



# РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

## В НОМЕРЕ:

Анализ функционального состояния  
ССС по совокупности признаков фазового  
портрета одноканальной ЭКГ

Диагностика значимых коронарных стенозов  
по данным однофотонной эмиссионной  
компьютерной томографии миокарда  
с применением математического аппарата  
искусственных нейронных сетей

Лазерная доплеровская флоуметрия  
в оценке особенностей  
микрорегуляции кожи

Чувствительность и специфичность  
векторкардиографии в диагностике  
острого инфаркта миокарда

Клинико-электрокардиографический анализ  
ускоренных идиовентрикулярных ритмов

Сердечные тропонины в выявлении  
кардиотоксичности при химиотерапии

## В ФОКУСЕ:

Визуализация. Функциональная диагностика.



**Рис. 1.** Окклюзия передней межжелудочковой артерии в проксимальной трети (указано стрелкой).



**Рис. 2.** Критический стеноз проксимальной трети правой коронарной артерии.

Представляем случай успешного лечения перфорации коронарных артерий с помощью жидкой эмболизирующей системы, содержащей н-бутиловый цианоакрилат. При срочной мультипроекционной коронароангиографии были выявлены: тотальная окклюзия передней межжелудочковой артерии в проксимальной трети, стеноз правой коронарной артерии до 99% в проксимальной трети. См. на стр. 126.

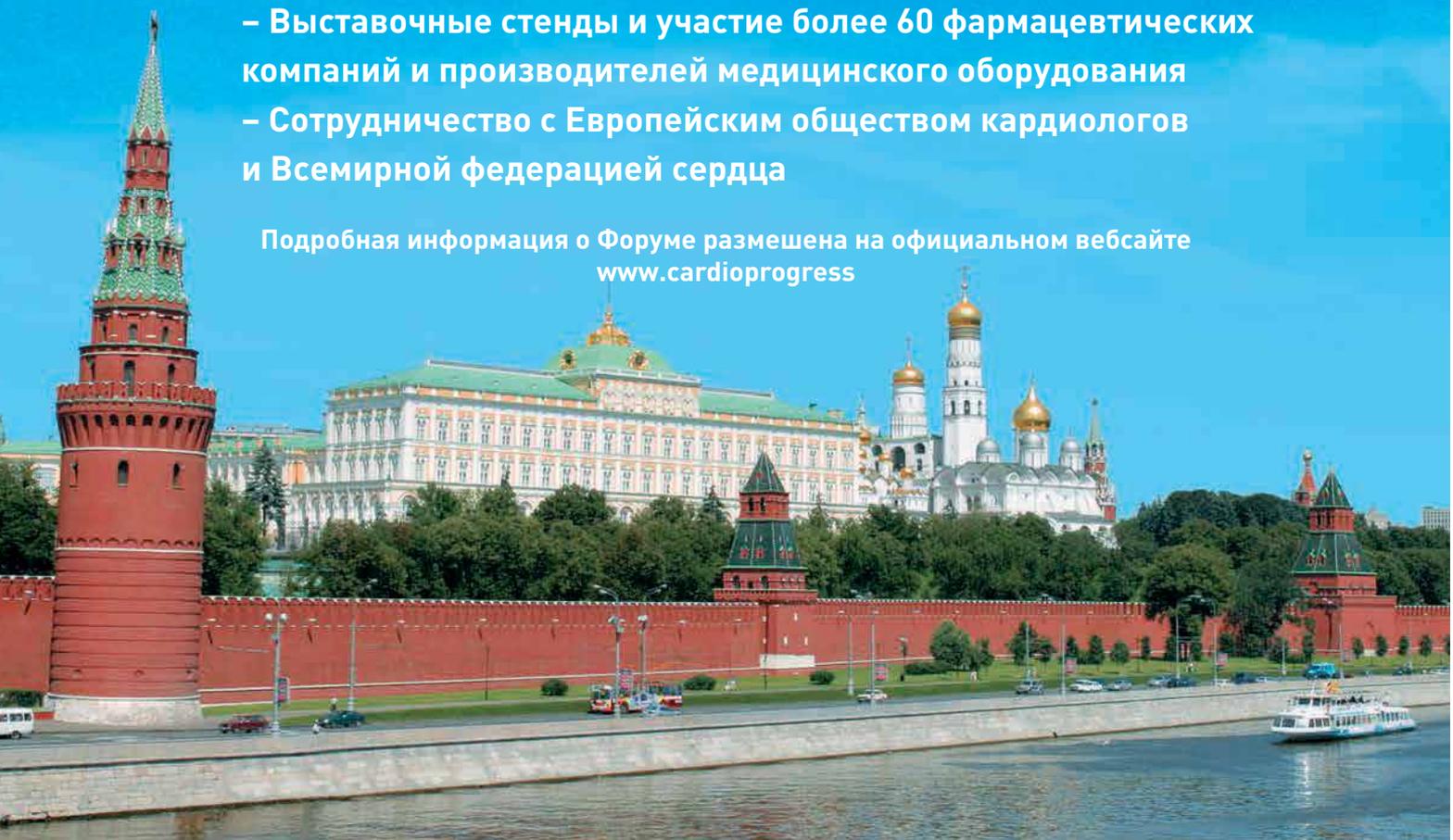
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ  
ВСЕМИРНАЯ ФЕДЕРАЦИЯ СЕРДЦА  
РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК  
ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ  
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ  
РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО  
ФОНД СОДЕЙСТВИЯ РАЗВИТИЮ КАРДИОЛОГИИ «КАРДИОПРОГРЕСС»

# V МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ КАРДИОЛОГОВ И ТЕРАПЕВТОВ

29–31 марта 2016 г.  
г. Москва

- Участие около 3000 делегатов из Москвы, других регионов России, стран ближнего и дальнего зарубежья
- Научная программа включает пленарные заседания, круглые столы, лекции, симпозиумы, разбор клинических случаев и мастер-классы
- Выступления ведущих экспертов России, Европы и США
- Культурная программа включает достопримечательности, театры и музеи Москвы
- Выставочные стенды и участие более 60 фармацевтических компаний и производителей медицинского оборудования
- Сотрудничество с Европейским обществом кардиологов и Всемирной федерацией сердца

Подробная информация о Форуме размешена на официальном вебсайте  
[www.cardioprogress](http://www.cardioprogress)





РОССИЙСКОЕ  
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ  
ОБЩЕСТВО

## Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

Зарегистрирован Комитетом РФ по печати  
06.04.1998 г. Регистрационный № 017388

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

Журнал включен в **Перечень ведущих научных  
журналов и изданий ВАК**

Журнал включен в **SCOPUS**

**Российский индекс научного цитирования: 3,143**  
**импакт-фактор (РИНЦ 2014) 1,134**

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

**Архив номеров:** [www.rosradio.ru](http://www.rosradio.ru), [cardio.medi.ru/66.htm](http://cardio.medi.ru/66.htm)

**Правила публикации авторских материалов:**  
[www.rosradio.ru/ru/information-for-authors-rjc.html](http://www.rosradio.ru/ru/information-for-authors-rjc.html)

### Информация о подписке:

[www.rosradio.ru/ru/subscription.html](http://www.rosradio.ru/ru/subscription.html)  
**Объединенный каталог "Пресса России":**  
42432 — для индивидуальных подписчиков,  
42433 — для предприятий и организаций  
**Зарубежная подписка:**

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

**Перепечатка статей возможна только  
с письменного разрешения издательства**

**Ответственность за достоверность рекламных  
публикаций несет рекламодатель**

**Отдел рекламы** Леонтьева Е. В.  
тел.: +7 (499) 323—53—88,  
e-mail: [leontyeva.silicea@yandex.ru](mailto:leontyeva.silicea@yandex.ru)

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

**Ответственный переводчик** Таратухин Е. О.

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

**Отпечатано:** типография "OneBook",  
ООО "Сам Полиграфист",  
129090, Москва, Протопоповский пер., 6.  
[www.onebook.ru](http://www.onebook.ru)

© Российский кардиологический журнал

# РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 12 (128) 2015

издается с 1996 г.

## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

*Шляхто Е. В.* (Санкт-Петербург)

## 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)  
*Галаявич А. С.* (Казань)  
*Карпов Р. С.* (Томск)  
*Карпов Ю. А.* (Москва)  
*Козиолова Н. А.* (Пермь)  
*Конради А. О.* (Санкт-Петербург)  
*Крюков Н. Н.* (Самара)

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

## ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР НОМЕРА

*Васюк Ю. А.* (Москва)

## НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

*Некрасова Л. И.*

## ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

*Таратухин Е. О.*

## ШЕФ-РЕДАКТОР

*Родионова Ю. В.*

## ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР

*Рыжова Е. В.*

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

## МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

## Адрес Редакции:

115478, Москва, а/я 509  
e-mail: [cardiojournal@yandex.ru](mailto:cardiojournal@yandex.ru)

## Издательство:

ООО "Силицея-Полиграф"  
e-mail: [cardio.nauka@yandex.ru](mailto:cardio.nauka@yandex.ru)



РОССИЙСКОЕ  
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ  
ОБЩЕСТВО

## Scientific peer-reviewed medical journal

Mass media registration certificate № 017388  
dated 06.04.1998

**Periodicity** — 12 issues per year  
**Circulation** — 7 000 copies

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

The Journal is included in SCOPUS

**Russian Citation Index (SCIENCE INDEX): 3,143**  
**Impact-factor (RCI-2014) 1,134**

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

Archive: [www.roscardio.ru](http://www.roscardio.ru), [cardio.medi.ru/66.htm](http://cardio.medi.ru/66.htm)

**Instructions for authors:**  
[www.roscardio.ru/ru/information-for-authors-rjc.html](http://www.roscardio.ru/ru/information-for-authors-rjc.html)

**Subscription:** [www.roscardio.ru/ru/subscription.html](http://www.roscardio.ru/ru/subscription.html)  
Catalog *PRESSA ROSSII*:  
42432 — Personal, 42433 — Corporate  
Catalog *MK-Periodica*:  
To enter subscription it is necessary to address to one of the partners of JSC “MK-Periodica” in your country or to JSC “MK-Periodica” directly: [www.periodicals.ru](http://www.periodicals.ru)

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

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

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

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

**Senior translator** Taratukhin E. O.

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

**Printed:** OneBook, Sam Poligrafist, Ltd.  
129090, Moscow, Protopopovskiy per., 6.  
[www.onebook.ru](http://www.onebook.ru)

© Russian Journal of Cardiology

# RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

№ 12 (128) 2015

founded in 1996

## EDITOR-IN-CHIEF

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

## ASSOCIATE EDITORS

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

*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)

## EXECUTIVE EDITOR OF THE ISSUE

*Vasyuk Yu. A.* (Moscow)

## SENIOR EDITOR

*Nekrasova L. I.*

## EXECUTIVE SECRETARY

*Taratukhin E. O.*

## MANAGING EDITORS

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

## 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)  
*Kontseva A. V.* (Moscow)

*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)

## 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)

*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)

