное обследование 1024 мужчин 47–73 лет г. Новосибирска, в программе которого были анкетирование, стандартизованный кардиологический опрос, антропометрия, измерение АД, запись ЭКГ. У 223 человек (21,8%) была выявлена "Определенная ИБС" (стабильная стенокардия напряжения ФК II–IV) по валидизированным эпидемиологическим и клинико-функциональным критериям. Биохимические исследования крови включали определение общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП-ХС), С-реактивного протеина в высокочувствительном диапазоне (вЧСРП), глюкозы, исходного уровня продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и жирорастворимых антиоксидантов (альфа-токоферола, ретинола, бета-каротина, ксантинов) в ЛНП, устойчивости ЛНП к окислению *in vitro*, концентрации аутоантител к окисленным ЛНП (окЛНП).

Результаты. Между показателями окислительных изменений ЛНП, в частности сниженной устойчивостью ЛНП к окислению и наличием ИБС, выявлены положительные корреляционные связи и независимые ассоциации, а между показателями антиоксидантных изменений ЛНП, в частности сниженным содержанием альфа-токоферола в ЛНП и наличием ИБС, выявлены отрицательные корреляционные связи. Число случаев ИБС выше при показателе исходного уровня продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в ЛНП $>0,8$ нМ МДА/мг белка ЛНП и при сниженной устойчивости ЛНП к окислению (при показателях на начальном этапе окисления ЛНП $>5,4$ нМ МДА/мг белка ЛНП, на развернутом этапе окисления ЛНП $>13,2$ нМ МДА/мг белка ЛНП). С другой стороны, число случаев ИБС ниже при содержании альфа-токоферола в ЛНП $>1,06$ мг/мг белка ЛНП.

Заключение. Полученные результаты подтверждают известные данные о значимой ключевой роли окислительной модификации ЛНП в патогенезе атеросклероза и ИБС.

Российский кардиологический журнал 2013, 6 (104): 43-47

Ключевые слова: популяционное исследование, ишемическая болезнь сердца, липопротеины низкой плотности, устойчивость к окислению, антиоксиданты.

ФГБУ — Научно-исследовательский институт терапии Сибирского отделения РАМН, Новосибирск, Россия.

Рагино Ю. И.* — д.м.н., проф., зав. лабораторией клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, Кривчун А. С. — аспирант, Полонская Я. В. — к.м.н., ст.н.с. лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, Щербакова Л. В. — ст.н.с. лаборатории клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических заболеваний, Садовский Е. В. — м.н.с. лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, Воевода М. И. — д.м.н., проф., член-корр. РАМН, директор.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): ragino@mail.ru, г. Новосибирск, 630089, ул. Б. Богаткова — 175/1.

АД — артериальное давление, АКМ — активные кислородные метаболиты, вЧСРП — высокочувствительный С-реактивный протеин, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ЛВП-ХС — холестерин липопротеинов высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, МДА — малоновый диальдегид, окЛНП — окисленные липопротеины низкой плотности, ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты, ПОЛ — перекисное окисление липидов, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин, ЭКГ — электрокардиография.

Рукопись получена 21.01.2013

Принята к публикации 11.11.2013

ASSOCIATION BETWEEN OXIDATIVE-ANTIOXIDANT MODIFICATIONS OF LOW-DENSITY LIPOPROTEINS AND CORONARY HEART DISEASE IN A MALE POPULATION OF NOVOSIBIRSK

Ragino Yu. I., Krivchun A. S., Polonskaya Ya. V., Sherbakova L. V., Sadovskiy E. V., Voevoda M. I.

Aim. To investigate the association between potentially atherogenic oxidative-antioxidant modifications of low-density lipoproteins (LDL) and coronary heart disease (CHD) in a male population.

Material and methods. A population-based survey included 1024 male residents of Novosibirsk City, aged 47–73 years. The participants underwent a questionnaire survey, a standard cardiology survey, anthropometry, blood pressure measurement, and electrocardiography. "Definite CHD" (Functional Class II–IV stable effort angina) was registered in 223 men (21,8%), according to validated epidemiologic, clinical, and functional criteria. Blood biochemistry analyses focused on the levels of total cholesterol (TCH), triglycerides (TG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-CH), high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP), glucose, baseline levels of lipid peroxidation (LPO) products and fat-soluble antioxidants (alpha-tocopherol, retinol, beta-carotene, and xanthines) in LDL, LDL oxidation resistance *in vitro*, and an concentration of autoantibodies to oxidised LDL (oxLDL).

Results. There were positive correlations and independent associations between the oxidative LDL modifications, in particular between reduced LDL oxidation resistance and CHD. On the other hand, there were negative correlations between

the antioxidant LDL modifications (such as reduced alpha-tocopherol levels in LDL) and CHD. The prevalence of CHD was higher in participants with baseline levels of LPO products in LDL $>0,8$ nM MDA/mg LDL protein and with reduced LDL oxidation resistance (baseline levels $>5,4$ nM MDA/mg LDL protein vs. levels $>13,2$ nM MDA/mg LDL protein at later stages of LDL oxidation). However, the prevalence of CHD was lower in individuals with LDL levels of alpha-tocopherol $>1,06$ mg/mg LDL protein.

Conclusion. These findings agree with the previously obtained data on the key role of oxidative LDL modifications in the pathogenesis of atherosclerosis and CHD.

Russ J Cardiol 2013, 6 (104): 43-47

Key words: population study, coronary heart disease, low-density lipoproteins, oxidation resistance, antioxidants.

Institute of Internal Medicine, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences, Novosibirsk, Russia.

Лидирующая позиция сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза, в частности ишемической болезни сердца (ИБС), в структуре смертности населения России способствует продолже-

нию интенсивного изучения этиопатогенеза атеросклероза. Одну из ключевых иницирующих ролей в атерогенезе играют окисленно модифицированные липопротеины низкой плотности (окЛНП) [1–3].

ОкЛНП характеризуются сниженным содержанием свободных полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) и антиоксидантов (альфа-токоферола, гамма-токоферола, ретинола, бета-каротина и других), повышенным содержанием продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), окисленно модифицированными апопротеинами апо-В-100 и апо-Е [2–6]. В результате описанных патологических изменений окЛНП не узнаются нормальными апо-В/Е-рецепторами клеток, но активно захватываются скэвинджер-рецепторами макрофагов в субэндотелии сосудистой стенки. Повышенный эндоцитоз богатых холестерином окЛНП макрофагами приводит к их трансформации в пенистые клетки — морфологический маркер атеросклероза [1–3]. Окислительная модификация циркулирующих в крови ЛНП менее выражена, чем таковая в субэндотелии сосудистой стенки, где активны процессы клеточного окисления ЛНП моноцит/макрофагами, Т-лимфоцитами и пенистыми клетками, секретирующими активные кислотные метаболиты (АКМ) [4, 7].

Для оценки окислительной модификации циркулирующих в крови ЛНП используют измерение содержания в них продуктов ПОЛ. Также существует показатель для оценки “предрасположенности” ЛНП к окислению — устойчивость ЛНП к окислению *in vitro* под действием катализаторов окисления. Он интегративно отражает как прооксидантную возможность ЛНП (содержание в них ПНЖК, гидроперекисей липидов и др.), так и их антиоксидантный потенциал (содержание а-токоферола и других антиоксидантов) [8–10]. Повышенный уровень продуктов ПОЛ в выделенных из крови ЛНП, их сниженная устойчивость к окислению и низкое содержание в ЛНП липофильных антиоксидантов часто выявляются у лиц с ИБС и коронарным атеросклерозом [7, 11–13]. В настоящей работе были изучены ассоциации показателей потенциально атерогенных окислительно-антиоксидантных изменений ЛНП с ИБС на популяционном уровне в крупном индустриальном центре Западной Сибири.

Материал и методы

Обследование популяционной выборки мужчин проводилось в ходе скрининга в рамках международного проекта HAPIEE фонда Wellcome Trust (Великобритания) “Детерминанты сердечно-сосудистых заболеваний в Восточной Европе. Многоцентровое когортное исследование” в период 2007–2008 гг. Принципиальные исследователи в г. Новосибирске — академик РАМН Никитин Ю.П. и д.м.н., профессор Малютина С.К. Исследование было одобрено Этическим Комитетом НИИ терапии СО РАМН, протокол № 1 от 14.03.2002 г. В исследование было включено 1024 мужчины 47–73 лет (средний возраст — $61,1 \pm 0,3$ лет, здесь и далее — $M \pm m$) — популяционная выборка мужчин Октябрьского района г. Новосибирска. Все обследо-

ванные заполняли форму информированного согласия на участие в исследовании.

Скрининг проводила бригада врачей, прошедших подготовку по стандартизованным эпидемиологическим методам измерения артериального давления (АД), антропометрии и биохимических исследований. Скрининг проводился на базе НИИ терапии СО РАМН. В программу обследования входили: демографические и социальные данные, опрос о привычке курения и употреблении алкоголя, диетологический опрос, история хронических заболеваний и употребления медикаментов, кардиологический опрос по Роуз, антропометрия, 3-х кратное измерение АД, спирометрия, запись ЭКГ с расшифровкой по Миннесотскому коду. Средний уровень АД в популяционной группе мужчин был $145,5 \pm 0,74 / 90,5 \pm 0,4$ мм рт.ст. Средний индекс массы тела в популяционной группе мужчин был $27,4 \pm 0,38$ кг/м².

Из 1024 мужчин популяционной группы у 223 человек (21,8%) была выявлена “Определенная ИБС” (стабильная стенокардия напряжения ФК II–IV) по валидизированному эпидемиологическим (в т.ч. кардиологический опросник Роуз) и клинико-функциональным (запись ЭКГ с расшифровкой по Миннесотскому коду) критериям. У 801 мужчины (78,2%) не было “Определенной ИБС”.

Пробы крови для биохимических исследований забирали однократно из локтевой вены утром натощак через 12 ч после приема пищи. Биохимические методы исследования крови включали определение исходного и стимулированного катализаторами окисления уровней продуктов ПОЛ в ЛНП, концентрации в ЛНП антиоксидантов, концентрации в крови антител к окЛНП.

Определение исходного и стимулированного катализаторами окисления (ионами Cu^{2+}) уровней продуктов ПОЛ в ЛНП и концентрации в ЛНП антиоксидантов проводили собственными способами [10, 12]. Кратко: ЛНП получали из сыворотки методом осаждения с буферным гепарином, промывали и растворяли в 1 М растворе NaCl. В ЛНП определяли концентрацию белка по методу Лоури, концентрации альфа-токоферола, ретинола, бета-каротина, ксантинов флуориметрическими методами. Окислительную модификацию ЛНП проводили в изотоническом растворе NaCl, содержащем ионы Cu^{2+} при 37° С. До окисления, после 3 и 30 мин. инкубации ЛНП оценивали степень их окислительной модификации по концентрации одного из конечных продуктов ПОЛ малонового диальдегида (МДА) флуориметрическим методом на спектрофлуориметре “Versafluor”. Концентрации антител к окЛНП в крови определяли с использованием ELISAs тест-систем Biomedica на полуавтоматическом ИФА анализаторе “Multiscan EX”.

Статистическую обработку результатов проводили в лицензионной версии программы SPSS for Windows

Таблица 1

Окислительно-антиоксидантные показатели ЛНП в зависимости от наличия “Определенной ИБС” ($M \pm m$)

Исследуемые показатели	Группа “ИБС+”, n=223	Группа “ИБС-”, n=801
Исходный уровень продуктов ПОЛ в ЛНП, нМ МДА/мг белка ЛНП	2,0±0,1	2,05±0,06
Уровень продуктов ПОЛ в ЛНП после 3 мин. окисления, нМ МДА/ мг белка ЛНП	8,85±0,3*	8,06±0,14
Уровень продуктов ПОЛ в ЛНП после 30 мин. окисления, нМ МДА/ мг белка ЛНП	18,54±0,24*	17,04±0,22
Антитела к окЛНП, мЕД/мл	303,4±25,3	317,8±15,4
Альфа-токоферол ЛНП, мг/мг белка ЛНП	1,43±0,04	1,34±0,02
Ретинол ЛНП, мг/мг белка ЛНП	0,05±0,00	0,05±0,00
Бета-каротин ЛНП, мг/мг белка ЛНП	0,07±0,00	0,07±0,00
Ксантины ЛНП, мг/мг белка ЛНП	0,49±0,01	0,45±0,01

Примечание: * — $p < 0,01$ в сравнении с группой “ИБС-”.

Сокращения: ЛНП — липопротеины низкой плотности, МДА — малоновый диальдегид, ПОЛ — перекисное окисление липидов.

с применением частотного, дескриптивного, корреляционного, Oneway ANOVA с использованием критерия Даннета, регрессионного и Crosstabs анализов. Критерием статистической достоверности был уровень $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Уровень продуктов ПОЛ (диеновых конъюгатов, МДА и др.) в свежевыделенных из крови ЛНП исследуют с целью оценки степени окислительной модификации ЛНП *in vivo* в крови, где циркулируют “минимально окисленные” ЛНП [7]. У мужчин на популяционном уровне нами определено среднее значение концентрации исходного содержания продуктов ПОЛ в ЛНП сразу после их выделения из крови — $2,0 \pm 0,05$ нмоль МДА/мг белка ЛНП.

Основной процесс клеточного окисления ЛНП *in vivo* происходит в субэндотелии сосудистой стенки артерий в присутствии АКМ и высокой концентрации ионов металлов переменной валентности (Cu^{2+} и Fe^{2+}) [1, 4]. Процесс окисления выделенных ЛНП *in vitro* также вызывается ионами меди. *In vitro* создается экспериментальная копия окисления ЛНП *in vivo* и оценивается, насколько быстро и значительно ЛНП способны окисляться в организме, в субэндотелии сосудистой стенки. Таким образом, показатель устойчивости ЛНП к окислению позволяет судить о “предрасположенности” ЛНП к окислению и отражает их прооксидантно-антиоксидантный потенциал [8, 9]. Нами проведено популяционное исследование показателя устойчивости ЛНП к окислению — содержания продуктов ПОЛ в выделенных из крови ЛНП через 3 минуты (на начальном этапе окисления ЛНП *in vitro*) и через 30 минут (на развернутом этапе окисления ЛНП *in vitro*) их окисления с ионами меди у мужчин г. Новосибирска. Получены популяционные средние значения показателей стимулированных катализатором окисления уровней продуктов ПОЛ в ЛНП через 3 и 30 минут их инкубации — $8,2 \pm 0,12$ и $17,8 \pm 0,2$ нмоль МДА/мг белка ЛНП, соответственно.

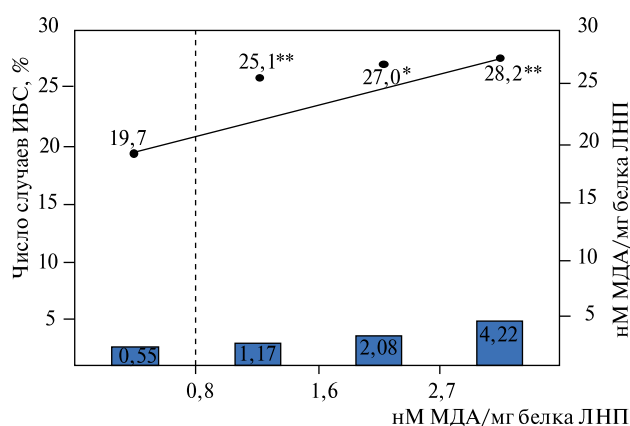


Рис. 1. Число случаев ИБС по квартилям исходного уровня продуктов ПОЛ в ЛНП в мужской популяции. По оси абсцисс — границы квартилей исходного уровня продуктов ПОЛ в ЛНП; по левой оси ординат — число случаев ИБС в %; по правой оси ординат — средние квартильные значения исходного уровня продуктов ПОЛ в ЛНП.

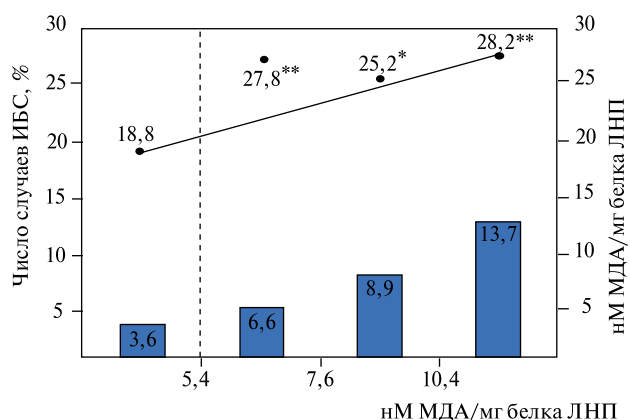
Примечание: * — при $p < 0,05$ и ** — при $p < 0,01$ в сравнении с 1-м квартилем.

Рис. 2. Число случаев ИБС по квартилям уровня продуктов ПОЛ в ЛНП после 3 минут их окисления *in vitro* в мужской популяции. По оси абсцисс — границы квартилей уровня продуктов ПОЛ в ЛНП после 3 минут их окисления *in vitro*; по левой оси ординат — число случаев ИБС в %; по правой оси ординат — средние квартильные значения уровня продуктов ПОЛ в ЛНП после 3 минут их окисления *in vitro*.

Примечание: * — при $p < 0,05$ и ** — при $p < 0,01$ в сравнении с 1-м квартилем.

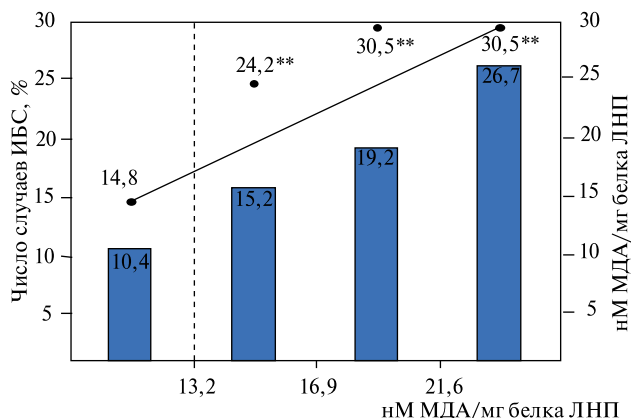


Рис. 3. Число случаев ИБС по квартилям уровня продуктов ПОЛ в ЛНП после 30 минут их окисления *in vitro* в мужской популяции. По оси абсцисс — границы квартилей уровня продуктов ПОЛ в ЛНП после 30 минут их окисления *in vitro*; по левой оси ординат — число случаев ИБС в%; по правой оси ординат — средние квартильные значения уровня продуктов ПОЛ в ЛНП после 30 минут их окисления *in vitro*.

Примечание: ** — при $p < 0,01$ в сравнении с 1-м квартилем.

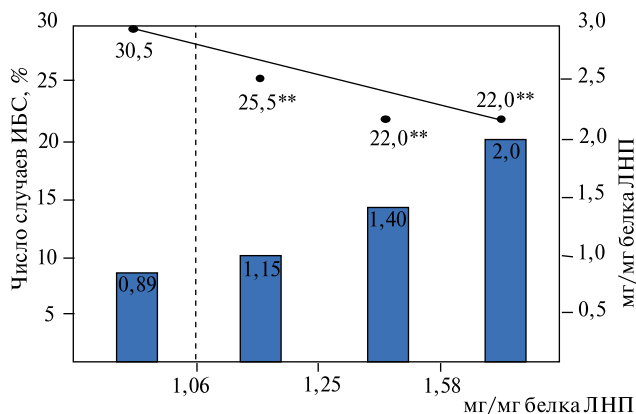


Рис. 4. Число случаев ИБС по квартилям концентрации альфа-токоферола в ЛНП в мужской популяции. По оси абсцисс — границы квартилей концентрации альфа-токоферола в ЛНП; по левой оси ординат — число случаев ИБС в%; по правой оси ординат — средние квартильные значения концентрации альфа-токоферола в ЛНП.

Примечание: ** — при $p < 0,01$ в сравнении с 1-м квартилем.

Показатель устойчивости ЛНП к окислению *in vitro* интегративно отражает не только прооксидантную возможность ЛНП, но и их антиоксидантный потенциал. Известно, что начальная скорость окисления ЛНП зависит от содержания в них липофильных антиоксидантов, прежде всего — альфа-токоферола, а также ретинола, бета-каротина, ксантинов и других, сдерживающих процессы окисления ПНЖК в ЛНП до момента полного истощения антиоксидантных возможностей ЛНП под действием АКМ [8–10]. Нами получены популяционные средние значения показателей антиоксидантов в ЛНП: альфа-токоферол — $1,4 \pm 0,01$ мг/мг белка ЛНП, ретинол — $0,05 \pm 0,00$ мг/мг белка ЛНП, бета-каротин — $0,07 \pm 0,00$ мг/мг белка ЛНП и ксантины — $0,46 \pm 0,01$ мг/мг белка ЛНП.

В последние годы при ИБС и атеросклерозе активно исследуются в крови антитела к окЛНП. Предполагается, что уровень аутоантител против окЛНП является биомаркером активности окислительных процессов *in vivo* и “окислительного стресса”, в частности, при атеросклерозе [3, 7]. У мужчин на популяционном уровне нами определено среднее значение концентрации аутоантител к окЛНП — $318,1 \pm 13,0$ мЕД/мл.

Опираясь на литературные данные, описывающие связи окислительных изменений ЛНП с атеросклерозом и ИБС [7, 11–13], мы исследовали возможные ассоциации “Определенной ИБС” с выбранными окислительно-антиоксидантными показателями ЛНП. Общая популяционная выборка мужчин (1024 мужчины) была разделена на 2 подвыборки (табл. 1) в зависимости от наличия “Определенной ИБС”: “ИБС+” (223 мужчины) и “ИБС-” (801 мужчины).

У мужчин с “Определенной ИБС” были повышены в 1,1 раза индуцированные катализаторами окисления уровни продуктов ПОЛ в ЛНП через 3 и 30 минут их инкубации в сравнении с мужчинами без ИБС.

Параметрический и непараметрический корреляционный анализ выявил значимые ($p < 0,05$) линейные корреляционные связи между наличием ИБС и устойчивостью ЛНП к окислению (коэффициенты корреляции Пирсона 0,170, Спирмена 0,185), содержанием альфа-токоферола в ЛНП (коэффициенты корреляции Пирсона $-0,175$, Спирмена $-0,194$), ксантинов в ЛНП (коэффициенты корреляции Пирсона $-0,182$, Спирмена $-0,176$).

Достоверность связей окислительно-антиоксидантных показателей ЛНП с наличием ИБС была оценена также линейным регрессионным анализом. Выявлены значимые независимые ассоциации наличия ИБС с окислительно-антиоксидантными показателями ЛНП, особенно с показателем устойчивости ЛНП к окислению (стандартизованный коэффициент $B = 0,337$, $p < 0,01$).

Также нами были выполнены процентильный, децильный и квартильный анализы исследованных показателей окислительно-антиоксидантного потенциала ЛНП и числа случаев “Определенной ИБС”. Наиболее наглядные результаты были получены при квартильном анализе показателей окислительно-антиоксидантных изменений ЛНП (исходный и стимулированные катализаторами окисления уровни продуктов ПОЛ в ЛНП, концентрации в ЛНП антиоксидантов, концентрации в крови антител к окЛНП).

Изучение случаев ИБС в квартилях исходного уровня продуктов ПОЛ в ЛНП (рис. 1) показало, что в популяции мужчин 47–73 лет Новосибирска при показателях исходного уровня продуктов ПОЛ в выделенных из крови ЛНП $> 0,8$ нМ МДА/мг белка ЛНП наблюдается рост числа случаев ИБС достоверно во всех квартилях. Из 223 мужчин с “Определенной ИБС” в 1-м квартиле показателя исходного уровня продуктов

ПОЛ в ЛНП оказалось 44 человека (19,7%), во 2-м — 56 человек (25,1%), в 3-м — 60 человек (27,0%) и в 4-м — 63 человека (28,2%).

Изучение случаев ИБС в квартилях стимулированного катализаторами окисления уровня продуктов ПОЛ в ЛНП через 3 минуты (на начальном этапе окисления ЛНП *in vitro*) показало, что в популяции мужчин 47–73 лет Новосибирска при значениях этого показателя $>5,4$ нМ МДА/мг белка ЛНП наблюдается рост числа случаев ИБС достоверно во всех квартилях (рис. 2). Из 223 мужчин с “Определенной ИБС” в 1-м квартиле показателя стимулированного катализаторами окисления уровня продуктов ПОЛ в ЛНП через 3 минуты их окисления оказалось 42 человека (18,8%), во 2-м — 62 человека (27,8%), в 3-м — 56 человек (25,2%) и в 4-м — 63 человека (28,2%).

Изучение случаев ИБС в квартилях стимулированного катализаторами окисления уровня продуктов ПОЛ в ЛНП через 30 минут (на развернутом этапе окисления ЛНП *in vitro*) показало, что в популяции мужчин 47–73 лет Новосибирска при значениях этого показателя $>13,2$ нМ МДА/мг белка ЛНП наблюдается рост числа случаев ИБС достоверно во всех квартилях (рис. 3). Из 223 мужчин с “Определенной ИБС” в 1-м квартиле показателя стимулированного катализаторами окисления уровня продуктов ПОЛ в ЛНП через 30 минут их окисления оказалось 33 человека (14,8%), во 2-м — 54 человека (24,2%), в 3-м и в 4-м — по 68 человек (по 30,5%).

Изучение случаев ИБС в квартилях показателей концентраций в ЛНП таких антиоксидантов, как бета-каротин, ретинол и ксантины, а также показателей концентрации в крови антител к окЛНП в популяции мужчин Новосибирска не выявило значимых изменений числа случаев ИБС между квартилями.

При изучении случаев ИБС в квартилях показателя концентрации альфа-токоферола в ЛНП выявлено, что

в популяции мужчин 47–73 лет Новосибирска при значениях этого показателя $>1,06$ мг/мг белка ЛНП наблюдается снижение числа случаев ИБС достоверно во всех квартилях (рис. 4). Так, из 223 мужчин с “Определенной ИБС” в 1-м квартиле показателя концентрации альфа-токоферола в ЛНП оказалось 68 человек (30,5%), во 2-м — 57 человек (25,5%), в 3-м и в 4-м — по 49 человек (по 22,0%).

Таким образом, в результате популяционного обследования мужчин 47–73 лет г. Новосибирска изучены ассоциации показателей потенциально атерогенных окислительно-антиоксидантных изменений частиц ЛНП с ИБС. Между показателями окислительных изменений ЛНП, в частности сниженной устойчивостью ЛНП к окислению и наличием ИБС, выявлены положительные корреляционные связи и независимые ассоциации, а между показателями антиоксидантных изменений ЛНП, в частности сниженным содержанием альфа-токоферола в ЛНП и наличием ИБС, выявлены отрицательные корреляционные связи. Число случаев “Определенной ИБС” выше при показателе исходного уровня продуктов ПОЛ в ЛНП $>0,8$ нМ МДА/мг белка ЛНП и при сниженной устойчивости ЛНП к окислению (при показателях на начальном этапе окисления ЛНП $>5,4$ нМ МДА/мг белка ЛНП и на развернутом этапе окисления ЛНП $>13,2$ нМ МДА/мг белка ЛНП). С другой стороны, число случаев “Определенной ИБС” ниже при показателе содержания альфа-токоферола в ЛНП $>1,06$ мг/мг белка ЛНП. Полученные результаты подтверждают данные о значимой ключевой роли окислительной модификации ЛНП в патогенезе атеросклероза и ИБС.

Работа выполнена при финансовой поддержке Международного проекта НАРПЕЕ № 064947/Z/01/ZNIA и Гранта Министерства образования и науки РФ (Государственный контракт № 14.740.11.0174).

Литература

- Osterud B, Bjorklid E. Role monocytes in atherogenesis. *Physiol. Rev.*, 2003; 83: 1069–113.
- Williams KJ, Fisher EA. Oxidation, lipoproteins and atherosclerosis. *Curr. Opin. in Clin. Nutr. Care*, 2005; 8:139–46.
- Steinberg D. The LDL modification hypothesis of atherogenesis: an update. *J. Lipid Res.*, 2009; Suppl.: S376–S81.
- Stocker R, Keaney JF. New insights on oxidative stress in the artery wall. *J. Thromb. Haemost.*, 2005; 3 (8):1825–34.
- Menschikova EB, Lankin VZ, Zenkov NK, et al. Oxidative stress. Prooxidants and antioxidants. Moscow: Word, 2006, 560 p. Russian (Меньщикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К. и др. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты. Москва: Слово, 2006, 560 с.).
- De Rosa S, Cirillo P, Paglia A, et al. Reactive oxygen species and antioxidants in the pathophysiology of cardiovascular disease: does the actual knowledge justify a clinical approach? *Curr. Vasc. Pharmacol.*, 2010; 8 (2):259–75.
- Ishigaki Y, Oka Y, Katagiri H. Circulating oxidized LDL: a biomarker and a pathogenic factor. *Curr. Opin. Lipidol.*, 2009; 20 (5):363–9.
- Esterbauer H, Jurgens G. Mechanistic and genetic aspects of susceptibility of LDL to oxidation. *Current Opinion in Lipidology*, 1993; 4:114–24.
- Yoshida H, Kisugi R. Mechanisms of LDL oxidation. *Clin. Chim. Acta*, 2010; 411 (23–24):1875–82.
- Ragino Yul, Voevoda MI, Dushkin MI, et al. Application of new biochemical methods for evaluation of oxidative-antioxidative potential of low density lipoproteins. *Clinical laboratorial diagnostic*, 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 лабораторная диагностика, 2005; 4:11–5).
- Saremi A, Arora R. Vitamin E and cardiovascular disease. *Am. J. Ther.*, 2010; 17 (3): e56–e 65.
- Ragino Yul, Krivchun AS, Ivanova MV et al. Oxidative-antioxidants modifications of low density lipoproteins and their associations with some atherosclerosis risk factors in men population of Novosibirsk. *Russian journal of cardiology*, 2012; 3:56–62. Russian (Рагино Ю.И., Кривчун А.С., Иванова М.В. и др. Окислительно-антиоксидантные изменения липопротеинов низкой плотности и их ассоциации с некоторыми факторами риска атеросклероза в популяции мужчин Новосибирска. Российский кардиологический журнал, 2012; 3:56–62).
- Mitra S, Deshmukh A, Sachdeva R, et al. Oxidized low-density lipoprotein and atherosclerosis implications in antioxidant therapy. *Am. J. Med. Sci.*, 2011; 342 (2):135–42.

ДИНАМИКА СУТОЧНОГО ПРОФИЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ПРИ ПЯТИЛЕТНЕМ НАБЛЮДЕНИИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНИЕЙ, РАБОТАЮЩИХ НА КРАЙНЕМ СЕВЕРЕ

Запесочная И. Л., Автандилов А. Г.

Цель. Изучить динамику циркадных ритмов артериального давления (АД) у больных артериальной гипертензией (АГ), работающих на Крайнем Севере, в зависимости от сменного характера работы при проспективном наблюдении.

Материал и методы. В 2003–2005 гг (первый этап работы) в исследование были включены 95 больных с АГ 1–2-й степени. I группу составили 53 человека, работающих только в дневную смену; II группу — 42 человека, работающих посменно, то есть в дневную и ночную смену. Второй этап работы заключался в организации в течение 2007–2011 гг наблюдения за обеими группами пациентов, которые были разделены на две подгруппы: с леченной и с нелеченной АГ. На каждом этапе исследования было проведено суточное мониторирование АД.

Результаты. Отмечалось ухудшение суточного профиля АД при прогрессировании АГ в условиях проживания на Крайнем Севере, более выраженное у больных, работающих в ночную смену. Больные АГ нуждаются в назначении комбинированной гипотензивной терапии независимо от сменного характера работы.

Российский кардиологический журнал 2013, 6 (104): 48–53

Ключевые слова: артериальная гипертензия, Север, ночные смены, суточный профиль артериального давления.

Российская медицинская академия последипломного образования, Москва, Россия.

Запесочная И. Л.* — к.м.н. врач-терапевт МБУ «Городская поликлиника» ХМАО-Югры г. Нижневартовск, Автандилов А. Г. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии и подростковой медицины.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): zapesochnaya.irina@bk.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ВАД — вариабельность артериального давления, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИВ АД — индекс времени повышенного артериального давления, ЛЖ — левый желудочек, САД — систолическое артериальное давление, СИ — суточный индекс, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, УП — утренний подъем, ХМАО — Ханты-Мансийский автономный округ, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Рукопись получена 30.01.2013

Принята к публикации 11.11.2013

FIVE-YEAR DYNAMICS OF CIRCADIAN BLOOD PRESSURE PROFILE IN FAR NORTH WORKERS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

Zapsochnaya I. L., Avtandilov A. G.

Aim. In a prospective study, to assess the dynamics of circadian profiles of blood pressure (BP) in Far North workers with arterial hypertension (AH) and different shift working patterns.

Material and methods. In the first phase of the study (2003–2005), 95 patients with Stage 1–2 AH were examined. Group I included 53 patients who worked only day shifts; Group II included 42 patients who worked alternating day and night shifts. In the second phase (2007–2011), both groups were examined, including 24-hour BP monitoring, and two subgroups (treated vs. untreated AH) were defined.

Results. In Far North workers with AH, there was a negative dynamics in circadian

BP profile, particularly among night shift workers. AH patients require antihypertensive combination therapy irrespective of their shift working patterns.

Russ J Cardiol 2013, 6 (104): 48–53

Key words: arterial hypertension, Far North, night shifts, circadian blood pressure profile.

Russian Medical Academy of Post-diploma Education, Moscow, Russia.

Сердечно-сосудистые заболевания занимают лидирующее место в структуре смертности населения. По данным ВОЗ, болезни сердца и сосудов обуславливают 17 и 4,3 млн. смертей в год, соответственно, в мире и в Европе [1–3]. Уровень смертности от названных заболеваний в России достигает, в среднем, 56%. Безусловным «лидером» среди сердечно-сосудистых заболеваний является артериальная гипертензия (АГ), которая наносит огромный ущерб здоровью населения и лежит в основе развития 50% всех случаев ишемической болезни сердца и почти 75% всех инсультов [1, 3–5]. Распространенность АГ на территории Ханты-Мансийского автономного округа (ХМАО) в 2011 г составила 39,4%. Сердечно-сосудистые заболевания в этом регионе, как и во всем мире, остаются основной причиной смертности (в 2011 г — 293,5 на 100 000 населения). Если сравнивать показатели болезней системы кро-

вообращения жителей ХМАО и всей России, регион выглядит более благополучным. Но это особенный регион: здесь сосредоточен основной энергетический запас страны, а средний возраст населения составляет 32,8 года. Отсюда — социальная и государственная значимость проблемы.

Этиопатогенетические особенности развития АГ на Крайнем Севере тесно связаны с адаптивными реакциями организма, и повышение АД рассматривается рядом авторов как извращенная адаптивная реакция на воздействие экстремальных климатогеографических факторов [6]. Развитие и течение АГ у северян имеет свои клинические особенности: возникает у сравнительно молодых людей с первых лет пребывания на Севере; характеризуется большой распространенностью и значительно более тяжелым течением, чем у жителей средних широт; ранним повреждением органов-мишеней; АГ в северных регионах протекает на уровне невысоких

цифр артериального давления (АД), больше соответствующих термину “мягкая гипертония”, однако течение такой гипертонии довольно агрессивное.

Условия труда на предприятиях нефтегазодобывающего комплекса связаны с непрерывным производством, то есть с ночными сменами. В ряде работ [7, 8] при суточном мониторингировании установлены более высокие показатели АД, особенно систолического, во время работы в ночные смены в сравнении с дневными. Влияние ночной работы на развитие АГ показано в исследовании большого коллектива авторов в Японии [9]. Результатом явилось утверждение, что работа в ночные смены является столь значимым фактором риска развития АГ, что превосходит такой общеизвестный фактор как возраст (а также нарастание массы тела). В связи с тем, что АГ поражает наиболее трудоспособные возрастные контингенты, постоянно прогрессирует, трудно поддается лечению, ее можно считать преобладающей среди проблем здоровья у жителей Севера. Особенно это касается рабочих, занятых тяжелым физическим трудом на открытом воздухе, а также тех, кто работает в ночное время.

Целью работы явилось изучение динамики циркадных ритмов АД у больных АГ на Крайнем Севере в зависимости от сменного характера работы при пятилетнем наблюдении.

Материал и методы

Отбор пациентов, страдающих АГ, осуществлялся на базе МБУ “Городская поликлиника” г. Нижневартовска ХМАО, где сложилась система длительного динамического амбулаторного наблюдения и лечения за однородным контингентом больных. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Этический комитет одобрил протокол исследования. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Выборка больных с впервые выявленной АГ на первом этапе проведенной работы была обследована в течение 2003–2005 гг. В исследовании приняли участие 95 больных с АГ 1–2-й степени (52 мужчины — 54,7% и 43 женщины — 45,3%), средний возраст их составил $41,5 \pm 3,1$ года. В соответствии с целями и задачами исследования пациенты с АГ были разделены на две группы: I группа — 53 человека, работающих в дневную смену; II группа — 42 человека, работающих посменно, то есть в дневную и ночную смену. В контрольную группу вошли 25 практически здоровых лиц. Длительность течения АГ по анамнестическим данным в среднем составила $9,5 \pm 2,9$ года, длительность проживания на Севере в I группе — $22,6 \pm 3,1$ года, во II группе — $21,8 \pm 3,4$ года.