## Editorial office:

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

## Publisher:

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

## СОДЕРЖАНИЕ

## CONTENTS

Обращение к читателям	5	Address to the readers
<b>НОВОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ</b>		<b>CLINICAL MEDICINE NEWS</b>
Обзор зарубежных новостей клинической медицины	6	Clinical medicine updates: a review of international news
<b>ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ</b>		<b>ORIGINAL ARTICLES</b>
<i>Минина Е. Н., Файнзилберг Л. С.</i> Анализ функционального состояния сердечно-сосудистой системы по совокупности признаков фазового портрета одноканальной ЭКГ	7	<i>Minina E. N., Faynzilberg L. S.</i> Analysis of functional state of cardiovascular system by collection of the signs of phasic portrait in single channel ECG
<i>Кузнецов В. А., Ярославская Е. И., Криночкин Д. В., Теффенберг Д. В., Кутрунов В. Н., Дьячков С. М.</i> Диагностика значимых коронарных стенозов у пациентов с нарушениями миокардиальной перфузии по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда с применением математического аппарата искусственных нейронных сетей	14	<i>Kuznetsov V. A., Yaroslavskaya E. I., Krinochkin D. V., Teffenberg D. V., Kutrunov V. N., Diachkov S. M.</i> Diagnostics of significant coronary stenoses in patients with myocardial perfusion disorders by the data of monofoton emission computed tomography of myocardium using mathematic instrument of artificial neuronal networks
<i>Васильев А. П., Стрельцова Н. Н.</i> Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке особенностей микрогемодикуляции кожи у больных артериальной гипертонией и при ее сочетании с сахарным диабетом 2 типа	20	<i>Vasiliev A. P., Streltsova N. N.</i> Laser doppler flowmetry in assessment of specifics of skin microhemocirculation in hypertensive patients and in its comorbidity with 2 type diabetes mellitus
<i>Белая И. Е., Коломиец В. И.</i> Чувствительность и специфичность векторкардиографии в диагностике острого инфаркта миокарда, сочетающегося со стеатозом печени или неалкогольным стеатогепатитом	27	<i>Belaya I. E., Kolomiets V. I.</i> Sensitivity and specificity of vectorcardiography in diagnostics of acute myocardial infarction comorbid with liver steatosis and non-alcoholic steatohepatitis
<i>Трешкур Т. В.</i> Клинико-электрокардиографический анализ ускоренных идиовентрикулярных ритмов	37	<i>Treshkur T. V.</i> Clinical and electrocardiographic analysis of accelerated idioventricular rhythms
<i>Дружилов М. А., Дружилова О. Ю., Отмахов В. В., Кузнецова Т. Ю.</i> Значение оценки артериальной жесткости при метаболическом синдроме	45	<i>Druzhilov M. A., Druzhilova O. Yu., Otmakhov V. V., Kuznetsova T. Yu.</i> The significance of arterial wall stiffness assessment for metabolic syndrome
<i>Шупенина Е. Ю., Васюк Ю. А., Нестерова Е. А., Иванова С. В.</i> Влияние комбинированной антигипертензивной терапии на суточные параметры жесткости аорты и центральное артериальное давление у больных артериальной гипертонией и ожирением	50	<i>Shupenina E. Yu., Vasyuk Yu. A., Nesterova E. A., Ivanova S. V.</i> Influence of combination antihypertensive therapy on aorta stiffness parameters and central arterial pressure in hypertensives with obesity
<i>Иванова С. В., Васюк Ю. А., Шупенина Е. Ю., Крикунов П. В., Садулаева И. А.</i> Мозговой натрий-уретический пептид как биохимический маркер структурно-функциональных нарушений сердца у больных артериальной гипертензией	56	<i>Ivanova S. V., Vasyuk Yu. A., Shupenina E. Yu., Krikunov P. V., Sadulaeva I. A.</i> Brain natriuretic peptide as biochemical marker for structural and functional heart disorders in arterial hypertension
<i>Дылева Ю. А., Груздева О. В., Акбашева О. Е., Учасова Е. Г., Федорова Н. В., Чернобай А. Г., Каретникова В. Н., Косарева С. Н., Кашталап В. В., Федорова Т. С., Барбараш О. Л.</i> Значение стимулирующего фактора роста ST2 и NT-proBNP в оценке постинфарктного ремоделирования сердца	63	<i>Dyleva Yu. A., Gruzdeva O. V., Akbasheva O. E., Uchasova E. G., Fedorova N. V., Chernobay A. G., Karetnikova V. N., Kosareva S. N., Kashtalap V. V., Fedorova T. S., Barbarash O. L.</i> Significance of stimulating growth factor ST2 and NT-proBNP in assessment of postinfarction remodeling of the heart

- Барбараш О. Л., Головкин А. С., Понасенко А. В., Кутихин А. Г., Жидкова И. И., Хуторная М. В., Салахов Р. Р., Барбараш Л. С.  
Роль полиморфизма генов Toll-подобных рецепторов в развитии осложнений атеросклероза 72 *Barbarash O. L., Golovkin A. S., Ponasenko A. V., Kutikhin A. G., Zhidkova I. I., Khutornaya M. V., Salakhov R. R., Barbarash L. S.*  
The role of Toll-like receptors polymorphism in atherosclerosis complications development
- Поликутина О. М., Слепынина Ю. С., Баздырев Е. Д., Васютинская Е. Г., Каретникова В. Н., Барбараш О. Л.  
Особенности раннего постинфарктного ремоделирования левых отделов сердца у больных с сопутствующей ХОБЛ легкой и средней степени тяжести 80 *Polikutina O. M., Slepynina Yu. S., Bazdyrev E. D., Vasyutinskaya E. G., Karetnikova V. N., Barbarash O. L.*  
Specifics of the left heart chambers early post infarction remodeling in comorbid COPD of mild and moderate severity
- Шальнова С. А., Капустина А. В., Туаева Е. М., Баланова Ю. А., Муромцева Г. А., Имаева А. Э., Деев А. Д.  
Ассоциации между ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией и их значение для смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и всех причин среди населения 55 лет и старше 86 *Shalnova S. A., Kapustina A. V., Tuaeve E. M., Balanova Yu. A., Muromtseva G. A., Imaeva A. E., Deev D. A.*  
Associations of ischemic heart disease and arterial hypertension, and their importance for mortality from cardiovascular causes and all causes, of people aged more than 55 years old

#### КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

#### CLINIC AND PHARMACOTHERAPY

- Тарловская Е. И., Козиолова Н. А., Чесникова А. И.  
Проблема лекарственного взаимодействия в кардиологической практике: что должен учитывать врач? 91 *Tarlovskaya E. I., Koziolova N. A., Chesnikova A. I.*  
An issue of drug interaction in cardiological practice: what shall physician be aware of?
- Крючкова О. Н., Ицкова Е. А., Лутай Ю. А., Турна Э. Ю., Костюкова Е. А.  
Достижение контроля артериальной гипертензии при применении фиксированной комбинации периндоприла аргинина и амлодипина 102 *Kryuchkova O. N., Itskova E. A., Lutay Yu. A., Turna E. Yu., Kostyukova E. A.*  
Achievement of arterial hypertension control via application of perindopril arginine and amlodipine combination
- Гапеева К. О., Чесникова А. И.  
Анализ эффективности различных схем антиангинальной терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца и хронической обструктивной болезнью легких 107 *Galeeva K. O., Chesnikova A. I.*  
Efficacy analysis of different antianginal regimens in ischemic heart disease with chronic obstructive pulmonary disease

#### ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

#### LITERATURE REVIEWS

- Шугушев Э. Х., Мелешкевич Т. А., Лукашова М. Е., Лучина Е. И., Максимкин Д. А.  
Симпатическая денервация почечных артерий: прошлое, настоящее, будущее 114 *Shugushev Z. Kh., Meleshkevich T. A., Lukashova M. E., Luchina E. I., Maksimkin D. A.*  
Sympathic denervation of renal arteries: past, present and future
- Крикунова О. В., Васюк Ю. А., Висков Р. В., Крикунов П. В., Иванова С. В., Коник В. А.  
Сердечные тропонины в выявлении кардиотоксичности у пациентов, подвергающихся химиотерапии 119 *Krikunova O. V., Vasyuk Yu. A., Viskov R. V., Krikunov P. V., Ivanova S. V., Konik V. A.*  
Chemotherapy cardiotoxicity screening with cardiac troponins

#### КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

#### CLINICAL CASES

- Краснов А. Ю., Белоконь О. С., Фаянс И. В., Боева О. И.  
Случай успешного применения жидкой эмболизирующей системы при дистальной перфорации коронарной артерии 126 *Krasnov A. Yu., Belokon O. S., Fayans I. V., Boeva O. I.*  
The case of successful application of embolizing system in distal perforation of coronary artery
- Востокова А. А., Грунина Е. А., Клеменов А. В.  
Инфаркт миокарда при болезни Кавасаки у взрослого пациента 129 *Vostokova A. A., Grunina E. A., Klemenov A. V.*  
An adult with myocardial infarction and Kawasaki disease

#### ИНФОРМАЦИЯ

#### INFORMATION

- Перечень материалов, опубликованных в Российском кардиологическом журнале в 2015 году 133 *Russian Journal of Cardiology: contents for 2015*

**Уважаемые читатели!**

Кардиоваскулярные заболевания остаются наиболее распространенной причиной смертности в развитых странах. Это, к сожалению, относится и к Российской Федерации, в которой среди всех случаев смерти более 57% приходится на сердечно-сосудистые заболевания, а лидирующее место среди них занимают ишемическая болезнь сердца и цереброваскулярные заболевания. На их долю приходится почти 80% всех смертей от заболеваний сердца и сосудов.

Несмотря на значительный прогресс в изучении этих заболеваний, более раннюю их диагностику и использование современных высокоэффективных препаратов и немедикаментозных методов лечения, в настоящее время в нашей стране показатели преждевременной смертности населения в работоспособном возрасте существенно превышают таковые в развитых странах Западной Европы. При этом необходимо отметить, что в последние четыре года наметилась тенденция к снижению смертности в нашей стране, однако существенный перелом в демографической ситуации можно будет обеспечить, внедряя в широкую практическую деятельность последние достижения в области визуализации, функциональной и лабораторной диагностики в кардиологии. Ведь не случайно известная латинская поговорка гласит — *Qui bene diagnoscit — bene curat* (Кто хорошо диагностирует — хорошо лечит).

Последнее десятилетия ознаменовалось появлением новых, в том числе инновационных технологий, в функциональной и лабораторной диагностике сердечно-сосудистых заболеваний, правильное и целенаправленное использование которых может радикально изменить судьбу многих больных. Однако клиническая трактовка результатов этих исследований не всегда доступна широкому кругу кардиологов и врачей терапевтического профиля, что существенно снижает эффективность использования последних достижений инженерной мысли в кардиологии. Именно поэтому вниманию специалистов и врачей широкого профиля представляется данный номер

д.м.н., профессор,  
Заслуженный врач РФ,  
Васюк Юрий Александрович



нашего журнала, содержащий информацию как о самых современных, так и о классических методах диагностики и лечения основных сердечно-сосудистых заболеваний.

В этом номере, имеющем выраженную практическую направленность, мы постарались учесть наиболее важные сведения о последних научных достижениях в области функциональной диагностики артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца, а также их осложнений, оценить их клиническую значимость и представить рекомендации по корректному их использованию в клинической практике.

Настоящий номер предназначен не только для кардиологов и врачей функциональной диагностики, но и для всех врачей терапевтического профиля, а также студентов старших курсов, интернов, клинических ординаторов и аспирантов.

Мы будем благодарны за отзывы и замечания по размещенным в этом номере публикациям и учтем их в нашей дальнейшей работе.

## ОБЗОР ЗАРУБЕЖНЫХ НОВОСТЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Метод визуализации сердца при помощи магнитного резонанса (МРТ) не полностью безобиден. Lancelotti, et al. (2015) из Бельгии провели исследование крови у здоровых лиц, которым проводилась неконтрастная МРТ сердца аппаратом 1,5 Тл. Изучались Т-лимфоциты до томографии и после неё через 1-2 часа, 2 дня, 1 месяц и 1 год. Обнаружено, что это исследование вызывает изменения функции лимфоцитов и других клеток “белой” крови, а также разрывы их двойной спирали ДНК. Некоторые изменения развивались не сразу, а спустя 1-2 дня. Только при годовом контроле крови оказалось, что обнаруженные после томографии изменения клеток нивелированы. Авторы подчёркивают, что надо быть осторожными, если МРТ требуется проводить не один раз.