Суточное мониторингирование АД (СМАД) проводилось в условиях “чистого” фона с помощью портативного монитора TONOPORT (фирмы “Marguette Hellige

GmbH”, США). Интерпретация полученных данных осуществлялась с помощью базовой программы на персональном компьютере. Измерения АД осуществлялись каждые 15 минут в дневное время и каждые 30 минут в ночное время. Рассчитывались средние значения систолического и диастолического АД (САД и ДАД), мм рт.ст.; ЧСС, уд./мин; индекса времени повышенного АД (ИВ АД),%; вариабельности АД (ВАД), мм рт.ст. — за три периода мониторингирования (сутки, день, ночь); также оценивались показатели суточного индекса (СИ) АД, % и утреннего подъема (УП) АД.

Второй этап работы заключался в организации проспективного наблюдения за обеими группами пациентов в течение 2007–2011 гг. За этот период из групп наблюдения выбыло 11 пациентов в связи со сменой места жительства и графика работы, а также умерших от сердечно-сосудистых осложнений. СМАД проводилось с помощью портативного монитора “TONOPORT”. Пациенты с АГ, работающие в день (46 человек), обследованные в динамике, были разделены на две подгруппы: I А группа — 22 больных АГ, которые принимали гипотензивную терапию; I Б группа — 24 пациента с неконтролируемой АГ (не соблюдавших рекомендаций по лечению и профилактике). Больные АГ, работающие в ночь (38 человек), обследованные через 5 лет, также были разделены на две подгруппы: больные с леченной АГ — II А группа (18 человек) и больные с нелеченной АГ (не соблюдавшие рекомендации по лечению и профилактике) — II Б группа (20 человек). Анализ медикаментозной терапии показал, что большинство пациентов принимало гипотензивные препараты в рамках монотерапии. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента принимали 60,9% пациентов I А группы и 57,8% II А группы; β -блокаторы, соответственно, 19,1 и 23,5% человек; блокаторы рецепторов ангиотензина II — 9,5 и 11,8% пациентов; антагонисты кальция — 9,5 и 5,9% человек; комбинированную терапию — по 1% больных АГ в каждой группе.

Полученные результаты подвергали статистической обработке с использованием пакета статистических программ “SPSS 11,5 for Windows” и “Statistica 6,0”. Данные описательной статистики переменных представлены как $M \pm SD$ (среднее $\pm$ стандартное отклонение). Для всех проведенных анализов различия считались достоверными при 0,95 вероятности безошибочного суждения.

Результаты

В группе больных с леченной АГ, работающих в день, при пятилетнем наблюдении отмечалось достоверное увеличение САД сутки, день; ВДАД за все временные отрезки суток и ВСАД ночь; снижение “нагрузки давлением” для средненочного ДАД. Все показатели “нагрузки давлением” были выше допустимых норм, с более выраженным увеличением в дневное время. Показатели ВАД оставались повы-

Таблица 1

Динамика суточного профиля АД у больных АГ, работающих в день, (M±m)

Показатели		2003–2005гг	2007–2011гг	
		Исходно (n=46)	I А группа (n=22)	I Б группа (n=24)
Сутки	САД, мм рт.ст.	132,12±3,7	137,86±4,7*	151,21±5,8***^
	ДАД, мм рт.ст.	92,06±4,5	90,27±4,2	98,60±3,3*^
	ЧСС, уд./мин	74,51±4,5	72,34±3,1	82,53±4,8
	ВСАД, мм рт.ст.	16,93±1,3	15,67±1,2	19,95±1,9*^
	ВДАД, мм рт.ст.	12,51±1,1	15,79±1,3**	18,52±1,3***^
	ИВ САД, %	34,12±4,1	36,23±3,2	56,56±3,4***^
	ИВ ДАД, %	44,12±4,8	44,23±3,8	61,91±4,4***^
День	САД, мм рт.ст.	135,42±2,4	140,32±2,1*	151,62±6,9***^
	ДАД, мм рт.ст.	93,76±5,4	90,98±5,1	98,54±3,6*^
	ВСАД, мм рт.ст.	18,71±1,4	17,96±1,5	20,40±2,0^
	ВДАД, мм рт.ст.	11,73±1,7	15,45±1,4**	21,58±1,8***^
	ИВ САД, %	35,66±5,3	37,34±1,2	61,91±5,2***^
	ИВ ДАД, %	45,35±8,5	45,56±4,8	66,21±4,1***^
Ночь	САД, мм рт.ст.	128,12±4,1	130,34±5,9	137,72±5,6*^
	ДАД, мм рт.ст.	84,33±3,2	85,56±2,9	89,85±2,2*^
	ВСАД, мм рт.ст.	10,00±1,2	13,78±1,7*	17,50±2,4***^
	ВДАД, мм рт.ст.	9,02±1,5	13,32±1,3**	15,46±2,1***^
	ИВ САД, %	31,12±4,3	34,45±3,2	45,20±5,1*^
	ИВ ДАД, %	46,85±2,1	40,45±3,2*	56,60±3,1***^
СИ САД, %		15,23±2,2	12,21±1,8	9,8±2,4***^
СИ ДАД, %		12,71±2,6	11,31±1,3	9,2±2,1***^
Величина УП САД, мм рт.ст.		45,81±3,2	46,34±2,8	52,71±3,4*^
Величина УП ДАД, мм рт.ст.		34,12±2,3	36,45±1,9	50,67±2,1***^
Время УП САД, ч		3,02±0,2	2,31±0,5*	2,20±0,4*
Время УП ДАД, ч		2,93±0,1	2,14±0,3*	2,12±0,2*
Скорость УП САД, мм рт.ст./ч		16,78±1,5	19,75±2,3*	22,13±2,0*^
Скорость УП ДАД, мм рт.ст./ч		12,11±1,7	16,77±1,9*	23,31±0,9***^

Примечания: различия между показателями исходно и в динамике статистически значимы (* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$); различия в I А и I Б группах достоверны (^ — $p < 0,05$; ^^ — $p < 0,01$).

Сокращения: ДАД — диастолическое артериальное давление, ВАД — вариабельность артериального давления, САД — систолическое артериальное давление, ИВ АД — индекс времени повышенного артериального давления, ЧСС — частота сердечных сокращений.

шенными. При анализе утренней динамики АД отмечалось снижение времени УП АД с ростом скорости УП АД ($p < 0,05$). Целевой уровень АД при приеме гипотензивных препаратов в рамках монотерапии был достигнут у 40,6% больных АГ.

В группе с нелеченной АГ при обследовании в 2007–2011 гг. по сравнению с исходными данными, отмечалось достоверное увеличение АД, ИВ АД, ВАД за все временные отрезки суток. Наблюдалось увеличение выше допустимых норм ВАД и показателей “нагрузки давлением”; ухудшение утренней динамики АД (табл. 1).

В группе больных с леченной АГ, работающих в ночь, в ходе проспективного наблюдения отмечалось увеличение ВДАД за сутки, день, ночь ($p < 0,05$); снижение ИВ САД в дневное время ($p < 0,05$). Наблюдалось увеличение выше допустимых норм ВАД и показателей “нагрузки давлением” за все временные отрезки суток, с более выраженным повышением в ночное время. Увеличилось время УП АД с сохраненными повышенными

показателями величины и скорости УП АД. Целевой уровень АД при приеме гипотензивных препаратов в рамках монотерапии был достигнут у 29,8% человек. У больных с нелеченной АГ при прогрессировании заболевания отмечалось достоверное увеличение АД, ИВ АД, ВАД за все временные отрезки суток, более выраженное в ночное время. Показатели “гипертонической нагрузки” были выше 50%. Отмечалось увеличение выше норм ВАД, величины и скорости УП АД (табл. 2).

В группах больных с леченной АГ проанализированы изменения суточного профиля АД в зависимости от сменного характера работы. Во II А группе по сравнению с I А группой было выявлено достоверное увеличение показателей среднечасового АД, более выраженное для ДАД. Наиболее существенным гемодинамическим параметром, влияющим на структурное состояние миокарда у больных АГ, работающих на Крайнем Севере, является нагрузка ДАД, а именно диастоличе-

Таблица 2

Показатели СМАД у больных АГ, работающих в ночь, при пятилетнем наблюдении (М±m)

Показатели		2003–2005гг	2007–2011гг	
		Исходно (n=38)	II А группа (n=18)	II Б группа (n=20)
Сутки	САД, мм рт.ст.	144,83±7,2	143,61±4,0	165,01±6,9***^
	ДАД, мм рт.ст.	95,32±5,3	92,21±4,3	105,14±2,7***^
	ЧСС, уд./мин	86,81±1,8	79,00±3,7	89,64±4,3^
	ВСАД, мм рт.ст.	19,21±1,3	19,79±2,7	23,61±2,8**^
	ВДАД, мм рт.ст.	14,42±1,4	16,82±1,4*	21,21±1,8****^
	ИБ САД, %	43,52±6,5	40,19±3,9	60,45±4,3****^
	ИБ ДАД, %	50,63±7,3	47,45±5,4	65,61±3,1****^
День	САД, мм рт.ст.	136,44±3,4	142,91±3,9*	168,3±5,3****^
	ДАД, мм рт.ст.	91,21±3,7	91,60±3,8	102,31±4,3**^
	ВСАД, мм рт.ст.	16,79±2,1	17,98±1,9	21,81±2,8***^
	ВДАД, мм рт.ст.	12,21±1,2	13,85±1,6*	19,80±1,7***^
	ИБ САД, %	43,54±4,3	33,71±3,8*	55,31±5,6***^
	ИБ ДАД, %	46,22±4,5	43,77±3,9	56,34±4,8***^
Ночь	САД, мм рт.ст.	142,34±8,6	141,67±7,6	163,01±5,5****^
	ДАД, мм рт.ст.	93,36±3,1	91,82±2,3	107,67±7,8****^
	ВСАД, мм рт.ст.	20,86±1,8	20,61±2,3	24,82±2,1**^
	ВДАД, мм рт.ст.	14,42±0,9	15,94±1,3*	22,63±1,9****^
	ИБ САД, %	50,97±4,2	48,67±3,9	66,91±4,1****^
	ИБ ДАД, %	54,24±3,7	50,43±3,1	72,89±3,2****^
СИ САД, %		8,59±2,3	10,60±1,2	7,3±2,1^
СИ ДАД, %		9,52±2,2	10,26±1,3	8,2±2,0**^
Величина УП САД, мм рт.ст.		37,86±2,6	42,41±1,4*	48,76±2,3**^
Величина УП ДАД, мм рт.ст.		28,85±2,7	32,89±1,9	44,81±1,9****^
Время УП САД, ч		1,74±0,1	2,11±0,2*	1,65±0,2^
Время УП ДАД, ч		1,87±0,2	2,20±0,3*	1,72±0,1^
Скорость УП САД, мм рт.ст./ч		22,54±1,7	19,62±1,4	28,33±1,8***^
Скорость УП ДАД, мм рт.ст./ч		16,31±2,0	15,40±1,6	26,39±1,6****^

Примечания: различия между показателями исходно и в динамике статистически значимы (* — $p<0,05$; ** — $p<0,01$); различия во II А и II Б группах достоверны (^ — $p<0,05$; ^^ — $p<0,01$).

Сокращения: ДАД — диастолическое артериальное давление, ВАД — вариабельность артериального давления, САД — систолическое артериальное давление, ИБ АД — индекс времени повышенного артериального давления, ЧСС — частота сердечных сокращений.

ская “ночная” гипертензия, что подтверждено другими исследованиями [10]. В обеих группах больных АГ отмечалось повышение ВАД выше допустимых норм, с достоверным увеличением во II А группе. Наблюдалось увеличение во II А группе по сравнению с I А группой средненочных показателей “нагрузки давлением” ($p<0,01$). При анализе УП АД достоверных различий не отмечалось.

Изменение суточного профиля АД в I А группе в 2007–2011гг было выявлено у 37% человек (у 23,3% пациентов отмечалось недостаточное снижение АД в ночное время, у 6,5% — чрезмерное снижение АД в ночное время, у 7,2% — ночная гипертония). Изменение суточного профиля АД у обследованных II А группы отмечалось у 73,6% лиц (против 75,6% исходно), 54,3% пациентов (против 57,3% исходно) отнесены к группе “non-dipper”, 9,5% (против 10% исходно) — к “over-dipper”, 10% лиц (против 8,3% исходно) — к “night-reaker” (рис. 1, 2). Согласно данным специальной литературы, при недостаточном снижении ночного АД у больных АГ повышается риск органических поражений

и увеличивается смертность. Вследствие уменьшения степени ночного снижения АД увеличивается нагрузка на левый желудочек (ЛЖ), что проявляется достоверным увеличением массы миокарда ЛЖ, по сравнению с пациентами с нормальным снижением АД в ночное время.

Проведен сравнительный анализ изменений суточного профиля АД при прогрессировании неконтролируемой АГ в зависимости от сменного характера работы. Во II Б группе по сравнению с I Б группой было выявлено достоверное увеличение САД для всех временных отрезков суток, среднесуточного и средненочного ДАД. Средние значения АД, полученные при СМАД, больше, чем “клиническое” АД, связаны с поражением органов-мишеней. В обеих группах отмечалось повышение ВАД выше допустимых норм. Показатели средненочной ВАД были достоверно выше у больных АГ, работающих в ночь, в сравнении с работающими в день. Повышенная ВАД тесно коррелирует с ранним повреждением органов-мишеней, в частности, с аномальной геометрией ЛЖ, наличием ретинопатии. ВАД рассматривается как сильный, независимый от абсолютных средне-

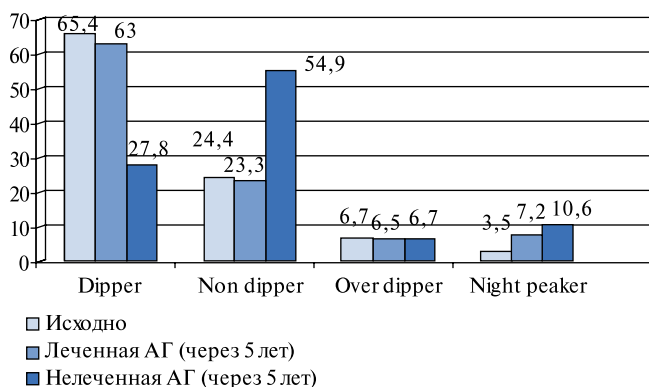


Рис. 1. Пятилетняя динамика показателей суточного профиля АД у больных АГ, работающих в день.

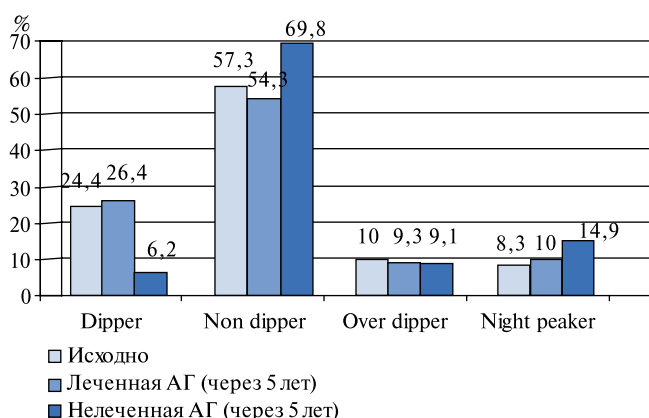


Рис. 2. Пятилетняя динамика показателей суточного профиля АД у больных АГ, работающих в ночь.

суточных значений АД предиктор сердечно-сосудистого риска, поскольку достоверно коррелирует с выраженностью ремоделирования ЛЖ.

При сравнительном анализе ИВ АД в группах больных АГ наблюдалось увеличение во II Б группе по сравнению с I Б группой средненочного ИВ АД ($p < 0,01$), уменьшение средненежного ИВ АД ($p < 0,05$). Показатели “нагрузки давлением” были выше 50%. Величина УП АД была выше допустимых норм, с увеличением значений в I Б группе по сравнению со II Б группой ($p < 0,05$). Скорость УП АД во всех группах была выше допустимых норм, с достоверным увеличением скорости для САД во II Б группе пациентов ($p < 0,01$). Отмечалось снижение времени УП АД у больных, работающих в ночь. Многочисленные исследования свидетельствуют, что большинство сердечно-сосудистых катастроф приходится на утренние часы, когда отмечается активация симпатико-адреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновых систем. В связи с этим увеличение скорости УП АД, которая является интегральным показателем, зависящим от величины и времени роста АД, дающее более полное представление об утреннем пике, приобретает критическое значение для лиц, страдающих сердечно-

сосудистыми заболеваниями. Это повышает риск развития осложнений со стороны сердца и головного мозга.

Изменение суточного профиля АД в I Б группе отмечалось у 72,2% человек (у 54,9% — недостаточное снижение АД в ночное время, у 6,7% — чрезмерное снижение АД в ночное время, у 10,6% — ночная гипертензия). Изменение суточного профиля АД у обследованных II Б группы отмечалось у 93,8% человек: 69,8% пациентов отнесены к группе “non-dipper”, 9,1% — к “over-dipper”, 14,9% — к “night-peaker” (рис. 1, 2).

Обсуждение

АД — подвижный физиологический параметр, и любые нагрузки на организм — психические, нервные, физические и другие неблагоприятные воздействия — могут привести к изменению гемодинамики, проявляющейся в кратковременном или длительном повышении АД. Работа в ночную смену связана с нервно-эмоциональными перенапряжениями, которые стоят в ряду факторов риска развития АГ. Как и большинство функциональных характеристик сердечно-сосудистой системы, АД относится к динамическим показателям не только как оперативно реагирующее на внешние стимулы, но и подвергающееся характерным суточным колебаниям. В формирование суточного ритма АД вовлечен ряд нейро-гуморальных механизмов, которые являются регуляторами сердечно-сосудистой системы и детерминированы фазами сна и пробуждения.

Более выраженная при работе в ночь на Крайнем Севере повышенная ВАД в условиях динамического наблюдения может служить отражением избыточной рефлекторной реактивности симпатического звена вегетативной нервной системы, а также сниженной чувствительности барорефлекса. Одним из факторов, определяющих неблагоприятный прогноз у больных АГ с повышенной вероятностью развития сосудистых катастроф, является повышенная среднесуточная ВАД [11]. Повышенная ВАД увеличивает нагрузку на миокард ЛЖ и может способствовать более раннему развитию гипертрофии кардиомиоцитов, а также создает неблагоприятные условия функционирования сосудистого русла. При прогрессировании АГ в условиях Приполярья наблюдается уменьшение степени ночного снижения АД, вследствие чего возрастает нагрузка на ЛЖ. Установлено, что средние значения степени ночного снижения АД уменьшались с увеличением степени АГ. Это свидетельствовало о стабилизации высокого уровня АД у больных АГ, проживающих на Крайнем Севере, из-за стойкого повышения периферического сопротивления вследствие развития морфологических изменений в сосудистой стенке. При оценке “гипертонической нагрузки” выявлена достоверная разница в плане увеличения ИВ АД в группах больных с нелеченной АГ, более выраженное у работающих в ночь. Это еще раз подтверждает важнейшую роль

в патогенезе АГ симпатической гиперактивности, ведущей не только к повышению АД, но и к развитию и прогрессированию гипертрофии ЛЖ, ремоделированию сердца и сосудов, аритмиям, нарушению перфузии почек. Больные с нелеченной АГ, работающие в ночь, имеют неблагоприятную характеристику утренней динамики АД (сокращение времени и повышение скорости УП АД) по сравнению с работающими в день. У них зарегистрированы меньшие величины УП АД по сравнению с группой пациентов с АГ, работающих в день, что можно объяснить недостаточным ночным снижением АД (нарушение суточного профиля АД в этой группе встречалось в 2,5 раза чаще).

Учитывая высокую распространенность АГ среди взрослого населения, сопряженный с ней риск сердечно-сосудистых осложнений, жесткий контроль АД и стремление к удержанию его на оптимальном уровне становятся первоочередной задачей [12, 13]. Во всех случаях лечения необходимо достигать целевого уровня АД [14, 15]. В проведенном исследовании отмечается, что при приеме гипотензивных препаратов в рамках монотерапии целевой уровень АД в группе больных АГ, работающих в день, был достигнут у 40,6% и у 29,8% больных АГ, работающих в ночь. Как показала практика, достижение целевых показателей АД трудно осуществимо в связи с низкой приверженностью к гипотензивной терапии. Так, согласно регистру АГ, объединяющему 13 субъектов РФ, показано, что целевое АД достигается лишь в 42% случаев [16]. При непостоянной терапии на 41% повышается опасность потери контроля АД [17], на 15% —

риск развития инфаркта миокарда и на 28% — риск развития инсульта [18]. Эффективное лечение АГ в настоящее время связано не только с поиском новых классов препаратов, а с изменением тактики фармакотерапии, в частности, с применением комбинированной гипотензивной терапии, которая имеет целый ряд неоспоримых преимуществ [19]. Она изначально позволяет сразу воздействовать на большее количество различных звеньев патогенеза АГ (активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатико-адреналовой систем, нарушение функции эндотелия и почек, гипертрофию миокарда и сосудистой стенки) и, тем самым, в наибольшей степени решает проблему многофакторности АГ. Клиническим следствием этого является повышение эффективности лечения на 20–30% по сравнению с монотерапией.

Заключение

Таким образом, приведенные данные о суточном профиле АД у больных АГ, работающих в условиях Крайнего Севера, целесообразно учитывать при разработке принципов хронотерапии. В отношении больных АГ, работающих в ночную смену, рекомендуется изучить необходимость применения гипотензивных препаратов пролонгированного действия с учетом возможности создания максимальной концентрации в плазме крови и ожидаемого терапевтического эффекта при вечернем приеме и приеме в ранние утренние часы. Целесообразным является также назначение комбинированной терапии как стартовой, независимо от сменного характера работы.

Литература

1. Leal J, Luengo-Fernandez R, Gray A. Economic Research Group, Department of Public Health, University of Oxford. *European Heart Journal* 2006; 27 (13):1610–9.
2. Powles J, Shroufi A, Mathers C, et al. National cardiovascular prevention should be based on absolute disease risks, not levels of risk factors. *Eur J Public Health* 2010; 20:103–6.
3. Allender S, Scarborough P, Peto V, et al. British Heart Foundation Health Promotion Research Group, Department of Public Health, University of Oxford. *Health Place* 2011 March; 17 (2):691–5.
4. Aronov DM, Bubnova MG. Real way of decrease in Russia coronary heart disease mortality. *Kardiosomatika* 2010; 1:11–7. Russian (Аронов Д.М., Бубнова М.Г. Реальный путь снижения в России смертности от ишемической болезни сердца. Кардиосоматика 2010; 1:11–7).
5. Erbel R, Lehmann N, Mhlenkamp S, et al. Subclinical coronary atherosclerosis predicts cardiovascular risk in different stages of hypertension: result of the heinz nixdorf recall study. *Hypertension* 2012; 59 (1):44–53.
6. Krivoshchekov SG, Leutin VP, Divert VE. System mechanisms of adaptation and compensation. The bulletin FROM the Russian Academy of Medical Science 2004; 2 (212):148–52. Russian (Кривошеков С.Г., Леутин В.П., Диверт В.Э. Системные механизмы адаптации и компенсации. Бюллетень СО РАМН 2004; 2 (212):148–52).
7. Lo SH, Lin LY, Chang LY, et al. Working the night shift causes increased vascular stress and delayed recovery in young women. *Chronobiol Int*. 2010; 27: 7:1454–68.
8. Su TE, Lin LY, Baker D, et al. Elevated blood pressure, decreased heart rate variability and incomplete blood pressure recovery after a 12-hour night shift work. *J Occup Health* 2008; 50: 5:380–6.
9. Suwazono Y, Dochii M, Sakata K, et al. Shift Work Is a Risk Factor for Increased Blood Pressure in Japanese Men. *Hypertension* 2008; 52:581.
10. Gapon LI, Shurkevich NP, Vetoshkin AS. Structural changes of a myocardium at a various daily profile of arterial pressure at patients with an arterial hypertension in the conditions of forwarding watch on Far North. *Cardiology* 2005; 1:51–6. Russian (Гапон Л.И., Шуркевич Н.П., Ветошкин А.С. Структурные изменения миокарда при различном суточном профиле артериального давления у больных артериальной гипертензией в условиях экспедиционной вахты на Крайнем Севере. Кардиология 2005; 1:51–6).
11. Kobalava ZhD, Kotovskaya YuV. Arterial hypertension: keys to diagnostics and treatment. M: Publishing house Forte Art, 2007; 432. Russian (Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Артериальная гипертензия: ключи к диагностике и лечению. М: Изд-во Фортэ Арт, 2007; 432).
12. Hooks NN, Kachkovsky MA. Spravochnik of the therapist. Rostov-on-Don: Phoenix, 2011; 446. Russian (Крюков Н.Н., Качковский М.А. Справочник терапевта. Ростов-на-Дону: Феникс, 2011; 446).
13. Kosarev VV, Babanov SA. Clinical pharmacology of the medicines applied at cardiovascular diseases. Samara: Etching, 2010; 140. Russian (Косарев В.В., Бабанов С.А. Клиническая фармакология лекарственных средств, применяемых при сердечно-сосудистых заболеваниях. Самара: Офорт, 2010; 140).
14. Reappraisal of European Guidelines on hypertension management; a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009; 27:2121–58.
15. Diagnostics and treatment of arterial hypertension. Recommendations of the Russian medical society about an arterial hypertension and All-Russian scientific organization of cardiologists (the 4th revision). *System hypertension* 2010; 3:5–26. Russian (Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов (4-й пересмотр). Системные гипертензии 2010; 3:5–26).
16. Oshchepkova EV, Dovgalevsky Pfa, Gridnev VI. Register of an arterial hypertension. Therapeutic archive 2007; 79: 1:46–8. Russian (Ощепкова Е.В., Довгалецкий П.Я., Гринев В.И. Регистр артериальной гипертензии. Терапевтический архив 2007; 79: 1:46–8).
17. Breekveldt-Postma NS, Penning-van Beest FJ, Siiskonen SJ, et al. Effect of persistent use of antihypertensives on blood pressure goal attainment. *Curr Med Res Opin* 2008; 24:1025–31.
18. Breekveldt-Postma NS, Penning-van Beest FJ, Siiskonen SJ, et al. The effect of discontinuation of antihypertensives on the risk of acute myocardial infarction and stroke. *Curr Med Res Opin* 2008; 24:121–7.
19. Ruilope LM. Current challenges in the clinical management of hypertension. *Nat Rev Cardiol* 2012; 9:267–75.

РОЛЬ ТРИМЕТАЗИДИНА МВ В ОПТИМИЗАЦИИ ТЕРАПИИ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА С ПОЗИЦИИ ВЛИЯНИЯ НА ДИСФУНКЦИЮ ЭНДОТЕЛИЯ И СИСТЕМНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ

Давыдов С. И., Титова В. В., Гордеева М. А., Тарасов А. А., Бабаева А. Р.

Цель. Изучить влияние терапии триметазидином МВ на клинические проявления заболевания, но и на маркеры дисфункции эндотелия и системного воспаления при ОКС.

Материал и методы. Исследование было открытым, сравнительным, рандомизированным в параллельных группах. В исследование было включено 60 пациентов с верифицированным диагнозом ОКС, среди которых было 34 мужчины и 26 женщин в возрасте от 40 до 84 лет. Пациенты были разделены методом "конвертов" на 2 группы в зависимости от проводимого лечения: с включением триметазидина МВ (препарат Предуктал МВ) в дозе 35 мг 2 раза в сутки (основная группа) либо без включения этого препарата (контрольная группа). Инструментальное исследование включало в себя электрокардиографию, эхокардиографию, суточное мониторирование ЭКГ, рентгенографию органов грудной клетки.

Результаты. В основной группе через 3 месяца лечения произошло достоверное снижение частоты ангинозных приступов, их продолжительности и потребности в нитратах в неделю. Наблюдалась тенденция к уменьшению интенсивности ангинозных приступов, но различия были недостоверны, что, возможно, связано с относительно небольшой выборкой. При этом в основной группе под влиянием терапии с включением триметазидина МВ длительность ангинозных приступов сократилась на 42%, частота приступов стенокардии в неделю снизилась на 58%, потребность в нитратах в неделю и интенсивность болей — на 66% и 36%, соответственно. В контрольной группе, не получавшей триметазидин МВ, наблюдалась значительно меньшая динамика клинических показателей: снижение частоты приступов на 21%, потребности в нитратах — на 20%, а продолжительности приступов и их интенсивности — всего на 6%.

Заключение. Применение триметазидина МВ на фоне стандартной терапии ОКС позволяет улучшить результаты лечения в плане более значимого снижения проявлений ангинозного синдрома, а также стабилизации функции эндотелия, о чем свидетельствует достоверное снижения уровня фактора Виллеб-

ранда и более выраженное по сравнению с контрольной группой уменьшение уровня эндотелина.

Ключевые слова. Дисфункция эндотелия, системное воспаление, ИБС, стенокардия, ангинозный приступ, триметазидин МВ (Предуктал МВ).

Российский кардиологический журнал 2013, 6 (104): 54-61

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия.

Давыдов С. И.* — доцент кафедры факультетской терапии, Титова В. В. — врач-кардиолог кардиологического отделения ГУЗ "Клиническая больница скорой медицинской помощи" № 7, Гордеева М. А. — врач-кардиолог ГБУЗ "Волгоградский областной кардиологический центр", Тарасов А. А. — ассистент кафедры факультетской терапии, Бабаева А. Р. — зав. кафедрой факультетской терапии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): cardiolog@avtlg.ru

ИБС — ишемическая болезнь сердца, НС — нестабильная стенокардия, ИМ — инфаркт миокарда, ОКС — острый коронарный синдром, ИЛ — интерлейкин, ФНО — фактор некроза опухоли, АТФ — аденозинтрифосфат, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЛЖ — левый желудочек, МВ-КФК — МВ фракции креатинфосфокиназы, ЭКГ — электрокардиография, АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, ИФА — иммуноферментный анализ.

Рукопись получена 15.11.2013

Принята к публикации 21.11.2013

TRIMETAZIDINE MB ROLE IN THE OPTIMISATION OF THE ACUTE CORONARY SYNDROME TREATMENT: EFFECTS ON ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND SYSTEMIC INFLAMMATION

Davydov S. I., Titova V. V., Gordееva M. A., Tarasov A. A., Babaeva A. R.

Aim. To study the effects of trimetazidine MB therapy on the clinical manifestations and markers of endothelial dysfunction and systemic inflammation in patients with acute coronary syndrome (ACS).

Material and methods. This open, comparative, randomised parallel-group study included 60 patients with a verified ACS diagnosis (34 men and 26 women, aged 40–84 years). All participants were randomised into two treatment groups: the main group receiving trimetazidine MB (Preductal MB) 35 mg twice a day, and the control group receiving standard therapy but not trimetazidine MB. The examination included electrocardiography (ECG), echocardiography, 24-hour ECG monitoring, and chest X-ray.

Results. After 3 months of the treatment, the main group demonstrated a significant reduction in the incidence and duration of anginal attacks (–58% and –42%, respectively), as well as in the weekly nitrate intake (–66%). There was a non-significant (possibly, due a relatively small sample size) tendency towards a reduction in the severity of anginal attacks (–36%). The control group demonstrated

a less prominent dynamics of clinical parameters: the incidence of anginal attacks decreased by 21%, the weekly nitrate intake by 20%, and the duration and severity of anginal attacks only by 6%.

Conclusion. The combination of trimetazidine MB with the standard ACS therapy improves the treatment effectiveness, in terms of the anginal syndrome manifestations and endothelial function stabilisation, as suggested by a significant reduction in von Willebrand factor and endothelin levels, compared to the control group.

Russ J Cardiol 2013, 6 (104): 54-61

Key words: endothelial dysfunction, systemic inflammation, coronary heart disease, angina, anginal attack, trimetazidine MB (Preductal MB).

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является самой распространенной причиной смерти населения экономически развитых стран. В России в структуре общей смертности на долю ИБС приходится около 30% смертей, а причиной смерти от сердечно-сосудистых заболеваний приблизительно в 55% случаев является ИБС [1–3]. Несмо-

тря на масштабные медицинские и социальные проекты по предупреждению сердечно-сосудистых заболеваний в последнее время отмечается неуклонный рост ИБС в разных популяциях [4–6]. Наиболее опасным является период обострения ишемической болезни сердца, который обозначается термином "острый коронарный синдром"

(ОКС) и включает в себя нестабильную стенокардию (НС) и инфаркт миокарда (ИМ).

Многочисленными исследованиями установлено, что дисфункция эндотелия и системное воспаление играют важную роль не только в развитии и прогрессировании атеросклероза и ИБС, но и в манифестации ОКС [7, 8]. Повреждение эндотелия и воспаление — два неразделимых процесса.

Как следует из современных данных, при ОКС происходит гиперпродукция провоспалительных цитокинов: интерлейкина 1 (ИЛ) — 1, интерлейкина 6 (ИЛ-6), фактора некроза опухолей-альфа (ФНО-α) и других медиаторов воспаления [9, 10]. Патогенетическая роль ключевых цитокинов, синтезируемых моноцитами/макрофагами, прежде всего, ИЛ-1 и ФНО-α, состоит в том, что они индуцируют образование эндотелиальными клетками молекул адгезии и тем самым приводят к снижению антиадгезивных и антикоагулянтных свойств эндотелия. ИЛ-6 — цитотоксический фактор дифференцировки Т-лимфоцитов, стимулирует синтез и секрецию основных белков острой фазы воспаления [10, 11].

В настоящее время продолжается поиск лекарственных средств, направленных на подавление активности провоспалительных цитокинов и нормализации функции эндотелия с целью предупреждения тромбообразования при ОКС [12, 13]. Развитие ишемии миокарда резко меняет метаболизм кардиомиоцитов при ОКС. Снижение оксигенации вызывает угнетение аэробного синтеза АТФ, формируется гипоксический тип метаболизма [14]. Возможности воздействовать на течение ИБС с помощью средств, улучшающих энергетический метаболизм миокарда, изучались давно, однако реально ситуация изменилась после создания и внедрения в лечебную практику триметазидина МВ.

Механизм действия триметазидина МВ связан с подавлением окисления жирных кислот и усилением окисления пирувата в условиях ишемии, что помогает сохранить в кардиомиоцитах необходимый уровень АТФ, снизить внутриклеточный ацидоз и избыточное накопление ионов кальция. Как известно, “оглушенный”, вследствие острой ишемии, миокард наиболее чувствителен к метаболической терапии, в то время как сохранение жизнеспособных кардиомиоцитов после перенесенного ОКС способствует восстановлению как систолической, так и диастолической функции сердца.

Установлено, что триметазидин МВ существенно снижает продукцию малонового диальдегида и диеновых конъюгатов. Кроме того, он уменьшает дефицит внутриклеточного глутатиона (естественный внутриклеточный “захватчик” свободных радикалов) и увеличивает соотношение восстановленный/окисленный глутатион. Эти данные свидетельствуют о том, что под влиянием триметазидина МВ выра-

женность оксидативного стресса существенно снижается. Наряду с этим триметазидин МВ препятствует активации нейтрофилов, что важно в плане подавления воспалительной реакции [15].

В настоящее время накоплено достаточно убедительных клинических доказательств антиишемического действия триметазидина МВ, а также его положительного влияния на сократительную способность миокарда у пациентов с хроническими формами ИБС. Результаты этих исследований легли в основу клинических рекомендаций по применению триметазидина МВ, регламентирующих его использование для лечения стабильной стенокардии напряжения и ХСН.

Метаболические эффекты триметазидина МВ были исследованы при различных патологических процессах. При этом было установлено, что триметазидин МВ может рассматриваться не только как миокардиальный цитопротектор, но и как агент, оказывающий стабилизирующее воздействие на сосудистый эндотелий.

В частности, было показано, что триметазидин МВ тормозит ремоделирование левого желудочка путем уменьшения оксидативного стресса, апоптоза и воспаления — процессов, играющих важную роль в дисфункции эндотелия у курильщиков.

Новая фармакологическая мишень в лечении ХСН — это ингибирование окисления свободных жирных кислот с помощью триметазидина МВ. По данным мета-анализов, проведенных в последние годы, установлено, что положительные клинические эффекты триметазидина МВ в плане предупреждения ремоделирования ЛЖ, снижения смертности, частоты сердечно-сосудистых осложнений и госпитализаций у пациентов с ХСН, во многом обусловлены переключением образования АТФ с окисления жирных кислот на окисление глюкозы.

Важные доказательства положительного влияния триметазидина МВ на функцию эндотелия были получены в результате экспериментальных исследований при моделировании острой ишемии миокарда у животных. Работами Barsotti A., Napoli P., Ruixing показано, что триметазидин МВ не только тормозит повреждение и апоптоз кардиомиоцитов, но и влияет на экспрессию эндотелиальной синтазы оксида азота. Эти данные рассматриваются как свидетельство прямого влияния триметазидина МВ на функцию эндотелия. Ряд клинических исследований продемонстрировавшие протективные эффекты триметазидина МВ в плане уменьшения повреждения миокарда у больных ОКС вследствие ишемии и реперфузии. Было установлено, что триметазидин МВ ингибирует клеточно-опосредованное воспаление и способен минимизировать повреждение миокарда после реперфузии и ЧКВ. Более того, доказано, что предварительное лечение триметазидином МВ способствовало уменьшению воспалительной реакции, обусловленной интракоронарным вмешательством.

Приведенные данные расширяют наши представления о фармакологических эффектах триметазидина МВ и дают основание предполагать, что этот препарат способен влиять на эндотелиоциты, от функции которых зависит состояние коронарного кровотока. Этот аспект представляется нам наиболее значимым, поскольку в имеющихся публикациях он недостаточно полно освещен, прежде всего, с позиции влияния триметазидина МВ на маркеры дисфункции эндотелия и цитокиновый статус.

В то же время особый интерес с клинических позиций вызывает вопрос о возможности применения триметазидина МВ для лечения обострений ИБС. Как известно, этот препарат рекомендован для лечения стабильной стенокардии напряжения и хронической сердечной недостаточности. Имеются отдельные данные о результатах применения триметазидина МВ при ОКС. Так, было показано, что 48-часовое внутривенное введение триметазидина МВ пациентам с острым инфарктом миокарда с и без тромболитической терапии не привело к снижению смертности от инфаркта миокарда. Вместе с тем, использованный в указанном исследовании режим введения рассчитан на краткосрочное воздействие и не позволяет сделать однозначного заключения об отсутствии клинического эффекта триметазидина МВ при ОКС при другом режиме введения.

Кроме того, остается неизученным такой аспект механизма действия триметазидина МВ, как его влияние на функцию эндотелия. Учитывая ведущую роль дисфункции эндотелия и воспаления в механизме развития коронаротромбоза, мы поставили перед собой цель изучить влияние терапии триметазидином МВ не только на клинические проявления заболевания, но и на маркеры дисфункции эндотелия и системного воспаления при ОКС.

Материал и методы

Исследование было открытым, сравнительным, рандомизированным в параллельных группах. Критерии включения: верифицированный диагноз ОКС, наличие информированного согласия. Диагноз нестабильной стенокардии выставлялся при наличии ангинозного приступа, при отсутствии диагностически значимого повышения уровня сердечного тропонина I (СТр. I) и/или МВ фракции креатинфосфокиназы (МВ-КФК), стойкого подъема или депрессии сегмента ST при регистрации электрокардиограммы (ЭКГ) и зон локальной гипокинезии или акинезии стенки левого желудочка при выполнении эхокардиографического исследования (ЭхоКГ). В случае болевого синдрома в грудной клетке, сопровождавшегося повышением уровня СТр. I и/или МВ-КФК, подъемом сегмента ST на ЭКГ, диагностировался острый инфаркт миокарда с подъемом ST (ОИМ ПССТ), если на ЭКГ регистрировалась депрессия сегмента ST, инверсия,

сглаженность зубцов Т, диагностировался острый инфаркт миокарда без подъема ST (ОИМ БПССТ). Диагноз ОКС был выставлен на основании национальных клинических рекомендаций “Лечение острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ” и “Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ” [5, 6]. Критерии исключения: онкологическая патология, острые воспалительные заболевания, печеночная недостаточность, почечная недостаточность, хронические воспалительные заболевания в стадии обострения, заболевания крови, болезнь Паркинсона, проведение реваскуляризации миокарда, непереносимость триметазидина МВ. Назначение препарата проводили рандомизированно. В исследование было включено 60 пациентов с верифицированным диагнозом ОКС, среди которых было 34 мужчины и 26 женщин в возрасте от 40 до 84 лет. Всем больным проводилась стандартная терапия ОКС (антиагреганты, антикоагулянты, бета-блокаторы, нитраты, ингибиторы АПФ, статины, тромболитики по показаниям).

Пациенты были разделены методом “конвертов” на 2 группы в зависимости от проводимого лечения: с включением триметазидина МВ (препарат Предуктал МВ) в дозе 35 мг 2 раза в сутки (основная группа) либо без включения этого препарата (контрольная группа).

Инструментальное исследование включало в себя электрокардиографию (аппарат KENZ-ECG 107 производство Японии), эхокардиографию (аппарат My LabSeven esaote с доплеровским датчиком, позволяющим работать в М и В режимах), суточное мониторирование ЭКГ, рентгенографию органов грудной клетки.

Наряду с этим у всех пациентов определяли уровень эндотелина 1 и фактора Виллебранда в крови с помощью стандартных тест-систем для иммуноферментного анализа производства “БиоХимМак”, Москва. Показатели оценивали на 1–3 сутки поступления и через 3 месяца от начала лечения. Всем больным ОКС проводили исследование уровня цитокинов ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6 в крови. Цитокиновый статус у больных с ОКС оценивали только в течении стационарного лечения, т.к. нас интересовал краткосрочный эффект триметазидина МВ в плане его влияния на течение воспалительного процесса и улучшения прогноза у этой категории пациентов. Количественное определение ФНО- α и ИЛ-1, ИЛ-6 в сыворотке крови обследуемых лиц проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью наборов реагентов ЗАО “Вектор-Бест” (г. Новосибирск). Для регистрации оптической плотности образцов по результатам ИФА использовали анализатор иммуноферментный автоматический Infinite F50 (Австрия).

Проведенный нами предварительный анализ распределения вариант в исследованной выборке методом построения гистограммы эмпирического распре-

ОТВЕТЬТЕ НА ЗОВ СЕРДЦА!



* Приступы стабильной стенокардии

Триметазидин 35 мг

ВАЖНЫЙ КОМПОНЕНТ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ



КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению препарата ПРЕДУКТАЛ® МВ

СОСТАВ: 1 таблетка с модифицированным высвобождением, покрытая пленочной оболочкой, содержит триметазидина дигидрохлорида 35 мг. Вспомогательные вещества: кальция гидрофосфат дигидрат, повидон, гипромеллоза, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный, макрогол. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** кардиология: длительная терапия ишемической болезни сердца; профилактика приступов стабильной стенокардии в составе моно- или комбинированной терапии. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата; болезнь Паркинсона, симптомы паркинсонизма, тремор, синдром «беспокойных ног» и другие, связанные с ними двигательные нарушения; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин); из-за отсутствия достаточного количества клинических данных пациентам до 18 лет назначение препарата не рекомендуется. С осторожностью: пациенты с тяжелой печеночной недостаточностью (клинические данные ограничены), пациенты с умеренной почечной недостаточностью. Беременность и период кормления грудью. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** таблетки следует принимать целиком, не разжевывая, запивая водой. Внутрь, по 1 таблетке 2 раза в сутки, утром и вечером, во время еды. Продолжительность лечения определяется врачом. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, рвота, астения, головокружение, головная боль, кожная сыпь, зуд, крапивница, ощущение сердцебиения, экстрасистолия, тахикардия, выраженное снижение АД, ортостатическая гипотензия, которая может сопровождаться общей слабостью, головокружением или потерей равновесия, особенно при одновременном приеме гипотензивных препаратов, «приливы» крови к коже лица. **ПЕРЕДОЗИРОВКА:** имеется лишь ограниченная информация о передозировке триметазидина. В случае передозировки следует проводить симптоматическую терапию. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ:** не наблюдалось. **ФОРМА ВЫПУСКА:** таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 35 мг. По 30 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). 2 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. При расфасовке (упаковке)/производстве на российском предприятии ООО «Сердикс»: по 30 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). 2 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. **УПАКОВКА ДЛЯ СТАЦИОНАРОВ:** по 30 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 3 или 6 блистеров с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. По 10 блистеров по 30 таблеток в блистере помещают в пачку картонную (пачку не маркируют). По 3 пачки картонные с инструкциями по медицинскому применению в коробку картонную с контролем первого вскрытия.

ВЫРАЖЕННОЕ СНИЖЕНИЕ АД ТОЧНОЕ ПОПАДАНИЕ В ЦЕЛЬ



ПРЕСТАНС

ПЕРИНДОПРИЛ АРГИНИН + АМЛОДИПИН

1 ТАБЛЕТКА В ДЕНЬ



Рег. ул. N ЛСР-000836/10
Реклама

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ. СОСТАВ: Престанс в таблетках 5 мг/5 мг, 5 мг/10 мг, 10 мг/5 мг, 10 мг/10 мг, содержащих, соответственно, периндоприла аргинина 5 мг / амлодипина 5 мг, периндоприла аргинина 5 мг / амлодипина 10 мг, периндоприла аргинина 10 мг / амлодипина 5 мг, периндоприла аргинина 10 мг / амлодипина 10 мг. Содержит лактозу в качестве вспомогательного вещества. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** Артериальная гипертензия и/или ишемическая болезнь сердца (ИБС): стабильная стенокардия напряжения у пациентов, которым требуется терапия периндоприлом и амлодипином. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** Внутрь по 1 таблетке 1 раз в сутки утром перед приемом пищи. Доза препарата подбирается после ранее проведенного титрования доз отдельных компонентов препарата. Пациенты пожилого возраста и пациенты с почечной недостаточностью: Необходимо регулярно контролировать концентрацию креатинина и калия в плазме крови. Противопоказан пациентам с клиренсом креатинина (КК) менее 60 мл/мин. Пациенты с печеночной недостаточностью: Поиск оптимальной начальной и поддерживающей дозы следует проводить индивидуально, применяя препараты амлодипина и периндоприла в монотерапии. Дети и подростки: Не следует назначать детям и подросткам до 18 лет. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** Гиперчувствительность к периндоприлу или другим ингибиторам АПФ, к амлодипину или другим производным дигидропиридина, или к любому вспомогательному веществу; ангионевротический отек в анамнезе на фоне терапии ингибитором АПФ; наследственный/идиопатический ангионевротический отек; тяжелая артериальная гипотензия, шок, включая кардиогенный, обструкция выходящего тракта левого желудочка (напр., клинически значимый стеноз аорты); гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда; почечная недостаточность, возраст до 18 лет, наследственная непереносимость лактозы, лактазная недостаточность и глюкозо-галактозная мальабсорбция. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:** Повышенная чувствительность/ангионевротический отек. При появлении симптомов прием препарата должен быть немедленно прекращен, а пациент должен наблюдаться до полного исчезновения симптомов. Анафилактические реакции при проведении афереза ЛПНП или десенсибилизации. Следует временно прекратить терапию перед каждой процедурой. Нейтропения/агранулоцитоз/тромбоцитопения/анемия. С особой осторожностью следует применять у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, на фоне приема иммунодепрессантов, аллопуринола или прокаинамида, особенно у пациентов с нарушенной функцией почек. Таким пациентам рекомендуется контролировать лейкоциты в крови. Беременность. Необходимо прекратить лечение. При необходимости назначить другую гипотензивную терапию. Артериальная гипотензия. У пациентов с повышенным риском развития симптоматической артериальной гипотензии и у пациентов со стенокардией и цереброваскулярными заболеваниями необходимо тщательно контролировать АД, функцию почек и содержание калия в сыворотке крови. Преходящая артериальная гипотензия не является препятствием для дальнейшего приема препарата. После восстановления объема циркулирующей крови и АД лечение может быть продолжено. Митральный стеноз/аортальный стеноз/гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия. У пациентов с двусторонним стенозом почечной артерии или стенозом артерии единственной почки на фоне терапии ингибиторами АПФ возможно повышение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови. Наличие реноваскулярной гипертензии обуславливает повышенный риск развития тяжелой артериальной гипотензии и почечной недостаточности. Почечная недостаточность. Амлодипин не выводится из организма посредством диализа. Печеночная недостаточность. При появлении желтухи или значительного повышения активности «печеночных» ферментов следует прекратить прием препарата. Пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью повышать дозу следует постепенно, обеспечивая тщательный мониторинг клинического состояния. Этнические различия. У пациентов негроидной расы чаще, чем у представителей других рас развивается ангионевротический отек. Кашель. Сухой кашель. Хирургическое вмешательство/общая анестезия. Прекратить прием препарата за 24 ч до хирургического вмешательства. Гиперкалиемия. Лечение должно проводиться на фоне регулярного контроля содержания калия в сыворотке крови у пациентов с почечной недостаточностью, в возрасте старше 70 лет, сахарным диабетом, некоторыми сопутствующими состояниями (дегидратация, острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности, метаболический ацидоз), однократными приемами калийсберегающих диуретиков, а также препаратов калия. Сахарный диабет. В течение первого месяца терапии необходимо контролировать концентрацию глюкозы в крови. Гипернатриемический криз. Эффективность и безопасность не установлены. Пожилые пациенты. Повышение дозы с осторожностью. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ:** Не рекомендуемые сочетания: калийсберегающие диуретики, препараты калия или калийсодержащие заменители пищевой соли, препараты лития, эстрамусти, дантролен (внутривенное введение), грейпфрут или грейпфрутовый сок. Сочетания препаратов, требующие особого внимания: нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), включая ацетилсалициловую кислоту 83 г/сут, гипогликемические средства для приема внутрь, производные сульфонилмочевины и инсулины, индукторы и ингибиторы изоферментов цитохрома CYP3A4, бакофены. Сочетания препаратов, требующие внимания: диуретики, симпатомиметические средства, препараты золота, гипотензивные средства, вазодилаторы, кортикостероиды, тетраэозиды, с-зиднофлораторы (празозин, альфузозин, доксазозин, тамсулозин, теразозин), антиагреганты, трициклические антидепрессанты, нейролептики, средства для общей анестезии, аллопуринол, цитостатические и иммуносупрессивные средства, прокаинамид. **БЕРЕМЕННОСТЬ И КОРМЛЕНИЕ ГРУДЬЮ:** Препарат не рекомендуется применять в первом триместре беременности и при кормлении грудью. Препарат противопоказан во втором и третьем триместрах беременности. **ФЕРТИЛЬНОСТЬ:** Обратимое снижение подвижности сперматозоидов у некоторых пациентов, принимавших блокаторы кальциевых каналов. **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ АВТОМОБИЛЕМ И ВЫПОЛНЯТЬ РАБОТЫ, ТРЕБУЮЩИЕ ПОВЫШЕННОЙ СКОРОСТИ ФИЗИЧЕСКИХ И ПСИХИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ:** Вследствие возможного развития головокружения, сонливости и других побочных реакций, следует соблюдать. **ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:** Часто: Сонливость, головокружение, головная боль, парестезия, вертиго, нарушения зрения, шум в ушах, сердцебиение, «приливы» крови к коже лица, артериальная гипотензия, одышка, кашель, боль в животе, тошнота, рвота, диспепсия, диарея, запор, зуд, сыпь, экзантема, отек голеней, мышечные спазмы, отек, повышенная утомляемость, астения. Нечасто: аллергические реакции, бессонница, лабильность настроения, нарушение сна, ринит, бронхоспазм, изменение ритма дефекации, сухость слизистой оболочки полости рта, тремор, гингивит, депрессия, обморок, ангионевротический отек лица, конечностей, губ, слизистой оболочки, языка, голосовых складок и/или гортани, алопеция, гипотермическая сыпь, изменение цвета кожи, повышенная потливость, крапивница, эритема, зуд, боль в спине, нарушение мочеиспускания, икотурия, учащенное мочеиспускание, нарушение функции почек, импотенция, гинекомастия, боль в грудной клетке, недомогание, боли, увеличение массы тела, снижение массы тела. Редко: спутанность сознания, повышенная концентрация билирубина. Очень редко: лейкопения/нейтропения, агранулоцитоз, ринофарингит, тромбоцитопения, гемолитическая анемия у пациентов с врожденным дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, снижение гемоглобина и гематокрита, гипергликемия, периферическая нейропатия, гипонатриемия, стенокардия, инфаркт миокарда, аритмия, инсульт, васкулит, зознольфарма, пневмония, панкреатит, гиперплазия десен, гастрит, гелатит, желтуха, повышение активности «печеночных» ферментов, цитолитический или холестатический гепатит, отек Квинке, мультиморфная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, эксфолиативный дерматит, фоточувствительность, острая почечная недостаточность. Неучтенной частоты: гипогликемия, повышение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке, крови, гиперкалемия. Зарегистрированы отдельные случаи экстрапиримидного синдрома. **ПЕРЕДОЗИРОВКА:** **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Периндоприл – ингибитор фермента, превращающего ангиотензин I в ангиотензин II (ингибитор АПФ). Амлодипин – БМКК, производное дигидропиридина, ингибирует трансмембранный переход ионов кальция в кардиомиоциты и гладкомышечные клетки сосудов стенки. **ФОРМА ВЫПУСКА:** Таблетки, содержащие 5 мг периндоприла аргинина + 5 мг амлодипина, 10 мг периндоприла аргинина + 10 мг амлодипина, 5 мг периндоприла аргинина + 10 мг амлодипина, 10 мг периндоприла аргинина + 5 мг амлодипина. По 30 таблеток во флаконе из полипропилена, снабженном дозатором и пробой, содержащей аллополюролосодержащий гель (опилкагель). По 1 флакону с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия. Упаковка для пациентов с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия. Упаковка для пациентов с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия. По 3 флакона с равным количеством инструкции по медицинскому применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия. По 3 флакона с равным количеством инструкции по медицинскому применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия. (* Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.)



Представительство АО «Лаборатории Сервь» (Франция). 115054, Москва, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3, тел. (495) 937-07-00, факс (495) 937-07-01. www.servier.ru

Таблица 1

Характеристика больных основной и контрольной групп

Признаки	Основная группа		Контрольная группа	
	Количество	%	Количество	%
Мужчины	15	50	19	63
Женщины	15	50	11	37
Нестабильная Стенокардия	16	53	15	50
ОИМ БПСТ	8	27	7	23
ОИМ ПСТ	6	20	8	27
Артериальная гипертензия -АГ	19	63,3	17	56,7
Сахарный диабет 2 типа	7	23	8	26,6
АГ+СД 2 типа	4	13,3	4	13,3
ИМТ ≥ 25 кг/м ²	9	30	11	36,7
Объем талии				
≥ 94 см у мужчин	4	13,3	6	20
≥ 80 см у женщин	5	16,7	5	16,7
Курение	12	40	11	36,7
Дислипидемия	30	100	30	100
Фактор Виллебранда (Ед/мл)	30	100	30	100
Эндотелин 1 (фмоль/л)	30	100	30	100
ФНО-а (пг/мл)	30	100	30	100
ИЛ-1 (пг/мл)	30	100	30	100
ИЛ-6 (пг/мл)	30	100	30	100

Таблица 2

Клинико-лабораторные признаки основной и контрольной групп

Признаки	Основная группа		Контрольная группа	
	Количество	%	Количество	%
Ангинозная боль	30	100	30	100
Одышка	11	36,7	10	33,3
Повышение МВ-КФК >2 Раз $>$ ВГН	11	36,7	11	36,7
Повышение СТр I $>$ 99-го перцентиля	14	46,7	15	50
Зоны Гипокинеза	14	46,7	15	50

Примечания: коэффициент Стьюдента (t) при сравнении основной и контрольной групп в начале исследования по всем приведенным признакам оказался <2 , $p>0,05$ (отличия не достоверны).

Сокращения: ВГН — верхняя граница нормы, СТр — сердечный тропонин.

деления показал, что распределение носило нормальный характер, оно приближалось к кривой Гаусса, что регламентирует применение параметрических методов статистического анализа. В связи с этим мы использовали методы вариационной статистики с вычислением среднеарифметической величины анализируемого показателя (М), среднеквадратичного отклонения (σ), средней ошибки (м).

Для оценки достоверности отличий сравниваемых величин мы использовали t-критерий Стьюдента с анализом критического уровня достоверности нулевой статистической гипотезы (р).

Результаты и обсуждение

Как следует из данных таблицы 1, пациенты сравниваемых групп существенно не различались по своим возрастным, гендерным, клиническим и параклиническим характеристикам.

Коэффициент Стьюдента (t) при сравнении основной и контрольной групп в начале исследования по всем приведенным признакам оказался <2 , $p>0,05$ (отличия не достоверны).

Группы триметазидина МВ и контроля были также сопоставимы по формам ОКС, наличию ассоциированных клинических состояний, характеру фоновой терапии (табл. 2, табл. 3).

В связи с этим можно сделать заключение, что вклад различных эндогенных и экзогенных факторов риска в развитие эндотелиальной дисфункции у пациентов ОКС в сравниваемых группах был равнозначным. Кроме того, группы триметазидина МВ и контроля были вполне сопоставимы по характеру фоновой фармакотерапии.

Сравнение клинических проявлений заболевания у пациентов с ОКС до и после 3-месячного лечения в основной и контрольной группах показало, что

Таблица 3

Медикаментозная терапия больных основной и контрольной групп

Группы препаратов	Основная группа		Контрольная группа	
	Количество	%	Количество	%
Антиагреганты	30	100	30	100
Антикоагулянты	30	100	30	100
Тромболитики	3	50*	4	50*
β-адреноблокаторы	30	100	30	100
Антагонисты кальция	24	80	26	86,7
Нитраты	30	100	30	100
Статины	30	100	30	100
Диуретики	6	20	5	16,7
Триметазидин МВ	30	100	0	0

Примечание: * — от количества больных с ОИМ ПССТ.

Таблица 4

Клинические данные основной и контрольной групп до и после 3 месяцев лечения (M±m)

Показатели	Основная группа			Контрольная группа		
	До лечения	После лечения	Δ	До лечения	После лечения	Δ
Количество ангинозных приступов в неделю	8,90 ± 3,82	3,73 ± 2,84*	5,17	9,5 ± 3,71	7,47 ± 2,85**	2,03
Интенсивность ангинозных приступов (балл)	6,67 ± 1,72	4,27 ± 3,24	2,4	6,4 ± 1,52	6,03 ± 1,33	0,37
Потребность в нитратах в неделю (таб)	10,63 ± 4,57	3,60 ± 3,31*	7,03	9,93 ± 4,86	7,9 ± 3,71**	2,03
Продолжительность ангинозного приступа (мин)	7,77 ± 3,56	4,53 ± 3,24*	3,24	7,57 ± 3,40	7,13 ± 2,59**	0,44

Примечание: * — $p < 0,05$ — достоверность отличий внутри группы, ** — $p < 0,05$ — достоверность отличий между группами после лечения.

в обеих группах уменьшились показатели выраженности ангинозного синдрома, однако степень положительной динамики была неодинаковой.

Как следует из представленных в таблице данных, в основной группе через 3 месяца лечения произошло достоверное снижение частоты ангинозных приступов, их продолжительности и потребности в нитратах в неделю. Наблюдалась тенденция к уменьшению интенсивности ангинозных приступов, но различия были недостоверны, что, возможно, связано с относительно небольшой выборкой. При этом в основной группе под влиянием терапии с включением триметазидина МВ длительность ангинозных приступов сократилась на 42%, частота приступов стенокардии в неделю снизилась на 58%, потребность в нитратах в неделю и интенсивность болей — на 66% и 36%, соответственно. В контрольной группе, не получавшей триметазидин МВ, наблюдалась значительно меньшая динамика клинических показателей: снижение частоты приступов на 21%, потребности в нитратах — на 20%, а продолжительности приступов и их интенсивности — всего на 6%. Следует подчеркнуть, что указанные положительные изменения клинических признаков в группе контроля оказались статистически недостоверными. Более того, такие показатели, как частота ангинозных приступов и их продолжительность после лечения в группе контроля оказались выше, чем в группе триметазидина МВ (табл. 4).

При анализе исследованных лабораторных показателей нами было установлено следующее (табл. 5). Исходный уровень фактора Виллебранда и эндотелина 1 в сравниваемых группах существенно не различался.

Как следует из при веденных в таблице 5 данных, динамика фактора Виллебранда и эндотелина в основной группе до лечения и после курса терапии с включением триметазидина МВ оказалась более выраженной, чем в группе контроля. Под влиянием терапии в группе пациентов, принимавших триметазидин МВ, отмечено достоверное снижение уровня фактора Виллебранда через 3 месяца на 41%, а уровня эндотелина на 61% от исходного уровня, но разница по уровню снижения эндотелина оказалась недостоверной в связи с высоким значением среднеквадратического отклонения и ошибки средней величины. Кроме того следует подчеркнуть, что разница между исходным и конечным уровнем фактора Виллебранда и эндотелина (Δ) в группе триметазидина МВ оказалась выше, чем в группе контроля.

В контрольной группе также имело место снижение уровня фактора Виллебранда и эндотелина 1, но эта динамика была недостоверной. При сопоставлении содержания указанных медиаторов после проведенного лечения в основной и контрольной группах было установлено следующее. Показатели конечного уровня эндотелина 1 и фактора Виллебранда после лечения с включением триметазидина МВ ока-

Таблица 5

Содержание фактора Виллебранда и эндотелина 1 в крови больных ОКС до и после лечения в зависимости от терапии триметазидином МВ

Показатели	Основная группа			Контрольная группа		
	До лечения	После лечения	Δ	До лечения	После лечения	Δ
Фактор Виллебранда (Ед/мл)	1,25 ± 0,16 *	0,74 ± 0,10* **	0,51	1,22 ± 0,15	1,13 ± 0,13**	0,09
Эндотелин 1 (фмоль/л)	2,09 ± 0,28	1,28 ± 0,35	0,81	2,03 ± 0,59	1,77 ± 0,46	0,26

Примечание: * — $t > 2$, $p < 0,05$ — достоверные отличия внутри группы, ** — $t > 2$, $p < 0,05$ — достоверные отличия между группами.

Таблица 6

Динамика провоспалительных цитокинов у больных нестабильной стенокардией ($M \pm m$)

Цитокин (пг/мл)	ФНО-α (пг/мл)		ИЛ-1 (пг/мл)		ИЛ-6 (пг/мл)	
Группы	Предуктал МВ	Контроль	Предуктал МВ	Контроль	Предуктал МВ	Контроль
Сроки						
При поступлении	21,81 ± 3,7	22,73 ± 3,78	31,5 ± 3,68	33,80 ± 3,97	18,52 ± 5,66	16,83 ± 5,68
При выписке	12,47 ± 2,12*	14,37 ± 2,71	14,25 ± 3,36*	18,47 ± 3,36*	12,83 ± 4,84	13,03 ± 3,52
Δ	9,34	8,36	17,25	15,33	5,69	3,8

Примечание: * — достоверность различий внутри групп ($p < 0,05$).

зались ниже, чем в контрольной группе на 28% и 35% соответственно, причем, статистически значимым различие оказалось только по уровню фактора Виллебранда ($p < 0,05$).

При анализе цитокинового статуса у больных с ОКС, мы установили, что при первом исследовании на момент поступления в стационар имело место повышение уровней ФНО-α, ИЛ-1, ИЛ-6 в крови, причем, увеличение содержания указанных цитокинов наблюдалось при различных клинических вариантах ОКС, но более выраженное при ОИМ ПССТ. Следует подчеркнуть, что при ОИМ наиболее значимо нарастал уровень ИЛ-1, ИЛ-6, в меньшей степени — уровень ФНО-α. Достоверных различий между группами основной и контрольной по исходному уровню исследованных цитокинов нами обнаружено не было ($p > 0,05$).

Динамика показателей цитокинового статуса у пациентов с различными формами ОКС представлена в таблицах 6–8.

Как следует из результатов, приведенных в таблице 6, в группе больных НС, принимавших триметазидин МВ, уровень ФНО-α снизился на 42,8%, ИЛ-1 на 54,8%, ИЛ-6 на 30,7% от исходного уровня. В группе контроля эти показатели снизились на 36,8%, 45,4%, 22,6% соответственно. При этом в группе предуктала достоверная динамика отмечена по двум показателям: уровню ИЛ-1 и ФНО-α, тогда как в группе контроля — только по уровню ИЛ-1. Следует отметить, что достоверных отличий по уровню ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО-α между указанными группами после проведенного лечения нами не обнаружено. Вместе с тем, разница между исходным и конечным значением (Δ) по всем трем цитокинам в основной группе была выше, чем в контрольной.

У больных ОИМ ПССТ через 3 недели терапии триметазидином МВ уровень ФНО-α снизился на 76,4%, ИЛ-1 на 84,4%, ИЛ-6 на 70,7%, в группах контроля — на 72,1%, 81,7%, 64%, соответственно (табл. 7). Следует отметить, что динамика уровня цитокинов в обеих группах оказалась достоверной, но у пациентов, получавших триметазидин МВ, имело место более существенное снижение ИЛ-1 к моменту выписки: этот показатель оказался достоверно ниже в основной группе по сравнению с группой контроля (** $p < 0,05$). У всех пациентов с ОИМ ПССТ внутри группы отмечена положительная динамика в снижении уровня исследованных цитокинов на фоне проводимой терапии. Наиболее ярко эта тенденция прослеживалась по показателю ИЛ-1 (Δ 75). При этом, более выраженное снижение уровня цитокина имело место в основной группе.

У больных ОИМ БПССТ на комбинированной терапии с включением триметазидина МВ уровень ФНО-α снизился на 65%, ИЛ-1 на 76,2%, ИЛ-6 на 59,6%, в группах контроля наблюдалась сходная динамика: на 62,5%, 72,1%, 58,9%, соответственно. Следует отметить, что как в основной, так и в контрольной группе имело место достоверное снижение концентрации ФНО-α, ИЛ-1 и ИЛ-6 после лечения. При этом различия по динамике уровня цитокинов между основной и контрольной группой оказались статистически незначимыми, значения Δ были сопоставимы, хотя по уровню ИЛ-1 снижение было более выраженным в группе триметазидина МВ (табл. 8).

Как следует из полученных нами результатов, ОКС характеризуется существенным нарастанием содержания провоспалительных цитокинов

Таблица 7

Динамика провоспалительных цитокинов у больных ОИМ ПССТ (M±m)

Цитокин (пг/мл)	ФНО-α (пг/мл)		ИЛ-1 (пг/мл)		ИЛ-6 (пг/мл)	
Группы	Предуктал МВ	Контроль	Предуктал МВ	Контроль	Предуктал МВ	Контроль
Сроки						
При поступлении	52,33 ± 5,47	52,56 ± 8,81	88,83 ± 8,94	88,88 ± 9,73	80,33 ± 6,0	73,88 ± 8,81
При выписке	12,33 ± 3,31*	14,63 ± 3,72*	13,83 ± 5,57*,**	36,25 ± 6,2*	24,37 ± 5,31	26,58 ± 5,9*
Δ	40	37,93	75	52,63	55,96	47,3

Примечание: * — достоверность различий внутри групп (p<0,05), ** — достоверность различий между группой триметазидина МВ и контрольной группой (p<0,05).

Таблица 8

Динамика провоспалительных цитокинов у больных ОИМ БПССТ (M±m)

Цитокин (пг/мл)	ФНО-α (пг/мл)		ИЛ-1 (пг/мл)		ИЛ-6 (пг/мл)	
Группы	Предуктал МВ	Контроль	Предуктал МВ	Контроль	Предуктал МВ	Контроль
Сроки						
При поступлении	32,5 ± 3,56	32,57 ± 7,57	56,75 ± 6,76	54,57 ± 8,22	36,50 ± 6,57	37,57 ± 7,37
При выписке	11,38 ± 2,11*	12,21 ± 3,61*	13,53 ± 3,75*	15,20 ± 3,74*	14,75 ± 4,55*	15,43 ± 3,32*
Δ	21,12	20,36	43,22	39,37	21,75	22,14

Примечание: * — достоверность различий внутри групп (p<0,05).

в крови. Хотя эта закономерность имеет место при разных вариантах ОКС, степень обнаруженных сдвигов зависит от тяжести ишемического поражения миокарда — наиболее высокая цитокинемия зарегистрирована при ИМСПСТ. Вместе с тем нарастание уровня ФНО-α, ИЛ-1 и ИЛ-6 при НС в отсутствие доказанного повреждения миокарда может рассматриваться как проявление системного воспаления, играющего важную роль в дестабилизации атеросклеротической бляшки. Не исключается и участие цитокинового каскада в реализации локального воспалительного процесса в зоне атеросклеротической бляшки. Как известно, исследованные медиаторы наряду с их флогогенной активностью обладают целым рядом биологических эффектов и оказывают регулирующее влияние на функцию эндотелия, прежде всего, на прокоагулянтную активность. В частности, ИЛ-1 способствует дестабилизации атеромы за счет повышения прокоагулянтной активности эндотелия. ИЛ-6 как системный медиатор иммунного ответа на воспаление служит индуктором синтеза ряда белков острой фазы, в том числе С-реактивного белка и С3-компонента комплемента, что подтверждает регуляторную функцию этого медиатора [9]. В исследовании на 15 тыс. добровольцах в рамках программы Physicians Heart Study повышенный уровень ИЛ-6 сопровождался более частым развитием ИМ. ФНО-α рассматривается как ключевой цитокин, регулирующий продукцию ИЛ-1 и других провоспалительных агентов. По мнению ряда авторов, он может быть предиктором неблагоприятного исхода у больных с ОКС [4].

Приведенные литературные данные и собственные результаты свидетельствуют о чрезвычайной важности воздействия на процесс системного воспаления при ОКС. В экспериментальных условиях и в клинической практике установлена способность триметазидина МВ медленного высвобождения при ишемии и реперфузии миокарда снижать активность воспалительного процесса, уменьшать образование свободных радикалов и интенсивность перекисного окисления липидов, способствуя тем самым ограничению зоны некроза [4]. Как следует из полученных нами данных, триметазидин МВ способствовал более существенному снижению уровня провоспалительных цитокинов при различных формах ОКС: под воздействием триметазидина МВ произошло более значимое снижение уровня провоспалительных цитокинов, чем в группах контроля.

В результате проведенного нами исследования получены новые сведения о фармакологических эффектах триметазидина МВ, заключающихся в его воздействии на процессы воспаления и дисфункции эндотелия. Наши результаты согласуются с опубликованными ранее зарубежными данными о положительном влиянии триметазидина МВ на нейтрофил-опосредованное воспаление при острой ишемии миокарда в эксперименте и клинике, в том числе после интракоронарных вмешательств [5, 7]. Кроме того, они подтверждают его универсальность в плане контроля внутриклеточных метаболических процессов, которые реализуются не только на уровне кардиомиоцитов, но и на уровне эндотелиоцитов. Следует подчеркнуть, что проведенный нами анализ впервые продемонстрировал положительное влияние терапии

триметазидином МВ не только на показатели эндотелиальной дисфункции, но и на уровень медиаторов воспаления в крови.

Таким образом, полученные нами новые результаты подтверждают концепцию о положительном влиянии триметазидина МВ медленного высвобождения на механизмы воспаления при ИБС. Более того, они демонстрируют преимущество комбинированной терапии с включением триметазидина МВ в решении задачи коррекции системного воспаления при ОКС. Проведенное исследование свидетельствует о возможности воздействия на эндотелиальную дисфункцию с помощью метаболической терапии.

Патогенетическая связь механизмов иммунного воспаления и дисфункции эндотелия при ИБС, отмечаемая многими авторами [7, 10, 13], находит свое подтверждение и на примере пациентов с ОКС, включенных в настоящее исследование, у которых обнаружена не только гиперцитокинемия, но гиперпродукция эндотелина и фактора Виллебранда. Важным аспектом патогенетической терапии в связи с этим представляется воздействие на эндотелиоциты с целью подавления продукции ими вазоконстрикторных агентов и факторов прокоагуляции. Возможность стабилизации эндотелиальной функции с помощью препаратов метаболического действия, прежде всего, триметазидина МВ, может рассматриваться как перспективное направление в фармакотерапии ИБС и профилактике обострений этого заболевания.

Заключение

При различных клинических вариантах ОКС обнаружено достоверное повышение лабораторных маркеров дисфункции эндотелия: уровня эндотелина и фактора Виллебранда, сочетающееся с достоверным увеличением содержания провоспалительных цитокинов: ФНО-а, ИЛ-1, ИЛ-6 в крови, зависящим от тяжести ишемии и степени повреждения миокарда.

Применение триметазидина МВ на фоне стандартной терапии ОКС позволяет улучшить результаты лечения в плане более значимого снижения проявлений ангинозного синдрома, а также стабилизации функции эндотелия, о чем свидетельствует достоверное снижение уровня фактора Виллебранда и более выраженное по сравнению с контрольной группой уменьшение уровня эндотелина.

Обнаруженная динамика уровня провоспалительных цитокинов (ФНО-а, ИЛ-1, ИЛ-6), более выраженная при ИМ с подъемом сегмента ST на фоне комбинированной терапии с включением триметазидина МВ подтверждает положительное действие препарата на патогенетические аспекты воспаления у больных с ОКС.

Сочетание клинического антиангинального эффекта триметазидина МВ с обнаруженным нами положительным влиянием на функцию эндотелия и механизмы системного воспаления свидетельствует о целесообразности применения этого препарата в дополнение к стандартной терапии с целью повышения качества лечения ОКС и профилактики повторных обострений ИБС.