(По данным: *Circulation: Cardiovascular Imaging*, 2015)

На понятие персонализированной медицины сегодня свою точку зрения публикуют эксперты американской Службы по контролю пищевых продуктов и лекарств (FDA). Они указывают, что уже сейчас доступны генетические и протеомные методы исследования, дающие возможность определения потенциального эффекта препарата на конкретного больного; фармакокинетики и фармакодинамики лекарственного средства. Но для персонализированной медицины необходимы и менее однозначные исторические, демографические и подобные культурные факторы. Необходима разработка особых подходов к дизайну клинических исследований и вообще новых методов доказательной медицины, которые бы учитывали популяционно- и индивидуально-специфические факторы пациентов.

(По данным: *Circulation*, 2015)

Нередко поводом бросить курить является острый инфаркт миокарда. Однако многие пациенты продолжают курить и после него. Buchanan, et al. (2015) исследовали 4 тысячи пациентов в момент поступления по поводу инфаркта, через 1, 6 и 12 месяцев после него. Им предлагались опросники качества жизни и исследовался статус курения. Оказалось, что никогда не курившие и бросившие до инфаркта пациенты имели одинаковый и наиболее высокий показатель по качеству жизни. Промежуточное значение имели те, кто прекратил курить в связи с инфарктом. Хуже всего был показатель качества жизни у продолжающих курить.

(По данным: *Circulation: CVQ and Outcomes*, 2015)

Ожирение привлекает сегодня внимание исследователей как неоднозначный фактор риска ввиду сложности своей патофизиологии. На данный вопрос

обращают внимание Skinner, et al. (2015), исследовавшие на предмет кардиометаболических факторов риска 8579 детей и подростков (3-19 лет) с индексом массы тела выше 85-го перцентиля в рамках Национального регистра питания. Среди них более половины имели ожирение (остальные — избыточную массу тела), в том числе III степени — 4,8%. Все классические показатели (уровень артериального давления, уровни липопротеидов крови, холестерина и триглицеридов, гликозилированного гемоглобина) оказались в худшем состоянии с ростом степени ожирения. В половом отношении более высокий риск был у мальчиков. По-видимому, выделяя “опасное” и “неопасное” ожирение, не следует однозначно переносить эти понятия на детей.

(По данным: *New Engl J Med*, 2015)

Ишемическое прекондиционирование внесердечных тканей связано со снижением уровней биомаркеров повреждения и реперфузии при операциях на сердце. Meubohm, et al. (2015) сообщают о результатах рандомизированного проспективного двойного слепого многоцентрового исследования данного фактора. Применялось как реальное ишемическое прекондиционирование, так и “бутафорское”. Всего было включено 1403 пациента, которые подвергались селективной хирургии сердца, требующей во время общей анестезии пропифолом сердечно-лёгочного сброса крови. Конечными точками были ишемические события, почечная недостаточность, смерть, а также уровни кардиомаркеров. Различий по конечным точкам между группами с реальным и имитированным воздействием не было. Авторы заключают, что в данных условиях внесердечное прекондиционирование ишемией неэффективно.

(По данным: *N Engl J Med*, 2015)

Связь повышения уровня С-реактивного белка и развития стеноза клапана аорты имеет генетическую природу. Wypasek, et al. (2015) сообщают об исследовании полиморфизма C>T гена CRP rs1205 в отношении тяжести стеноза и степени кальциноза. Носители Т-аллеля изучаемого гена имели более высокий уровень С-реактивного белка и более выраженное отложение кальция. При этом, повышение белка воспаления при наличии полиморфизма отмечалось только при наличии стеноза клапана аорты; повышения не было при отсутствии стеноза. Авторы заключают, что rs1205 аллель предрасполагает к более тяжёлой кальцификации аортального клапана и может быть потенциальным маркером прогрессирования порока.

(По данным: *Int J Mol Sci*, 2015)

## АНАЛИЗ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПО СОВОКУПНОСТИ ПРИЗНАКОВ ФАЗОВОГО ПОРТРЕТА ОДНОКАНАЛЬНОЙ ЭКГ

Минина Е. Н.<sup>1</sup>, Файнзильберг Л. С.<sup>2</sup>

**Цель.** Изучение диагностической ценности совокупности признаков, характеризующих фазовый портрет ЭКГ первого стандартного отведения в определении эффективности функционирования сердечно-сосудистой системы у лиц с различным уровнем адаптационного потенциала.

**Материал и методы.** В исследовании принимали участие 825 человек 17-70 лет. Группа лиц с кардиологической патологией состояла из 99 человек 50-70 лет с диагнозом ИБС, ПИКС. В группу условно здоровых вошли волонтеры 17-50 лет (n=726), из которых 35 спортсменов-футболистов (кандидаты в мастера спорта и мастера спорта) и 15 операторов электропоездов 30-35 лет. Регистрацию и анализ ЭКГ в фазовом пространстве и определение оригинальных показателей  $\beta_T$ ,  $S_{TR}$ ,  $\alpha_{ORS}$  и  $\sigma_{ORS}$  фазового портрета ЭКГ проводили с помощью диагностического комплекса ФАЗАГРАФ®.

У операторов электропоездов указанные показатели фазового портрета фиксировались до и после шестичасовой рабочей смены. У условно здоровых юношей и юношей-спортсменов дополнительно производили измерения изучаемых показателей в продолжение нагрузочного теста при ступенчато возрастающей физической нагрузке. Дополнительно с помощью комплекса ФАЗАГРАФ® определяли параметры кардиоинтервалограммы с автоматическим расчётом индекса напряжения (ИН, ед.). Предварительно в этих группах был определён показатель относительного МПК, млмин/кг.

**Результаты.** Диагностическая эффективность показателя  $\beta_T$  оценивалась площадью AUC под экспериментальной ROC-кривой. Установлено, что при раздельном пороге  $\beta_{T0} \approx 0,788$  обеспечивается чувствительность  $S_E = 78,8\%$  и специфичность  $S_p = 80,3\%$ . По результатам измерения  $S_{TR}$ ,  $\alpha_{ORS}$ ,  $\sigma_{ORS}$  в группе здоровых волонтеров определены референтные диапазоны значений этих показателей, которые составили  $110 < \alpha_{ORS} < 185$  град,  $\sigma_{ORS} < 30$  у.е.,  $S_{TR} > 0,02$  у.е. Предложена схема принятия диагностических решений по совокупности  $\beta_T$ ,  $S_{TR}$ ,  $\alpha_{ORS}$  и  $\sigma_{ORS}$ . Выявлено, что "размеры" и направление перемещения области значений пар показателей фазового портрета несут информацию о компенсаторно-приспособительных механизмах как при срочной, так и при долговременной адаптации.

**Заключение.** Диагностические признаки ЭКГ более выразительно проявляются при отображении сигнала в фазовых координатах  $z(t)$ ,  $z'(t)$ , чем во временной области  $z(t)$ , а совокупность показателей фазового портрета, которые автоматически

вычисляются комплексом ФАЗАГРАФ®, позволяет расширить возможности одноканальной ЭКГ как в прогностических целях, так и для оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы при скрининговых обследованиях.

**Российский кардиологический журнал 2015, 12 (128): 7–13**  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-12-7-13>

**Ключевые слова:** ФАЗАГРАФ®, одноканальная ЭКГ, фазовый портрет ЭКГ, совокупность показателей фазового портрета одноканальной ЭКГ.

<sup>1</sup>Таврическая академия ФГАОУ ВО Крымский Федеральный университет им. В. И. Вернадского, Симферополь, Республика Крым, Россия; <sup>2</sup>Международный научно-учебный центр информационных технологий и систем НАН и МОН Украины, Киев, Украина.

Минина Е. Н.\* — к.б.н., доцент кафедры теории и методики адаптивной физической культуры, физической реабилитации и оздоровительных технологий, Файнзильберг Л. С. — доктор технических наук, г.н.с.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): cere-el@yandex.ua

ЭКГ — электрокардиография, ЧСС — частота сердечных сокращений, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, ROC-curve — Receiver Operating Characteristic curve, AUC — Area under ROC-curve, ЛДФ — линейная дискриминантная функция, МПК — максимальное потребление кислорода, ИН — индекс напряжения по А. П. Баевскому, QRS — комплекс QRS, ST — сегмент ST,  $\beta_T$  — симметрия зубца T,  $S_{TR}$  — отношение площадей петель T к R,  $\alpha_{ORS}$  — угол ориентации фазового портрета,  $\sigma_{ORS}$  — показатель дисперсии фазового портрета, СКО  $\beta_T$  — среднеквадратичное отклонение симметрии зубца T.

Рукопись получена 14.11.2014

Рецензия получена 08.12.2014

Принята к публикации 15.12.2014

## ANALYSIS OF FUNCTIONAL STATE OF CARDIOVASCULAR SYSTEM BY COLLECTION OF THE SIGNS OF PHASIC PORTRAIT IN SINGLE CHANNEL ECG

Minina E. N.<sup>1</sup>, Faynzilberg L. S.<sup>2</sup>

**Aim.** To study a diagnostic value of the parameters characterizing phasic ECG portrait of the first standard lead in assessment of efficiency of cardiovascular system functioning in persons with different level of adaptation potential.

**Material and methods.** Totally, 825 persons participated of the age 17-70 y.o. The group with cardiovascular pathology consisted with 99 persons of 50-70 y.o. with diagnoses CHD, PICS. In almost healthy group we included volunteers 17-50 y.o. (n=726), of those 35 soccer players (sports mastery) and 15 train drivers of 30-35 y.o. Registration and analysis of ECG in phasic area and defining of the original parameters  $\beta_T$ ,  $S_{TR}$ ,  $\alpha_{ORS}$  and  $\sigma_{ORS}$  of phasic portrait of ECG was done via diagnostic complex PHASAGRAPH®.

In train drivers the mentioned parameters of phasic portrait were recorded before and after six-hour shift. In almost healthy persons, young men and male sportsmen additionally we recorded the studied parameters continuing exercise test with gradually increasing load. Additionally, with PHASAGRAPH® we assessed the parameters of cardiointervalogram with automatic calculation of tension index (TI, u.). Before this, in all groups the parameter of relative MOC was defined, mL/min/kg.

**Results.** Diagnostic efficacy of  $\beta_T$  was assessed with AUC square under experimental ROC-curve. It was found, that in threshold  $\beta_{T0} \approx 0,788$  there is sensitivity  $S_E = 78,8\%$  and specificity  $S_p = 80,3\%$ . By the results of measurement of  $S_{TR}$ ,  $\alpha_{ORS}$ ,  $\sigma_{ORS}$  in group of almost healthy volunteers the reference diapasons defined for these parameters,

which were  $110 < \alpha_{ORS} < 185$  deg,  $\sigma_{ORS} < 30$  units,  $S_{TR} > 0,02$  units. The scheme invented for diagnostic conclusions with the use of collected  $\beta_T$ ,  $S_{TR}$ ,  $\alpha_{ORS}$  and  $\sigma_{ORS}$ . It was found that "sizes" and direction of the motions of pairs in areas of phasic portrait bring the information on compensational-adaptational mechanisms in urgent, as in long-term adaptation.

**Conclusion.** Diagnostic ECG signs are more visible in the signal visualization in phasic coordinates  $z(t)$ ,  $z'(t)$ , than in time zone  $z(t)$ , and collection of phasic parameters of the phasic portrait, that are automatically calculated by the PHASAGRAPH® complex, make it to improve the power of one-channel ECG in prognostic reasons, as for the assessment of functional condition of cardiovascular system in screenings.

**Russ J Cardiol 2015, 12 (128): 7–13**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-12-7-13>

**Key words:** PHASAGRAPH®, single-channel ECG, phasic ECG portrait, collection of parameters of phasic portrait in single channel ECG.

<sup>1</sup>Taurida Academy V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Republic Crimea, Russia; <sup>2</sup>International Scientific-Education Center of Information Technologies and Systems of NAN and MON of Ukraine, Kiev, Ukraine.

Электрокардиография по-прежнему остается наиболее распространенным, доступным и дешевым методом объективного обследования сердца. Однако чувствительность и специфичность обычного электрокардиографического обследования недостаточно высоки. Так, масштабные популяционные исследования Rotterdam study показали [1], что у 10-25% нефатальных инфарктов миокарда на ЭКГ не выявляется никаких изменений или же ЭКГ в дальнейшем полностью нормализуется. Известно также, что ЭКГ покоя, оцениваемая по общепринятым критериям, остается нормальной приблизительно у 50% больных с хронической ИБС, в том числе во время эпизодов дискомфорта в грудной клетке.

Анализ многочисленных отечественных и зарубежных исследований, особенно на протяжении последних 15 лет, показывает, что значительной информационной ценностью обладают скрытые составляющие электрофизиологических процессов, которые не анализируются в клинической практике, что снижает потенциальные возможности диагностических систем.

Ситуация кардинально изменяется с появлением новых подходов к анализу и интерпретации ЭКГ, которые принципиально не могут быть реализованы без компьютерной обработки [2, 3]. Оказалось, что диагностическая ценность одноканальной ЭКГ повышается благодаря оригинальному подходу к компьютерному анализу и интерпретации ЭКГ в фазовом пространстве. Данный метод разработан в Международном научно-учебном центре информационных технологий и систем НАН и МОН Украины и реализованном

в аппаратно-программном комплексе ФАЗАГРАФ<sup>®</sup>, который выпускается серийно [4].

Эффективность этого подхода при скрининге ишемической болезни сердца подтверждена масштабными исследованиями, обобщенные результаты которых представлены в работе [5]. Клинические испытания подтвердили, что за счет использования дополнительного диагностического признака  $\beta_T$ , характеризующего симметрию фрагмента реполяризации усредненной фазовой траектории, удается повысить чувствительность и специфичность ЭКГ-диагностики при обработке сигнала одного отведения (первого стандартного) даже в тех случаях, когда традиционный анализ ЭКГ в 12 традиционных отведениях оказывается неинформативным [4].

В ряде других работ также отмечается ценность анализа формы Т-зубца ЭКГ в одном отведении, хотя большинство исследователей в области электрокардиографии все же придерживаются мнения, что анализ ЭКГ только в одном отведении может использоваться лишь при мониторинге нарушений сердечного ритма. В последнее время концепция генезиса волны Т уточняется, но общепризнано, что она отражает степень неоднородности реполяризации желудочков.

Цель данного исследования — изучение диагностической ценности совокупности показателей фазового портрета ЭКГ первого стандартного отведения при оценке функционирования сердечно-сосудистой системы у лиц с различным уровнем адаптационного потенциала.

### Материал и методы

В отличие от большинства известных работ, в которых фазовый портрет одноканальной ЭКГ  $z(t)$  изучается на плоскости с координатами  $z(t)$ ,  $z(t-\tau)$ , где  $\tau$  — временная задержка, комплекс ФАЗАГРАФ<sup>®</sup> за счет использования оригинальных компьютерных алгоритмов впервые обеспечивает возможность построения фазового портрета ЭКГ в координатах  $z(t)$ ,  $z'(t)$ , где  $z'(t)$  — скорость изменения электрической активности сердца в момент времени  $t$  [6]. Благодаря этому удается с высокой точностью восстановить полезный сигнал (эталонный цикл), оценить форму его элементов, в частности форму зубца Т, и учесть скоростные изменения ЭКГ, на ценность которых давно уже обращали внимание кардиологи (рис. 1).

Фазовый портрет ЭКГ подобно векторкардиограмме содержит петли зубцов Р, Т и комплекса QRS (рис. 2), но, в отличие от традиционной векторкардиограммы, может быть построен по сигналу *одного отведения*, например, первого стандартного отведения.

Установлено, что анализ показателя  $\beta_T$ , характеризующего симметрию участка реполяризации, и оценка его среднеквадратического отклонения (СКО  $\beta_T$ ) позволяет проводить оценку функциональных резервов миокарда [7].

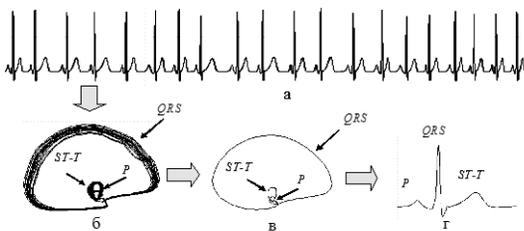


Рис. 1. Последовательность этапов обработки ЭКГ комплексом ФАЗАГРАФ<sup>®</sup>: исходная ЭКГ (а); ее фазовая траектория (б); усредненная фазовая траектория (в); восстановленный эталонный цикл ЭКГ во временной области (г).

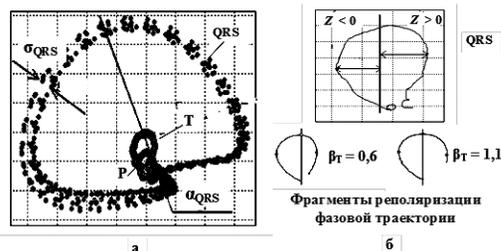


Рис. 2. Фазовый портрет ЭКГ на плоскости  $z(t)$ ,  $z'(t)$  в виде периодического аттрактора (а) и фрагменты реполяризации, отображенные на фазовой плоскости (б).

Дополнительную диагностическую информацию несут и другие признаки фазового портрета ЭКГ (рис. 2), такие как угол  $\alpha_{QRS}$  ориентации фазового портрета и параметр  $S_{TR}$ , характеризующий соотношение площадей петель зубца Т и комплекса QRS на фазовой плоскости  $z(t)$ ,  $z'(t)$  [8].

В работе [9] впервые было описано еще одно свойство фазового портрета одноканальной ЭКГ: под действием физических нагрузок увеличивается показатель  $\sigma_{QRS}$ , характеризующий область рассеивания точек фазового портрета, которая уменьшается после прекращения нагрузки, причем время “восстановления” фазового портрета зависит от степени тренированности испытуемого [10, 11]. Оригинальные компьютерные алгоритмы, направленные на оценку указанных показателей фазового портрета одноканальной ЭКГ, описаны в монографии [6].

Исследование проводилось в период с февраля 2012г по апрель 2014г на следующих базах г. Симферополя:

- Крымского республиканского учреждения (КРУ) “Спортивно-физкультурный диспансер”,
- КРУ “Симферопольский гериатрический пансионат”,
- КРУ “Клинический госпиталь инвалидов и ветеранов войны”,
- КРУ “Крымский республиканский кардиологический диспансер”,
- футбольного клуба “Таврия”,
- Симферопольского мотор-вагонного депо,
- Крымского Федерального университета им. В.И. Вернадского.

Исследование было проведено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (GCP) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен этическими комитетами всех участвующих организаций. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. В исследованиях принимали участие 825 человек 17-70 лет. Группа лиц с кардиологической патологией состояла из 99 человек 50-70 лет с диагнозом ИБС, ПИКС. В группу условно здоровых вошли волонтеры 17-50 лет ( $n=726$ ), из которых 35 спортсменов-футболистов (кандидаты в мастера спорта и мастера спорта) и 15 операторов электропоездов 30-35 лет.

Регистрацию и анализ ЭКГ в фазовом пространстве с определением параметров  $\beta_T$ ,  $S_{TR}$ ,  $\alpha_{QRS}$  и  $\sigma_{QRS}$ , а также СКО  $\beta_T$  проводили с помощью комплекса ФАЗАГРАФ®.

У операторов электропоездов параметры фазового портрета фиксировались до и после шестичасовой рабочей смены.

У условно здоровых юношей и юношей-спортсменов дополнительно производили измерения изучаемых показателей в продолжение нагрузочного теста

при ступенчато возрастающей физической нагрузке при увеличении мощности выполняемой нагрузки на 50 Вт на каждой ступени. Дополнительно с помощью комплекса ФАЗАГРАФ® определяли параметры кардиоинтервалограммы с автоматическим расчётом индекса напряжения (ИН, ед.). Предварительно в этих группах был определён показатель относительного МПК, млмин/кг (Карпман, 1988).

Анализ экспериментальных данных проводили с помощью пакета STATISTICA-6.0. Оценки расхождения распределений признаков проводили с помощью критерия согласия Колмогорова-Смирнова. Анализ различий выраженности признаков между исследуемыми группами проводили с помощью критерия Стьюдента и Манна-Уитни. Для оценки взаимосвязи между исследуемыми признаками применяли критерий ранговой корреляции Спирмена.

### Результаты и обсуждение

Диагностическая эффективность показателя  $\beta_T$  оценивалась площадью AUC под экспериментальной ROC-кривой, которая строилась координатах  $S_E$  и  $1-S_P$ , где  $S_E$  — чувствительность и  $S_P$  — специфичность (рис. 3). Для построения кривой использовали

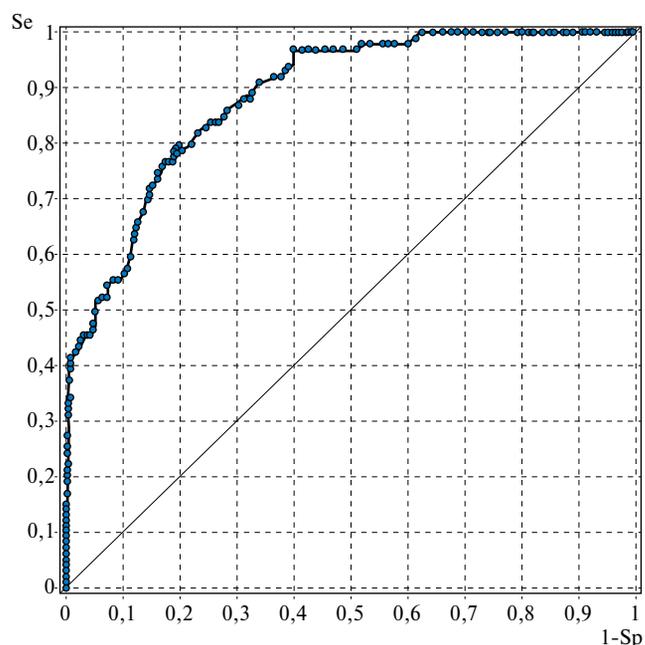


Рис. 3. Экспериментальная ROC-кривая, построенная по результатам анализа показателя  $\beta_T$ .