Литература

1. Serkova V.K. Metabolic cardiocytoprotection in treatment of patients with IHD: role of partial inhibitors of fatty acid oxidation. Rational pharmacotherapy. 2008;1:26–29. (Серкова В.К. Метаболическая кардиоцитопротекция в терапии больных ишемической болезнью сердца: роль парциальных ингибиторов окисления жирных кислот. Рациональная фармакотерапия. 2008;1:26–29).
2. Chen YD, Zhao LK, Tian F, et al. Evaluation of the myocardial protection of trimetazidine during percutaneous coronary intervention: a multi-center randomized and controlled clinical study. Zhonghua Nei Ke Za Zhi. 2010;49 (6):473–6.
3. Morosova T.E. Metabolic medicine in cardiological practice. Lechaschii vrach. 2008;6: 48–51. (Морозова Т.Е. Метаболические лекарственные вещества в кардиологической практике. Лечащий врач. 2008;6: 48–51).
4. Yao J, Jiang SL, Liu W, et al. Tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-3 or vascular endothelial growth factor transfection of aged human mesenchymal stem cells enhances cell therapy after myocardial infarction. Rejuvenation Res. 2012;15 (5):495–506.
5. Vasyuk Yu.A., Kulikov K. G., Kudryakov O. N. Mitochondrial dysfunction in pathogenesis of acute myocardial infarction: principles of diagnostics and treatment by myocardial cytoprotectors. Russian Medical News, 2008;8 (2):10–18. (Васюк Ю.А., Куликов К.Г., Кудряков О.Н., Крикунова О.В. Митохондриальная дисфункция в патогенезе острого инфаркта миокарда: принципы диагностики и терапии миокардиальными цитопротекторами. Российские Медицинские Вести. 2008;8 (2):10–18).
6. Schelbert EB, Cao JJ, Sigurdsson S, et al. Prevalence and prognosis of unrecognized myocardial infarction determined by cardiac magnetic resonance in older adults. JAMA. 2012;308 (9):890–6.
7. Chen YD, Zhao LK, Tian F, et al. Evaluation of the myocardial protection of trimetazidine during percutaneous coronary intervention: a multi-center randomized and controlled clinical study. Zhonghua Nei Ke Za Zhi. 2010;49 (6):473–6.
8. Valensi P, Lorgis L, Cottin Y, et al. Prevalence, incidence, predictive factors and prognosis of silent myocardial infarction: a review of the literature. Arch Cardiovasc Dis. 2011;104 (3):178–88.
9. Aronov D.M., Lupanov V.P. Atherosclerosis and CHD. Second edition. Moscow, Triada-X, 2009. (Аронов Д.М., Лупанов В.П. Атеросклероз и коронарная болезнь сердца. — 2-е изд., перераб. М.: ТРИАДА-Х, 2009 г.)
10. Ammirati E, Cannistraci CV, Cristell NA, et al. Identification and predictive value of interleukin-6+ interleukin-10+ and interleukin-6- interleukin-10+ cytokine patterns in ST-elevation acute myocardial infarction. Circ Res. 2012;111 (10):1336–48.
11. Chen WY, Lee RT. Endothelial cardiac cell therapy: large-animal studies and the elephant in the room. Circ Res. 2012;111 (7):824–6.
12. Damani S, Bacconi A, Libiger O, et al. Characterization of circulating endothelial cells in acute myocardial infarction. Sci Transl Med. 2012;4 (126):126–33.
13. Park KH, Park WJ, Kim MK, et al. Effects of trimetazidine on endothelial dysfunction after sheath injury of radial artery. Am J Cardiol. 2010;105 (12):1723–7.
14. Kiseleva M.S., Davydov S.I., Titova V.V. Proinflammatory cytokines as markers of system inflammation in patients with acute coronary syndrome. Messenger VolgSMU. 2010: 9–11. (Киселева М.С., Давыдов С.И., Титова В.В. Провоспалительные цитокины как маркеры системного воспаления у больных острым коронарным синдромом. Вестник ВолгГМУ. 2010: 9–11).
15. Zhou X, Li C, Xu W, Chen J. Trimetazidine protects against smoking-induced left ventricular remodeling via attenuating oxidative stress, apoptosis, and inflammation. PLoS One. 2012;7 (7):404–24.

АНТИИШЕМИЧЕСКИЕ И АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ СИМВАСТАТИНА У БОЛЬНЫХ С ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Пинчук Т. В.¹, Федулаев Ю. Н.¹, Хайретдинова Г. А.²

Цель. Динамическая оценка антиишемического и антиаритмического действия 6-ти месячной терапии симвастатином в дозе 20 мг в сутки у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) ишемического генеза и гипертонической болезнью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ЛЖ).

Материал и методы. В исследование включены 125 больных с диастолической дисфункцией в виде нарушенной релаксации и псевдонормализации, из которых, 66 пациентов составили основную группу (стандартная терапия ХСН + симвастатин), а 59 пациентов, составившие контрольную группу, получали стандартную терапию ХСН. Внутри основной группы проводилось сопоставление антиишемических и антиаритмических эффектов в зависимости от типа диастолической дисфункции ЛЖ. Всем пациентам при первичном обследовании в стационаре и затем через 6 месяцев лечения симвастатином проводили суточное мониторирование электрокардиограммы.

Результаты. При оценке качественных и количественных показателей преходящей ишемии миокарда только в основной группе продолжительность ишемии миокарда уменьшилась на 32,7% ($p < 0,001$), площадь смещения ST — на 35,7% ($p < 0,001$) и количество эпизодов ишемии миокарда — на 30,3% ($p < 0,001$). При внутригрупповом анализе отмечено достоверное изменение тех же трех показателей только у пациентов с нарушенной релаксацией соответственно на 44,5%, 43,9%, 36,2% ($p < 0,001$). При оценке QTdс отмечено достоверное ее уменьшение в основной группе на 17,9% ($p < 0,05$) и недостоверная тенденция к снижению на 13,3% ($p > 0,05$) в контрольной. У пациентов с I и II типом ДСН QTdс достоверно уменьшилась в равной степени ($p < 0,05$). При динамической оценке количества СВЭ и ЖЭ отмечено достоверное их уменьшение в основной группе соответственно на 24,5% и 27,9% ($p < 0,05$) исключительно за счет пациентов с I типом ДСН, в отличие от пациентов контрольной группы. Патологические значения TCP выявлены у 1/3 пациентов основной и контрольной групп и на фоне терапии симвастатином количество пациентов с патологическими маркерами TCP уменьшилось на $\approx 20\%$ вне зависимости от типа ДСН. Показатель TWA достоверно уменьшился только в основной группе на 25,9% ($p < 0,05$) с отсутствием достоверного различия в зависимости от типа ДСН. При оценке ВСР в основной группе в большей степени достоверно увеличились показатели парасимпатической составляющей, при этом в контрольной группе отмечено достоверное снижение этих показателей.

Заключение. Использование симвастатина привело к достоверному улучшению основных качественных и количественных показателей преходящей ишемии миокарда, а также отмечен антиаритмический эффект.

Российский кардиологический журнал 2013, 6 (104): 62-67

Ключевые слова: диастолическая дисфункция левого желудочка, симвастатин, хроническая сердечная недостаточность, ишемия миокарда, антиаритмический эффект.

¹ГБОУ ВПО — Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, ²ГКУ — Центр спортивных инновационных технологий и подготовки сборных команд Департамента физической культуры и спорта г. Москвы, Москва, Россия.

Пинчук Т. В.* — ассистент кафедры факультетской терапии педиатрического факультета, Федулаев Ю. Н. — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии педиатрического факультета, Хайретдинова Г. А. — к. м. н., главный специалист.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): doktor2000@inbox.ru

ГБ — гипертоническая болезнь, ВСР — вариабельность сердечного ритма, ВНС — вегетативная нервная система, ДСН — диастолическая сердечная недостаточность, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЖЭ — желудочковая экстрасистолия, Кол-во эпиз. ИМ — количество эпизодов ишемии миокарда, ЛЖ — левый желудочек, Мин. ЧСС, инд. ИМ — минимальная частота сердечных сокращений, индуцирующая ишемию миокарда, Макс. ST, мкВ — максимальное смещение сегмента ST, мкВ, Пл. ST, мин./мкВ — площадь смещения сегмента ST, мин./мкВ, Прод. ИМ, мин./сутки — продолжительность ишемии миокарда, мин./сутки, СВЭ — суправентрикулярная экстрасистолия, TCP — турбулентность сердечного ритма, ЧСС — частота сердечных сокращений, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография, HF — High Frequency — высокочастотный компонент спектра, LF — Low Frequency — низкочастотный компонент спектра, LF/HF — индекс соотношения симпатического и парасимпатического отделов ВНС, QTdс — дисперсия скорректированного интервала QT, RMSSD — квадратный корень из суммы квадратов разностей величин последовательных пар интервалов NN, SDNN — стандартное отклонение величин интервалов NN за весь рассматриваемый период, PNN50 — процент NN50 от общего количества последовательных пар интервалов NN, TWA, мкВ — микроальтернации зубца T, мкВ.

Рукопись получена 15.09.2013

Принята к публикации 15.11.2013

ANTIISCHEMIC AND ANTIARRHYTHMIC EFFECTS OF SIMVASTATIN IN PATIENTS WITH DIASTOLIC HEART FAILURE

Pinchuk T. V.¹, Fedulaev Yu. N.¹, Khayretdinova G. A.²

Aim. To assess the dynamics of antiischemic and antiarrhythmic effects of the 6-month simvastatin therapy (20 mg/d) in patients with ischemic chronic heart failure (CHF), arterial hypertension, and preserved left ventricular (LV) ejection fraction.

Material and methods. The study included 125 patients with diastolic dysfunction (impaired relaxation and pseudonormalisation): 66 patients receiving standard CHF treatment and simvastatin (the main group), plus 59 patients receiving only standard CHF treatment (the control group). Within the main group, antiischemic and antiarrhythmic effects of simvastatin were compared by the type of diastolic LV dysfunction. At baseline and after 6 months of the treatment, all participants underwent 24-hour electrocardiography monitoring.

Results. According to the analyses of qualitative and quantitative parameters of transient myocardial ischemia, the main group demonstrated a reduction in the

ischemia duration ($-32,7\%$; $p < 0,001$), the ST segment displacement area ($-35,7\%$; $p < 0,001$), and the number of ischemic episodes ($-30,3\%$; $p < 0,001$). Within the main group, a significant dynamics of these parameters was observed only among patients with impaired relaxation ($-44,5\%$, $-43,9\%$, and $-36,2\%$, respectively; $p < 0,001$). QTdс significantly decreased in the main group ($-17,9\%$; $p < 0,05$), with a non-significant tendency towards reduction in the control group ($-13,3\%$; $p > 0,05$). In patients with Type I and Type II diastolic heart failure (DHF), the QTdс reduction was similar ($p < 0,05$). The number of supraventricular and ventricular extrasystoles significantly decreased in the main group ($-24,5\%$ and $-27,9\%$, respectively; $p < 0,05$), exclusively among patients with Type I DHF, in contrast to the control group. Pathologic values of heart rate turbulence (HRT) were observed in one-third of the patients from both groups. The simvastatin therapy was associated with a significant decrease ($\approx 20\%$) in the number of patients with pathologic HRT values, irrespectively of the DHF type. The TWA index

significantly decreased only in the main group ($-25,9\%$; $p<0.05$), with no marked difference by the DHF type. In the main group, parasympathetic parameters of heart rate variability significantly increased, while in the control group, these parameters significantly decreased.

Conclusion. Simvastatin therapy was associated with a significant improvement of the key qualitative and quantitative parameters of transient myocardial ischemia, as well as with a marked antiarrhythmic effect.

В течение последних 15 лет кроме ведущих гиполлипидемических эффектов активно изучаются многочисленные плеiotропные эффекты ингибиторов 3-гидрокси-3- метилглутарил-КоА-редуктазы (статинов) [1]. Статины косвенным образом оказывают антиаритмическое действие, за счет ингибирования внутриклеточного синтеза мевалоновой кислоты и увеличения синтеза оксида азота эндотелиальными клетками, в результате чего достигается антиишемический и антиангинальный эффект, снижение аритмогенной готовности миокарда [2]. Кроме того, увеличивается стабильность функционального состояния эндотелия и уменьшается его чувствительность к воздействию эндогенных вазоконстрикторов, обладающих потенциальным проаритмическим эффектом. При этом статины обладают прямым мембраностабилизирующим действием, препятствуя повышению внутриклеточного содержания кальция на фоне гипоксии и апоптозу кардиомиоцитов [3]. Учитывая положительное влияние статинов на воспаление, а также гипертрофию и фиброз кардиомиоцитов достигается дополнительное кардиопротективное действие, предотвращение образования зон с нарушенным проведением электрического импульса, процессов электрофизиологического и анатомического ремоделирования миокарда [4–6]. По нашему мнению, современные диагностические возможности холтеровского мониторирования электрокардиограммы позволяют более широко взглянуть на плеiotропные эффекты статинов в виде их антиишемического и антиаритмического действия.

Материал и методы

В 2010–2013 гг. проводилось динамическое наблюдение за 125 больными (77 женщин и 48 мужчин, средний возраст составил $63,7 \pm 5,8$ лет) с диастолической сердечной недостаточностью, развившейся на фоне ишемической болезни сердца (ИБС) и гипертонической болезни (ГБ). Первоначальное обследование пациентов проводилось при их поступлении в терапевтическое и кардиологические отделения ГКБ № 13 ДЗ г. Москвы, дальнейшее динамическое наблюдение осуществлялось в течение 6 месяцев в амбулаторном режиме. Среди обследуемых больных были выделены 2 группы: основная группа, включающая 66 пациентов, и группа контроля, состоящая из 59 пациентов. В основной и контрольной группах выделяли подгруппы в зависимости от типа диасто-

Russ J Cardiol 2013, 6 (104): 62-67

Key words: diastolic left ventricular dysfunction, simvastatin, chronic heart failure, myocardial ischemia, antiarrhythmic effect.

¹N.I. Pirogov Russian National Medical Research University, Moscow; ²Center for Innovative Technologies in Sports and National Team Training, Moscow, Russia.

лической сердечной недостаточности (ДСН). Среди 66 больных основной группы с ХСН ишемического генеза с сохраненной фракцией выброса, гипертонической болезнью, гиперхолестеринемией и признаками умеренной гипертрофии левого желудочка по данным ЭхоКГ были выявлены 37 пациентов с замедленным расслаблением и 29 пациентов с псевдонормализацией. Все пациенты основной группы помимо стандартной терапии ХСН, согласно национальным рекомендациям ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр) [7], получали симvastatin 20 мг в сутки в течение 6 месяцев. В контрольной группе наблюдали 59 пациентов с теми же исходными показателями, которые терапию статинами не получали, в связи с низкой compliance, отказавшихся от приема статинов, а также в случае наличия противопоказаний к назначению данной группы препаратов.

В исследование включали пациентов с: ХСН ишемического генеза с сохраненной фракцией выброса; гипертонической болезнью и дислипидемией; умеренными признаками гипертрофии ЛЖ; признаками диастолической дисфункции по данным эхокардиодоплерографии.

Критерии исключения из исследования: снижение фракции выброса ЛЖ $<55\%$; рестриктивный тип диастолической дисфункции ЛЖ; некорректируемая артериальная гипертензия; нарушение сердечного ритма и проводимости (мерцательная аритмия, желудочковая экстрасистолия выше 2 градации желудочковых экстрасистол по Лауну, полные блокады ножек пучка Гиса, наличие искусственного водителя ритма).

Наряду с динамической оценкой липидных эффектов и возможных клинических и биохимических маркеров рабдомиолиза всем пациентам при первичном обследовании в стационаре и затем через 6 месяцев лечения симvastатином проводили суточное мониторирование электрокардиограммы с помощью 12-ти канального монитора “Кама-12” и оригинальной программы “DiaCard” с оценкой следующих показателей: максимальное смещение сегмента ST (мкВ); минимальное ЧСС, индуцирующее ишемию миокарда; общую продолжительность эпизодов ишемии миокарда (мин./сутки); площадь смещения сегмента ST как произведение общей продолжительности эпизодов ишемии миокарда и величины смещения сегмента ST (мин./мкВ.); количество эпизодов ишемии миокарда; дисперсия скорректированного интервала QT; турбулентность сердечного ритма;

Таблица 1

Динамика суточных показателей преходящей ишемии миокарда в основной и контрольной группах

Показатели	Основная группа n=66			Контрольная группа n=59		
	Исходно	6 месяцев	p	Исходно	6 месяцев	p
Макс. ST, мкВ	179,3±22,4	171,4±16,3	0,16	188,5±23,1	185,2±19,6	0,24
Мин. ЧСС, инд. ИМ	91,3±4,5	95,3±5,1	0,07	89,9±6,2	90,4±5,8	0,16
Прод. ИМ, мин./сутки	88,2±10,3	59,4±7,6	0,003*	91,3±11,2	88,7±10,6	0,23
Площ. ST, мин./мкВ	15814,3±826,1	10181,2±756,2	0,00005*	17210,1±937,3	16427,2±965,3	0,41
Кол-во эпиз. ИМ	8,6±1,1	6,0±1,2	0,0005*	8,7±1,0	8,5±1,0	0,26

Примечание: * – p<0,05.

Сокращения: Кол-во эпиз. ИМ — количество эпизодов ишемии миокарда, Мин. ЧСС, инд. ИМ — минимальная частота сердечных сокращений, индуцирующая ишемию миокарда, Макс. ST, мкВ — максимальное смещение сегмента ST, мкВ, Площ. ST, мин./мкВ — площадь смещения сегмента ST, мин./мкВ, Прод. ИМ, мин./сутки — продолжительность ишемии миокарда, мин./сутки.

Таблица 2

Динамика суточных показателей преходящей ишемии миокарда в основной группе в зависимости от варианта диастолической сердечной недостаточности

Показатели	Замедленное расслабление n=37			Псевдонормализация n=29		
	Исходно	6 месяцев	p	Исходно	6 месяцев	p
Макс. ST, мкВ	165,5±18,3	160,1±19,9	0,32	191,4±20,2	183,6±19,1	0,72
Мин. ЧСС, инд. ИМ	94,7±6,2	98,9±6,6	0,34	89,5±5,5	91,9±5,8	0,75
Прод. ИМ, мин./сутки	89,3±11,3	49,6±5,8	0,006*	94,4±8,8	87,0±9,2	0,09
Площ. ST, мин./мкВ	14136,2±612,2	7940,1±824,4	0,0004*	18068,2±931,3	15937,2±840,2	0,04*
Кол-во эпиз. ИМ	8,0±1,3	5,1±1,4	0,004*	9,1±1,6	7,1±1,2	0,11

Примечание: * – p<0,05.

Сокращения: Кол-во эпиз. ИМ — количество эпизодов ишемии миокарда, Мин. ЧСС, инд. ИМ — минимальная частота сердечных сокращений, индуцирующая ишемию миокарда, Макс. ST, мкВ — максимальное смещение сегмента ST, мкВ, Площ. ST, мин./мкВ — площадь смещения сегмента ST, мин./мкВ, Прод. ИМ, мин./сутки — продолжительность ишемии миокарда, мин./сутки.

микроальтернация зубца T; временные и спектральные показатели вариабельности сердечного ритма.

Статистическая обработка материала проводилась согласно общепринятой методике при использовании программ STATISTICA v.7.0. Количественные показатели представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки от среднего значения ($M \pm m$), а качественные — в виде доли в выборочной совокупности. Статистическую значимость различий между двумя независимыми количественными показателями оценивали, используя T — критерий Mann — Whitney. Статистическая достоверность считалась доказанной при p<0,05.

Результаты

При оценке качественных и количественных показателей преходящей ишемии миокарда в основной группе достоверно уменьшились: продолжительность ишемии миокарда — на 32,7%, площадь смещения ST — на 35,7% и количество эпизодов ишемии миокарда — на 30,3%. В контрольной группе ни один из изучаемых показателей достоверно не изменился (табл. 1).

При сопоставлении динамики показателей преходящей ишемии миокарда в основной группе в зависимости от типа диастолической дисфункции выяв-

лено, что у пациентов с нарушенной релаксацией продолжительность ишемии миокарда достоверно уменьшилась на 44,5%, площадь смещения сегмента ST — на 43,9%, а количество эпизодов ишемии миокарда достоверно уменьшилось на 36,2%. У пациентов с псевдонормализацией трансмитрального потока достоверно снизилась только площадь смещения сегмента ST на 11,8% (табл. 2).

При исходной оценке скорректированной дисперсии интервала QT у всех пациентов этот показатель носил патологический характер с превышением верхнего нормального значения свыше 40 мс. При динамической оценке в основной группе этот показатель снизился на 17,9% (p=0,11), в контрольной — на 13,3% (p=0,62). У пациентов с замедленным расслаблением недостоверное снижение составило 19,3% (p=0,34), а у больных с псевдонормализацией — 14,9% (p=0,42). При этом, к концу наблюдения ни в одной из наблюдаемых групп и подгрупп показатель скорректированной дисперсии интервала QT не достиг непатологических значений.

При динамической оценке количества СВЭ и ЖЭ отмечено достоверное их уменьшение в основной группе соответственно на 24,5% и 27,9% исключительно за счет пациентов с I типом ДСН (табл. 3), в отличие от пациентов контрольной группы и боль-

Таблица 3

Динамика количества суправентрикулярной и желудочковой экстрасистолии в основной, контрольной группах и подгруппах основной группы

Показатели	Основная группа n=66			Контрольная группа n=59		
	Исходно	6 месяцев	p	Исходно	6 месяцев	p
СВЭ	286,4±31,4	216,3±42,6	0,008*	310,9±30,7	294,3±36,9	0,43
ЖЭ	205,5±19,6	148,3±17,3	0,0005*	194,6±20,2	211,1±18,4	0,71
Показатели	Замедленное расслабление (Основная группа) n=37			Псевдонормализация (Основная группа) n=29		
	Исходно	6 месяцев	p	Исходно	6 месяцев	p
СВЭ	265,4±27,3	182,4±22,3	0,001*	328,8±39,6	302,1±49,7	0,71
ЖЭ	189,4±20,1	130,9±18,1	0,004 *	208,8±31,6	204,3±44,7	0,92

Примечание: * – p<0,05.

Сокращения: ЖЭ — желудочковая экстрасистолия, СВЭ — суправентрикулярная экстрасистолия.

Таблица 4

Динамика микроальтернции зубца Т у больных основной и контрольной групп и подгруппах основной группы

Показатели	Основная группа n=66			Контрольная группа n=59		
	Исходно	6 месяцев	p	Исходно	6 месяцев	p
TWA, мкВ	90,8±14,9	67,3±10,2	0,02 *	129,9±27,1	122,4±34,3	0,22
Показатели	Замедленное расслабление (Основная группа) n=37			Псевдонормализация (Основная группа) n=29		
	Исходно	6 месяцев	p	Исходно	6 месяцев	p
TWA, мкВ	85,0±10,1	59,3±8,7	0,009*	101,2±9,6	75,2±8,2	0,007*

Примечание: * – p<0,05.

Сокращения: TWA, мкВ — микроальтернции зубца Т, мкВ.

ных с псевдонормализацией основной группы, у которых достоверной динамики количества СВЭ и ЖЭ не отмечено.

Патологические значения ТСР были выявлены у 1/3 пациентов основной и контрольной групп. На фоне терапии симвастатином количество пациентов с патологическими значениями ТСР в основной группе уменьшилось с 21 (31,8%) до 13 (19,7%), в контрольной — с 18 (30,5%) до 17 (28,8%). В зависимости от типа диастолической дисфункции в основной группе при исходном нарушенном расслаблении количество пациентов с патологическими показателями ТСР уменьшилось с 6 (16,2%) до 4 (10,8%).

Исходные показатели микроальтернции зубца Т (TWA) во всех группах пациентов носили патологический характер и превышали 40 мкВ. На фоне терапии симвастатином в основной группе произошло достоверное снижение TWA на 25,9% без достоверного различия этого снижения в зависимости от типа диастолической дисфункции ЛЖ. Так у пациентов с замедленным расслаблением TWA достоверно уменьшилась на 30,3%, а у больных с псевдонормализацией транзитного потока — на 25,7% при недостоверно большем исходном значении этого показателя (табл. 4). В контрольной группе TWA достоверно не изменилась.

При оценке динамики исходно умеренно сниженных показателей вариабельности сердечного ритма

(BCP) отмечено, что на фоне терапии симвастатином в основной группе произошло достоверное увеличение временных и спектральных показателей, характеризующих парасимпатическую составляющую. Так, PNN50 увеличился на 28,9%, а HF — на 20,5%. В подгруппах основной группы произошло достоверное увеличение только временных показателей, так PNN50 у больных с I типом диастолической дисфункции увеличился на 28,4%, а у пациентов со II типом — на 32,5%. В контрольной группе динамики временных и спектральных показателей не отмечено (табл. 5).

Обсуждение

Многообразие плеiotропных эффектов статинов, в том числе антиишемического и антиаритмического, реализуется через три основных компонента, в основном, положительно влияющих на эндотелий сосудов [8, 9]. Второй — тромбоцитарный компонент, обусловленный повышенной агрегацией тромбоцитов в условиях гиперлипидемии, а также за счет снижения уровня изопростаноидов [10]. Кроме того, известно, что статины опосредованно влияют на систему свертывания крови, снижая экспрессию моноцитами тканевого фактора и фрагментов тромбоцита, могут активировать фибринолитическую активность крови [11]. Третий компонент — обусловлен состоянием васкуляризации атеросклеротической бляшки [1, 12].

Таблица 5

**Динамика временных и спектральных показателей вариабельности сердечного ритма
в основной и контрольной группах и подгруппах основной группы**

Показатели	Основная группа n=66			Контрольная группа n=59		
	Исходно	6 месяцев	p	Исходно	6 месяцев	p
SDNN, мс	94,4±10,4	109,5±9,2	0,31	94,1±10,1	85,5±12,0	0,23
RMSSD, мс	23,7±5,9	32,1±5,4	0,13	22,5±5,9	18,5±6,8	0,21
PNN50, %	5,9±0,9	8,3±0,8	0,04*	6,4±0,9	5,1±1,1	0,81
HF, н.е.	21,4±3,6	26,9±3,0	0,04*	23,8±3,9	19,7±4,2	0,22
LF, н.е.	43,3±4,7	53,3±3,5	0,06	43,8±4,9	38,9±5,3	0,49
LF/HF	2,1±0,6	2,0±0,5	0,23	1,8±0,7	2,0±1,2	0,56
Показатели	Замедленное расслабление (Основная группа) n=37			Псевдонормализация (Основная группа) n=29		
	Исходно	6 месяцев	p	Исходно	6 месяцев	p
SDNN, мс	101,4±11,7	117,3±8,8	0,31	88,3±9,2	99,1±10,7	0,62
RMSSD, мс	27,5±4,7	34,6±6,6	0,23	23,7±5,9	29,1±7,2	0,25
PNN50, %	6,3±1,1	8,8±0,9	0,02	5,2±0,8	7,7±0,5	0,002*
HF, н.е.	23,3±4,2	28,1±4,2	0,55	19,1±4,0	24,8±4,4	0,24
LF, н.е.	46,0±5,8	55,1±6,2	0,64	39,8±5,6	49,9±6,0	0,05
LF/HF	2,0±0,7	2,0±0,9	1	2,1±0,7	2,0±0,5	0,89

Примечание: * – p<0,05.

Сокращения: SDNN — стандартное отклонение величин интервалов NN за весь рассматриваемый период, PNN50 — процент NN50 от общего количества последовательных пар интервалов NN, RMSSD — квадратный корень из суммы квадратов разностей величин последовательных пар интервалов NN, HF — High Frequency — высокочастотный компонент спектра, LF — Low Frequency — низкочастотный компонент спектра, LF/HF- индекс соотношения симпатического и парасимпатического отделов ВНС.

В нашей работе, благодаря 12-ти канальной холтеровской записи и более расширенному варианту изучения проишемических и проаритмических маркеров, выявлено, что именно интегральные суточные показатели являются наиболее информативными. Так на фоне терапии симвастатином с высокой степенью достоверности уменьшилась суточная продолжительность ишемии миокарда, площадь смещения сегмента ST (как наиболее информативный показатель) и количество эпизодов ишемии миокарда, в отличие от контрольной группы пациентов, у которых достоверной динамики этих показателей не отмечено. К сожалению, эффективность симвастатина у больных с псевдонормализацией транзитрального потока (II тип) оказалась минимальной — достоверно уменьшилась только площадь смещения сегмента ST, в отличие от больных с I типом диастолической дисфункции, у которых достоверно изменились все интегральные суточные маркеры. По-видимому, такое различие в эффективности обусловлено более глубокими и необратимыми морфофункциональными изменениями в метаболизме миокарда у больных с II типом диастолической дисфункции ЛЖ. Патологическая характеристика в большей степени однососудистого коронарного поражения — дисперсия интервала QT в нашей работе своими исходными значениями, безусловно, подтвердила наличие изолированного коронарного поражения с одной стороны, с другой — отсутствие достоверного уменьшения этого показателя на фоне лечения продемонстри-

ровало системность миокардиальной ишемии, по-видимому, за счет относительного характера коронарной недостаточности у больных с гипертрофией миокарда. Достоверность антиаритмических эффектов симвастатина была отмечена только у больных с нарушенной релаксацией, в отличие от больных с псевдонормализацией транзитрального кровотока. Влияние симвастатина на проаритмогенный маркер ТСР проявилось в значимом уменьшении количества пациентов с патологическими значениями ТСР, а его влияние на проишемический маркер TWA достоверно показал эффективность препарата вне зависимости от типа диастолической дисфункции ЛЖ. Не смотря на использование широкого диапазона показателей ВСР для оценки эффективности симвастатина, только характеристики парасимпатической составляющей достоверно увеличились у пациентов с I и II типом диастолической дисфункции ЛЖ.

Заключение

Включение симвастатина в дозе 20 мг/сутки в течение 6 месяцев в комплексную терапию диастолической сердечной недостаточности привело к достоверному уменьшению суточной продолжительности ишемии миокарда, площади смещения сегмента ST, количества эпизодов ишемии миокарда, количества суправентрикулярных и желудочковых экстрасистол, в основном, у больных с I типом диастолической дисфункции левого желудочка.

Добавление симvastатина к комплексной терапии диастолической сердечной недостаточности привело к положительному влиянию на проаритмогенные и проишемические маркеры турбулентности сердечного ритма и микроальтернции зубца Т, а также на парасимпатическую составляющую вариабельности сердечного ритма у пациентов с I и II типом диастолической дисфункции левого желудочка.

Корригированная дисперсия интервала QT оказалась недостаточно информативным маркером эффективности симvastатина при сочетании абсолютной и относительной коронарной недостаточности у пациентов с ишемической болезнью сердца и гипертонической болезнью с изолированной диастолической сердечной недостаточностью.

Литература

1. Aronov D. M. Pleiotropic effects of statins. *Kardiologija*. 2008. 60–68. Russian (Аронов Д. М. Плейотропные эффекты статинов. *Кардиология*. 2008: 60–68).
2. Shalaev S. V., Safiullina Z. M., Kremneva L. V. Comparative effectiveness of statins in the prevention and treatment of coronary heart disease. *Racional'naja farmakoterapija v kardiologii* 2010;6 (6):865–869. Russian (Шалаев С. В., Сафиуллина З. М., Кремнева Л. В. и др. Сравнительная эффективность статинов в профилактике и лечении ишемической болезни сердца. // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2010;6 (6):865–869).
3. Arca M., Pigna G. Treating statin-intolerant patients. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2011;4:155–66.
4. Kozyrev O. A., Murashkina O. O. Antiarrhythmic properties of statins — direct action or indirect effect? *Vestnik aritmologii*. 2007. 42–46. Russian (Козырев О. А., Мурашкина О. О. Антиаритмические свойства статинов — прямое действие или опосредованный эффект? *Вестник аритмологии*. 2007. 42–46).
5. Bugaenko V. V. Statins: compatibility and safety in the treatment of patients with ischemic heart disease. *Racional'naja farmakoterapija* 2012; 2:42–47. Russian (Бугаенко В. В. Статины: совместимость и безопасность при лечении больных ишемической болезнью сердца. *Рациональная фармакотерапия* 2012; 2:42–47).
6. GISSI-HF investigators. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008; 372:1231–39.
7. Mareev V. Ju., Ageev F. T., Arutjunov G. P. National guidelines for GFCF and PRAs for the diagnosis and treatment of chronic heart failure (third revision). 2009. Russian (Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т., Арутюнов Г. П., и др. Национальные рекомендации по ВНОК и ОСН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр). 2009).
8. Vasjuk Ju. A., Shkol'nik E. L., Serova M. K. The possibility of statins in the pathogenetic treatment of chronic heart failure. *RMZh* 2008; 4: 205–10. Russian (Васюк Ю. А., Школьник Е. Л., Серова М. К. и др. Возможности статинов в патогенетической терапии хронической сердечной недостаточности. *ПМЖ* 2008; 4: 205–10).
9. Kechedzhieva N. P., Tripoten' M. I., Sychev A. V. Possible mechanisms for the positive action of simvastatin in the complex treatment of patients with chronic heart failure of ischemic etiology. *Serdechnaja nedostatochnost'* 2011 (12), 5 (67):286–293. Russian (Кечеджиева Н. П., Трипотень М. И., Сычев А. В. и др. Возможные механизмы положительного действия симvastатина в комплексном лечении больных с ХСН ишемической этиологии. *Сердечная недостаточность* 2011 (12); 5 (67):286–293).
10. Zykov K. A., Tatenkulova S. N., Mareev V. Ju. Study of features immunotropic effect of statins in patients with chronic heart failure of different etiologies. *Kardiologija* 2009; 4: 29–36. Russian (Зыков К. А., Татенкулова С. Н., Мареев В. Ю. и др. Изучение особенностей иммуотропного действия статинов при хронической сердечной недостаточности различной этиологии. *Кардиология* 2009; 4: 29–36).
11. Drapkina O. M., Korneeva O. N. Statins in the treatment of chronic heart failure: Beyond lipid-lowering properties. *Arterial'naja gipertonija*. 2012; 11–17. Russian (Драпкина О. М., Корнеева О. Н. Статины при лечении хронической сердечной недостаточности: за гранью гиполипидемических свойств. *Артериальная гипертензия*. 2012: 11–17).
12. Sadovnikova I. I., Strutynskij A. V. Statins — the global expansion of the sphere of influence. *Rus med zhurn* 2008;16 (16):1045–8. Russian (Садовникова И. И., Струтинский А. В. Статины — глобальное расширение сферы влияния. *Рус мед журн* 2008;16 (16):1045–8).

ПОТРЕБЛЕНИЕ СОЛИ. ПОЧКИ КАК ОРГАН-МИШЕНЬ. ЧАСТЬ IV

Потешкина Н. Г.

Статья посвящена проблеме оценки влияния потребления соли на почечную систему при становлении и развитии артериальной гипертензии. Представлены закономерности, способствующие трансформации нормального гемодинамического профиля в гипертензионный. Рассмотрены экспериментальные и клинические исследования, аргументирующие негативное влияние избыточного потребления соли на морфологию и функцию почек как ключевого органа, регулирующего артериальное давление. Это влияние опосредуется как гемодинамическим, так и негемодинамическим путями, реализуется через механизм соль-чувствительности. Представлены данные об эффективности низосолевой диеты для предотвращения повреждения почек как органа-мишени при артериальной гипертензии.

Российский кардиологический журнал 2013, 5 (103): 68-75

ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова МЗ РФ, Москва, Россия.

Потешкина Н. Г. — профессор, д.м.н., заведующая кафедрой общей терапии ФУВ.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): nat-pa@yandex.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АД -Na⁺-урез — давление-натрийурез, ВСБ — водно-солевой баланс, ДАД — диастолическое артериальное давление, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, САД — систолическое артериальное давление, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССС — сердечно-сосудистая система, DKW/RBW (donor kidney weight to recipient body weight) — вес донорской почки к весу почки реципиента, equilibrium point — точка равновесия, NOS3 — nitricoxidesynthase — синтетаза оксида азота, NO — nitricoxide — оксид азота, nondipper — неснижаемый steady-state — устойчивое состояние, TBSodiumcontrol (total body sodium control) — контроль содержания Na⁺ в организме, TGF-β₁ (transforming growth factor-β₁) — трансформирующий фактор роста, the low nephron number hypothesis — гипотеза малого числа нефронов.

Рукопись получена 12.03.2013

Принята к публикации 21.10.2013

SALT CONSUMPTION. KIDNEYS AS THE TARGET ORGAN. PART IV

Poteshkina N. G.

The paper is focused in the salt consumption effects on renal system during the development and progression of arterial hypertension. The factors facilitating the transformation of normal hemodynamic profile into the hypertensive one are discussed. The author presents the results of experimental and clinical studies which confirm negative effects of excessive salt consumption on the morphology and function of kidneys as the key organ regulating blood pressure levels. These effects are due to both hemodynamic and non-hemodynamic mechanisms of the salt sensitivity phenomenon. The evidence of the low-salt diet effectiveness in the

prevention of kidney pathology, as the target organ damage in arterial hypertension, is presented.

Key words: arterial hypertension, salt consumption, renal system, target organ.