Таблица 1

#### Площадь AUC под ROC-кривой для параметров зубца Т

Показатель	AUC, ед.
$\beta_T$ , ед.	0,886
СКО $\beta_T$ , ед.	0,762
Амплитуда Т, мВ	0,751
Продолжительность Т, с	0,737

Таблица 2

Схема принятия решений по совокупности 4-х показателей

Решение о функциональном состоянии сердечно-сосудистой системы	Условие, налагаемые на значения показателей $\beta_T, S_{TR}, \alpha_{QRS}$ и $\sigma_{QRS}$
Функциональная норма	Все показатели в пределах референтных диапазонов
Условно нормальное	Один из показателей вне референтного диапазона
Низкий риск нарушений	Два показателя вне референтного диапазона
Средний риск нарушений	Три показателя вне референтного диапазона
Высокий риск нарушений	Четыре показателя вне референтного диапазона

Таблица 3

Примеры диагностических решений по совокупности показателей фазового портрета одноканальной ЭКГ

Значения показателей				Решение о функциональном состоянии сердечно-сосудистой системы
$\alpha_{QRS}$ , град	$\sigma_{QRS}$ , у.о	$\beta_T$ , у.о	$S_{TR}$ , у.о.	
110—185	<30	<0,788	>0,02	ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ НОРМА
<110	<30	<0,788	>0,02	УСЛОВНО НОРМАЛЬНОЕ
110—185	≥ 30	<0,788	>0,02	УСЛОВНО НОРМАЛЬНОЕ
110—185	<30	<0,788	≤ 0,02	УСЛОВНО НОРМАЛЬНОЕ
110—185	<30	≥ 0,788	>0,02	УСЛОВНО НОРМАЛЬНОЕ
<110	≥ 30	<0,788	>0,02	НИЗКИЙ РИСК НАРУШЕНИЙ
>185	≥ 30	<0,788	>0,02	НИЗКИЙ РИСК НАРУШЕНИЙ
>185	<30	<0,788	≤ 0,02	НИЗКИЙ РИСК НАРУШЕНИЙ
<110	<30	<0,788	≤ 0,02	НИЗКИЙ РИСК НАРУШЕНИЙ
<110	<30	≥ 0,788	>0,02	НИЗКИЙ РИСК НАРУШЕНИЙ
>185	<30	≥ 0,788	>0,02	НИЗКИЙ РИСК НАРУШЕНИЙ
110—185	≥ 30	≥ 0,788	>0,02	НИЗКИЙ РИСК НАРУШЕНИЙ
110—185	<30	≥ 0,788	≤ 0,02	НИЗКИЙ РИСК НАРУШЕНИЙ
110—185	≥ 30	<0,788	≤ 0,02	НИЗКИЙ РИСК НАРУШЕНИЙ
>185	≥ 30	<0,788	≤ 0,02	СРЕДНИЙ РИСК НАРУШЕНИЙ
<110	≥ 30	<0,788	≤ 0,02	СРЕДНИЙ РИСК НАРУШЕНИЙ
>185	≥ 30	≥ 0,788	>0,02	СРЕДНИЙ РИСК НАРУШЕНИЙ
<110	≥ 30	≥ 0,788	>0,02	СРЕДНИЙ РИСК НАРУШЕНИЙ
>185	<30	≥ 0,788	≤ 0,02	СРЕДНИЙ РИСК НАРУШЕНИЙ
<110	<30	≥ 0,788	≤ 0,02	СРЕДНИЙ РИСК НАРУШЕНИЙ
110—185	≥ 30	≥ 0,788	≤ 0,02	СРЕДНИЙ РИСК НАРУШЕНИЙ
<110	≥ 30	≥ 0,788	≤ 0,02	ВЫСОКИЙ РИСК НАРУШЕНИЙ

99 записей ЭКГ кардиологических больных и 726 записей ЭКГ здоровых добровольцев.

Как известно, площадь AUC определяет среднюю чувствительность диагностического теста  $S_E$  при возможных значениях специфичности  $0 \leq S_p \leq 1$ . Установлено, что  $AUC = 0,889$  ед. для показателя  $\beta_T$ .

Для сравнения в таблице 1 представлены результаты оценки площадей AUC, вычисленных по этим же данным для других параметров зубца Т. Приведенные данные подтверждают высокую диагностическую ценность показателя  $\beta_T$ .

Установлено также, что простое пороговое правило:

НОРМА, если  $\beta_T \leq \beta_{T0}$ , (1)

ВНИМАНИЕ, если  $\beta_T > \beta_{T0}$ ,

при  $\beta_{T0} \approx 0,788$  обеспечивается чувствительность  $S_E = 78,8\%$  и специфичность  $S_p = 80,3\%$ .

Важно отметить, что на всех записях ЭКГ кардиологических больных, которые использованы для построения ROC-кривой, зубец Т был в положительной зоне, а смещение сегмента ST не превышало допустимых пределов. Поэтому диагностический тест (1) с такими сравнительно высокими операционными характеристиками, полученными по результатам анализа одноканальной ЭКГ на таком “сложном” для диагностики клиническом материале, вполне можно считать полезным для скрининговых обследований.

Аналогичным образом определены референтные диапазоны трех других показателей:<sup>1</sup>

НОРМА, если  $110 < \alpha_{QRS} < 185$  град. (2)

НОРМА, если  $\sigma_{QRS} < 30$  у.е. (3)

НОРМА, если  $S_{TR} > 0,02$  у.е. (4)

<sup>1</sup> По мере накопления данных указанные референтные величины будут уточняться.

Таблица 4

**Коэффициенты ранговой корреляции в группах больных с кардиологической патологией и условно-здоровых волонтеров 17-70 лет, n=224**

Условия	Больные с кардиологической патологией (n=99)				Условно здоровые (n=125)			
Параметры	$\beta_T$	СКО $\beta_T$	$\alpha_{QRS}$	$\sigma_{QRS}$	$\beta_T$	СКО $\beta_T$	$\alpha_{QRS}$	$\sigma_{QRS}$
$\beta_T$	1,00	0,66*	-0,06	0,19	1,00	0,45*	-0,373	0,07
СКО $\beta_T$	0,66*	1,00	0,04	0,11	0,45*	1,00	-0,21	0,12
$\alpha_{QRS}$	-0,06	0,04	1,00	0,27	-0,37	-0,21	1,00	-0,02
$\sigma_{QRS}$	0,19	0,11	0,27	1,00	0,07	0,12	-0,02	1,00

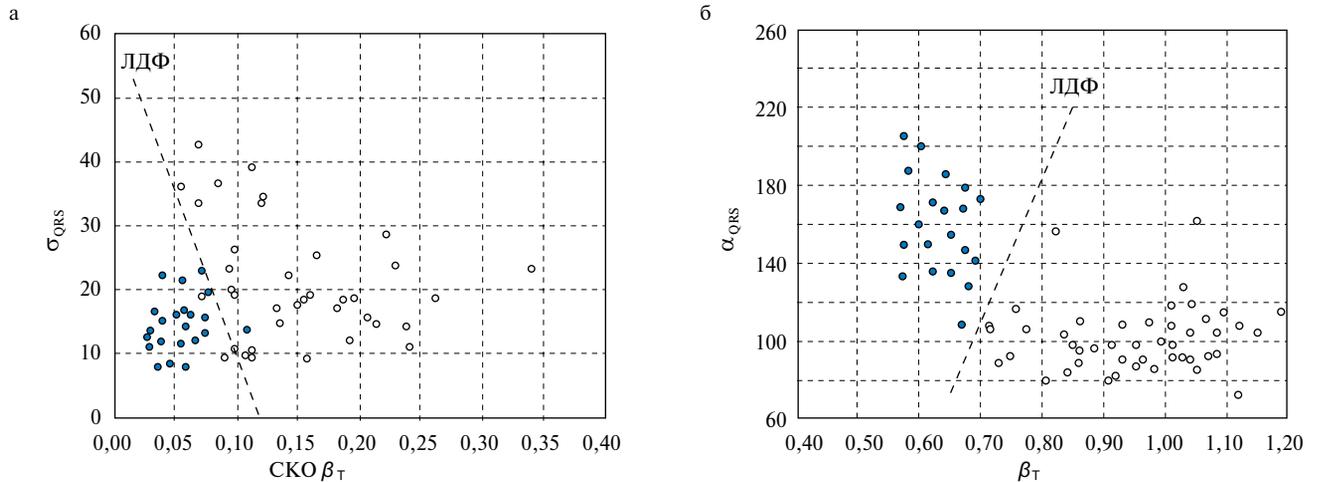
Примечание: \* — корреляции значимы на уровне  $p < 0,05$ .

Таблица 5

**Изменение показателей фазового портрета после нагрузки 250 Вт в группах с разным уровнем адаптационного потенциала, n=24**

Показатели	Условно-здоровые юноши 17-19 лет (группа 1, n=12)			Юноши-спортсмены 17-19 лет (группа 2, n=12)		
	До нагрузки, M±m	После нагрузки, M±m	$\Delta$ , %	До нагрузки, M±m	После нагрузки, M±m	$\Delta$ , %
$\beta_T$	0,79±0,03	1,10±0,04	39,0**	0,69±0,03 <sup>§§</sup>	0,93±0,03 <sup>§§§</sup>	34,7***
СКО $\beta_T$	0,13±0,02	0,16±0,01	23,3	0,08±0,01 <sup>§§</sup>	0,12±0,01 <sup>§§</sup>	50,1***
$\sigma_{QRS}$	20,8±1,7	32,0±2,5	53,5***	19,1±1,9	33,5±2,3	75,3***
$\alpha_{QRS}$	132	167	26,5	116	184	58,6 <sup>†</sup>

Примечания: \* —  $p \leq 0,05$ , \*\* —  $p \leq 0,01$ , \*\*\* —  $p \leq 0,001$  — достоверность изменений относительно покоя по критерию Стьюдента, <sup>†</sup> —  $p \leq 0,05$  — достоверность изменений относительно покоя по критерию Манна-Уитни, <sup>§§</sup> —  $p \leq 0,01$ , <sup>§§§</sup> —  $p \leq 0,001$  — достоверность различий первой и второй групп по критерию Стьюдента.



- здоровые тренированные
- больные с кардиологической патологией

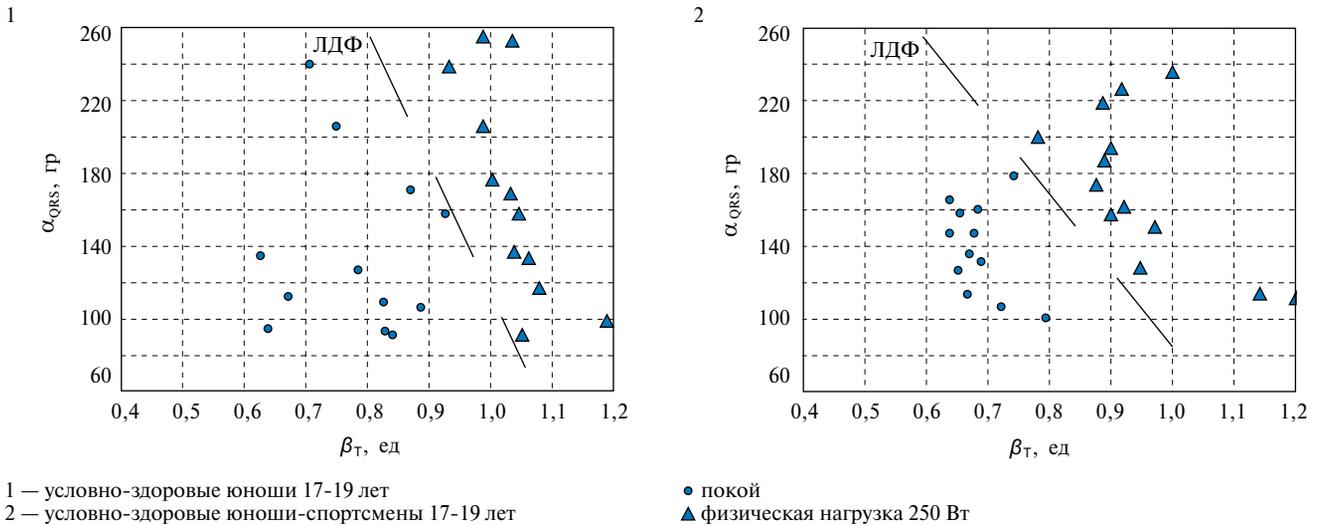
Рис. 4. Диаграммы рассеивания совокупности признаков в группах условно-здоровых тренированных лиц и больных с кардиологической патологией.