Russ J Cardiol 2013, 5 (103): 68-75

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

Информация о предыдущих публикациях:

1. Потешкина Н. Г. Потребление соли, артериальная гипертензия и риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Часть I. Российский кардиологический журнал 2011; 3 (89):87-95;
<http://www.rosradio.ru/arhiv-rkj/item/46.html>, <http://www.rosradio.ru/flash/rkj/Poteshkina.P1.RussJCardiol.3-11.pdf>
2. Потешкина Н. Г. Потребление соли, артериальная гипертензия и риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Часть II. Российский кардиологический журнал 2011; 5 (91):93-102;
<http://www.rosradio.ru/arhiv-rkj/item/48.html>, <http://www.rosradio.ru/flash/rkj/Poteshkina.RussJCardiol.5-11.pdf>
3. Потешкина Н. Г. Потребление соли. Сердечно-сосудистая система как орган-мишень заболеваний. Часть III. Российский кардиологический журнал 6 (98): 84-90.
http://cardio.medi.ru/66_120616a.htm

Артериальная гипертензия (АГ) остается одной из немногих нозологий, не имеющих общепринятых этиологических основ. Поиски экспериментальных и клинических обоснований причин и/или причины возникновения АГ пока не нашли единого концептуального и консенсусного решения. Однако за более чем вековую историю изучения патофизиологических основ АГ удалось приоткрыть многие интимные механизмы последней. Исследования изменений отдельных органов и систем, происходящих при становлении и течении АГ, позволили сформировать

научно-обоснованные подходы к определенному пониманию этих процессов, спроецировать их на клиническую практику, обосновать и достойно применять активные, современные методы терапии АГ в рамках доказательной медицины.

Принимая во внимание тот факт, что патофизиология АГ многокомпонентна, мы далеки от мысли отстаивать солевой дисбаланс как основную, а, тем более, единственную причину развития АГ. Вместе с тем, недостаточное внимание, уделяемое в научных публикациях этой проблеме, тревожит. Возможно,

дань “инновационным подходам” в медицине не позволяет обращать должное внимание на базовые физиологические и патофизиологические аспекты этой проблемы. Биологические основы функционирования человеческого организма настолько значимы, что недооценка их влияния на течение АГ не позволит в ближайшее время решить кардинально вопрос контроля АГ как значимой социальной проблемы. В этом контексте стоит отметить, что в Стратегии 2020–20–20, принятой в США, определены две ключевые меры по контролю за распространенностью АГ и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Это — контроль уровня АД и контроль уровня потребления соли [1]. Appel L.J. et al. настаивают на агрессивном снижении потребления соли ниже установленного в 2010г: 1500 мг/сут Na^+ (65 ммоль/сут Na^+ или 3,8 г/сут NaCl) [1]. Особенно важно, что данный уровень потребления Na^+ значим с точки зрения снижения сердечно-сосудистой смертности даже у лиц с так называемой “предгипертензией”, когда АД выше 127/85 мм рт.ст. [42].

В прежних обзорах рассмотрены вопросы солевого дисбаланса при АГ. В настоящей работе мы коснемся влияния избытка потребления соли при АГ и вовлечении почечной системы. Согласно современным представлениям, почки являются одновременно как актором патофизиологических аспектов развития АГ, так и эффектором многих патологических проявлений при АГ. Именно на уровне почек во многом формируется значимый и, на первый взгляд, невидимый порочный круг становления и прогрессирования АГ. Почки, как орган, находятся на рубеже регуляции водно-солевого, гемодинамического, эндокринно-интракринного гомеостаза как у здоровых лиц, так и у больных АГ [2, 16, 27].

Первое значимое теоретическое предложение о существенной роли почек в регуляции АД высказали в середине 1960-х годов Coleman T. и Guyton A. [2, 16]. По сформулированному ими и общепринятому в настоящее время пониманию известно, что уровень АД регулируется каскадом краткосрочных и долгосрочных механизмов. Краткосрочные механизмы регуляции АД, включающиеся в первые секунды и действующие в сроки до нескольких дней, отнесены авторами к пропорциональной регулирующей системе. Длительно действующая устойчивая регуляция АД включается позже, после 2х-4х суток и реализуется через долгосрочные почечные механизмы, основанные на поддержании водно-солевого баланса (ВСБ). Они отнесены авторами к интегральной системе регуляции и контроля [2, 3].

Важно акцентировать внимание на изучении долгосрочных механизмов, поддерживающих жидкостный баланс организма и, тем самым, влияющих на уровень АД, как долгосрочного регулируемого устойчивого взаимодействия сердечно-сосудистой сис-

темы (ССС) и ВСБ [15]. Почечная система является центром этих долгосрочных механизмов регуляции АД через регуляцию ВСБ, в основе которого лежит “renal-body fluid feed back” механизм [3, 4], который обеспечивает контроль содержания Na^+ в организме посредством системы “total body sodium control” (TB Sodium control) [15]. При этом, Coleman T. и Guyton A. делали акцент именно на долгосрочность регулирующего влияния почек, так как основы краткосрочных влияний были изучены еще в XIX и XX веках в работах Goll F. (1854) и Selkurt E. E. (1949) [3].

Guyton A. считает неправомерно избыточным акцент на первичное влияние сердечного выброса и общего периферического сопротивления в механизмах долгосрочного контроля АД [2]. Более важным с этой точки зрения является учет претубулярных и тубулярных почечных факторов и регуляция ВСБ. Управление скоростью клубочковой фильтрации (СКФ), как основы претубулярного фактора, рассматривается как наиболее значимый и эффективный первый уровень контроля ВСБ и АД. Канальцевая реабсорбция, как представитель тубулярного фактора, рассматривается как комплекс из второго, третьего и четвертого уровней управления ВСБ и АД [2].

В соответствии с современными представлениями, в проксимальных канальцах ионы Na^+ реабсорбируются в кровь в обмен на ионы H^+ [8]. На этом этапе в кровь возвращается до 60% ионов Na^+ . Процесс может усиливаться под воздействием активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Именно под влиянием ангиотензина II прямо стимулируется реабсорбция Na^+ через $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ обмен [5]. На участке восходящей петли Генле в кровь возвращается еще 30% ионов Na^+ . Оставшиеся 7% ионов Na^+ реабсорбируются на уровне дистальных канальцев под влиянием альдостерона, а 2–3% — в собирательной трубке. Если в диете присутствует большое содержание Na^+ , то на уровне проксимальных канальцев и восходящей петли Генле ион-обменные насосы не успевают реабсорбировать большое количество Na^+ , отфильтрованного с первичной мочой. Сенсорный участок macula densa, расположенный в юктагломерулярном аппарате почек, реагирует на высокую концентрацию Na^+ в дистальных канальцах, распознавая это как избыток потери Na^+ . Вызывается активация локальной РААС, что приводит к стимуляции возврата Na^+ в кровь на уровне дистальных канальцев путем увеличения числа Na^+ -каналов альдостероном и в проксимальных канальцах под влиянием ангиотензина II через $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ обмен. Эта патофизиологическая реакция на большую потерю Na^+ , так как локальная РААС реагирует только на локальные события. При этом локальная почечная РААС не связана с РААС в системной цир-

куляции [5]. Параллельно этому в просвет канальца выводится K^+ за счет стимуляции $Na^+ - Cl^-$ котранспорта [8]. Локальная РААС активируется также и при низком содержании Na^+ в первичной моче. В этом случае это нормальная физиологическая реакция, направленная на сохранение действительного дефицита Na^+ .

Выведение почками жидкости и соли отражается “почечной функциональной кривой”, предложенной в середине 60-х годов XX века Coleman T. и Guyton A. [6]. Авторы, используя методы математического моделирования и лабораторных исследований, рассчитали кривую и определили так называемую “равновесную точку” (equilibrium point) среднего АД, на которую не влияют изменения водно-солевых взаимодействий. Она соответствует 96 мм рт.ст. В здоровой почке относительно этого значения АД колеблются регулирующие стимулы. Возрастание АД вызывает увеличение выведения соли и воды, снижение АД уменьшает их выведение [6]. Сам принцип описанной закономерности получил название “АД- Na^+ -урез”.

Развитие подхода T. Coleman и A. Guyton получило в работе G. Kimura [7, 3], выполнившего построение кривой для человеческого организма при колебании потребления соли в 5–6 раз больше или меньше нормального. Детализированную кривую автор назвал “хронической кривой почечной функции” или “соль-нагрузочной почечной кривой” [7]. Кривая почечной функции смещается под влиянием тех или иных факторов, выполняя адаптивную роль. Нормальная почечная функция обеспечивает хорошее выведение избытка соли и воды даже при многократной перегрузке. Здоровый человек может потребить в 50 раз больше соли без существенного роста АД [3], т.к. здоровые почки должны справиться с такой нагрузкой. В нормальных условиях при солевой нагрузке почки увеличивают клубочковый кровоток, коэффициент клубочковой фильтрации и выводят избыток соли [8, 15]. Почкам требуется одна неделя для установления нового устойчивого баланса “steady-state” солевого режима [9]. Потеря почечной массы с нарушением функции почек смещает “равновесную точку” АД в сторону более высокого АД, которое требуется для увеличения СКФ и поддержания необходимого уровня выведения соли. Наблюдения показывают, что при потере почечной массы до 70% для выведения 3-х кратного избытка соли требуется АД, повышенное на 40 мм рт.ст. [2, 3, 10]. Увеличение потребления соли в 10–150 раз от нормального вызывало рост среднего АД от 4–6 до 10–20 мм рт.ст. [10]. При этом следует учитывать, что даже современные фармакологические воздействия на претубулярный фактор и, соответственно СКФ, ограничены и присущи только определенному ряду гипотензивных препаратов.

Второй уровень управления Na^+ -урезом, локализованный в начальных отделах дистальных канальцев A. Guyton рассматривает как принципиально важный тубулярный фактор [10] вплоть до придания ему фундаментального значения с точки зрения клинического воздействия на Na^+ -урез [11] как площадки действия ангиотензина II [5]. Петлевой, третий уровень контроля, клинически значим и имеет определенный спектр диуретиков (петлевых), целевым образом воздействующих на него. И, наконец, дистальный отдел, как своеобразный четвертый уровень контроля за Na^+ -урезом, в отношении которого разработаны и широко применяются соответствующие классы диуретиков (тиазидные и тиазидоподобные).

По мнению Adrogué H.J. et al. [8], неспособность почек обеспечить выведение Na^+ приводит к формированию соль-чувствительности и носит название “ $NaCl$ индуцированная почечная дисфункция” или “солевая нефропатия”. С точки зрения последовательности вовлечения претубулярных и тубулярных почечных факторов в становлении и развитии АГ, Hall J.E. [3], как и другие авторы [11] рассматривает следующую очередность каскада. Первоначально нарушается способность почек поддерживать Na^+ -урез вследствие нарушенной (увеличенной) тубулярной реабсорбции Na^+ [11]. Происходит накопление жидкости в организме, включаются механизмы роста скорости клубочковой фильтрации и почечного плазмотока. Механизмы вазоконстрикции почечных артерий присоединяются позже [3].

Почечная ткань (как и мозговая) наиболее ранима к повышенному уровню АД. Это связано с тем, что именно ткань почек страдает от избыточной перфузии, гидродинамического удара или повышенного пульсационного стресса [12] в условиях возрастающей жесткости аорты, крупных артерий и снижения их эластических свойств [13]. Почки, как и головной мозг, имеют низкое сосудистое сопротивление. Кровоток по ним очень массивен, продолжается в постоянном режиме и в систолу, и в диастолу, а механизмы вазоконстрикторной защиты от пульсационного феномена выражены слабо, что проявляется отсутствием отраженной волны кровотока [12]. Сосудистое русло почечной и мозговой ткани испытывает на себе эффекты кольцевого “пульсирующего” и протяженного “стрижущего” стресса, как следствие избыточного кровотока [12]. Избыточные пульсовые влияния хорошо проникают в саму ткань органа, особенно при гломеруломегалии, вызывая деградацию гломерул нефрона [21, 24].

Что же приводит к невидимой, но значимой нефропатии, нарушающей почечную функцию и оказывающей влияние на уровень АД: врожденное снижение числа и функции нефронов или приобретенное поражение структуры почек, в том числе и от

влияния соли? Ответ состоит в том, что обе позиции верны.

В 1988г Brenner B. M. et al. (цит. по Kaplan N. M.) [14] предположили, что в основе снижения фильтрационной поверхности почек лежит уменьшение абсолютного количества нефронов. Это приводит к снижению общей экскреторной способности почек и, тем самым, оказывает влияние на уровень АД и экскрецию Na^+ . Гипотеза получила название “the low nephron number hypothesis” [19]. Для поддержания кумулятивной почечной функции, в том числе и для выведения Na^+ , происходит компенсаторный рост размера клубочков (гломеруломегалия) и увеличение скорости клубочковой фильтрации (гиперфильтрация) [19]. Резервы этой адаптации конечны. Прогрессирует снижение функционирующей почечной массы [3]. Формируются фокальные и/или сегментарные очаги гломерулярного склероза, что еще больше снижает фильтрационную площадь почек. Na^+ -урез снижается и компенсаторно повышается АД для его поддержания [19]. Тем самым замыкается патогенетический порочный круг. В конечном итоге снижение экскреции соли приводит к повышению содержания Na^+ и воды в тканях организма [15, 16, 19]. В период становления АГ первично увеличивается объем внеклеточной жидкости (межклеточное и внутрисосудистое пространство). Рост периферического сопротивления присоединяется позже [16].

В подтверждение этого Weder A. et al. [17] выявили, что соотношение массы, размера почек и ее отдельных составляющих — таких, как клубочки и канальцы, находятся в аллометрическом, постоянном соотношении. Вес правой почки составляет $4,456^* (\text{вес тела})^{0,795}$, а вес левой почки — $4,214^* (\text{вес тела})^{0,823}$. С возрастом размер и объем почек, как и организма в целом, увеличивается. Однако этот процесс не является линейным и пропорциональным. Если при рождении на 1 кг тела приходится 4,5 мл объема почек, то при достижении 16 лет и увеличении веса тела до 55 кг, на 1 кг тела приходится только 2 мл объема почечной ткани. С возрастом фильтрационные (в клубочках) и реабсорбционные (в канальцах) площади почечной ткани перестают соответствовать массе тела. Вместе с тем, масса тела и объем жидкости в организме с постоянным содержанием в нем соли пропорциональны. Это означает, что водная и солевая нагрузка на единицу почечной ткани, даже в обычных условиях, существенно возрастает. Для поддержания способности почек исполнять свое предназначение по выведению соли и жидкости требуется более высокое АД. С 30-летнего возраста фильтрационная поверхность почек снижается на 40% к 80-летнему возрасту [18]. Guyton A. наблюдал рост АД на 30% — 40% на фоне увеличения потребления соли при снижении функциональной массы почек до 30% от нормальной. Избыток воды и соли

выводились только в течение 14 дней [10]. Увеличение H_2O -уреза и Na^+ -уреза становится достижимо только путем роста АД и перевода механизма “АД- Na^+ -урез” в почках на более высокий уровень напряжения [17].

Оригинальное подтверждение “low nephron number hypothesis” нашла в анализе трансплантации почек. 259 реципиентов, имевших коэффициент DKW/RBW (donor kidney weight to recipient bodyweight) $>4,5$ г/кг имели лучшую аллографическую функцию, проявлявшуюся в меньшей протеинурии в сравнении с реципиентами с соотношением DKW/RBW $<3,0$ г/кг [19].

Исследование количества нефронов в почках показало, что их число существенно различается у больных АГ и здоровых лиц. В человеческой популяции число нефронов на одну почку варьирует от 331000 до 2000000 вне зависимости от пола [22], в среднем около 600000 [14] — 1000000 на каждую почку [19].

Число нефронов зависит от веса тела при рождении. Установлено, что у новорожденного 250000 клубочков на 1 почку на 1 кг веса [19]. Число нефронов прямо связано с весом новорожденного. Размер клубочка обратно связан с числом нефронов [19].

Снижение количества нефронов в почках имеет врожденную природу вследствие нарушенного фетального программирования [19] и определяется как “врожденная олигонефропатия” [14]. Почки формируются с 8 по 36 недели беременности. 2/3 массы почечной ткани растет во второй половине беременности. Одной из причин нарушения роста почечной ткани — снижение поступления протеинов вследствие плацентарной недостаточности и/или алиментарного фактора. В этом случае активируются проапоптозные гены и снижается как масса почек (на 20%), так и число нефронов (на 28%) [19]. Кроме этого, избыток глюкокортикостероидов приводит к схожим последствиям. В норме глюкокортикостероиды матери (в плаценту попадает до 20% их количества) разрушаются плацентарным ферментом 11β -HSD2. При плацентарной недостаточности и низкопротеиновой диете содержание этого фермента снижается [19]. Имеет значение также врожденное нарушение в синтезе глюкокортикоидов и их рецепторов [16].

Кроме этого, экспрессия компонентов РААС также важна для нефрогенеза. Недостаток РААС сдерживает развитие почечной ткани. Глюкокортикоиды являются негативным регулятором активности РААС в плаценте [19]. Таким образом, склонность к развитию АГ после рождения незаметно, но достаточно жестко может закладываться в период беременности.

Приобретенное поражение структуры и функции почек, в том числе и от влияния соли, не менее важно для становления и развития АГ. Функциональная солевая нагрузка на почки приводит к изменениям их

морфологической структуры вне зависимости от уровня АД [20]. Проллиферативные изменения затрагивают каждый почечный клубочек, увеличивая его размеры, вызывая гиперплазию и пролиферацию под влиянием ряда факторов. В работе Keller G. et al. [22] показано, что изменения касаются структурного состава корковых нефронов. У больных АГ определяются увеличенные клубочки и типичные изменения артериол в виде их гиалиноза, перигломерулярной инфильтрации, утолщения мембраны Боумена (Bowman's capsule) и пролиферации мезангиального матрикса. Микроархитектурные изменения почек начинают формироваться на 7–9 неделе применения высокосолевого диеты [3]. Иницируется фиброз почек, проявляющийся развитием коллагеновых волокон в клубочковой и перитубулярной зонах. Происходит увеличение количества и разветвленности коллагеновых волокон с расширением интерстициального пространства [20]. Сама по себе гипертрофия клубочков является важным независимым фактором развития нефросклероза. Гипертрофия клубочковых капилляров снижает их устойчивость к баротравме. Склеротические изменения афферентных артериол видны у всех больных АГ и отсутствуют у здоровых лиц [21]. Keller G. et al. [22] изучили число нефронов у 10 гипертоников и 10 здоровых. У больных АГ число гломерулярных нефронов было снижено на 46,6%, в сравнении со здоровыми лицами (702 379 у больных АГ против 1 429 200 у здоровых лиц, $p < 0,001$). У больных АГ в клубочках происходят гипертрофические и гиперпластические изменения. Размер клубочка больного АГ в 2,3 раза больше клубочка здорового человека ($6,50 \cdot 10^{-3} \text{ мм}^3$ против $2,79 \cdot 10^{-3} \text{ мм}^3$, $p < 0,001$) [22].

Механизмы, приводящие к изменениям микроархитектуры почек при солевой нагрузке, изучены. На тканевом почечном уровне происходит сопряжение микрогемодинамических, электролитных, биохимических и геномных факторов [23]. Даже небольшая перегрузка солью приводит к тому или иному, не обязательно длительному, но гипертоническому состоянию [14–16]. Это усиливает пристеночный кровоток у эндотелия аорты и почечных артерий. Тем самым стимулируются “стижущие силы” пристеночного кровотока с последующей активацией выхода ионов K^+ из клетки и гипер Ca^{++} -гистией. Увеличивается активность ряда миоген-активирующих протеинкиназ в цитоплазме клеток коркового вещества почек. Активированные (фосфорилированные) протеинкиназы проникают в ядра клетки эндотелия и выступают там как фосфорилирующие факторы транскрипции генов, реализующих пролиферативный ответ клетки [23].

Показано, что соль-индуцированное повышение уровня цитокинов, в частности, трансформирующего фактора роста — transforming growth factor- β_1

(TGF- β_1), приводит к активации сигнального Smad комплекса в цитоплазме множества тканей, включая ткани почек и эндотелия сосудов, реализуя гипертрофические процессы [16, 20]. Особенно важно, что продукция TGF- β_1 выше в почечной ткани, чем в других органах и тканях и системной циркуляции [23, 24].

Известно, что продукция TGF- β_1 увеличивается двумя независимыми путями: при активации РААС и при повышении потребления NaCl. Блокирование и/или снижение продукции TGF- β_1 даже скорее, чем регуляция АД, становится одной из целей органосохраняющей терапии при АГ [23]. Считается, что эту цель можно достичь двумя путями: блокированием активности РААС и снижением солевой пищевой нагрузки. Кроме того, снижение потребления соли усиливает антипротеинурический эффект ингибирования РААС независимо от уровня АД [23, 43].

Установлено, что солевая нагрузка приводит к увеличению продукции TGF- β_1 , как в самом корковом веществе почечной ткани, так и в эндотелии аорты [3, 20, 23]. Это наблюдается уже с первых суток высокого потребления соли и происходит вне зависимости от уровня АД. TGF- β_1 , в свою очередь, является про-склеротическим и фиброгенным фактором [21], интегрально участвующим в дегенерации подоцитов почек [24] и склеротических процессах. TGF- β_1 также вызывает процессы асептического воспаления и накопления фибробластов [20]. Установлено, что ингибирование TGF- β_1 специфическими антителами уменьшало степень повреждения почечной ткани [23]. Регуляция уровня продукции TGF- β_1 критически важна для уменьшения повреждения почек [20]. Рост TGF- β_1 стимулирует продукцию nitric oxide synthase (NOS3), которая увеличивает синтез nitric oxide (NO) эндотелием. NO — мощный вазодилатор, снижающий почечное сосудистое сопротивление и увеличивающий почечный кровоток. По механизму обратной связи NO снижает продукцию TGF- β_1 , предотвращая повреждение почек. Это позволяет предотвратить поражение почек при росте потребления Na^+ в 3,3 раза (с 4,5 до 14,6 г/сут NaCl) у здоровых.

У больных АГ уровень TGF- β_1 исходно повышен (в том числе и за счет высокого потребления соли), а рост продукции NO на солевую нагрузку существенно меньше [8, 14]. Недостаток продукции NO не позволяет дилатировать почечные сосуды, а также не снижает продукции TGF- β_1 и, тем самым, дает реализоваться его пролиферативным эффектам в почечной ткани [23].

Экспериментальные исследования на крысах показали, что длительное (36 недель) использование низосолевой диеты (0,09% NaCl) снижает протеинурию и уменьшает гломерулосклероз в отличие от применения обычной диеты (0,45% NaCl) с парал-

тельным применением диуретиков для стимуляции Na^+ -уреза. Различий в уровнях АД не наблюдалось [25]. Одновременно с этим показано, что при высоком потреблении соли применение диуретиков, как препаратов, выводящих избыток Na^+ , не снижает тканевую продукцию TGF- β_1 в почках [26].

В клинических научных исследованиях установлено, что NaCl проявляет свое действие как в зависимости, так и вне зависимости от уровня АД [1]. Главная терапевтическая задача — контроль не только уровня АД, но и предотвращение развития и, при возможности, регресс структурных изменений (гемодинамически зависимых и гемодинамически независимых) в органах-мишенях — в частности, в почках [1, 21].

Понимание доминирующей роли почек в развитии течения АГ становится все более очевидным [19, 21, 27, 28]. С течением времени, при присоединении нефропатии, доля объем-зависимой АГ становится доминирующей [21]. В случае, если АД больного поддается коррекции с помощью многокомпонентной терапии, об этом можно говорить с уверенностью [21]. В отсутствие хронических заболеваний почек при неосложненном течении АГ рассматривают две стадии нефросклеротических нарушений при АГ: начинающийся и злокачественный нефросклероз. Первый характеризуется медленным развитием гиалинизации сосудов нефрона, второй связан с острым деструктивным поражением сосудов и самого нефрона, фибриноидным некрозом и тромбозом [21].

Клинический подход в определении вклада NaCl в этот процесс имеет две грани. С одной стороны, потребление NaCl, независимо от влияния на АД, приводит к структурно-функциональным изменениям в почках, как органе-мишени. Эти изменения носят скрытый характер и тяжело оцениваются имеющимися клинико-лабораторными методами. С другой стороны, потребление NaCl оказывает вариабельное, но значимое влияние на уровень АД, что достаточно просто оценивается клинически.

С клинической точки зрения концептуальным консенсусом места NaCl в развитии АГ является введение в клиническую практику термина “соль-чувствительность”. По мнению Kaplan N. M., распространенность соль-чувствительности в популяции составляет до 51% у больных АГ и у 26% здоровых лиц [14]. Weinberger M. H. [29] определил, что среди здоровых лиц моложе 30 лет соль-чувствительность определена в 35%, тогда как среди лиц 50 лет и старше уже в 75% случаев. У больных АГ моложе 30 лет соль-чувствительность определена в 50%, тогда как у лиц 50 лет и старше уже в 85% случаев [29].

Одни авторы считают, что доказанного общепринятого определения соль-чувствительности не разработано [1]. Ряд авторов делают попытки предложить те или иные подходы в ее определении. В частности,

в клинической ситуации соль-чувствительность проявляется как увеличение/снижение среднего АД ($\geq 10\%$) при резком изменении потребления NaCl [14, 30, 35] и/или применении диуретиков [14, 31]. Другие авторы оценивают уровень ночного АД. При соль-чувствительности отсутствует снижение ночного АД (на 10–20%) происходящее в нормальных условиях [32]. Ночное поддержание повышенного АД требуется для выведения избытка Na^+ почками в полном соответствии с механизмом “АД - Na^+ -урез”. Чем меньше сохранено Na^+ -уретической способности почек, тем дольше продолжается подъем ночного АД [32].

Механизмы соль-чувствительности глубже, чем просто изменение уровня АД. АГ становится реальностью и определяется как соль-чувствительная, когда или снижается коэффициент клубочковой фильтрации [32], или увеличивается реабсорбция Na^+ в проксимальных канальцах [35], или оба этих механизма присутствуют одновременно [33–35]. Фильтрационная способность гломерул является основной детерминантой соль-чувствительности [32]. В ответ на увеличение Na^+ возникает вазоконстрикция приносящих и выносящих артериол почек с невозможностью увеличения скорости клубочковой фильтрации [35]. Эта дисфункция присутствует в патогенезе АГ вне зависимости от уровня АД [34].

Общепринятыми показателями оценки степени почечного органного поражения, вследствие повседневного потребления соли, являются показатели клиренса креатинина, альбуминурии, в том числе микроальбуминурии [36, 39]. Микроальбуминурия — общепринятый маркер начального повреждения почечной ткани — предлагается как дешевый тест для скрининга сердечно-сосудистых рисков [37]. Она коррелирует с ростом смертности как от ССЗ [36–38, 43], так и от некардиальных причин [38] даже у здоровых лиц [38, 39]. По предложенной в XX веке гипотезе (Stenohypothesis) микроальбуминурия — отражение поражения сосудистого ложа почек и системной эндотелиальной дисфункции [40]. Приняты и применяются клинические подходы в определении адекватности контроля уровня АД по степени выраженности протеинурии [27]. Считается оптимальным уровень САД в пределах 125–130 мм рт.ст. и ниже, если не достигнут целевой уровень протеинурии (< 1 г/сут) [27]. САД в пределах 140–150 мм рт.ст., вероятно, не является достаточно низким для предотвращения баротравмы гломерулярного аппарата [21]. Даже эпизоды повышения АД опасны с этой точки зрения [21].

Эффективность снижения потребления соли и улучшения почечной функции оценивалась в клинических исследованиях. Cianciaruso B. et al. после трехлетнего наблюдения определили, что у лиц с нарушенной функцией почек, потреблявших более 200 ммоль/сут Na^+ СКФ снизилась сильнее — на 0,51

мл/мин/месяц против 0,25 мл/мин/месяц — в сравнении с лицами, потреблявшими менее 100 ммоль/сут Na^+ ($p < 0,05$). Протеинурия заметно увеличилась в группе, потреблявшей большее количество соли, несмотря на одинаковый уровень АД [41].

В исследованиях He F.J. et al. было установлено, что при снижении потребления Na^+ в течение 6 недель с 165 ± 58 до 110 ± 49 ммоль/сут (с 9,7 до 6,5 г/сут NaCl) альбуминурия снизилась на 11% (с 10,2 до 9,1 мг/сут, $p < 0,001$), а показатель альбумин/креатинин — с 0,81 до 0,66 мг/ммоль, $p < 0,001$ [42]. При этом АД снизилось лишь со $146/91 \pm 13/8$ до $141/88 \pm 12/9$ мм рт.ст. ($p < 0,001$). Исследования проводились у лиц европеоидной, негроидной и азиатской расы. Тенденции и степени снижения во всех группах были одинаковыми.

Fukuda M. et al. [32] исследовали 65 лиц без диабетической нефропатии и нефротического синдрома, не получавших антигипертензивной терапии и диуретиков с обычным потреблением соли (около 8 г/сут NaCl). Установлено, что Na^+ -урез напрямую связан с фильтрационной способностью почек и различается в разное время суток. По клиренсу креатинина выделены три группы: первая 91–164 мл/мин, вторая 50–90 и третья 5–41 мл/мин. Дневной Na^+ -урез по группам составил $5,4 \pm 1,7$; $5,1 \pm 1,9$ и $3,1 \pm 1,7$ ммоль/ч соответственно, $p < 0,0001$. Ночной Na^+ -урез, наоборот, вырос до: $3,3 \pm 1,7$; $3,9 \pm 1,6$ и $4,5 \pm 3,2$ ммоль/ч соответственно, $p = 0,08$. Соотношение ночной/дневной экскреции Na^+ возрастало по группам $0,59 \pm 0,23$; $0,86 \pm 0,38$ и $1,69 \pm 0,7$ ($p < 0,0001$) и имело негативную связь с клиренсом креатинина ($r = -0,69$, $p < 0,0001$). Концентрация Na^+ в моче была тем меньше, чем хуже функция почек. В дневное время — 105 ± 59 ; 75 ± 40 ; 54 ± 30 ммоль/л ($p < 0,001$), в ночное время — 96 ± 52 ; 78 ± 48 ; 58 ± 26 ммоль/л ($p < 0,01$). Компенсация неадекватного дневного Na^+ -уреза происходит ночью за счет повышения ночного АД. В нормальных условиях ночное АД ниже дневного на 10–20%. В представленном исследовании ночное АД повышалось по группам, а в третьей было даже выше дневного. Коэффициент отношения ночное/дневное АД составил $0,9 \pm 0,06$; $0,97 \pm 0,11$; $1,04 \pm 0,11$ ($p < 0,0001$). Начало ночного снижения АД было тем позже, чем хуже была функция почек: через $2,7 \pm 2,0$; $5,2 \pm 3,8$; $7,3 \pm 2,6$ часов от начала сна, соответственно по группам ($p < 0,0001$). Ночное АД снизилось только тогда, когда был выведен дневной избыток соли. По сути, авторами представлен клинический индикатор соль-чувствительной АГ в виде пациентов “nondipper” [32]. Исключительно фильтрационная способность почек стала лидирующим фактором в регуляции АД (не возраст, не пол, не индекс массы тела). Подтверждается позиция Ritz E. о необходимости поддержания круглосуточного (а не однократного в течение суток) Na^+ -уреза путем применения диуретиков, даже с акцентом на более агрессивное их использование в дневное

время [27]. Эпизодические подъемы АД, как следствие его недостаточного контроля, способствуют баротравме гломерулярного аппарата [21].

В других клинических исследованиях оценивали влияние снижения потребления Na^+ в 2 раза — с 169 ± 73 до 89 ± 52 ммоль/сут (с 10 до 5 г/сут NaCl, $p < 0,001$) в течение 4-х недель. Помимо гипотензивного эффекта в виде снижения САД на 8 ± 13 мм рт.ст. ($p < 0,001$), ДАД на 3 ± 7 мм рт.ст. ($p < 0,009$) и АД со $159/101 \pm 13/8$ до $151/98 \pm 13/8$ мм рт.ст. ($p < 0,01$), отмечено также снижение протеинурии. Экскреция протеина уменьшилась на 19 ± 39 мг/сут — с 93 ± 48 до 75 ± 30 мг/сут ($p < 0,008$), показатель протеин/креатинин — с $6,6 \pm 3,2$ до $5,7 \pm 2,2$ мг/ммоль ($p < 0,03$). Взаимосвязь снижения САД и ДАД со снижением протеинурии статистически незначима. Установлена связь изменения уровня Na^+ -уреза и уровня протеинурии ($r = 0,53$; $p < 0,001$) [43]. Авторы считают, что антипротеинурический эффект ингибиторов РААС может быть нивелирован приемом избытка соли. Стоит ожидать дополнительный, а, возможно, и синергичный эффект блокады РААС и малосолевой диеты [21, 43]. Это согласуется с позицией других авторов относительно наблюдаемого взаимодействия по приему соли и действия лекарств [1].

Можно сказать, что в соответствии с имеющимися в настоящее время статистическими данными, высокий уровень АД, безусловно, негативно влияет на органы — мишени. В частности, риск развития катастроф сосудистого генеза существенно возрастает при превышении порогового АД 115/75 мм рт.ст. [1]. Однако в 2005г в США высокое АД было лишь второй причиной сердечно-сосудистой смертности [1]. В мире около половины всей сердечно-сосудистой смертности пришлось на причины, не связанные с высоким АД [1]. Это говорит о том, что негемодинамические факторы (а потребление NaCl относится к ним) примерно с такой же частотой, как и гемодинамические, приводят к сосудистым катастрофам. Негемодинамические факторы очень весомы и заслуживают большого внимания как с точки зрения клинико-диагностической оценки, так и с точки зрения приложения терапевтического воздействия. Почки, в силу их значения для становления и развития АГ, должны быть объектом пристального внимания клинициста и сохранение их монополярной экскреторной функции крайне важно для сохранения здоровья человека [21, 27, 28].

Итак, есть два простых постулата для достижения идеального кардиоваскулярного здоровья: поддержание уровня АД ниже 120/80 мм рт.ст. и снижение потребления Na^+ ниже 1500 мг/сут Na^+ (65 ммоль/сут Na^+ или 3,8 г/сут NaCl). Соблюдение этих, с нашей точки зрения, вполне доступных правил, должны найти широкое применение в повседневной клинической практике и здоровом образе жизни [1].