Один из возможных подходов к принятию решений о функциональном состоянии сердечно-сосудистой системы по совокупности показателей  $\beta_T$ ,  $S_{TR}$ ,  $\alpha_{QRS}$  и  $\sigma_{QRS}$ , основанный на принципе равноправных «голосований», представлен в таблице 2. Некоторые варианты таких решений показаны в таблице 3.

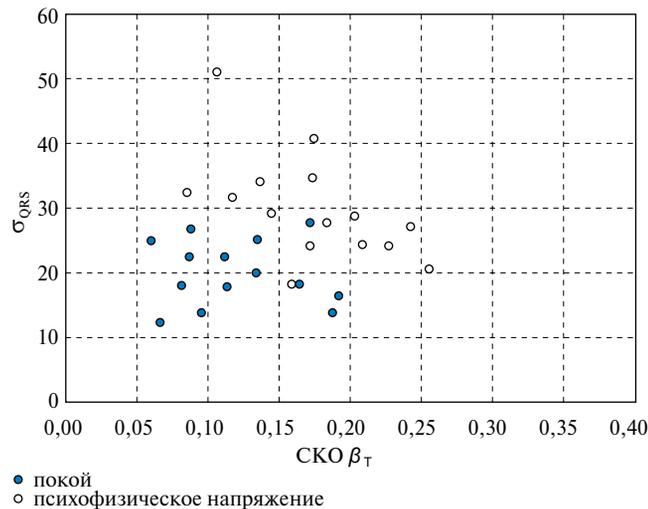
Статистический анализ показал, что между показателями  $\alpha_{QRS}$ - $\beta_T$  и  $\sigma_{QRS}$ -СКО  $\beta_T$  как в группе здоровых лиц, так и в группе лиц с кардиологической патоло-

гией, практически отсутствует корреляционная взаимосвязь (табл. 4).

В то же время, диаграммы рассеивания пар значений показателей, соответствующие условно здоровым тренированным лицам и больным с кардиологической патологией, образуют компактные области, которые достаточно далеки друг от друга (рис. 4.). Вероятно, эти показатели с разных сторон отражают патогенетические особенности дисфункции. Так, например, у пациентов с кардиологической патоло-



**Рис. 5.** Диаграммы рассеивания совокупности показателей фазового портрета при физической нагрузке 250 Вт у юношей с разным уровнем функциональных резервов.



**Рис. 6.** Диаграмма рассеивания совокупности признаков фазового портрета у операторов электропоездов до и после психофизической нагрузки.

гией происходит заметное уменьшение угла  $\alpha_{QRS}$  при росте показателя  $\beta_T$  (рис 4, б).

Четко видно (рис. 4), что в пространстве двух показателей можно проводить разделение представителей указанных групп, используя линейную дискриминантную функцию (ЛДФ), которая не параллельна осям координат, а, значит, обеспечивает более эффективное разделение, чем каждый показатель в отдельности.

Установлено, что средние значения показателей  $\beta_T$ , СКО  $\beta_T$ ,  $\sigma_{QRS}$ ,  $\alpha_{QRS}$ , а также их изменения  $\Delta$  под действием физической нагрузки, зависят от уровня адаптационного потенциала (табл. 5). Так юноши-спортсмены второй группы с большими резервами адаптации (МПК =  $55,5 \pm 4,9$  млмин/кг) характеризовались исходно малыми значениями  $\beta_T$  и СКО  $\beta_T$  что

соответственно на 23, 7% ( $p < 0,01$ ) и на 39, 5% ( $p < 0,01$ ) меньше, чем у первой группы, которую составили юноши с более низким уровнем адаптационного потенциала (МПК- $41,7 \pm 2,5$  млмин/кг).

Обнаружено также, что у юношей-спортсменов приспособление к физической нагрузке мощностью 250 Вт (ИН =  $110 \pm 15,8$  усл. ед.) характеризовалось меньшими изменениями  $\Delta$  значений показателя  $\beta_T$  по сравнению с юношами первой группы ( $p < 0,01$ ) при существенно большем росте значений угла  $\alpha_{QRS}$  ( $p < 0,01$ ), в то время как у представителей группы 1 при высоком напряжении механизмов регуляции (ИН =  $210,4 \pm 25,2$ ) наблюдалась противоположная тенденция: рост значений  $\beta_T$  происходил на фоне существенно меньших изменений  $\Delta$  показателя  $\alpha_{QRS}$ . Можно предположить, что в процессе систематических физических тренировок сердечно-сосудистая система спортсмена “обучается” выбирать более эффективные методы управления, которые и проявляются в наблюдаемых тенденциях изменений показателя  $\alpha_{QRS}$  по сравнению с нетренированными юношами.

Примечательно, что у молодых людей без кардиологической патологии, независимо от уровня их тренированности, под действием внешней нагрузки происходит рост и показателя  $\beta_T$  и показателя  $\alpha_{QRS}$  (рис. 5) в отличие от кардиологических больных, которые, по сравнению со здоровыми добровольцами, даже в состоянии покоя демонстрировали противоположную тенденцию изменений показателей  $\beta_T$  и  $\alpha_{QRS}$  (рис. 4, б): рост показателя  $\beta_T$  сопровождался снижением значений показателя  $\alpha_{QRS}$ .

Вероятно, одновременный рост значений показателей  $\beta_T$  и  $\alpha_{QRS}$  под действием внешней нагрузки можно считать оптимальной стратегией развития адаптации, обеспечивающей более эффективное функционирование сердечно-сосудистой системы.

Примечательно, что не только направленность, но и “размеры” области значений пар показателей несут информацию об особенностях адаптации. Для иллюстрации на рисунке 6 представлена скаттерграмма значений пар показателей  $\sigma_{QRS}$  и СКО  $\beta_T$  фазового портрета одноканальной ЭКГ, которые регистрировались у водителей электропоездов до и после шестичасовой психофизической нагрузки. Установлено, что после шестичасовой нагрузки при относительно стабильных показателях ЧСС ( $74,2 \pm 2,1$  уд./мин), артериального систолического ( $124,3 \pm 3,2$  мм рт.ст.) и диастолического ( $70,4 \pm 2,7$  мм рт.ст.) давлений происходит расширение области скаттерграммы. После нагрузки диаметр области скаттерграммы, определяемый наиболее удаленными точками, увеличился почти на 50%, что свидетельствует о ценности исследования совокупности признаков фазового портрета ЭКГ для выявления эффектов стресс-реакции при оценке эффективности функционирования сердечно-сосудистой системы.

### Литература

- De Torbal A, Boersma E, Kors JA, et al. Incidence of recognized and unrecognized myocardial infarction in men and women aged 55 and older: the Rotterdam Study. *Eur Heart J*. 2006; 27 (6): 729-36.
- Hadarcev AA. Theoretical foundations of new medical technologies. *Bulletin of the International Academy of Sciences (Russian section)*. 2011; 1: 22-8. Russian (Хадарцев А.А. Теоретические основы новых медицинских технологий. *Вестник Международной академии наук (Русская секция)*. 2011; 1: 22-8).
- Es'kov VM, Hadarcev AA, Gudkov AV, et al. Philosophical and biophysical interpretation of life in the third paradigm. *Bulletin of new medical technologies*. 2012; XIX, 1: 38-4. Russian (Еськов В.М., Хадарцев А.А., Гудков А.В. и др. Философско-биофизическая интерпретация жизни в рамках третьей парадигмы. *Вестник новых медицинских технологий*. 2012; XIX, 1: 38-42).
- Gricenko VI, Fainzilberg LS. Information technology FASEGRAPH® for integrated assessment of the cardiovascular system on the phase portrait of the electrocardiogram. *The doctor and information technology*. 2013; 3:52-63. Russian (Гриценко В.И., Файнзилберг Л.С. Информационная технология ФАЗАГРАФ® для интегральной оценки состояния сердечно-сосудистой системы по фазовому портрету электрокардиограммы. *Врач и информационные технологии*. 2013; 3: 52-63).
- Fainzilberg LS. FASEGRAPH® — effective information technology processing ECG in the task of screening for coronary heart disease. *Clinical Informatics and telemedicine*. 2010; 6-7: 22-30. Russian (Файнзилберг Л.С. ФАЗАГРАФ® — эффективная информационная технология обработки ЭКГ в задаче скрининга ишемической болезни сердца. *Клиническая информатика и телемедицина*. 2010; 6-7: 22-30).
- Fainzilberg LS. Computer diagnostics on the phase portrait of the electrocardiogram. *Kiev: Osvita Ukrainy*; 2013. Russian (Файнзилберг Л.С. Компьютерная диагностика по фазовому портрету электрокардиограммы. Киев: Освита України; 2013).
- Minina EN. Analysis of wave T ECG in phase space in the definition of the functional reserves of the myocardium. *Scientific notes of Taurida national University named after V.I. Vernadsky*. 2013; 26 (65), 2: 148-53. Russian (Минина Е.Н. Анализ волны Т ЭКГ в фазовом пространстве в определении функциональных резервов миокарда. *Ученые записки Таврического национального университета имени В.И. Вернадского*. 2013; 26 (65), 2: 148-53).
- Fainzilberg LS, Minina EN. Study of the diagnostic value of the orientation angle of the phase portrait single-channel ECG as an indicator of the functional state of the myocardium. *Clinical Informatics and telemedicine*. 2013; 9-10: 33-42. Russian (Файнзилберг Л.С., Минина Е.Н. Исследование диагностической ценности угла ориентации фазового портрета одноканальной ЭКГ как индикатора функционального состояния миокарда. *Клиническая информатика и телемедицина*. 2013; 9-10: 33-42).
- Fainzilberg LS, Potapova TP. Computer Analysis and Recognition of Cognitive Phase Space Electro-Cardio Graphic Image. *Proceeding of the 6th International Conference On Computer analysis of Images and Patterns (CAIP'95)*. Prague (Czech Republic). 1995; 668-73.
- Minina EN, Fainzilberg LS. The phase portrait of the single-channel ECG in the evaluation of the functional capacity of the cardiovascular system. *Journal of new medical technologies*. 2014; 21-3: 22-7. Russian (Минина Е.Н., Файнзилберг Л.С., Фазовый портрет одноканальной ЭКГ в оценке функциональных резервов сердечно-сосудистой системы. *Вестник новых медицинских технологий*. 2014; 21-3: 22-7).
- Fainzilberg LS, Minina EN. Assessment of the functional state of the cardiovascular system on the magnitude of the dispersion phase trajectories single-channel ECG. *Cybernetics and computer engineering*. 2014; 175: 5-19. Russian (Файнзилберг Л.С., Минина Е.Н. Оценка функционального состояния сердечно-сосудистой системы по величине разброса фазовых траекторий одноканальной ЭКГ. *Кибернетика и вычислительная техника*. 2014; 175: 5-19).

### Заключение

Таким образом, проведенные исследования показали, что:

1. Диагностические признаки ЭКГ более выразительно проявляются при отображении сигнала в фазовых координатах  $z(t)$ ,  $z'(t)$ , чем во временной области  $z(t)$ ;
2. Совокупность показателей фазового портрета, которые автоматически вычисляются комплексом ФАЗАГРАФ®, позволяют расширить возможности одноканальной ЭКГ;
3. Направление перемещения и “размер” области значений пар показателей фазового портрета несут информацию об особенностях компенсаторно-приспособительных процессов при срочной и долговременной адаптации;
4. Предложенная схема принятия диагностических решений по совокупности  $\beta_T$ ,  $S_{TR}$ ,  $\alpha_{QRS}$ ,  $\sigma_{QRS}$  дает возможность оценивать эффективность функционирования сердечно-сосудистой системы при скрининговых обследованиях.