Литература

- Appel L.J., Frohlich E.D., Hall J.E., et al. AHA Presidential Advisory. The Importance of Population-Wide Sodium Reduction as a Means to Prevent Cardiovascular Disease and Stroke. A Call to Action From the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123:1138–43.
- Guyton A.C., Coleman T.G., Cowley A.W. Brief Reviews: A Systems Analysis Approach to Understanding Long-Range Arterial Blood Pressure Control and Hypertension. *Circ. Res* 1974; 35:159–76.
- Hall J.E. The Kidney, Hypertension, and Obesity. *Hypertension* 2003; 41:625–33.
- Guyton A.C. Blood Pressure Control Special Role of the Kidneys and Body Fluids. *Science* 1991; 252: 5014:1813–6.
- Lavoie J.L., Sigmund C.D. Minireview: Overview of the Renin-Angiotensin System — An Endocrine and Paracrine System. *Endocrinology* 2003; June; 144 (6):2179–83.
- Guyton A.C. Renal function curve—a key to understanding the pathogenesis of hypertension. *Hypertension* 1987; 10:1–6.
- Kimura G., Saito F., Kojima S., et al. Renal function curve in patients with secondary forms of hypertension. *Hypertension* 1987; 10:11–5.
- Adrogué J., Madias N.E., Sodium and Potassium in the Pathogenesis of Hypertension. *N Engl J Med* 2007; 356:1966–78.
- Kimura G. Kidney and Circadian Blood Pressure Rhythm. *Hypertension* 2008; 51:827–8.
- Guyton A.C. Long-term arterial pressure control: an analysis from animal experiments and computer and graphic models. *Am J PhysiolRegulIntegr Comp Physiol* 1990; November 1; 259: R865–R877.
- Strazzullo P., Galletti F., Barba G. Altered Renal Handling of Sodium in Human Hypertension: Short Review of the Evidence. *Hypertension* 2003; 41:1000–5.
- O'Rourke M. F., Safar M.E. Relationship between aortic stiffening and microvascular disease in brain and kidney: cause and logic of therapy. *Hypertension* 2005; 46:200–4.
- London G.M., Pannier B. Arterial functions: how to interpret the complex physiology. *Nephrol. Dial. Transplant* 2010; December 1; 25 (12):3815–23.
- Kaplan N.M. Kaplan's Clinical Hypertension. 9th ed., Philadelphia/Baltimore/New York/London/Buenos Aires/Hong Kong/Sydney/Tokyo: Lippincott Williams & Wilkin. A WoltersKlummer Company USA. 2006, 50–121.
- Reinhardt H.W., Seeliger E. Toward an Integrative Concept of Control of Total Body Sodium. *Physiology* 2000; 1: 15; 319–25.
- Rodriguez-Iturbe B., Vaziri N.D. Salt-sensitive hypertension — update on novel findings. *Nephrol Dial Transplant* 2007 22:992–5.
- Weder A.B. and Schork N.J. Adaptation, allometry, and hypertension. *Hypertension* 1994; 24:145–56.
- Meneton P., Jeunemaitre X., de Wardener H.E. et al. Links Between Dietary Salt Intake, Renal Salt Handling, Blood Pressure, and Cardiovascular Diseases. *Physiol Rev* 2005; 85:679–715.
- Zandi-Nejad K., Luyckx V.A., Brenner B.M. Adult Hypertension and Kidney Disease. The Role of Fetal Programming. *Hypertension* 2006; 47:502–8.
- Yu H.C. M., Burrell L.M., Black M.J., et al. Salt induces myocardial and renal fibrosis in normotensive and hypertensive rats. *Circulation* 1998; 98:2621–8.
- Bidani A.K., Griffin K.A. Pathophysiology of Hypertensive Renal Damage: Implications for Therapy. *Hypertension* 2004; 44:595–601.
- Keller G., Zimmer G., Mall G., et al. Nephron Number in Patients with Primary Hypertension. *N Engl J Med* 2003; 348; № 2:101–8.
- Sanders P.W. Salt Intake, Endothelial Cell Signaling, and Progression of Kidney Disease. *Hypertension* 2004; February 1; 43 (2):142–6.
- Pavenstadt H., Kriz W., Kretzler M. Cell Biology of the glomerular podocyte. *Physiol Rev* 2003; 83:253–307.
- Benstein J.A., Feiner H.D., Parker M., et al. Superiority of salt restriction over diuretics in reducing renal hypertrophy and injury in uninephrectomized SHR. *Am J Physiol* 1990; (6 Pt 2); 258: F1675–F1681.
- Ying W-Z, Sanders P.W. Dietary salt modulates renal production of transforming growth factor- β in rats. *Am J Physiol* 1998; 274 (4 Pt 2): F635–F641.
- Frohlich E.D. The Salt Conundrum A Hypothesis. *Hypertension* 2007; 50:161–6.
- Ritz E. The Kidney: Both Culprit and Victim. *Hypertension* 2009; 54:25–26.
- Weinberger M.H., Fineberg N.S. Sodium and volume sensitivity of blood pressure. Age and pressure change over time. *Hypertension* 1991; 18; 67–71.
- Weinberger M.H. Salt Sensitivity of Blood Pressure in Humans. *Hypertension* 1996; 27:481–90.
- Reuter S., Bussemaker E., Hausberg M., et al. Effect of excessive salt intake: role of plasma sodium. *Current Hypertension Report* 2009 April; vol.11; № 2: 91–7.
- Fukuda M., Mizuno M., Yamanaka T., et al. Pressure Dips During the Night Patients With Renal Dysfunction Require a Longer Duration Until Blood. *Hypertension* 2008; 52: 1155–60.
- Schmidlin O., Forman A., Sebastian A., et al. What Initiates the Pressor Effect of Salt in Salt-Sensitive Humans? Observations in Normotensive Blacks. *Hypertension* 2007; 49:1032–39.
- Schmidlin O., Forman A., Tanaka M., et al. NaCl-induced renal vasoconstriction in salt-sensitive African-Americans: Antipressor and hemodynamic effects of potassium bicarbonate. *Hypertension* 1999; 33:633–9.
- Chiolero A., Würzner G., Burnier M. Renal determinants of the salt sensitivity of blood pressure. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 1; 16:452–8.
- Chelliah R., Sagnella G.A., Markandu M.D., et al. Urinary protein and essential hypertension in black and in white people. *Hypertension* 2002; 39:1064–70.
- Pontremoli R., Leoncini G., Viazzi F., et al. Role of Microalbuminuria in the Assessment of Cardiovascular Risk in Essential Hypertension. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: S39–S41;
- Hillege H.L., Fidler V., Diercks G.F. H., et al. Urinary Albumin Excretion Predicts Cardiovascular and Noncardiovascular Mortality in General Population. *Circulation* 2002; 106:1777–82.
- Ärnlöv J., Evans J.C., Meigs J.B., et al. Low-Grade Albuminuria and Incidence of Cardiovascular Disease Events in Nonhypertensive and Nondiabetic Individuals. The Framingham Heart Study. *Circulation* 2005; 112:969–75.
- Deckert T., Feldt-Rasmussen B., Borch-Johnsen K., et al. Albuminuria reflects widespread vascular damage: the Steno hypothesis. *Diabetologia* 1989; 32:219–26.
- Cianciaruso B., Bellizzi V., Minutolo R. et al. Salt intake and renal outcome in patients with progressive renal disease. *Miner Electrolyte Metab* 1998; 24:296–301.
- He F.J., Marciniak M., et al. Effect of modest salt reduction on blood pressure, urinary albumin, and pulse wave velocity in white, black, and Asian mild hypertensives. *Hypertension* 2009; 54:482–8.
- Swift P.A., Markandu N.D., et al. Modest salt reduction reduces blood pressure and urine protein excretion in black hypertensives: a randomized control trial. *Hypertension* 2005; 46:308–12.

ТРУДНОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Теплова Н.В., Таратухин Е.О.

В статье рассматриваются сложности назначения лечения больным резистентной артериальной гипертензией. Приводятся данные Европейских рекомендаций по лечению этого заболевания. Рассматриваются блокаторы рецепторов ангиотензина как группа с рядом дополнительных преимуществ и высокой переносимостью. Приведены данные о комбинированной терапии.

Российский кардиологический журнал 2013, 6 (104): 76-79

Ключевые слова: резистентная гипертензия, комбинированная терапия, диуретики, антагонисты кальция, олмаесартан.

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, кафедра госпитальной терапии № 1 лечебного факультета, Москва, Россия.

Теплова Н.В. — д.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии №1 л/ф ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Таратухин Е.О.* — к.м.н. ассистент кафедры.

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

АД — артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

Рукопись получена 01.11.2013

Принята к публикации 11.11.2013

PROBLEMS IN PHARMACOTHERAPY OF RESISTANT ARTERIAL HYPERTENSION

Teplova N.V., Taratukhin E.O.

The paper focuses on the problems in the treatment of patients with resistant arterial hypertension. The relevant recommendations from the European guidelines are presented. Angiotensin receptor antagonists are considered as a group of antihypertensive agents with additional benefits and good tolerability. The evidence on antihypertensive combination therapy is also presented.

Russ J Cardiol 2013, 6 (104):76-79

Key words: resistant arterial hypertension, combination therapy, diuretics, calcium antagonists, olmesartan.

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

В Рекомендациях Европейского общества артериальной гипертензии 2013 года проблема резистентной гипертензии выделена в особый раздел. Ей даётся следующее определение: если на фоне адекватной модификации образа жизни и применения трёх антигипертензивных препаратов, один из которых — диуретик, артериальное давление сохраняется на уровне выше 140/90 мм рт.ст., гипертензия признаётся резистентной. Показано, что доля таких больных достигает 5–30% среди всех страдающих данной патологией; наиболее вероятна величина 10% [1, 8]. В некоторых случаях резистентность к терапии может оказываться ложной, вызванной факторами неправильной диагностики, например, в случае гипертонии “белого халата”, при нарушении процедуры измерения АД (использования небольшой манжеты), при высокой жёсткости, кальцинозе плечевой артерии, не позволяющей добиться полной окклюзии [2].

Собственно резистентная гипертензия может быть обусловлена избыточным потреблением поваренной соли, жидкости, включая алкоголь, выраженным ожирением, обструктивным ночным апноэ, недиагностированными вторичными причинами, далеко зашедшим поражением органов-мишеней, включая гипертрофию стенки резистивных сосудов с уменьшением просвета [3, 4]. Во всех случаях на фоне попыток модификации образа жизни, ограничения потребления соли, снижения массы тела пер-

востепенной задачей является подбор адекватной антигипертензивной терапии. Несмотря на возможность назначать три и более препаратов с различным механизмом действия на широкий выбор эффективных и хорошо переносимых средств, проблема выбора и адекватного назначения сохраняется и требует серьёзного внимания.

Класс блокаторов рецепторов ангиотензина — относительно новый и перспективный класс средств борьбы с артериальной гипертензией. Эффективность этих препаратов во многом обусловлена тем, что при хроническом повышении АД в процесс неминуемо вовлекаются почки. Замыкание “порочных кругов” наиболее часто происходит на уровне ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), и для снижения её активности на том или ином уровне разработан целый ряд классов препаратов: ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина, прямые ингибиторы ренина, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, ингибиторы синтазы альдостерона, ингибиторы нейтральной эндопептидазы. Большая часть препаратов, к сожалению, пока находится в ранних стадиях клинических исследований [6]. В Европейских рекомендациях указывается, что группы ингибиторов АПФ и антагонистов ангиотензиновых рецепторов (сартанов) применяются наиболее часто. Показано, что в отношении профилактики острых нарушений мозгового кровообращения большие преимущества

показали сартаны, а в отношении инфаркта миокарда — ингибиторы АПФ. Эти данные основывались на прямом сравнении пар совершенно определённых препаратов (например, в ONTARGET — телмисартана и рамиприла), и их, безусловно, нельзя экстраполировать на остальных представители этих классов [7]. Собственно, внутри того или иного класса препаратов существуют важные различия, связанные с фармакокинетическими и фармакодинамическими их свойствами.

Начало терапии артериальной гипертензии зависит от ряда факторов, включая исходный уровень АД, анамнез заболевания и сопутствующую патологию. Практически невозможно назначить эффективную и хорошо переносимую схему лечения с первого раза. Как минимум, необходима титрация доз. Долгое время считалось, что начинать терапию следует с диуретиков. Это объяснялось обязательным наличием гиперволемии у больных гипертензией ввиду ухудшения функции почек. В последних Рекомендациях такая концепция, наконец, пересмотрена: все пять основных групп препаратов (блокаторы рецепторов ангиотензина, ингибиторы АПФ, бета-адреноблокаторы, диуретики, антагонисты кальция) одинаково подходят для начальной и поддерживающей терапии, с учётом их фармакологических свойств. К примеру, сартаны и ингибиторы АПФ способны существенно уменьшать уровень протеинурии [7].

Титрация доз и назначение комбинированной терапии происходят с учётом переносимости и данных контроля эффективности терапии. “Офисное” измерение АД далеко не во всех случаях даёт адекватное представление об эффективности терапии. Оптимальным методом можно назвать “самостоятельный контроль АД” и ведение пациентами дневников. Контроль же за ночными величинами требует мониторингирования. В зависимости от состояния пациента, существуют различные цели лечения. Классической является рекомендация достижения АД ниже 140/90 мм рт.ст. у непрестарелых пациентов с низким и умеренным риском осложнений. В старческом возрасте рекомендуется поддерживать систолическое АД в диапазоне 140–150 мм рт.ст. При сахарном диабете, напротив, наилучшие результаты в исследованиях исходов и осложнений были показаны в группах с систолическим АД ниже 130 мм рт.ст. Диастолическое АД во всех случаях должно быть нормальным (ниже 90 мм рт.ст., а при диабете — ниже 85 мм рт.ст.) [9, 10].

Начальные стадии (“инициация”) антигипертензивного лечения требуют выбора того или иного средства. При довольно выраженной гипертензии, наличии сопутствующей патологии, признаков поражения почек, гипертонической энцефалопатии (то есть, всех факторов резистентной гипертен-

зии — уже установленной или предполагаемой) наиболее адекватным следует считать выбор антагонистов рецепторов ангиотензина. Эта группа препаратов появилась на фармацевтическом рынке около двух десятилетий назад. Первой молекулой, прототипом, был лозартан. Сегодня, как подчёркивается в недавнем обзоре Agelis (2013), группа разнообразна, а среди точек приложения появилось множество других, нежели только блокада рецепторов ангиотензина II первого типа [11]. Эта группа гетерогенна и, по данным множества клинических исследований, тот или иной препарат имеет фармакодинамически обусловленные преимущества, позволяющие рекомендовать его той или иной категории пациентов.

Для больных с тяжёлой, резистентной к терапии артериальной гипертензией препаратом выбора может стать олмесартан. Он может применяться как в монотерапии, так и в двойной или тройной (в комбинации с гидрохлоротиазидом и/или блокатором кальциевых каналов, например, лерканидипином или в комбинации с селективным бета-блокатором).

Олмесартана медоксомил является пролекарством, метаболизируясь после перорального приёма до олмесартана. После приёма максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1–2 часа; постоянная концентрация устанавливается спустя 3–5 дней. Выводится почками (на 40%) и с желчью (на 60%). Период полувыведения — 13 ч, что позволяет принимать препарат один раз в сутки. Некоторые особенности фармакокинетики у особых групп пациентов (пожилых, со снижением функции почек или печени) не требуют специальной коррекции доз, если АД контролируется. Противопоказан при беременности и кормлении грудью, а также в случае обструкции желчевыводящих путей, при почечной недостаточности (СКФ — ниже 20 мл/мин), состояниях после трансплантации почки. Принимается один раз в день, утром. Начальная доза — 10 мг, максимальная суточная — 40 мг.

Volpe et al. (2013) проведён обзор исследований олмесартана. Авторы сообщают о том, что в категории пожилых пациентов существуют определённые сложности назначения терапии. В частности, применение диуретиков, имея краткосрочные преимущества, в долгосрочном прогнозе и исходах совсем не так благоприятно. Олмесартан у этих больных демонстрирует эффективный 24-часовой контроль АД и не зависящий от возраста фармакокинетический профиль. В условиях приёма нескольких препаратов и полипрагмазии при сопутствующей патологии значимого лекарственного взаимодействия также не было выявлено [12].

Saseen et al. (2013) сообщают об исследовании смены монотерапии олмесартаном на другой препарат того же класса, а именно, ирбесартан, лосартан

или валсартан. В когортном исследовании приняло участие 3412 пациентов в период с 2007 по 2011 гг. Из них на терапию, отличную от олмесартана, были переведены 385. Обнаружено, что, среди сменивших терапию лиц, доля с контролируемой гипертензией уменьшилась, составив 72,2% (на фоне олмесартана — 78,7%). Кроме того, средние величины АД периода наблюдения составили 126,6/77,6 мм в группе олмесартана и 129,6/78,5 мм рт.ст., что было признано достоверным различием [14].

О том, что, несмотря на схожесть, разные молекулы сартанов имеют разные свойства, напоминают Miura et al. (2013). Это важно ввиду дополнительных, не связанных напрямую с основными, “off-target” эффектов. Так, для олмесартана это синергизм в стабилизации атеросклеротической бляшки со статинами, снижение объема ядра бляшки [13].

Imai et al. (2013) был проведен post-hoc анализ влияния олмесартана на функцию почек в зависимости от параллельного приема ингибитора АПФ по данным исследования ORIENT. Показано, что двойная блокада РААС чаще приводила к гиперкалиемии. Независимо от наличия или отсутствия ингибитора АПФ, олмесартан существенно снижал выраженность протеинурии при диабетической и гипертонической нефропатии, а также общую частоту сердечно-сосудистых исходов [16].

Японские авторы Hosomi et al. (2013) обращают внимание на когнитивные нарушения у больных даже с начальной стадией артериальной гипертензии. Это связано с изменениями в гематоэнцефалическом барьере: его повышенной проницаемостью, не обусловленной напрямую степенью артериальной гипертензии. Роль олмесартана в этом случае может состоять в восстановлении функции и снижении чрезмерной проницаемости гемато-энцефалического барьера. Такая гипотеза подтверждена лабораторными экспериментами [17].

Классическая комбинация сартана и диуретика была изучена для олмесартана Bramlage et al. (2013). В многоцентровом исследовании 3333 пациентов с различной степенью артериальной гипертензии назначение в течение 6 месяцев олмесартана 40 мг в комбинации с гидрохлортиазидом 12,5 или 25 мг была показана хорошая переносимость, достаточная безопасность и эффективность комбинированного лечения. Исходное АД составляло в среднем 159,6/93,5 мм рт.ст. Как минимум, один дополнительный сердечно-сосудистый фактор риска имелся у 71%. На фоне лечения, в среднем, АД снизилось на 26,1/13,0 мм рт.ст. ($p < 0,0001$). Примечательно, что уровень физической активности пациентов в этом исследовании не коррелировал со степенью антигипертензивного эффекта [15].

В исследовании тройной терапии олмесартаном с антагонистом кальция и диуретиком TRINITY

было обнаружено более выраженное снижение АД, чем при парных комбинациях, и при этом — сходная переносимость и безопасность. Sugimoto et al. (2013) отмечают, что снижение АД более чем на 50 мм рт.ст. произошло у 24,4% пациентов на тройной терапии, тогда как на двойной — только у 8,1–15,8%. В субанализе того же исследования группой Roth et al. (2013) не было отмечено различий в переносимости терапии у лиц с ожирением и без него (граница ИМТ — 30 кг/м²). С индексом массы тела имела связь эффективность: достижение целевого АД в группе с нормальным ИМТ составляло 67%, тогда как в группе с ожирением — 63% ($p < 0,005$) [18, 19].

В исследовании HONEST олмесартана у naïвных пациентов с артериальной гипертензией особое внимание уделялось отношению АД на визите к врачу и при самостоятельном измерении. Kario et al. (2013) были проанализированы данные 21341 пациента в проспективном наблюдении на протяжении 16 недель. Пациенты контролировали АД самостоятельно по утрам и во время визитов к врачу. Исходное среднее систолическое АД в клинике было 151,6 мм рт.ст., дома — 153,6 мм рт.ст. На фоне лечения среднее АД составило 135,0 и 135,5 мм рт.ст., соответственно ($p < 0,0001$). Эти данные, по мнению авторов, не только свидетельствуют об эффективности олмесартана, но и обращают внимание на важность разностороннего контроля АД, так как при лечении и нормализации АД происходит повышение частоты гипертензии “белого халата”, что может сказываться на общем качестве лечения. Авторы подчеркивают, что “в реальном мире” олмесартан способствует эффективному контролю АД, в том числе, при сахарном диабете и хронической болезни почек [20].

Работая с больными артериальной гипертензией, очень важно сочетать быстроту подбора эффективной терапии и требования к профилю безопасности. Согласно современным рекомендациям, начинать терапию можно с любого из основных классов антигипертензивных средств. Среди них антагонисты рецепторов ангиотензина — одни из наиболее хорошо переносимых и стабильно действующих. В данном классе препаратов олмесартан показал более высокую, в сравнении с другими средствами, силу действия, особенно выраженную при комбинировании с антагонистами кальция (например, лерканидипином) и мочегонными средствами. Переносимость и частота побочных эффектов олмесартана не отличается от других сартанов. Как у пациентов с резистентной артериальной гипертензией в составе комбинации, так и при начале подбора лечения, этот препарат можно рекомендовать как эффективное средство с рядом дополнительных положительных свойств.

Литература

1. Fagard R. H. Resistant hypertension. *Heart* 2012; 98:254–61.
2. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*, 2013; doi:10.1093/eurheart/eh1151 — c.46.
3. Poteshkina N. G. Salt consumption. Cardiovascular system as a target organ. Part III. *Russ J Cardiol* 2012; 6 (98): 84–90. Потешкина Н.Г. Потребление соли. Сердечно-сосудистая система как орган-мишень. Ч.3. *Российский кардиологический журнал*, 2012;6 (98): 84–90.
4. Persell S. D. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003–2008. *Hypertension* 2011; 57:1076–80.
5. Bobrie G., Frank M., Azizi M. et al. Sequential nephron blockade vs. sequential renin-angiotensin system blockade in resistant hypertension: a prospective, randomized, open blinded endpoint study. *J Hypertens* 2012; 30:1656–64.
6. Laurent S., Schlaich M., Esler M. New drugs procedures and devices for hypertension. *Lancet* 2012; 380:591–600.
7. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*, 2013; doi:10.1093/eurheart/eh1151 — c.30.
8. Roberie D. R., Elliott W. J. What is the prevalence of resistant hypertension in the United States? *Curr Opin Cardiol*. 2012 Jul; 27 (4):386–91.
9. Ogiwara T., Saruta T., Rakugi H. et al. Target blood pressure for treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: Valsartan in Elderly Isolated Systolic Hypertension Study. *Hypertension* 2010; 56:196–202.
10. Reboldi G., Gentile G., Angeli F. et al. Effects of intensive blood pressure reduction on myocardial infarction and stroke in diabetes: a meta-analysis in 73,913 patients. *J Hypertens* 2011; 29:1253–69.
11. Mavromoustakos T., Agelis G., Durdagi S. AT1 antagonists: a patent review (2008–2012). *Expert Opin Ther Pat*. 2013 Nov; 23 (11):1483–94.
12. Volpe M., Tocci G. Olmesartan in the Treatment of Hypertension in Elderly Patients: a Review of the Primary Evidence. *Drugs Aging*, 2013 — October 30.
13. Miura S. I., Saku K. Recent progress in the treatment of cardiovascular disease using olmesartan. *Clin Exp Hypertens*, 2013; October 28.
14. Saseen J. J., Ghushchyan V., Kaila S. et al. Maintaining Goal Blood Pressures After Switching From Olmesartan to Other Angiotensin Receptor Blockers. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2013 Sep 19. doi: 10.1111/jch.12197.
15. Bramlage P., Zemmrich C., Ketelhut R., et al. Safety, tolerability, and efficacy of a fixed-dose combination of olmesartan 40 mg and hydrochlorothiazide 12.5/25 mg in daily practice. *Vasc Health Risk Manag*. 2013; 9: 475–83.
16. Imai E., Haneda M., Yamasaki T. et al. Effects of dual blockade of the renin-angiotensin system on renal and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes with overt nephropathy and hypertension in the ORIENT: a post-hoc analysis (ORIENT-Hypertension). *Hypertens Res*. 2013 Sep 12. doi: 10.1038/hr.2013.86.
17. Pelisch N., Hosomi N., Mori H. et al. RAS inhibition attenuates cognitive impairment by reducing blood- brain barrier permeability in hypertensive subjects. *Curr Hypertens Rev*. 2013 May; 9 (2):93–8.
18. Sugimoto D. H., Chrysant S. G., Melino M. et al. The TRINITY Study: distribution of systolic blood pressure reductions. *Integr Blood Press Control*. 2013 Jul 12; 6:89–99.
19. Roth E. M., Oparil S., Melino M. et al. Olmesartan/amlodipine/hydrochlorothiazide in obese participants with hypertension: a TRINITY subanalysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2013 Aug; 15 (8):584–92.
20. Kario K., Saito I., Kushihiro T. et al. Effect of the angiotensin II receptor antagonist olmesartan on morning home blood pressure in hypertension: HONEST Study at 16 weeks. *J Hum Hypertens*. 2013 Jul 18. doi: 10.1038/jhh.2013.68.

ВИКТОР АЛЕКСЕЕВИЧ ЛЮСОВ: ВРАЧ, УЧЁНЫЙ, РУКОВОДИТЕЛЬ, УЧИТЕЛЬ

Гордеев И. Г., Шайдюк О. Ю., Лучинкина Е. Е., Таратухин Е. О.

Статья посвящена роли В. А. Люсова и возглавляемой им в течение многих лет кафедры в отечественной кардиологии. Приводятся биографические сведения, информация об учениках и соратниках. Подчеркивается роль клинической школы, продолжателем которой был В. А. Люсов — талантливый врач, учёный, руководитель, учитель.

По материалам исторической сессии Российского национального конгресса кардиологов.

Российский кардиологический журнал 2013, 6 (104): 80-84

Ключевые слова: кардиология, тромболизис, инфаркт миокарда, кафедра, госпитальная терапия

Кафедра госпитальной терапии № 1 лечебного факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, Москва, Россия.

Гордеев И. Г. — д.м.н., проф., заведующий кафедрой, Шайдюк О. Ю. — к.м.н., доцент, Лучинкина Е. Е. — к.м.н., доцент, Таратухин Е. О.* — к.м.н., ассистент.

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

Рукопись получена 21.10.2013

Принята к публикации 15.11.2013

VIKTOR A. LUSOV: DOCTOR, SCIENTIST, LEADER, AND TEACHER

Gordeev I. G., Shaidyuk O. Yu., Luchinkina E. E., Taratukhin E. O.

The paper is focused on the importance of Viktor A. Lusov, as well as the department he had been heading for many years, for the Russian cardiology. The biographical information and the data on Professor Lusov's students and colleagues are presented. The authors emphasise the important role of the clinical school maintained by Viktor A. Lusov — a talented doctor, scientist, leader, and teacher.

Based on the materials of the History Session, the Russian National Cardiology Congress

Russ J Cardiol 2013, 6 (104): 80-84

Key words: cardiology, thrombolysis, myocardial infarction, department, hospital therapy.

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



В книге В. С. Савельева и А. И. Мирлис “И сердце бьётся вновь” есть эпизод, в котором больную с инфарктом миокарда, с коллапсом, потерявшую сознание на улице, бригада скорой помощи везёт в 59-ю городскую больницу — один из немногих в Москве и Советском Союзе противоишемный центр. В 1963 году, 19 февраля, больницу посещал Анастас Микоян, Первый заместитель председателя Совета Министров СССР. Он оставил запись в гостевой книге больницы и кафедры госпитальной терапии: “Здесь, в условиях, пока мало приспособленных, ведётся большая работа по развитию медицины. Это — центр терапии, который должен вырасти в ещё

большой центр развития медицинской науки под руководством такого замечательного учёного, как профессор П. Е. Лукомский, собравшего вокруг себя талантливый коллектив. Желаю успеха”. С именем профессора П. Е. Лукомского и его ученика — профессора В. А. Люсова — история отечественной кардиологии XX века связана неразрывно. Тромболитическая терапия, интенсивная терапия инфаркта миокарда, лечение нарушений ритма сердца, хроническая и острая сердечная недостаточность, другие проблемы — многие десятилетия были главными направлениями клинической и научной работы кафедры госпитальной терапии под руководством П. Е. Лукомского, а с 1974 года — В. А. Люсова.

Свой путь в медицине Виктор Алексеевич Люсов начал в 1961 году, закончив 2-й Московский медицинский институт им. И. В. Сталина и уехав на два года на целину в Казахстан. Там, в Целиноградской области, он возглавил районную больницу в качестве главного врача, которому нередко приходилось выполнять и функции “земского врача”. Затем, вернувшись в Москву, он поступил, вернувшись в Москву, поступил в аспирантуру на кафедру госпитальной терапии 2-го МОЛГМИ (Московского Ордена Ленина государственного медицинского института). С этого момента вся жизнь Виктора Алексеевича была неразрывно связана с кафедрой.

В конце 1960-х годов, при заведовании П. Е. Лукомским, кафедра занималась вопросами острого

инфаркта миокарда и, в частности, состоянием свёртывающей системы крови. Уже в 1956 году, будучи Главным терапевтом Министерства здравоохранения СССР, П. Е. Лукомский публикует доклад “Вопросы профилактики и лечения больных сердечно-сосудистыми заболеваниями в СССР”, в 1970 — доклад “Шок при инфаркте миокарда”, а в 1971 выступает с Актовой речью “Инфаркт миокарда”. Следуя по стопам своего учителя, В. А. Люсов в 1999 году выступил с Актовой речью, посвящённой тому же вопросу. В этом докладе были собраны все научные и организационные успехи, озвучены проблемы и намечены пути дальнейшего развития российской кардиологии.

До этого была аспирантура, работа ассистентом, доцентом. В 1974 году Виктор Алексеевич защитил докторскую диссертацию на тему “Функциональное состояние тромбоцитов, свёртываемость, фибринолиз и реологические свойства крови при ишемической болезни сердца”. В процессе работы впервые была применена стрептокиназа для реваскуляризации при остром инфаркте миокарда. Опыт применения у 112 больных был описан в статье 1972 года, а позднее выпущена монография “Тромбозы и геморрагии в клинике внутренних болезней”. В 1982 году в журнале Лейпцигского университета вышла статья “Intravasale Thrombenbildung und Fragen der Laboratorkontrolle bei Koronarinsuffizienz” (Внутрисосудистое тромбообразование и вопросы лабораторного контроля при коронарной недостаточности). За исследования в области гемостаза коллектив авторов под руководством В. А. Люсова неоднократно награждался медалями ВДНХ, а в 1991 году за цикл работ по развитию научных основ патогенеза внутрисосудистого свёртывания крови, диагностики, профилактики, лечения и внедрения их в практику, В. А. Люсов был удостоен звания лауреата Государственной премии РСФСР в области науки и техники.

Талант руководителя требовался профессору В. А. Люсову часто. Пройдя за 13 лет путь от студента до заведующего кафедрой (с 1974 года), затем В. А. Люсов — декан лечебного факультета (1983–87 гг.). В 1979–94 гг. он занимал пост главного кардиолога РСФСР и России, а в 1979–91 гг. — председателя Научного совета по сердечно-сосудистым заболеваниям Министерства Здравоохранения РСФСР, председателя Всесоюзной проблемной комиссии АМН СССР “Патология гемостаза”, главного терапевта IV Управления МЗ РСФСР (1987–91 гг.). В. А. Люсов организовал первый в стране курс и кафедру профилактической кардиологии при Факультете усовершенствования врачей. С 1991 по 1999 гг. был Первым, а затем — Почётным избранным президентом Всероссийского научного общества кардиологов.

В 1981 году была открыта огромная многопрофильная ГКБ № 15, в которую кафедра госпитальной терапии переехала из 59-й больницы в полном

составе. Тридцать лет развития новой клинической базы проходили при непосредственном участии В. А. Люсова: налажена кардиологическая помощь, открыты блоки интенсивной терапии, отделения кардиохирургии и рентгенохирургических методов лечения. В 1986 году Виктор Алексеевич возглавлял комиссию по работе с последствиями аварии на Чернобыльской АЭС, находился в Брянске и лично осматривал сотни пострадавших и эвакуированных. Многие из них, в том числе, ликвидаторы, были госпитализированы в ГКБ № 15. Целый корпус больницы был занят проблемами лучевой болезни и её последствий. Проведены исследования и защищён целый ряд диссертаций, посвящённых гипертрофической кардиомиопатии у ликвидаторов.

Но никакие успехи невозможны без работы команды — команды ответственных и трудолюбивых учеников. Следуя по стопам своего учителя, Виктор Алексеевич всегда тонко разбирался в людях, выращивая новые таланты. Он воспитал 110 кандидатов медицинских наук, 22 — докторов; многие из них возглавляют кафедры в вузах по всей России и в странах бывшего СССР, возглавляют больницы и заведуют отделениями.

Продолжив заниматься проблемами гемостаза, коллектив кафедры не ограничивался только ими. Многие области кардиологии и вообще терапевтической патологии были предметом научных исследований учеников В. А. Люсова. Так, исследована взаимосвязь липидного обмена, увеличения доли липопротеидов низкой плотности и реологии крови (Е. Г. Редчиц, 1984; В. А. Дудаев, 1977). Установлена связь с перекисным окислением липидов (Амжад Аббуд, 1987) и влиянием бета-каротина на реологию крови у больных инфарктом миокарда (С. М. Отарова, 1997). Начиная с первых публикаций Б. А. Сидоренко, посвященных исследованию водно-электролитного обмена при сердечной недостаточности, сотрудники кафедры активно исследовали эту проблему (Е. Т. Разумова, О. И. Отверченко, Ю. М. Кудисов, В. И. Харченко и др.) и после завершения Б. А. Сидоренко докторской диссертации в 1974 г. В работе М. П. Савенкова реология крови и водно-электролитный обмен у больных с сердечной недостаточностью были исследованы одновременно в сравнительном аспекте и, может быть, впервые в клинике было показано, что благоприятный сио-минутный эффект диуретиков отнюдь не всегда позитивно влияет на микроциркуляцию, а, значит, может определять отдаленный прогноз таких больных. Впервые в этих разработках появились данные о необходимости использования у больных с сердечной недостаточностью тромбоцитарных и эритроцитарных антиагрегантов (М. П. Савенков 1977–1988, Б. А. Сидоренко, 1985, А. Л. Сидорский, 1985; О. А. Байкова, 1991; Г. А. Червякова, 1999). Н. А. Волон

(1985) изучал проблему клинико-гемодинамических нарушений и возможность их коррекции у больных острым инфарктом миокарда. Возможность медикаментозного лечения недостаточности кровообращения новым классом препаратов (ингибиторами АПФ), описана в докторской диссертации З. Э. Кайтовой (1999). Если в разделе “Недостаточность кровообращения” работы Б. А. Сидоренко с клиническим применением лазикса и других последующих диуретиков можно назвать приоритетными, наряду с другими исследованиями, то работу В. В. Евдокимова, К. И. Тебloeва, Н. И. Катышкиной (1979) можно считать пионерской, т.к. факт первого в стране применения с лечебной целью в/в нитроглицерина у больного инфарктом миокарда был запатентован и отмечен специальным международным жюри на III Всесоюзном съезде кардиологов. Эти же слова можно с полным основанием отнести и к работам В. Л. Дощицина по аритмиям сердца — одного из классических отечественных авторитетов в области сердечной аритмологии, впервые в стране применивших лидокаин в/в с целью лечения и профилактики желудочковых аритмий у больных инфарктом миокарда. Серия его работ, кандидатская и докторская диссертации, выдержавшие несколько изданий монографии и сейчас являются настольными книгами для многих поколений врачей и студентов. В. Л. Дощицин — один из участников той группы кафедральных сотрудников, которые организовывали и осуществляли функционирование первого в стране БИТа (блока интенсивной терапии) в 59-й клинической больнице (В. Л. Дощицин, Н. А. Грацианский, В. В. Соловьев, Ю. В. Зимин, Ю. С. Мдинарадзе, Л. Л. Орлов, П. В. Казьмина, В. В. Макельский и многие др.). В. В. Евдокимов был одним из соавторов исследования о влиянии внутриаортальной баллонной контрпульсации на гемодинамику и зоны ишемии у больных острым инфарктом миокарда. Первая подобная операция у больного коронарным шоком была выполнена В. И. Шумаковым при участии П. Е. Лукомского и В. А. Люсова в БИТе 59-й клинической больницы, так же, как и первые успешные повторные (до 80 раз) дефибрилляции у больных инфарктом миокарда (В. Л. Дощицин).

Колоритным фрагментом работ по гемостазу и реологии крови у больных инфарктом миокарда явились исследования, посвященные патогенезу аритмий сердца при этом заболевании (А. А. Абдуллаев, 1979–1995, В. Б. Разумов, В. А. Пивоваров и др.). Серия этих работ вошла составной частью в официальные патенты на изобретения (их на кафедре — 12), где ведущим механизмом возникновения аритмий сердца являются нарушения реологических свойств крови, вызывающие ишемию и электрическую нестабильность миокарда. В. В. Бородин впервые применил милдронат при сердечных аритмиях. Определение кальция в эри-

троцитах проводили Г. О. Дибирова и Д. Б. Утешев (1994). Многие годы сотрудники кафедры исследовали взаимосвязь нарушений углеводного обмена с особенностями течения инфаркта миокарда и его осложнений, в том числе при сердечной недостаточности (это и докторские работы И. М. Корочкина, 1975, и Р. Г. Оганова, 1977, и публикации по диссертациям А. А. Александрова, 1978, В. Е. Бунаевой, 1979, И. В. Виноградовой, 1980). Разработанные в те годы схемы лечения больных инфарктом миокарда инсулин-глюкозо-калиевыми смесями по-прежнему привлекательны для клиницистов ввиду своей практической значимости.

Изменения в системе гемостаза при различных локализациях атеросклеротических поражений послужили поводом для оценки эффективности диагностики и лечения различных тромботических и тромбоэмболических процессов в периферических сосудах и, в том числе, с применением фибринолитиков, антикоагулянтов, гравитационных методов плазмо- и эритрофереза, гемодилюции и гемосорбции (Ю. А. Приказчиков, 1980; М. Т. Кудяев, 1983; С. Г. Гашим-оглы, 1983; В. Н. Соболева, 1984; К. И. Тебloeв, 1984; В. П. Морозов 1989; А. С. Парфенов, 1987; К. Г. Хачумова, 1993; А. Н. Кузнецов, 1994). В 1995г защищена докторская диссертация А. А. Абдуллаева (ныне — заведующий кафедрой семейной медицины, Махачкала) “Роль плазмофереза и плазмасорбции в комплексном лечении больных в остром периоде инфаркта миокарда”. Проводилось изучение патогенетических механизмов развития инфаркта миокарда и возможности их коррекции (В. А. Кокорин, 2003). Всестороннее исследование было проведено на кафедре по патогенезу и лечению кардиогенного шока — это и уточнение механизмов гипотензии, развития олигоанурии, метаболического ацидоза и других факторов (Н. А. Грацианский, 1971–76, Ю. В. Зимин, 1971, и др.). Впервые, наряду с аортальной баллонной контрпульсацией, использовались большие дозы стероидных гормонов, низкомолекулярных декстранов и других средств. Большое значение на кафедре придают новым диагностическим методам. Б. Я. Барт в своей докторской диссертации (1979) обобщил диагностическое значение определения активности сывороточных ферментов при различных патологиях. Одним из первых в стране был внедрен в практику метод эхокардиографии (Н. И. Катышкина, 1982).

Особым пластом существенных, в том числе фундаментальных, исследований были работы по артериальной гипертензии (АГ), начало которым положил еще П. Е. Лукомский и его сотрудники, а позднее — В. А. Люсов, А. Н. Бритов и Е. М. Евсиков (1981). На кафедре была выполнена работа, показывающая механизмы распределения воды, обменных натрия и калия у больных АГ. Последовательно углублял эту

тему А. М. Абдалла (1983), реологию крови изучал Аль-Мубарак Мухамед (1987), физические нагрузки — О. Е. Холодова (1984), Л. А. Соломонова (1990), гормональные нарушения — В. И. Харченко (1988). А. Б. Бахшалиев (ныне ректор института кардиологии в г. Баку) при выполнении докторской диссертации в 1990 году использовал диагностические тесты и применял лекарственные средства, относящиеся к ингибиторам АПФ и бета-блокаторам. Одним из существенных этапов исследования в этой области явилась докторская диссертация Е. М. Евсикова (1994), где практически все важные разделы гормональных, гемодинамических и водно-электролитных нарушений в развитии АГ у женщин были представлены в наиболее обобщённом виде. Отдельно стоят работы другого сотрудника кафедры — И. Ю. Постнова (1983) по исследованию проницаемости мембран эритроцитов для натрия при первичной гипертензии (гипертонической болезни и спонтанной гипертензии крыс) и некоторых вторичных гипертензиях. В ряде работ была произведена оценка диастолической дисфункции миокарда и попытка ее коррекции с помощью применения некоторых гипотензивных препаратов — ингибиторов АПФ (Н. О. Кугаенко, 2001), антагонистов кальциевых каналов (Н. В. Теплова, 2004). Обмен кальция в организме у больных АГ изучала А. М. Пальшина (1997). Продолжением данного научного направления явилась серия работ по изучению артериальной гипертензии (Ж. Б. Шапарова, 2002; А. А. Магомедова, 2004, А. В. Ошнокова, 2005). Отдельные механизмы патогенеза и варианты медикаментозного воздействия у больных с метаболическим синдромом и артериальной гипертензией были освещены в докторской диссертации О. А. Байковой (2004). Состояние почек при АГ изучала Ю. М. Машукова (2007), проблемами резистентной к терапии АГ — Н. В. Теплова (2012).

Одним из важных разделов научно-практических изысканий кафедры явились так называемые некоронарогенные заболевания сердца, из которых наиболее значимы данные по гипертрофической кардиомиопатии (ГКМ). Работы эти выполнялись под руководством профессора Н. И. Щербининой, причем часть этих исследований выполнена в Брянской области у ликвидаторов и жителей в зоне Чернобыльской аварии (начиная с 1986г). Н. И. Щербининой принадлежит и приоритет применения метода эхокардиографии у больных инфарктом миокарда (1980–1982). Оценке дифференциально-диагностических изменений симпатoadреналовой системы у больных ГКМ была посвящена работа Э. Х. Ахметзяновой (1991), гормональным нарушениям как причине нарушений сердечного ритма — исследование П. Л. Овчинникова (1992). При этой патологии микроциркуляцию изучала О. В. Богоявленская (1993), метаболизм катехоламинов — З. Э. Кайтова

(1993), гемостаз — Р. Б. Тебоева (1993), состояние процессов свободнорадикального окисления — Ю. А. Гомзикова (1996), изменения в системе циклических нуклеотидов с коррекцией выполненных изменений антагонистами кальция — С. В. Хегай (1996).

Серия работ в разные годы была выполнена по немедикаментозным методам лечения ИБС и сердечной недостаточности — по оценке влияния продуктов пчеловодства (меда, пыльцы) на физическую работоспособность больных, перенесших инфаркт миокарда (В. А. Люсов, Ю. В. Зимин, А. А. Горбаченков, В. А. Дудаев, 1981–1996). Влияние миллиметровой терапии электромагнитного излучения и лазерной терапии на течение нестабильной стенокардии и гемостаз представлено в работах А. Ю. Лебедевой (1996), И. Г. Щелкуновой (1996), Ю. Н. Федулаева (1996), О. Ю. Шайдюк (1999), Т. Ю. Семеновской (1997), М. А. Кудиновой (1997), А. А. Царева (1998). Кафедра была одним из пионеров ранней физической реабилитации больных инфарктом миокарда, начиная с разработки проб с физической нагрузкой (Д. Д. Щербаткин, 1975). В течение последующих лет разрабатывались патогенетические и практические схемы оценки дифференцированной физической реабилитации на разных этапах лечения: в стационаре — А. А. Горбаченков, И. В. Дюков (1988), А. В. Рудаков (1989), О. Е. Холодова (1984), Т. Г. Почхуа (1986); в поликлинике — Г. У. Хлобыстова (1986); в санатории-профилактории — Н. И. Чудновский (1987). А. А. Горбаченков подытожил эти материалы в докторской диссертации “Физические тренировки при ишемической болезни сердца” (1986). Кафедра организовала “Коронарный клуб”, действующий с 1979 года. Нестабильная стенокардия и острый коронарный синдром всегда были предметом специальных исследований сотрудников кафедры под руководством В. А. Люсова. Аспиранты Е. Т. Валиахметова (1986), Л. А. Землякова (1991) занимались разработкой алгоритма дифференцированного лечения специально для БИТ кардиологического отделения, соискатель И. В. Тимофеева (1994) — разработкой лазерной терапии.

Проблема безболевой ишемии миокарда — одно из направлений научных изысканий сотрудников кафедры. После изучения механизмов развития безболевой ишемии миокарда были предложены варианты немедикаментозного (Ю. Н. Федулаев, 1996) и медикаментозного (Р. М. Гафурова, 1999; Н. С. Кубылинская, 2002; С. Н. Васляева, 2004) лечения.

Благодаря совместной работе с кардиохирургами, сотрудниками кафедры одними из первых в Москве был внедрен метод стресс-эхокардиографии, который использовался в ряде работ и с целью диагностики ИБС, и для изучения дисфункции миокарда (гибернация) (И. Г. Гордеев, 1999; О. Ю. Шай-

дьюк, 1999). На кафедре проводились работы по изучению метаболической терапии в лечении ишемической болезни сердца. В 1978–1979 гг. проводились клинические исследования отечественного препарата милдронат у больных ИБС, инфарктом миокарда, сердечной недостаточностью, нарушениями ритма сердца (В. А. Люсов, Н. А. Волон, В. В. Бородин). А. А. Глускер изучил возможность применения метаболических препаратов в лечении больных хронической сердечной недостаточностью (1988). Работы в этом направлении активно продолжаются, получены данные по применению цитопротекторной терапии у больных инфарктом миокарда с целью предотвращения реперфузионных повреждений (В. И. Сивков, 1997; И. В. Ильенко, 2003) и восстановления нарушенной функции миокарда (И. Г. Гордеев, 1999, 2009). Учитывая активное развитие интервенционной кардиологии и кардиохирургии, проводились совместные исследования по оптимизации лекарственной терапии с применением цитопротекторов у пациентов, подвергшихся кардиохирургическим вмешательствам (В. А. Люсов, И. Г. Гордеев, Е. Е. Ильина, 2004).

Современные аспекты диагностики и лечения кардиогенного шока изучал Н. С. Матюшков (2010). Вопросам взаимосвязи синдрома ночного апноэ с сердечно-сосудистой патологией посвящены диссертации Е. О. Таратухина и А. П. Гончарова (2010). Преимущества и недостатки различных типов дефибрилляторов при мерцательной аритмии описал И. А. Кокорин (2010), а вопросами ресинхронизирующей терапии занимается М. В. Киятина (2013). Е. М. Покровская (2012) исследовала терапию таурином при хронической сердечной недостаточности, а П. Б. Адамов (2013) — обмен лептина у больных инфарктом миокарда. Эти диссертации были одними из последних,

руководство которыми и разработку тем успел осуществить Виктор Алексеевич Люсов. Сегодня научную работу кафедры возглавили и продолжили его ученики — профессора И. Г. Гордеев и А. Ю. Лебедева.

Такая поразительно интенсивная творческая, научная, врачебная деятельность вкупе с громадной организаторской работой подвластна только неординарному, талантливому человеку. Таким и был В. А. Люсов. Его интересы вне медицины тоже удивляют. В студенческие годы он получил диплом Почётного донора за безвозмездную сдачу крови, был мастером спорта и участником олимпийской сборной СССР по фехтованию на рапире, в составе группы альпинистов совершил восхождение на Эльбрус, перелетел на аэростате через массив Масаи Мара в Кении, занимался разведением пчёл и лично был председателем Союза апитерапевтов России.

В 1996 году В. А. Люсов основал Российский кардиологический журнал и был его бессменным главным редактором. Это издание стало одним из основных изданий для публикации результатов научных исследований, в частности, диссертационных.

Успех научной деятельности профессора В. А. Люсова был увенчан в 2002 году медалью Европейского общества кардиологов. В 1999 году, в преддверии смены тысячелетий, университет Кембриджа награждал В. А. Люсова медалью “2000 выдающихся учёных XX века” за вклад в кардиологическую науку.

24 сентября 2013 года Виктору Алексеевичу исполнилось бы 75 лет. Он возглавлял кафедру госпитальной терапии 37 лет, встретив в 2011 году её столетие. Отечественную кардиологию невозможно представить без вклада этого выдающегося учёного. И, хотя 11 сентября 2011 года сердце этого выдающегося кардиолога перестало биться, память о нём всегда будет жива в сердцах его учеников и последователей.

АТЕРОСКЛЕРОЗ 2013: СПОРНЫЕ ВОПРОСЫ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-КАРДИОЛОГА

Российский кардиологический журнал 2013, 6 (104): 85-90

ATHEROSCLEROSIS 2013: CONTROVERSIAL ASPECTS OF LIPID-LOWERING THERAPY IN THE CARDIOLOGIC PRACTICE

Russ J Cardiol 2013, 6 (104): 85-90

26 сентября 2013 года в рамках Российского национального конгресса кардиологов прошел симпозиум “Атеросклероз 2013: спорные вопросы гиполипидемической терапии в практике врача-кардиолога”, посвященный последним исследованиям применения липидмодифицирующей терапии при сердечно-сосудистых заболеваниях.

На симпозиуме с докладами выступили ведущие специалисты в области кардиологии, представившие современный взгляд на проблему снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний и возможности применения гиполипидемической терапии.

В первом выступлении Академик РАМН, профессор Рафаэль Гегамович Оганов, рассказал об эволюции подходов к гиполипидемической терапии.

В начале XX века на основании экспериментальных исследований была выдвинута гипотеза, что без холестерина нет атеросклероза. Прошло почти 100 лет, и появилась новая установка — без холестерина нет эпидемии атеросклероза. Во многом этому содействовало “исследование 7 стран”, где была показана зависимость смертности от уровня холестерина в сыворотке крови. Также было доказано, что эпиде-

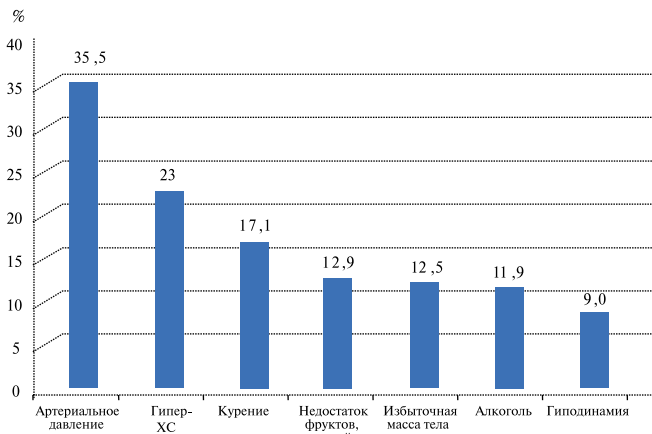
мия сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в основном обусловлена особенностями образа жизни и связанными с ними факторами риска. Снижение уровня факторов риска, в том числе с помощью применения определенных лекарственных препаратов, способно замедлить развитие ССЗ как до, так и после появления клинических симптомов. К сожалению, в мире, как и в России, нарастает влияние таких факторов риска, как ожирение, сахарный диабет и метаболический синдром (рис. 1). Все они тесно связаны с ССЗ. Была выработана концепция факторов риска, которая остается основой профилактики. Среди причин общей преждевременной смертности у населения России гиперхолестеринемия занимает второе место. Международными экспертами приняты жесткие критерии, согласно которым определены целевые уровни холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) в зависимости от риска развития ССЗ у пациентов: очень высокий риск — менее 1,8 ммоль/л, высокий — менее 2,5 ммоль/л, при умеренном — менее 3 ммоль/л.

К сожалению, с помощью диеты, с которой привычно начинается профилактика, эффективно снизить уровень холестерина невозможно (максимум на 10–15%). Это связано с тем, что общий уровень холестерина в крови в основном определяется уровнем эндогенного холестерина, который синтезируется в печени. И, хотя первым шагом в алгоритме лечения гиперхолестеринемий является диета, изменения режима питания в клинической практике, как правило, оказывается недостаточным, и в большинстве случаев пациенту требуется медикаментозная терапия.

Статины заслуженно завоевали первое место в списке современных препаратов для гиполипидемической терапии. Очень важно, что статины не только снижают холестерин, но и оказывают целый ряд действий, которые усиливают гиполипидемический эффект, а также приводят к регрессу атеросклеротической бляшки. Анализируя реальную практику, следует отметить, что в России количество пациентов, получающих статинотерапию, сравнительно невелико. Как показывают результаты эпидемиологических исследований, далеко не все пациенты, которым показана терапия статинами, получают лечение. Не менее актуален

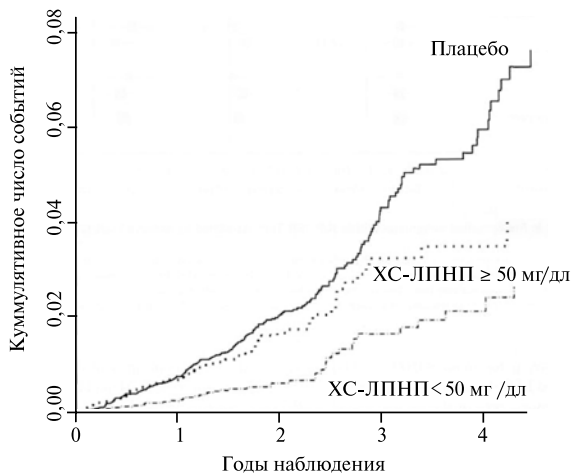


Академик РАМН, профессор Рафаэль Гегамович Оганов



Global Programme on Evidence for Health Policy; WHO, World health Report, 2002.

Рис. 1. Вклад 7 ведущих факторов риска в преждевременную смертность в России.



Hsia J. et al. JACC 2011; 57 (16):1666–75

Рис. 2. Время развития основных сердечно-сосудистых событий при лечении розувастатином и достижении разных уровней ХС-ЛПНП.

Примечание: первичные конечные точки исследования: время до наступления смерти от ССЗ, ИМ, МИ, проведения реваскуляризации или госпитализации по нестабильной стенокардии.

вопрос приверженности пациентов назначенному лечению. В поликлинической практике лишь около 10–15% больных продолжают регулярно принимать статины. В 2012 году были получены результаты эпидемиологического исследования DYSIS — Dyslipidemia International Survey — Международное исследование по дислипидемии, часть которого проходила в России в 2011–2012 гг. В этом исследовании изучалось, насколько эффективно достигается целевой уровень ХС-ЛПНП. Было установлено, что только 12% пациентов очень высокого риска достигают целевого уровня ХС-ЛПНП, среди пациентов высокого риска этот показатель составил — 30%, умеренного риска — 50%. Это свидетельствует о наличии серьезной проблемы недостаточной эффективности лечения и подчеркивает актуальность совершенствования гиполипидемической терапии. Проблема

достижения целевого уровня ХС-ЛПНП заключается еще и в реакции человеческого организма на механизм действия препаратов. Когда блокируется синтез холестерина в печени, увеличивается его абсорбция в кишечнике. Когда блокируется всасывание в кишечнике — увеличивается синтез холестерина в печени, то есть, организм стремится сохранить существующий гомеостаз. Выход, при этом, достаточно простой: влиять и на первый, и на второй путь. Для этого рекомендуется комбинировать статины с ингибитором кишечной абсорбции холестерина — эзетимибом. Кроме того, для терапии доступен комбинированный препарат (симва-статин/эзетимиб), доказавший также снижение сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с хронической болезнью почек.

На Консультативном совете, посвященном вопросу о роли комбинированной терапии в лечении пациентов с дислипидемиями, комитетом экспертов было сделано заключение, что лечение статинами нужно начинать с адекватных доз и, если не удастся достичь целевого уровня, — комбинировать статины с другими препаратами, в частности, с эзетимибом. Иногда медицинские специалисты задаются вопросом, до какого уровня можно безопасно снижать холестерин, не приведет ли это к нежелательным эффектам? Этот вопрос был проанализирован, результат отражен на графике в виде трех кривых (рис. 2). Этот анализ показал, что уровень смертности был самым низким при ЛПНП ниже 50 мг/дл. Это еще раз показывает, что снижение холестерина даже ниже, чем 1,8 ммоль/л, не дает опасных осложнений.

Ранее существовало сомнение об увеличении риска злокачественных образований при приеме статинов. Проведенный ретроспективный анализ показал, что нет зависимости между приемом статинов и злокачественными новообразованиями. Также нет данных о том, что статины вызывают деменцию или снижают когнитивную функцию.

Что касается будущего, оно связано с развитием основных направлений лечения атеросклероза, в том числе и с помощью гиполипидемической терапии. Основной перечень мишеней терапии атеросклероза это — липопротеины низкой и высокой плотности, триглицериды, стимуляция васкулогенеза.

Таким образом, “золотым стандартом” современной гиполипидемической терапии являются статины, которые, в случае недостижения целевых показателей, следует комбинировать с эзетимибом.

В следующем выступлении, профессор Юрий Александрович Карпов представил обзор современных данных о назначении гиполипидемической терапии пациентам с сахарным диабетом. Практические врачи часто задают очень важный вопрос: как соотносятся статины и риск развития сахарного диабета (СД), и как быть, если СД уже диагностирован

у конкретного больного? Безусловно СД — крайне тяжелая клиническая ситуация. Статистика свидетельствует о значительном росте заболеваемости СД во всем мире, и России в том числе. Это связано с изменением образа жизни, неправильным питанием, недостаточной физической активностью, метаболическими нарушениями (прежде всего, нарушениями углеводного обмена). И, самое главное, что сахарный диабет был недавно признан эквивалентом ССЗ по степени риска развития осложнений подобного профиля.

По статистике, более 80% больных СД в конечном итоге погибают от заболеваний сердца, сосудов, цереброваскулярных заболеваний, поражения почек. Все эти болезни находятся в ведении терапевта и кардиолога. В настоящее время, по данным регистра острого коронарного синдрома, зафиксировано огромное количество случаев острого инфаркта миокарда (более 130 тысяч за 4 года наблюдений). СД, как предшествующее состояние, встречается почти у 20% больных, поступающих с острым инфарктом миокарда. Выше только частота артериальной гипертензии и установленной ранее ишемической болезни сердца (ИБС). Все это говорит о том, что задача профилактики развития инфаркта миокарда у больных СД чрезвычайно важна. Если рассмотреть алгоритм ведения больного СД 2 типа, то схема лекарственной терапии и врачебных вмешательств будет выглядеть так: контроль гипергликемии, коррекция артериального давления, комплекс немедикаментозных вмешательств, инвазивных вмешательств. Одно из важнейших направлений в лечении пациентов с СД — коррекция нарушений липидного обмена. На сегодняшний день есть огромное число доказательств, что гиполипидемическая терапия больных СД является очень эффективной мерой профилактики развития осложнений. Исследование 4S (рис. 3) показало, что применение симvastатина у больных с ишемической болезнью сердца привело к значительному снижению риска ССО и смертельных исходов. Если проанализировать данные исследования подгрупп больных ИБС с СД и без СД, становится очевидно, что снижение риска осложнений у больных с СД было даже более эффективным с точки зрения профилактики, чем коррекция гипергликемии. Практически все исследования подгрупп больных с сахарным диабетом показали единый тренд в результатах: происходило значительное снижение риска ССО. Разные препараты давали разную степень снижения риска, но тенденция при этом оказалась совершенно идентичной — наблюдалось улучшение прогнозов. Было проведено суб-исследование в подгруппе больных СД 2 типа без клинических проявлений ИБС, которое убедительно продемонстрировало, что применение липидснижающей терапии приводит к значи-

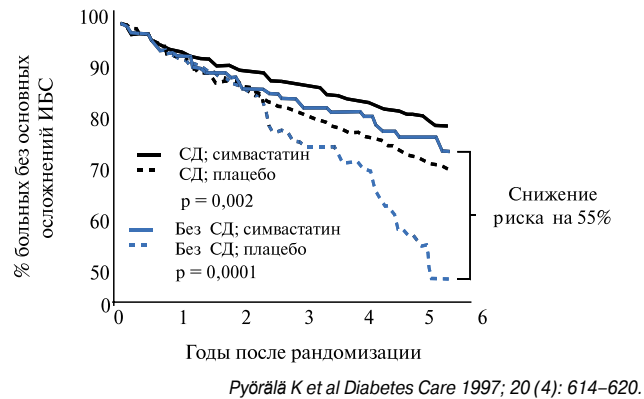


Рис. 3. Исследование 4S: основные коронарные осложнения у больных с СД и без СД (данные post-hoc подгруппового анализа 4S, включавшего 202 больного с сахарным диабетом).

Примечание: 4444 больных ИБС получали симvastатин или плацебо.

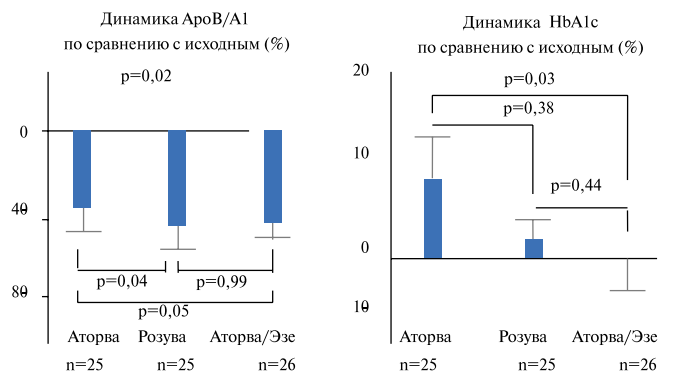


Рис. 4. Влияние различных режимов липидмодифицирующей терапии на АпоВ/А1 и НbА1с.

тельному снижению риска развития сердечно-сосудистых событий.

В Рекомендациях Европейского общества атеросклероза по диагностике и лечению дислипидемий 2011 года и в Российских рекомендациях по диагностике и лечению атеросклероза 2012 года указывается, что больные СД 2 типа относятся к категории очень высокого риска ССО. Это означает, что к ним должна применяться агрессивная тактика, направленная на эффективное снижение общего холестерина и холестерина ЛПНП. Основной целью липидснижающей терапии у пациентов с СД является достижение целевого уровня ЛПНП. Об этом следует помнить, делая выбор гиполипидемической терапии среди широкого спектра лекарственных средств.

В сравнительном плацебо-контролируемом исследовании JUPITER по оценке переносимости и безопасности применения розувастатина был выявлен риск развития новых случаев СД на фоне терапии 20 мг розувастатина. Мета-анализ 13 рандомизированных исследований показал, что статино-терапия ассоциируется с 9% риском развития СД



Профессор Юрий Александрович Карпов

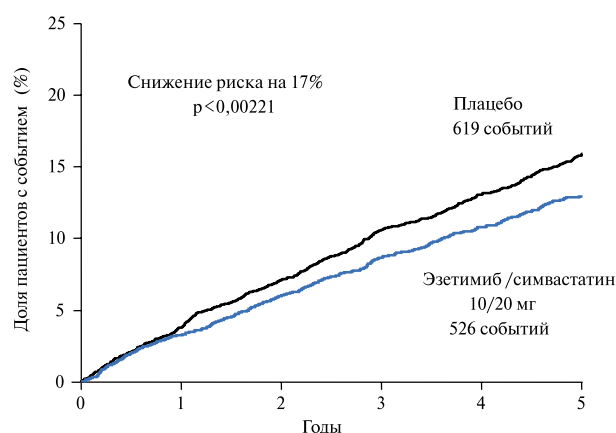


Рис. 5. Исследование SHARP: риск развития осложнений, связанных с атеросклерозом.

Примечание: $n=9270$ больных, из них 3023 на диализе; мужчины – 63%; средний возраст – 62 г.; с СД – 23%; средний уровень АД – 139/79 мм рт.ст.; средний уровень ОХС – 4,9 ммоль/л; средний уровень ХС-ЛПНП – 2,77 ммоль/л.

у более пожилых участников исследования. В то же время, несмотря на представленные данные, не следует забывать о значительном снижении риска коронарных осложнений у пациентов с СД 2 типа на фоне терапии статинами. Таким образом, не следует изменять клиническую практику назначения статинов больным с умеренным/высоким сердечно-сосудистым риском или с уже имеющимся ССЗ.

Механизм повышения риска развития СД 2 типа при лечении статинами обсуждается. Отмечено, что он выше у пожилых больных, но исследования по влиянию на геном или инсулинорезистентность противоречивы.

Исследование DYSIS в России показало хорошие результаты влияния терапии на целевой уровень ХС-ЛПНП, что говорит о необходимости многоцелевых стратегий влияния на показатели липидного обмена с использованием возможностей комбинированной гиполипидемической терапии (статины+эзетимиб). Эта комбинация вызывает снижение печеночного пула холестерина, повышение экспрессии рецепторов ЛПНП, увеличение клиренса ЛПНП в плазме крови.

Были получены доказательства дополнительных преимуществ комбинированной терапии (статины+эзетимиб) у пациентов с СД 2 типа по сравнению с больными без СД. Анализ 27 рандомизированных исследований показал, что комбинированная терапия (статины+эзетимиб) достоверно эффективнее снижала ХС-ЛПНП, ХС-нЛВП, апоВ/апоА1 у пациентов с СД (рис. 4). Возможным механизмом, объясняющим выявленный феномен, является повышение экспрессии гена белка Нимана-Пика (NPC1L1) при гликемии, предположительно рассматривающийся в качестве мишени действия эзетимиба. В итоге это проявляется более выраженным гиполипидемическим действием комбинированной терапии (статины+эзетимиб) у пациентов с СД по сравнению с пациентами без СД.

Консенсус Совета Экспертов рекомендовал использовать статины или сочетание статинов с эзетимибом для снижения риска основных атеросклеротических событий у больных СД и хронической болезнью почек (ХБП).

В последнем, заключительном докладе, профессор Жанна Давидовна Кобалава рассказала о применении гиполипидемической терапии у пациентов с ХБП: когда, кому, зачем?

В 2012 году вышла существенно пересмотренная классификация определения ХБП, основанная на более чем миллионном по количеству наблюдений консорциуме. Этот консорциум подтвердил, что к увеличению числа сердечно-сосудистых событий и необходимости заместительной почечной терапии приводят два фактора: расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) и альбуминурия по показателю альбумин/креатинин (первый — при снижении ниже 60 мл/мин/1,73м², а второй — практически в непрерывном спектре). На основании этих данных было принято кардинальное решение по пересмотру критериев ХБП, ввиду того, что не только ХБП сама по себе, но и альбуминурия, имеют независимое предсказывающее значение для сердечно-сосудистых и почечных исходов по смертности и заболеваемости. Профессор Ж.Д. Кобалава отметила, что необходимо обязательно использовать два маркера для определения ХБП. Кардиологам такой подход очень хорошо знаком, поскольку напоминает классификации с определением уровня риска ССЗ.

для ПАЦИЕНТОВ
с ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЕЙ

МОЩНОЕ ЛЕЧЕНИЕ,
НАПРАВЛЕННОЕ НА СНИЖЕНИЕ ХС-ЛПНП,
УСИЛЕННОЕ ДВОЙНЫМ МЕХАНИЗМОМ ДЕЙСТВИЯ^{1,2}

КОМБИНИРОВАННАЯ терапия



ИНЕДЖИ®
(ezetimibe/симвастатин)

Краткая информация о безопасности препарата

Показания

ИНЕДЖИ показан пациентам с первичной гиперхолестеринемией или смешанной гиперлипидемией и гомозиготной семейной гиперхолестеринемией

Противопоказания

- повышенная чувствительность к любому компоненту препарата;
- заболевание печени в активной фазе или стойкое повышение трансаминаз ПЕЧЕНИ неясной этиологии;
- умеренная и тяжелая степень печеночной недостаточности (7 и более баллов по шкале Чайлд-Пью);
- беременность или период лактации;
- возраст до 18 лет

С осторожностью

Миопатия/Рабдомиолиз. Симвастатин как и другие ингибиторы ГМКоА-редуктазы может приводить к развитию симптомов миопатии (боли в мышцах, болезненность или слабость в мышцах с повышением креатинфосфокиназы (КФК) более, чем в 10 раз от верхней границы нормы (ВГН)).

Миопатия иногда приобретает формы рабдомиолиза с или без острой почечной недостаточности вследствие миоглобинурии, известны крайне редкие случаи смертей.

Как и при терапии другими статинами, риск миопатии/рабдомиолиза на фоне терапии симвастатином дозозависим. Если у пациента на фоне терапии ИНЕДЖИ пациентам наблюдаются боли в мышцах, слабость или спазм мышц, пациенту следует проводить мониторинг КФК. Если у пациента выявляется повышение КФК (> 5 x ВГН) при отсутствии выраженных физических нагрузок в анамнезе или, если у пациента заподозрена мио-

патия, лечение должно быть прекращено

Все пациенты, начинающие терапию с ИНЕДЖИ, или те, кому доза ИНЕДЖИ повышается, должны быть осведомлены о риске миопатии и проинформированы о необходимости своевременного сообщения о любых бессимптомных мышечных болях, спазмах, или слабости.

Необходимо соблюдать осторожность пациентам с предрасположенностью к рабдомиолизу.

Печеночные ферменты: В контролируемых клинических исследованиях у пациентов, принимавших эзетимиб в комбинации с симвастатином, отмечалось повышение уровня трансаминаз крови (≥ 3 и более). Рекомендуется оценивать функцию печени до начала лечения ИНЕДЖИ и при наличии клинических показаний во время терапии.

Следует обращать внимание при назначении препарата пациентам с повышенным уровнем печеночных трансаминаз. В случае стойкого повышения уровня трансаминаз (в 3 раза и более) и его прогрессирования, ИНЕДЖИ следует отменить.

В исследованиях при назначении ИНЕДЖИ, частота клинически значимого повышения сывороточных трансаминаз (АСАТ и/или АЛАТ 3 x ВГН, соответственно) составила 1,7%. Следует дополнительно оценить функцию печени при титровании дозы ИНЕДЖИ до 10/80 мг в сутки: до повышения дозы, через 3 месяца после начала приема ИНЕДЖИ в дозе 10/80 мг и периодически в течение первого года лечения.

Печеночная недостаточность:

ИНЕДЖИ не рекомендуется пациентам с умеренной (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) или выраженной (> 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) печеночной недостаточностью.

Фибраты: совместное назначение ИНЕДЖИ и фибратов не рекомендуется

Взаимодействие: Следует избегать приема грейпфрутового сока при приеме ИНЕДЖИ.

Следует тщательно мониторировать состояние пациентов при совместном назначении ИНЕДЖИ и фузидиевой кислоты, следует рассмотреть возможность временной отмены ИНЕДЖИ на время лечения фузидиевой кислотой.

Нежелательные явления: В клинических исследованиях у пациентов, принимавших ИНЕДЖИ, были отмечены следующие побочные эффекты, связанные с приемом препарата (с частотой $\geq 1/100$ и < 1/10): повышение АЛАТ и/или АСАТ, миалгия и повышение креатинфосфокиназы в крови.

Способ применения

ИНЕДЖИ принимают 1 раз в день, вечером, независимо от приема пищи с сохранением гиполипидемической диеты на протяжении всего курса лечения.

ИНЕДЖИ следует назначать за 2 часа или через 4 часа после назначения секвестрантов желчных кислот.

У пациентов, принимающих амиодарон, верапамил или гиполипидемические дозы (≥ 1 г/день) никотиновой кислоты, доза ИНЕДЖИ не должна превышать 10/20 мг/сутки, за исключением ситуаций, когда клиническая эффективность лечения превышает риск развития миопатии и рабдомиолиза.

Не требуется коррекции дозы ИНЕДЖИ у пациентов с печеночной недостаточностью (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью). Если необходимо назначение терапии ИНЕДЖИ пациентам с выраженной почечной недостаточностью (клиренс креатинина ≤ 30 мл/мин), дозы выше 10/10 мг/сутки следует назначать с осторожностью.

ИНЕДЖИ не рекомендован для применения у детей.



ООО «МСД Фармасьютикалс»: 115093, Москва, Россия, ул. Павловская, дом 7, стр. 1, Бизнес центр «Павловский»,
Тел.: +7 495 916 7100. Факс: +7 495 916 7094

www.msd.com

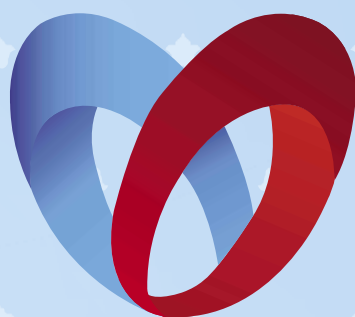
ИНЕДЖИ – зарегистрированная торговая марка MSP Singapore Company, LLC. CARD-1013973-0037

Перед назначением ИНЕДЖИ следует руководствоваться инструкцией по применению, предоставленной компанией-производителем данного препарата.

ООО «МСД Фармасьютикалс» не рекомендует применение лекарственных препаратов компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.

Источники: 1. Shepherd J. The role of the exogenous pathway in hypercholesterolaemia. Eur Heart J Suppl. 2001;3(suppl E): E2-E5. 2. Bays H. Ezetimibe. Expert Opin Investig Drugs. 2002; 11(11): 1587-1604.

Пожалуйста, посетите сайт: www.msd.com



**РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО**

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ

**24-26 Сентября 2014 г.
Казань**



В классификации ХБП по риску осталось 5 стадий по СКФ. Наибольшее количество больных, с которыми сталкиваются практические врачи (терапевты и кардиологи), находится на 3 стадии. 3 А стадия: СКФ от 60 до 45 мл/мин/1,73м², 3 В-стадия: СКФ — от 45 до 30 мл/мин/1,73м². Риск в этой группе гетерогенен, от среднего до очень высокого уровня.

В 2008 году появились первые российские совместные Рекомендации по лечению; но следует констатировать, что ХБП очень тяжела для выявления. К сожалению, в настоящее время очевидна недостаточно точная диагностика и недостаточно эффективное лечение больных с ХБП. Результатом становятся неблагоприятные сердечно-сосудистые и почечные последствия. Ситуация должна измениться. В рекомендациях 2013 года по лечению гипертонии больше нет рубрик, непонятных клиницисту (например, “незначительное повышение креатинина”), но есть обязательное для каждого врача требование расчета СКФ. Как пояснила профессор Ж. Д. Кобалава, в число обязательных методов исследования для больного с гипертонией входят — ЭКГ, анализ крови с липидным спектром, креатинин, микроальбуминурия и расчетная СКФ. Эти показатели имеют высокое прогностическое значение, их выявление легко осуществимо и экономически доступно. Используя показатель расчетной СКФ вместо клинических понятий, можно выявить поражение органов-мишеней ХБП (при уровне показателя от 30 до 60 мл/мин/1,73м²) и ассоциированные клинические состояния (при уровне менее 30 мл/мин/1,73м²).

В 2012 году появилось огромное количество рекомендаций по ХБП. Это стало основанием для новой версии российских рекомендаций по лечению ХБП. Отечественные эксперты оперативно отреагировали на изменения, и почти по всем Европейским рекомендациям появились “национальные версии” (это и кардиологические рекомендации, и специфические рекомендации, касающиеся оценки и ведения больных с ХБП). **В том же 2012 году произошло еще одно важнейшее событие: ХБП была принята всеми экспертными группами как эквивалент ИБС (или коронарной болезни сердца) — так же, как это было с СД.** В результате клиницисты получили возможность назначать гиполипидемическую терапию всем пациентам с ХБП по поставленному диагнозу, независимо от уровня липидов. Поскольку ХБП — эквивалент коронарной болезни сердца, то целевой уровень ХС-ЛПНП такой же: 1,8 ммоль/л. Следовательно, гиполипидемическая терапия должна быть агрессивной и направлена на достижение целевых значений ХС-ЛПНП.

По ранним заболеваниям почек имеются данные исследований по подгруппам больных с 3–5 стадией ХБП. Всего было проведено 4 исследования: 3 из них



Профессор Жанна Давидовна Кобалава

окончились неудачей, а исследование SHARP изменило взгляды специалистов (рис. 5).