## ДИАГНОСТИКА ЗНАЧИМЫХ КОРОНАРНЫХ СТЕНОЗОВ У ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕНИЯМИ МИОКАРДИАЛЬНОЙ ПЕРФУЗИИ ПО ДАННЫМ ОДНОФОТОННОЙ ЭМИССИОННОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ МИОКАРДА С ПРИМЕНЕНИЕМ МАТЕМАТИЧЕСКОГО АППАРАТА ИСКУССТВЕННЫХ НЕЙРОННЫХ СЕТЕЙ

Кузнецов В. А.<sup>1</sup>, Ярославская Е. И.<sup>1</sup>, Криночкин Д. В.<sup>1</sup>, Теффенберг Д. В.<sup>1</sup>, Кутрунов В. Н.<sup>2</sup>, Дьячков С. М.<sup>2</sup>

Описан способ неинвазивной диагностики значимых коронарных стенозов у пациентов с нарушениями миокардиальной перфузии по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда. Способ заключается в использовании эхокардиографических параметров — индекса асинергии левого желудочка и наличия значимой митральной регургитации. Определить наличие коронарных стенозов можно по значению показателей, полученных в результате применения математического аппарата искусственных нейронных сетей: наличие поражения (если можно говорить о наличии поражения коронарных артерий)/отсутствия поражения (если поражение коронарных артерий отсутствует). Специфичность способа составила 93,6%, чувствительность — 68,8%.

Российский кардиологический журнал 2015, 12 (128): 14–19  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-12-14-19>

**Ключевые слова:** гемодинамические значимые коронарные стенозы, митральная регургитация, индекс асинергии левого желудочка.

<sup>1</sup>Тюменский кардиологический центр — филиал ФГБНУ НИИ кардиологии, Тюмень; <sup>2</sup>ФГБОУ ВПО Тюменский государственный университет, Тюмень, Россия.

Кузнецов В. А. — д.м.н., профессор, директор, зав. лабораторией инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, Ярославская Е. И.\* — к.м.н., с.н.с., врач ультразвуковой диагностики, Криночкин Д. В. — к.м.н., с.н.с. отдела инструментальных методов исследования, зав. отделением ультразвуковой диагностики, Теффенберг Д. В. — зав. радиоизотопной лабораторией, Кутрунов В. Н. — д.физ.-мат.н., профессор, зав. кафедрой алгебры и математической логики, Дьячков С. М. — программист отдела АСУ, аспирант кафедры алгебры и математической логики.

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

ИБС — ишемическая болезнь сердца, КАГ — коронарная ангиография, ЛЖ — левый желудочек, ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда, NYHA — Нью-Йоркская Ассоциация сердца.

Рукопись получена 19.12.2014  
 Рецензия получена 30.12.2014  
 Принята к публикации 12.01.2015

## DIAGNOSTICS OF SIGNIFICANT CORONARY STENOSES IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL PERFUSION DISORDERS BY THE DATA OF MONOFOTON EMISSION COMPUTED TOMOGRAPHY OF MYOCARDIUM USING MATHEMATIC INSTRUMENT OF ARTIFICIAL NEURONAL NETWORKS

Kuznetsov V. A.<sup>1</sup>, Yaroslavskaya E. I.<sup>1</sup>, Krinochkin D. V.<sup>1</sup>, Teffenberg D. V.<sup>1</sup>, Kutrunov V. N.<sup>2</sup>, Diachkov S. M.<sup>2</sup>

The method described, of non-invasive diagnostics of significant coronary stenosis in patients with disordered myocardial perfusion by the data of monofoton emission computed tomography of myocardium. The method includes utilization of echocardiographic parameters — index of asynergy of the left ventricle and presence of significant mitral regurgitation. It is possible to find coronary stenosis via the presence of parameters obtained with mathematic instrument of artificial neuron nets: presence of lesion (if it is convenient to talk of the presence of lesion) or absence of lesion (if the lesion is absent). Specificity of the method was 93,6%, sensitivity — 68,8%.

Russ J Cardiol 2015, 12 (128): 14–19  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-12-14-19>

**Key words:** hemodynamically significant coronary stenosis, mitral regurgitation, asynergy index of the left ventricle.

<sup>1</sup>Branch of SRI of Cardiology Tyumen Center of Cardiology, Tyumen; <sup>2</sup>Tyumen State University, Tyumen, Russia.

“Золотым стандартом” в диагностике ишемической болезни сердца (ИБС) сегодня считается выявление гемодинамически значимых коронарных стенозов при коронарной ангиографии (КАГ). Однако метод имеет ряд недостатков: инвазивный характер, возможность осложнений, дороговизна. О наличии или отсутствии у пациента значимых коронарных стенозов можно судить и на основании результатов менее инвазивных и дорогостоящих исследований. Одну из приоритетных позиций в диагностике коронарной ишемии занимает перфузионная сцинтиграфия миокарда [1]. Метод высокоинформативен, неинвазивен и дает возможность как количествен-

ной, так и качественной оценки тканевой перфузии миокарда. Нормальный результат нагрузочной сцинтиграфии миокарда говорит об отсутствии значимых коронарных стенозов [2] и хорошем прогнозе. Однако нормальная миокардиальная перфузия не исключает наличия гемодинамически незначимых коронарных стенозов, которые так же, как и значимые, могут сопровождаться ишемической симптоматикой, но не имеют существенной прогностической ценности [3]. Нарушения миокардиальной перфузии у больных с ангиографически неизменными коронарными артериями могут указывать на то, что развитие и прогрессирование ИБС обусловлено нарушениями мио-

кардиальной микроциркуляции [4]. Радионуклидные методы имеют неоспоримую ценность в диагностике тех случаев ИБС, когда клиника коронарной недостаточности протекает на фоне сохраненного кровотока по магистральным артериям (“коронарная болезнь малых сосудов”, или “кардиальный синдром X”) [4]. Нарушения миокардиальной микроциркуляции могут быть выявлены с помощью радионуклидных методов и у больных артериальной гипертонией, сахарным диабетом, с гипертрофией ЛЖ, нарушениями внутрисердечной проводимости, патологией клапанного аппарата сердца с гипертрофией или дилатацией ЛЖ, при спазме крупных эпикардиальных артерий. Следовательно, перфузионная сцинтиграфия миокарда не является высокоспецифичным методом диагностики коронарной болезни малых сосудов [5].

Цель: разработать способ неинвазивной диагностики значимых коронарных стенозов у больных с положительным результатом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда (ОФЭКТ) с применением математического аппарата искусственных нейронных сетей.

#### Материал и методы

Из 10713 лиц, включенных в “Регистр проведенных операций коронарной ангиографии”<sup>©</sup> [6], были отобраны 84 пациента, прошедшие в Тюменском кардиологическом центре комплексное клинко-инструментальное обследование, включавшее КАГ, ОФЭКТ и эхокардиографию. Средний возраст обследуемых составил  $49,1 \pm 8,8$  года, 71% были мужчинами. Селективная КАГ проводилась по методу Judkins (1967г) (ангиографические комплексы “Diagnost ARC A”, “Poly Diagnost C”, “Integris Allura” — Phillips — Голландия). Гемодинамически значимыми считали коронарные стенозы 50% просвета артерии и больше. Комплексное эхокардиографическое обследование проводили с использованием стационарных ультразвуковых аппаратов Imagepoint NX, Agilente Technologies — Phillips — США; Vivid 3, 4, 7 Systems, Vingmed-General Electric — Horten — Норвегия, в положении больного на левом боку мультичастотными датчиками (частота 2,5-5,0 МГц). Эхокардиографические синдромы диагностировались согласно стандартным критериям, митральная регургитация оценивалась при помощи цветной доплерокардиографии [7].

ОФЭКТ  $^{99m}\text{Tc}$ -с технецием ( $^{99m}\text{Tc}$ ) проводилась на гамма-камере Omega-500 (Technicare, USA), в качестве технециевого комплекса применяли  $^{99m}\text{Tc}$ -метоксиизобутил изонитрил ( $^{99m}\text{Tc}$ -технитрил) [1, 8]. Полученные изображения обрабатывались при помощи пакета Scinti-216 (“Телмос”, Россия). Если пациент был в состоянии выполнять физическую нагрузку, проводили велоэргометрический

тест или изометрическую пробу. В противном случае использовались фармакологические препараты (аденозин) или холодовая проба при отсутствии противопоказаний.

Критериями включения в исследование были интервал между КАГ и ОФЭКТ не более трех месяцев и удовлетворительное качество визуализации при эхокардиографии. Верификация диагноза ИБС осуществлялась на основе действующих рекомендаций [9].

В зависимости от результатов КАГ и ОФЭКТ отобранные пациенты были разделены на группы: 16 пациентов с положительными результатами ОФЭКТ и КАГ (истинноположительный результат ОФЭКТ); 9 пациентов с отрицательным результатом ОФЭКТ и положительным результатом КАГ (ложноотрицательный результат ОФЭКТ); 31 пациент с положительным результатом ОФЭКТ и отрицательным результатом КАГ (ложноположительный результат ОФЭКТ); 28 пациентов с отрицательными результатами ОФЭКТ и КАГ (истинноотрицательный результат ОФЭКТ). Сравнивали клинко-функциональные параметры пациентов с положительным результатом ОФЭКТ в зависимости от наличия или отсутствия значимых коронарных стенозов.

Статистическая обработка материала: проводилась с использованием пакета прикладных статистических программ SPSS версия 11.5. Показатели были представлены в виде  $M \pm SD$ . Количественные данные при их нормальном распределении сравнивали с помощью t-критерия Стьюдента, сравнение качественных параметров, а также количественных показателей при ненормальном распределении проводили с использованием критерия Манна-Уитни. Нормальность распределения проверяли с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. При анализе качественных показателей использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона. Значение  $p < 0,05$  оценивалось как статистически значимое. Для оценки роли клинко-функциональных параметров в формировании значимых коронарных стенозов был применен математический аппарат искусственных нейронных сетей с использованием пакета прикладных программ STATISTICA Automated Neural Networks версия 10 [10], с помощью которого была получена модель многослойного персептрона. Для определения диагностической ценности способа исходное количество пациентов было разбито на 3 выборки: обучающую, тестовую и контрольную.

#### Результаты

Анализу были подвергнуты 2 группы пациентов: пациенты с истинноположительным ( $n=16$ ) и ложноположительным ( $n=31$ ) результатом ОФЭКТ.

У пациентов с нарушениями миокардиальной перфузии и наличием значимых коронарных стено-

Таблица 1

**Сравнительная характеристика клинико-функциональных показателей пациентов с положительным результатом ОФЭКТ в зависимости от наличия или отсутствия гемодинамически значимых стенозов (n=47)**

Показатели	Пациенты без гемодинамически значимых стенозов (n=31)	Пациенты с гемодинамически значимыми стенозами (n=16)	p
Возраст, лет	49,7±7,6	50,6±9,0	нд
Мужской пол, %	61,3	87,5	0,065
Курящие, %	32,3	37,5	нд
Отягощенная наследственность по ИБС, %	16,1	12,5	нд
Рост, см	170,7±8,8	171,4±8,4	нд
Вес, кг	86,5±14,5	85,9±9,5	нд
Ожирение, %	71,0	62,5	нд
Сахарный диабет, %	6,5	6,3	нд
Заболевания щитовидной железы, %	16,1	6,3	нд
Стенокардия, %	61,3	50,0	нд
напряжения	41,9	43,8	нд
прогрессирующая	12,9	-	нд
вазоспастическая	6,5	-	нд
Функциональный класс стенокардии напряжения II-IV, %	69,2	57,2	нд
Функциональный класс стенокардии напряжения I, %	30,8	42,9	нд
Острый инфаркт миокарда, %	6,5	37,1	0,005
Артериальная гипертония, %	80,6	93,8	нд
Длительность артериальной гипертонии, лет	9,11±7,1	5,3±5,1	нд
Функциональный класс недостаточности кровообращения по NYHA	I II-IV	7,7 92,3	0,026

**Сокращения:** M±SD — среднее±среднеквадратичное отклонение, NYHA — Нью-Йоркская Ассоциация сердца, нд –различия статистически недостоверны.