До окончания исследования SHARP стратегия назначения липидкорректирующей терапии выглядела следующим образом: специалисты знали, что делать до 3 стадии ХБП, и не знали, что делать в 4 и 5 стадии; основная рекомендация заключалась в осторожном применении статинов. SHARP — первое исследование с жесткими конечными точками по защите сердца и почек, в котором применялась комбинация симvastатина и эзетимиба у больных с ХБП. Более того, это первое успешное исследование с жесткими конечными точками для препарата, известного как ИНЕДЖИ. **В результате выявлено достоверное снижение атеросклеротических осложнений (на 16,5%).** Исследование развеяло сомнения специалистов по безопасности терапии эзетимибом/симvastатином для пациентов с ХБП, относящихся к группе критических больных с колоссальным риском сердечно-сосудистой смертности. Конечно, чем раньше начата терапия, тем лучше, но даже в рамках 4 и 5 стадии, терапия снижает риск сердечно-сосудистых событий. В 2013 году в России по результатам исследования SHARP препарат ИНЕДЖИ получил новое показание к применению. Теперь его можно применять для снижения риска развития основных сердечно-сосудистых осложнений у больных с ХБП. **Эксперты отметили, что на сегодняшний день эта болезнь распространена столь же широко, как артериальная гипертония и гиперлипидемия.** Исследование SHARP четко подтвердило, что терапия статинами в диализную стадию безопасна и может продолжаться по усмотрению врача, а для 4-й запущенной стадии ХБП, ИНЕДЖИ — может рассматриваться как препарат первого выбора. Первичная цель монотерапии

статиными или комбинации — ЛПНП, вторичная цель — лечение метаболического синдрома и СД.

В то же время специалисты отмечают, что ХБП является одним из основных факторов риска статин-индуцированной миопатии. Высокие дозы статинов в этой группе пациентов — не самый лучший и безопасный выход. Исследования 2 млн. больных с ХБП и без ХБП продемонстрировали, что риск госпитализации с острым повреждением почек достаточно высок; и этот риск сочетается со стартовым применением статинов в высоких дозах. Эксперты подчеркнули, что переоценивать эти данные не стоит. В частности, ряд независимых исследований показывает, что профилактическое проведение гиполипидемической терапии способно защитить больных (в том числе и пациентов с кардиологическими вмешательствами) от острого почечного повреждения. Но во всех случаях дозы статинов должны строго корректироваться. В национальных рекомендациях по ХБП и СД подчеркнуто, что **при ХБП вследствие диабета рекомендуется очень активное применение липидснижающих препаратов, в том числе комбинации статинов с препаратом эзетимиб**. Наличие ХБП у больных СД не должно ограничивать стандарты лечения пациентов. Но у больных со сниженной СКФ (менее 30 мл/мин/1,73 м²), когда необходимо корректировать дозы большинства препаратов, не наблюдается повышения токсичности при применении симвастатина 20 мг или комбинации симвастатина 20 мг и эзетимиба 10 мг.

Консенсус экспертов во главе с президентом Европейского атеросклеротического общества в 2013 году обсудил роль комбинированной гиполипидемической терапии у больных с ХБП. В Консенсусе принимали участие представители 4 обществ, и новые основные рекомендации поддержаны основными российскими обществами, которые занимаются этой междисциплинарной проблемой.

Выводы экспертного совета представляют практическую значимость; в частности, результаты исследования SHARP можно распространять на больных с ХБП и СД, а также их можно экстраполировать на

всю популяцию больных с высокими показателями риска. Новые показания к назначению позволяют рассматривать ИНЕДЖИ как препарат первого выбора.

Эксперты пришли к единому мнению, что гиполипидемическую терапию можно назначать всем больным с ХБП или расчетной СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м², по поставленному диагнозу, независимо от уровня ЛПНП, для снижения риска основных сердечно-сосудистых осложнений.

Пока верстался номер:

1 ноября 2013 года были опубликованы рекомендации по лечению дислипидемий у пациентов с Хронической Болезнью Почек (Clinical practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. KDIGO — Kidney Disease Improving Global Outcomes).

В рекомендациях подчеркивается Важность контроля липидных параметров у пациентов с ХБП:

Дислипидемия — распространенное состояние у пациентов с ХБП. Врачи должны определять липидный профиль при постановке диагноза ХБП. Для пациентов, у которых показатели ЛПНП влияют на изменение терапии, рекомендован постоянный контроль липидов.

В качестве медикаментозной терапии пациентам старше 50 лет с СКФ <60 мл/мин/1,73 м², но не на диализе или с трансплантацией почки (категории: G3a-G5) рекомендовано лечение с применением статинов или комбинации Статин/Эзетимиб (класс доказанности 1A).

Уделяя внимание потенциальной токсичности высоких доз статинов и недостаточным данным по безопасности, рабочая группа предлагает принять следующие ограничения доз для пациентов с СКФ <60 мл/мин/1,73 м²: Флувастатин 80 мг; Аторвастатин 20 мг; Розувастатин 10 мг; Симвастатин 40 мг; Симвастатин/Эзетимиб 10/20 мг; Правастатин 40 мг; Питавастатин 2 мг.

Комбинированная терапия статинами и фибратами не рекомендована пациентам с ХБП в связи с потенциальной токсичностью.

СЕРГЕЮ СТЕПАНОВИЧУ ЯКУШИНУ — 60 ЛЕТ

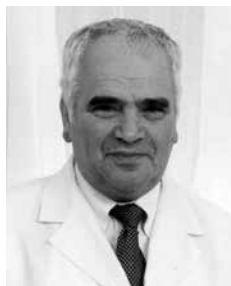


В августе 2013г исполнилось 60 лет заведующему кафедрой госпитальной терапии Рязанского государственного медицинского университета имени акад. И. П. Павлова, заслуженному врачу Российской Федерации, профессору Сергею Степановичу Якушину.

Имя и научный авторитет С. С. Якушина хорошо известны в Российской Федерации. Большое количество научных публикаций (более 650), 12 монографий по актуальным вопросам внутренних болезней,

выступления на ведущих российских и международных конгрессах по терапии и кардиологии, создание собственной научной школы и подготовка научно-педагогических кадров (30 кандидатов и докторов медицинских наук), проведение в Рязанском регионе научных и образовательных мероприятий регионального и федерального значения — это только некоторые результаты активной научной, педагогической и организационной деятельности юбиляра. Редакция Российского кардиологического журнала поздравляет Сергея Степановича и желает ему здоровья, новых творческих успехов, научных достижений на благо народов России.

ВЛАДИМИРУ ЛЬВОВИЧУ ГАБИНСКОМУ — 70 ЛЕТ



24 января 2014 года Владимиру Львовичу Габинскому Академику РАЕН и международной академии образования, доктору медицинских наук, почетному профессору Уральского института кардиологии и Московского гуманитарного университета, почетному кардиологу России исполняется 70 лет.

Владимир Львович Габинский родился 24 января 1944 года. В 1966 году он закончил лечебный факультет Свердловского государственного медицинского института. За сочетание отличной учебы, научной и общественной работы студент Владимир Габинский был занесен в институтскую книгу почета. В 1970 году Владимир Львович защитил кандидатскую диссертацию. С 1975 года он возглавлял один из первых в стране кардиологических центров в г. Свердловске. С 1980 года Габинский В.Л. руководил кардиологическим центром в г. Краснодаре. В 1992 году защитил докторскую диссертацию.

В.Л. Габинский отмечен почетными знаками и премиями: медалью им.С. П. Королева за создание приборов, используемых в космических полетах; международным орденом “Рыцарский белый крест” — за милосердие и гуманизм и за достижения в области профилактической кардиологии; медалью серебряного креста и полумесяца за достижения в области образования; академической звездой мира; знаком отличника здравоохранения; орденом “Петра Великого”; орденом “За службу Отечеству”; орденом “Кубанский казачий крест”; почетным знаком “Казак России”; медалью “80 лет Великой Октябрьской революции”; медалью “80 лет вооруженных сил СССР”; медалью “За заслуги” за помощь чернобыльцам; почетной грамотой губернатора Свердловской области; почетной грамотой правительства Свердловской области; почетным знаком ЦК ВЛКСМ.

В.Л. Габинский является почетным казаком Кубанского казачьего войска.

С 1994 года Габинский В.Л. работает в США, где он создал и возглавил Российско-Американский университет, Русский медицинский центр — Институт медицины и реабилитации в Атланте, а также стал профессором США. Габинский В.Л. — академик РАЕН, доктор медицинских наук, профессор, яркий одаренный человек, в котором сочетается талант врача и лирика. Он известный автор и исполнитель собственных стихотворений и песен.

“Мой брат Владимир Львович Габинский — огромный, бездонный, бесконечный космос. В нем соединялись гениальный врач-кардиолог, постигший все тонкости и тайны человеческого сердца и талантливый литератор, познавший и прочувствовавший все глубины человеческой души и выразивший это в прекрасных поэтических строках, которые как нежная музыка обнимают душу каждого, кто к ним прикасается” — говорит академик РАЕН, профессор Ян Габинский.

Габинский В.Л. — автор 6 монографий и более 350 печатных работ. Является членом редколлегии журнала “Кардиоваскулярная терапия и профилактика”, “Российского кардиологического журнала” и “Уральского кардиологического журнала”. Под его руководством защищено 6 докторских и 26 кандидатских диссертационных работ. Ученики Габинского В.Л. возглавляют кардиологические центры, больницы, кардиологические службы, кафедры и отделения кардиологии в разных краях и областях России.

Российские коллеги — кардиологи, ученики и сотрудники В.Л. Габинского, члены редколлегии сердечно поздравляют юбиляра и желают ему крепкого здоровья, успеха во всех его начинаниях и неиссякаемого творческого потенциала.

Редакция Российского кардиологического журнала присоединяется к поздравлениям.

ПЕРЕЧЕНЬ МАТЕРИАЛОВ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В РОССИЙСКОМ КАРДИОЛОГИЧЕСКОМ ЖУРНАЛЕ В 2013 ГОДУ

СЛОВО ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА 2013, 1 (99): 5

НОВОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

2013, 1 (99): 6, 2 (100): 5, 3 (101): 5, 5 (103): 5, 6 (104): 5

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- 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 2013; 2 (100): 24–30
- Акимов Е. В., Пушкарев Г. С., Гафаров В. В., Кузнецов В. А.
РИСК СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СМЕРТИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОКАЗАТЕЛЯ ИНДЕКСА МАССЫ ТЕЛА У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН
ГОРОДА ТЮМЕНИ 2013; 3 (101): 24–28
- Акрамова Э. Г.
ОСОБЕННОСТИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СОННЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ
БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ 2013, 1 (99): 54–57
- Аксютин Н. В., Никулина С. Ю., Шульман В. А., Назаров Б. В., Максимов В. Н., Безрук А. П., Балог А. И., Поплавская Е. Е.,
Беспалов А. В., Котловский М. Ю., Чернова А. А.
ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ГЛИКОПРОТЕИНА ИНТЕГРИНА АЛЬФА С РАЗВИТИЕМ ОСТРОГО НАРУШЕНИЯ
МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ В СЕМЬЯХ БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ 2013, 6 (104): 6–10
- Арутюнов А. Г.
СТРАТЕГИЯ ВЫБОРА ШКАЛ РИСКА, ПРОГНОЗА И ТЯЖЕСТИ ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ
ОСТРОЙ ДЕКОМПЕНСАЦИИ ХСН 2013; 2 (100): 50–55
- Ашихмина Е. А., Шафх Х. В., Сури Р. М., Энрике-Сарано М., Эйбл М. Д.
РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПОСЛЕ РАННЕЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ МИТРАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ:
СОХРАНЕНИЕ ПОСТОЯННОГО УДАРНОГО ОБЪЕМА 2013, 1 (99): 43–49
- Баздырев Е. Д., Байракова Ю. В., Поликутина О. М., Безденежных Н. А., Слепынина Ю. С., Барбараш О. Л.
ВЗАИМОСВЯЗЬ УРОВНЯ ДИФфуЗИОННОЙ СПОСОБНОСТИ ЛЕГКИХ И ПОКАЗАТЕЛЕЙ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ
У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2013, 6 (104): 33–38
- Бердников С. В., Вишневский В. И., Бердникова О. А.
ВЛИЯНИЕ АМБУЛАТОРНОГО САМОКОНТРОЛЯ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК И ЭЛЕКТРОЛИТНЫЕ НАРУШЕНИЯ
У БОЛЬНЫХ С ВЫРАЖЕННОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ 2013; 1 (99): 79–85
- Бернс С. А., Шмидт Е. А., Юхно Е. С., Киприна Е. С., Барбараш О. Л.
МАРКЕРЫ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST
С РАЗЛИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИЕЙ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ 2013, 6 (104): 17–22
- Буй М. З., Лебедева А. Ю., Гордеев И. Г., Волов Н. А., Таратухин Е. О.
СВЯЗЬ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА И ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ
СЕРДЦА, ОСЛОЖНЕННОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ 2013, 5 (103): 6–11
- Василос Л. В., Арамэ М. Г., Кожокару А. Н., Хородиштяну-Банух А. И., Кырстя О. Н.
АТЕРОГЕННЫЙ ПОТЕНЦИАЛ КРОВИ КАК ПРЕДИКТОР РАЗВИТИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ
НА ЭКОЛОГИЧЕСКИ НЕБЛАГОПОЛУЧНЫХ ТЕРРИТОРИЯХ МОЛДОВЫ 2013; 3 (101): 29–34
- Веселовская Н. Г., Чумакова Г. А., Отт А. В., Гриценко О. В.
НЕИНВАЗИВНЫЙ МАРКЕР ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ 2013, 6 (104): 28–32
- Гаджиева Л. Х., Масуев К. А., Ибрагимова М. И.
ТИПЫ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЖИЛОГО
И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА 2013; 1 (99): 70–74
- Гринштейн И. Ю., Савченко А. А., Савченко Е. А., Косинова А. А., Гринштейн Ю. И.
МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СТАТУС ТРОМБОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ 2013, 6 (104): 23–27
- Джояшвили Н. А., Ефименко А. Ю., Акчурин Р. С., Ткачук В. А., Парфенова Е. В.
АНГИОГЕННЫЕ СВОЙСТВА МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ЖИРОВОЙ ТКАНИ ПАЦИЕНТОВ
С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА 2013, 5 (103): 27–34
- Запесочная И. Л., Автандилов А. Г.
ДИНАМИКА СУТОЧНОГО ПРОФИЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ПРИ ПЯТИЛЕТНЕМ НАБЛЮДЕНИИ У БОЛЬНЫХ
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ, РАБОТАЮЩИХ НА КРАЙНЕМ СЕВЕРЕ 2013, 6 (104): 48–53
- Ефремушкин Г. Г., Филиппова Т. В., Харлова А. Г., Дехарь В. В.
МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЕРДЦА И МАГИСТРАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА
С НЕСТАБИЛЬНЫМ АРТЕРИАЛЬНЫМ ДАВЛЕНИЕМ 2013, 3 (101): 12–17
- Земцовский Э. В.
О ПОНЯТИЯХ "СИСТЕМНОЕ ВОВЛЕЧЕНИЕ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ" И "ВОВЛЕЧЕНИЕ СЕРДЦА" В СВЕТЕ ПЕРЕСМОТРА ГЕНТСКОЙ
НОЗОЛОГИИ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА МАРФАНА 2013, 1 (99): 7–13

Илюхин О. В., Илюхина М. В., Тарасов Д. Л., Темирсултанова Т. Х., Лопатин Ю. М. СКОРОСТЬ ПУЛЬСОВОЙ ВОЛНЫ КАК МАРКЕР РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА	2013, 5 (103): 12–17
Иртыга О. Б., Гаврилюк Н. Д., Воронкина И. В., Успенский В. Е., Малашичева А. Б., Моисеева О. М. МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ АНЕВРИЗМЫ ВОСХОДЯЩЕГО ОТДЕЛА АОРТЫ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ	2013; 1 (99): 14–18
Коршунова А. Л., Парфенова Н. Н., Малев Э. Г., Смирнова Л. М., Земцовский Э. В. ПЛОСКОСТОПИЕ КАК ПРИЗНАК СИСТЕМНОГО ВОВЛЕЧЕНИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ И СЕРДЦА У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С МАРФАНОИДНОЙ ВНЕШНОСТЬЮ	2013; 1 (99): 33–36
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	2013; 2 (100): 18–23
Кузнецов В. А., Криночкин Д. В., Преминдра Чандраратна А. Н., Пак Ю. А., Плюснин А. В., Горбатенко Е. А. ВОЗМОЖНОСТИ СТРЕСС-ЭХОКАРДИОГРАФИИ В ПОЗИЦИИ НА КОРТОЧКАХ В ДИАГНОСТИКЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА.	2013, 5 (103): 23–26
Кутузова А. Э., Калинина Е. А., Петрова Н. Н., Недошивин А. О. ПОСЕТИТЕЛИ ФИТНЕС-КЛУБОВ: "ЗАБЫТАЯ" ЦЕЛЕВАЯ ГРУППА ПРОФИЛАКТИКИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ?	2013; 1 (99): 93–97
Кухарчик Г. А., Павлова А. М., Нестерова Н. Н., Митрофанов Н. А., Гайковская Л. Б. ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ СОДЕРЖАНИЕМ БИОМАРКЕРОВ И ТЕЧЕНИЕМ ПОСТИНФАРКТНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИОКАРДА	2013; 1 (99): 65–69
Лунева Е. Б., Успенский В. Е., Митрофанова Л. Б., Пайдимирова М. И., Кандинский А. В., Земцовский Э. В. ПРИЧИНЫ ФОРМИРОВАНИЯ АНЕВРИЗМЫ ГРУДНОГО ОТДЕЛА АОРТЫ.	2013; 1 (99): 19–22
Мазур Е. С., Килейников Д. В., Мазур В. В., Семеновичев Д. Г. ВЛИЯНИЕ КОМПЕНСАЦИИ ТИРЕОИДНОГО СТАТУСА НА СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНЫМ ГИПОТИРЕОЗОМ.	2013, 6 (104): 39–42
Малев Э. Г., Ким Г. И., Митрофанова Л. Б., Омельченко М. Ю., Земцовский Э. В. ФУНКЦИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПРИ ПРОЛАПСЕ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА, ОСЛОЖНЕННОМ ТЯЖЕЛОЙ МИТРАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ	2013; 1 (99): 37–42
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 ...	2013; 2 (100): 12–17
Маркова И. А., Медведева Е. А., Гелис Л. Г. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ ПОВТОРНЫХ КОРОНАРНЫХ СОБЫТИЙ У ЛИЦ С НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ В ОТДАЛЕННЫЕ СРОКИ НАБЛЮДЕНИЯ.	2013, 5 (103): 18–22
Лишманов Ю. Б., Ефимова Н. Ю., Чернов В. И., Ефимова И. Ю., Калашникова Т. П. РОЛЬ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ И НАРУШЕНИЯ СУТОЧНОГО ПРОФИЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ В МЕХАНИЗМЕ РАЗВИТИЯ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ.	2013, 3 (101): 6–11
Логачева И. В., Гуничева Е. А. ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ СПОСОБОВ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ НА СУТОЧНЫЙ ПРОФИЛЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ, ГЕМОДИНАМИКУ, ФУНКЦИЮ ЭНДОТЕЛИЯ У ПОДРОСТКОВ С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ	2013; 1 (99): 98–103
Парфенова Н. Н., Хасанова С. И., Митрофанова Л. Б., Дубова Е. В., Земцовский Э. В. РОЛЬ НАСЛЕДСТВЕННЫХ МЕХАНИЗМОВ В ВОЗНИКНОВЕНИИ СКЛЕРО-ДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ПОРАЖЕНИЙ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА.	2013; 1 (99): 50–53
Рагино Ю. И., Кривчун А. С., Полонская Я. В., Щербакова Л. В., Садовский Е. В., Воевода М. И. СВЯЗЬ ОКИСЛИТЕЛЬНО-АНТИОКСИДАНТНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ЛИПОПРОТЕИНОВ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В ПОПУЛЯЦИИ МУЖЧИН НОВОСИБИРСКА.	2013, 6 (104): 43–47
Реева С. В., Малев Э. Г., Панкова И. А., Тимофеев Е. В., Земцовский Э. В. ВЕГЕТАТИВНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С ПРОЛАПСОМ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА И МАРФАНОИДНОЙ ВНЕШНОСТЬЮ	2013; 1 (99): 23–27
Роголина Н. В., Сизова И. Н., Горбунова Е. В. ЛЕВЫЕ ОТДЕЛЫ СЕРДЦА ПОСЛЕ КОРРЕКЦИИ МИТРАЛЬНОГО ПОРОКА ПРОТЕЗАМИ: "МИКС", "МЕДИНЖ-2", "КЕМКОР", "ПЕРИКОР"	2013, 5 (103): 35–39
Сумин А. Н., Гайфулин Р. А., Иванов С. В., Корок Е. В., Щеглова А. В., Моськин М. Г., Барбараш О. Л., Барбараш Л. С. ГОДОВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП	2013; 1 (99): 58–64
Сумин А. Н., Недосейкина Е. В., Архипов О. Г. СУБКЛИНИЧЕСКИЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКИЙ АТЕРОСКЛЕРОЗ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ЛЕГКИХ: РОЛЬ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К ПСИХОЛОГИЧЕСКОМУ ДИСТРЕССУ.	2013, 3 (101): 18–23
Сумин А. Н., Корок Е. В., Панфилов С. Д., Евдокимов Д. О., Райх О. И., Кислов Э. Е., Иванов С. В., Барбараш Л. С. ПРЕВЕНТИВНАЯ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЯ МИОКАРДА ПЕРЕД ОПЕРАЦИЯМИ НА БРЮШНОЙ АОРТЕ: ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ.	2013, 6 (104): 11–16
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	2013; 2 (100): 38–44
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"	2013; 2 (100): 31–37
Темирсултанова Т. Х., Илюхин О. В., Лопатин Ю. М. ОСОБЕННОСТИ ПАРАМЕТРОВ ЦЕНТРАЛЬНОГО АОРТАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИИ	2013; 1 (99): 75–78
Терехов И. В., Солодудин К. А., Никифоров В. С., Ломоносов А. В. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РАДИОВОЛНОВОГО ЗОНДИРОВАНИЯ ВОДОСОДЕРЖАЩИХ СРЕД МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ	2013, 5 (103): 40–43

Трушкина М. А., Ситникова М. Ю.

ВЗАИМОСВЯЗЬ ДИССИНХРОНИИ МИОКАРДА С ЭТИОЛОГИЕЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬЮ КОМПЛЕКСА QRS У ПАЦИЕНТОВ С КЛИНИЧЕСКИ ВЫРАЖЕННОЙ ХСН. 2013; 2 (100): 6–11

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-НИТРОЗИЛИРУЮЩЕГО СТРЕССА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ 2013; 2 (100): 45–49

Шпак Л. В., Галошина Е. С., Еремеев А. Г.

ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В ПРЕД- И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ПРИ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ 2013; 1 (99): 86–92

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

МЕДИАТОРЫ МЕЖКЛЕТОЧНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ ПРИ МИКСОМАТОЗНОМ ПРОЛАПСЕ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА. 2013; 1 (99): 28–32

К 50-ЛЕТИЮ РОССИЙСКОГО КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА

Аронов Д. М., Бубнова М. Г.

ПРОБЛЕМЫ ВНЕДРЕНИЯ НОВОЙ СИСТЕМЫ КАРДИОРЕАБИЛИТАЦИИ В РОССИИ 2013, 4 (102): 14–22

Бойцов С. А., Оганов Р. Г.

ОТ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ КАРДИОЛОГИИ К ПРОФИЛАКТИКЕ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В РОССИИ 2013, 4 (102): 6–13

Васюк Ю. А., Школьник Е. Л.

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ И ОГРАНИЧЕНИЯ ЭХОКАРДИОГРАФИИ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ. 2013, 4 (102): 28–32

Драпкина О. М.

ИНФОРМАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В КАРДИОЛОГИИ. ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ 2013, 4 (102): 23–27

Земцовский Э. В., Малев Э. Г., Реева С. В., Лунова Е. Б., Парфенова Н. Н., Лобанов М. Ю., Беяева Е. Л., Вютрих Е. В., Тимофеев Е. В.,

Белоусова Т. И., Бергмане О. А., Зарипов Б. И., Коршунова А. Л., Панкова И. А

ДИАГНОСТИКА НАСЛЕДСТВЕННЫХ НАРУШЕНИЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ. ИТОГИ И ПЕРСПЕКТИВЫ. 2013, 4 (102): 38–44

Кобалава Ж. Д., Виллевалде С. В., Моисеев В. С.

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК. 2013, 4 (102): 33–37

Конради А. О.

ВЕГЕТАТИВНАЯ НЕРВНАЯ СИСТЕМА ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: СОВРЕМЕННОЕ ПОНИМАНИЕ ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ РОЛИ И НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ 2013, 4 (102): 52–63

Максимова Т. М., Белов В. Б., Лушкина Н. П.

ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ СТЕНОКАРДИИ В РАЗЛИЧНЫХ ГРУППАХ НАСЕЛЕНИЯ (ПО ДАННЫМ ВСЕМИРНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЗДОРОВЬЯ (WHS) И ИССЛЕДОВАНИЯ ГЛОБАЛЬНОГО СТАРЕНИЯ И ЗДОРОВЬЯ ВЗРОСЛЫХ (SAGE)) 2013, 4 (102): 45–51

Стрюк Р. И.

ПУТИ РЕШЕНИЯ ПРОБЛЕМЫ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ. 2013, 4 (102): 64–69

КАРДИОХИРУРГИЯ

Jinyoung Song, Yang Min Kim, Toibayeva Aigerim

ПРЕИМУЩЕСТВА КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ СЕРДЦА ПРИ ТРАНСКАТЕТЕРНОМ ЗАКРЫТИИ ДЕФЕКТА МЕЖПРЕДСЕРДНОЙ ПЕРЕГОРОДКИ С ПОМОЩЬЮ СЕПТАЛЬНОГО ОККЛЮДЕРА АМПЛАТЦЕРА 2013; 3 (101): 35–39

Тарасов Р. С., Карташян Э. С., Ганюков В. И., Сизова И. Н.

ТРАНСКАТЕТЕРНАЯ КОРРЕКЦИЯ ДЕФЕКТА МЕЖПРЕДСЕРДНОЙ ПЕРЕГОРОДКИ У ДЕТЕЙ РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП 2013, 3 (101): 40–44

Шафранская К. С., Кашталап В. В., Кузьмина А. А., Груздева О. В., Григорьев А. М., Сумин А. Н., Барбараш О. Л., Барбараш Л. С.

РОЛЬ ЦИСТАТИНА С В ПРОГНОЗИРОВАНИИ РИСКА РАЗВИТИЯ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ В ГОСПИТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ 2013, 3 (101): 45–50

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Барбараш О. Л., Груздева О. В., Акбашева О. Е., Федорова Т. С., Силонова А. А., Паличева Е. И., Учасова Е. Г., Каретникова В. Н.,

Кашталап В. В.

ДОЗАЗАВИСИМЫЕ ЭФФЕКТЫ АТОРВАСТАТИНА У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА В ГОСПИТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ 2013; 3 (101): 85–92

Васильев А. П., Стрельцова Н. Н.

РЕАКЦИЯ МИКРОСОСУДИСТОГО РУСЛА КОЖИ НА ОСТРЫЙ ГИПОТЕНЗИВНЫЙ ЭФФЕКТ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ С РАЗЛИЧНЫМ МЕХАНИЗМОМ ДЕЙСТВИЯ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ 2013, 3 (101): 56–61

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

ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ГИПОТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ НА РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА 2013, 5 (103): 50–55

Давыдов С. И., Титова В. В., Гордеева М. А., Тарасов А. А., Бабаева А. Р.

РОЛЬ ТРИМЕТАЗИДИНА МВ В ОПТИМИЗАЦИИ ТЕРАПИИ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА С ПОЗИЦИИ ВЛИЯНИЯ НА ДИСФУНКЦИЮ ЭНДОТЕЛИЯ И СИСТЕМНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ 2013, 6 (104): 54–61

Захидова К. Х., Кулиев Ф. А.

МЕТОКСИПОЛИЭТИЛЕНГЛИКОЛЬ-ЭПОЭТИНА-БЕТА В ЛЕЧЕНИИ АНЕМИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ. 2013; 3 (101): 74–80

Кошельская О. А., Журавлёва О. А., Карлов Р. С. АЛГОРИТМ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО НАЗНАЧЕНИЯ КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2	2013, 4 (102): 74–82
Кропотина Т. В., Морова Н. А. ЭФФЕКТИВНОСТЬ АСПИРИНА У БОЛЬНЫХ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, ПОЛУЧАЮЩИХ НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА	2013, 2 (100): 69–74
Недогода С. В. ДИУРЕТИКИ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ: АНГЕЛЫ И ДЕМОНЫ	2013, 3 (101): 62–66
Остроумова О. Д., Гусева Т. Ф., Бондарец О. В. ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ ПЕРИНДОПРИЛА А/АМЛОДИПИНА В УСЛОВИЯХ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ: РЕАЛЬНЫЙ ПУТЬ К ПОВЫШЕНИЮ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ	2013, 5 (103): 44–49
Пинчук Т. В., Федутаев Ю. Н., Хайретдинова Г. А. АНТИИШЕМИЧЕСКИЕ И АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ СИМВАСТАТИНА У БОЛЬНЫХ С ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ	2013, 6 (104): 62–67
Ромашенко О. В., Клочкова Г. Н., Муханова Е. И., Гайворонская И. В. ПЛЕЙОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ ТРИМЕТАЗИДИНА	2013, 4 (102): 83–87
Сердечная Е. В., Юрьева С. В., Татарский Б. А. НАДЕЖНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ДАБИГАТРАНА У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ	2013, 2 (100): 56–60
Суровцева М. В., Козилова Н. А., Чернявина А. И. КОРРЕКЦИЯ ПОРАЖЕНИЙ ОРГАНОВ–МИШЕНЕЙ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИИ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ИВАБРАДИНОМ	2013, 3 (101): 67–73
Таратухин Е. О., Теплова Н. В. ТРУДНОСТИ ГИПОТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ: МЕСТО АНТАГОНИСТОВ КАЛЬЦИЯ	2013, 2 (100): 65–68
Таратухин Е. О. АКТИВАТОРЫ ПЛАЗМИНОГЕНА В НЕОТЛОЖНОЙ ТЕРАПИИ ТРОМБОЗА	2013, 3 (101): 81–84
Таратухин Е. О. КОГДА ТЕЛО НЕ ХОЧЕТ: МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ КОРРЕКЦИЯ ОЖИРЕНИЯ	2013, 4 (102): 70–72
Чукаева И. И., Спирыкина Я. Г. ИНДАПАМИД РЕТАРД — ПРЕПАРАТ ВЫБОРА У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ	2013, 5 (103): 56–60
Шайдук О. Ю., Таратухин Е. О. СИМПАТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ: ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ	2013, 2 (100): 61–64
Юбицкая Н. С., Антонюк М. В., Янькова В. И. КОРРЕКЦИЯ АНТИОКСИДАНТНОГО СТАТУСА ПРИ ПРИМЕНЕНИИ АТОРВАСТАТИНА У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ	2013, 3 (101): 51–55

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Mustafa Yildiz, Mehmet Ali Astarcioglu, Alparslan Sahin ДВУХКАМЕРНАЯ КАРДИОСТИМУЛЯЦИЯ ПРИ СЕМЕЙНОЙ ПОЛНОЙ АТРИОВЕНТРИКУЛЯРНОЙ БЛОКАДЕ, РАЗВИВШЕЙСЯ ВО ВЗРОСЛОМ ВОЗРАСТЕ	2013, 3 (101): 93
Арутюнов Г. П., Былова Н. А., Лапочкина С. Е. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ДЛИТЕЛЬНОГО ТЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ РАНДЮ–ОСЛЕРА–ВЕБЕРА У ПАЦИЕНТА 83 ЛЕТ	2013, 2 (100): 78–79
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)	2013, 2 (100): 80–82
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	2013, 2 (100): 75–77

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Аверков О. В. МЕСТО КЛОПИДОГРЕЛА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST К 2013 ГОДУ	2013, 1 (99): 104–112
Аронов Д. М. РЕАЛИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ L–КАРНИТИНА В КАРДИОЛОГИИ	2013, 5 (103): 73–80
Загидуллин Н. Ш., Гареева Д. Ф., Загидуллин Б. И., Травникова Е. О., Зулкарнеев Р. Х., Загидуллин Ш. З. СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ РЕГУЛЯЦИИ РИТМА СЕРДЦА ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА	2013, 5 (103): 61–65
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	2013, 2 (100): 105–111
Кобалава Ж. Д., Виллеваальде С. В., Ефремовцева М. А. ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК: ОПРЕДЕЛЕНИЕ, КЛАССИФИКАЦИЯ, ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ	2013, 4 (102): 95–103
Ларина В. Н., Барт Б. Я., Распопова Т. Н. КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОСТЕОПОРОЗА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ	2013, 2 (100): 98–104

Мелехов А. В., Рязанцева Е. Е. АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА ДЛЯ ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ.	2013, 5 (103): 81–87
Морозова Т. Е., Латыпова Е. Р. БОЛЬНОЙ АГ С ОЖИРЕНИЕМ: ВЛИЯНИЕ НА БИОМАРКЕРЫ КАК ИНСТРУМЕНТ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОГО ПОДХОДА К ТЕРАПИИ	2013, 3 (101): 94–99
Морозова Т. Е., Андрущанина Т. Б. ВОЗМОЖНОСТИ КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ СОЧЕТАНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА.	2013, 4 (102): 88–94
Перекальская М. А., Волкова И. И., Останина Ю. О., Лукша Е. Б. СОСУДИСТАЯ ПАТОЛОГИЯ ПРИ НАСЛЕДУЕМЫХ НАРУШЕНИЯХ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ	2013, 2 (100): 83–88
Потешкина Н. Г. ПОТРЕБЛЕНИЕ СОЛИ. ПОЧКИ КАК ОРГАН–МИШЕНЬ. ЧАСТЬ IV	2013, 6 (104): 68–75
Рагино Ю. И., Волков А. М., Чернявский А. М. СТАДИИ РАЗВИТИЯ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ОЧАГА И ТИПЫ НЕСТАБИЛЬНЫХ БЛЯШЕК – ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ И ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА.	2013, 5 (103): 88–95
Скибицкий В. В., Фендрикова А. В. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК В СОВРЕМЕННЫХ РЕКОМЕНДАЦИЯХ: ЧТО НУЖНО ЗНАТЬ ПРАКТИКУЮЩЕМУ ВРАЧУ?	2013, 5 (103): 66–72
Таратухин Е. О. НЕЛЁГКИЙ ВЫБОР: АНТАГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА	2013, 2 (100): 94–97
Таратухин Е. О. ТЕРАПИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ БЛОКАТОРОМ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ И ИНГИБИТОРОМ АПФ. ПРЕИМУЩЕСТВА КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ	2013, 3 (101): 100–103
Теплова Н. В., Таратухин Е. О. ТРУДНОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ	2013, 6 (104): 76–79
Трисветова Е. Л. КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ФИБРИЛЛИНОПАТИЙ (ТИП 1)	2013, 2 (100): 89–93

ПАМЯТИ В. А. ЛЮСОВА

Гордеев И. Г., Шайдюк О. Ю., Лучинкина Е. Е., Таратухин Е. О. ВИКТОР АЛЕКСЕЕВИЧ ЛЮСОВ: ВРАЧ, УЧЁНЫЙ, РУКОВОДИТЕЛЬ, УЧИТЕЛЬ	2013, 6 (104): 80–84
---	----------------------

ЮБИЛЕИ

Колпаков Евгений Васильевич	2013, 5 (103): 96
Якушин Сергей Степанович	2013, 6 (104): 91
Габинский Владимир Львович	2013, 6 (104): 91

ПРЕСС–РЕЛИЗ

АТЕРОСКЛЕРОЗ 2013: СПОРНЫЕ ВОПРОСЫ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА–КАРДИОЛОГА	2013, 6 (104): 85–90
---	----------------------

ИНФОРМАЦИЯ

"АстраЗенека" инициирует сотрудничество для создания первого в России биобанка	2013, 1 (99): 69
I Всемирный образовательный форум "Российские дни сердца". Пост–релиз	2013, 2 (100): 112
Перечень материалов, опубликованных в Российском кардиологическом журнале в 2013 году	2013, 6 (104): 92–96



Забота о главном



- ЗОКОР – базовый препарат для пациентов с высоким холестерином



- РЕНИТЕК – оригинальный эналаприл



- КО-РЕНИТЕК – две силы в одной таблетке

ООО «МСД Фармасьютикалс»

Россия, 115093, г. Москва, Павловская, д. 7, стр. 1. Тел.: +7 (495) 916 71 00. Факс: +7 (495) 916 70 94. www.merck.com

Зокор® (симвастатин), Ренитек®, Ко-Ренитек® – зарегистрированные торговые марки компании Merck & Co., Inc., NJ, USA.

Авторские права © 2011 Merck Sharp & Dohme Corp., подразделение Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, Нью-Джерси, США. Все права защищены.

Перед назначением любого из препаратов, упомянутых в этом материале, пожалуйста, прочтите полную инструкцию к медицинскому применению. Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.

12-2013-ZCR-12-2011-RUS-004-JA



Забота о главном

ЭВОЛЮЦИЯ ПРОДОЛЖАЕТСЯ...

ПРЕСТАРИУМ® А от 5 до 10 мг

ПЕРИНДОПРИЛ АРГИНИН

1 раз в день



**ПРЕСТАРИУМ А –
ДОКАЗАННАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ**

115054, Москва, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3.
тел.: (495) 937 07 00; факс: (495) 937 07 01.
Рег. номер: ЛСР-000257/08 от 29.01.2008



на правах рекламы