Таблица 2

**Сравнительная характеристика лабораторных показателей пациентов с положительным результатом ОФЭКТ в зависимости от наличия или отсутствия гемодинамически значимых коронарных стенозов (n=47)**

Показатели	Пациенты без гемодинамически значимых стенозов (n=31)	Пациенты с гемодинамически значимыми стенозами (n=16)	p
Дислипидемия, %	77,4	56,3	нд
Общий холестерин, ммоль/л	5,2±1,1	5,3±1,7	нд
ЛПВП, ммоль/л	1,2±0,3	1,1±0,2	нд
ЛПНП, ммоль/л	3,3±1,0	3,2±1,3	нд
Триглицериды, ммоль/л	1,4±0,4	1,7±0,9	нд
Индекс атерогенности	4,3±0,9	4,6±0,7	нд
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	5,3±0,8	6,9±2,5	0,007

**Сокращения:** M±SD — среднее±среднеквадратичное отклонение, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, нд — различия статистически недостоверны.

зов достоверно чаще выявляли острые инфаркты миокарда и более тяжелые (II-IV) функциональные классы недостаточности кровообращения по классификации Нью-Йоркской Ассоциации сердца (NYHA) (табл. 1), уровень глюкозы крови натощак у них был более высоким (табл. 2). При эхокардиографическом обследовании этой группы больных чаще обнаруживали значимую митральную регургитацию и сниженную сократительную функцию ЛЖ; средняя фракция выброса ЛЖ была у этих

пациентов ниже, размер и индекс асинергии ЛЖ — выше. Постинфарктные изменения миокарда при эхокардиографии выявлялись только у больных этой группы (табл. 3).

В результате анализа в качестве наиболее информативных были выделены две переменные: индекс асинергии ЛЖ (ind.as) и степень митральной регургитации (mitral0, mitral1, mitral2). Два этих показателя подавались на вход математической модели, тип которой можно определить как многослойный пер-

Таблица 3

Сравнительная характеристика эхокардиографических и электрокардиографических показателей пациентов с положительным результатом ОФЭКТ в зависимости от наличия или отсутствия гемодинамически значимых коронарных стенозов (n=47)

Показатели	Пациенты без гемодинамически значимых стенозов (n=31)	Пациенты с гемодинамически значимыми стенозами (n=16)	p
Диаметр корня аорты, мм	34,1±4,1	34,7±3,6	нд
Диаметр левого предсердия, мм	42,8±8,5	41,5±4,6	нд
Диаметр правого желудочка, мм	26,5±4,4	25,2±3,0	нд
Диаметр ЛЖ, мм	50,5±7,8	51,7±5,0	нд
Толщина межжелудочковой перегородки, мм	12,3±2,9	12,3±1,8	нд
Толщина задней стенки ЛЖ, мм	10,7±1,4	10,8±1,4	нд
Признаки атеросклеротического поражения аорты, %	41,9	43,8	нд
Митральная недостаточность, %	59,4	81,3	0,026
Размер асинергии ЛЖ, %	2,0±5,5	20,8±18,0	<0,001
Индекс асинергии ЛЖ	1,0±0,1	1,4±0,3	<0,001
Фракция выброса ЛЖ, %	59,6±8,9	48,9±10,5	0,001
Снижение сократительной функции ЛЖ, %	7,4	17,4	<0,001
Постинфарктные изменения миокарда, %	-	31,3	0,001
Нарушения сердечного ритма, %	19,4	37,5	нд

**Сокращения:** M±SD — среднее±среднеквадратичное отклонение, ЛЖ — левый желудочек, нд — различия статистически недостоверны.

септрон с одним скрытым слоем. Входной слой составили 4 нейрона:

ind.as — индекс асинергии;

mitral0 — нет митральной регургитации (1 — истина, 0 — ложь);

mitral1 — митральная регургитация 1-й степени (1 — истина, 0 — ложь);

mitral2 — митральная регургитация 2-й степени (1 — истина, 0 — ложь).

Нормирование количественного показателя индекса асинергии во входном слое производилось по следующей формуле:

$$\|ind.as\| = \frac{ind.as - 1}{2,1 - 1}.$$

Скрытый слой модели содержал 2 нейрона (функция активации скрытого слоя — логистическая). Выходной слой составили 2 нейрона.

Нормировка значений выходного слоя производилась с помощью функции Softmax.

На выходе математической модели получили два показателя, определяющих наличие или отсутствие поражения коронарных артерий: наличие поражения —  $\|cor.art(1)\|$ , отсутствия поражения —  $\|cor.art(0)\|$ .

Если  $\|cor.art(1)\| > \|cor.art(0)\|$ , то по данным модели можно говорить о наличии поражения коронарных артерий;

Если  $\|cor.art(1)\| < \|cor.art(0)\|$ , то по данным модели можно говорить об отсутствии поражения коронарных артерий.

Результаты применения математического аппарата искусственных нейронных сетей представлены в таблице 4.

### Обсуждение

При отсутствии значимых коронарных стенозов основной причиной развития ИБС считается коронарная вазомоторная дисфункция. Неинвазивные нагрузочные пробы, в том числе визуализирующие, имеют ограниченную диагностическую ценность в её выявлении. Так, чувствительность ОФЭКТ с нагрузочной пробой в оценке коронарной вазомоторной функции в популяции с болями в грудной клетке без значимых коронарных стенозов составила всего 40%, специфичность — 65%, отрицательная предсказывающая точность — 38%, положительная предсказывающая точность — 66% [11]. Критерием диагностики ИБС в этом случае сегодня является катетеризация сердца с интракоронарным введением эндотелий-зависимых и эндотелий-независимых вазодилататоров, так называемая функциональная КАГ [12]. Однако из-за высокого риска для пациента её применение рекомендовано только в экспертных катетеризационных лабораториях.

Установлено, что сцинтиграфия миокарда с  $^{99m}Tc$ -технитрилом является более чувствительной к умеренно выраженной ишемии миокарда, которая может быть обусловлена снижением коронарного кровотока на фоне отсутствия поражения крупных коронарных артерий [13]. Именно этот метод мы использовали в нашей лаборатории.

Используя результаты такого распространенного, безвредного и доступного метода как эхокардиография, наш способ позволяет с достаточно высокой точностью диагностировать или исключить ИБС у больного с положительным результатом ОФЭКТ,

Таблица 4

**Диагностическая значимость индекса асинергии ЛЖ и митральной регургитации для дифференциального диагноза значимых коронарных стенозов до проведения КАГ (результаты классификации исходных наблюдений в 3-х выборках)**

Общая диагностическая значимость модели				
Наличие гемодинамически значимых поражений коронарных артерий		Предсказанная принадлежность к группе		Итого
		0	1	
Частота	0	29	2	31
	1	5	11	16
%	0	93,5	6,5	100,0
	1	31,2	68,8	100,0
Диагностическая значимость модели на обучающей выборке				
Наличие гемодинамически значимых поражений коронарных артерий		Предсказанная принадлежность к группе		Итого
		0	1	
Частота	0	12	0	12
	1	2	6	8
%	0	100	0	100,0
	1	25	75	100,0
Диагностическая значимость модели на тестовой выборке				
Наличие гемодинамически значимых поражений коронарных артерий		Предсказанная принадлежность к группе		Итого
		0	1	
Частота	0	8	2	10
	1	1	3	4
%	0	80	20	100,0
	1	25	75	100,0
Диагностическая значимость модели на контрольной выборке				
Наличие гемодинамически значимых поражений коронарных артерий		Предсказанная принадлежность к группе		Итого
		0	1	
Частота	0	9	0	9
	1	2	2	4
%	0	100	0	100,0
	1	50	50	100,0

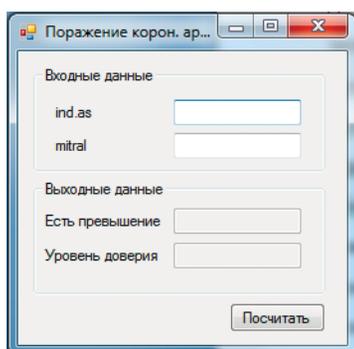


Рис. 1. Диагностический калькулятор риска гемодинамически значимого коронарного атеросклероза у пациента с положительным результатом ОФЭКТ.

не прибегая к проведению дорогостоящей и инвазивной КАГ.

Разработанная модель на всех трех выборках — обучающей, тестовой и контрольной — показала высокую диагностическую ценность (табл. 4). Чув-

ствительность способа составила 68,8%; специфичность — 93,5%; предсказывающая точность — 85,1%.

Ранее этот же материал мы обрабатывали с применением дискриминантного анализа [14, 15]. Однако с применением математического аппарата искусственных нейронных сетей диагностическая ценность способа существенно повысилась, а его применение упростилось до заполнения двух полей четырехпольной таблицы (рис. 1). Теперь использование способа в практическом здравоохранении может быть расширено за счет реализации его в виде программного модуля для Медицинских Информационных Систем или отдельной программы “диагностического калькулятора”, что не требует специального инструментального оборудования, экономично во времени и просто в эксплуатации. Применение способа позволит повысить точность и информативность неинвазивной диагностики ИБС, что, в свою очередь, поможет снизить как риск развития осложнений оперативного вмешательства КАГ, так и стоимость всего диагностического процесса.

### Заключение

Способ неинвазивной диагностики значимых коронарных стенозов у пациентов с нарушениями миокардиальной перфузии по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда,

закрывающийся в использовании эхокардиографических параметров — индекса асинергии ЛЖ и наличия значимой митральной регургитации, позволяет говорить о наличии поражения коронарных артерий со специфичностью 93,6% и чувствительностью 68,8%.

### Литература

- Hung GU. Diagnosing CAD: additional markers from myocardial perfusion SPECT. *J Biomed Res.* 2013; 27(6): 467-77.
- Chen J. The frontiers of nuclear cardiology research. *J Biomed Res.* 2013; 27(6): 437-8.
- Klocke FJ, Baird MG, Lorell BH, et al. ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASNC Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging). *Circulation.* 2003; 108(11): 1404-18.
- Hung GU. Diagnosing CAD: additional markers from myocardial perfusion SPECT. *J Biomed Res.* 2013; 27(6): 467-77.
- Cassar A, Chareonthitawee P, Rihal CS, et al. Lack of correlation between noninvasive stress tests and invasive coronary vasomotor dysfunction in patients with nonobstructive coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Interv.* 2009; 2(3): 237-44.
- Kuznetsov VA, Zyrjanov IP, Kolunin GV, et al. Register of coronary angiography procedures. Certificate of State registration database № 2010620076, registered in Register of database at 1 of February 2010. Russian (Кузнецов В. А., Зырянов И. П., Колунин Г. В. и др. Регистр проведенных операций коронарной ангиографии. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2010620076, зарегистрировано в Реестре базы данных 1 февраля 2010 года).
- Galiuto L, Badano L, Fox K, et al. The EAE textbook of echocardiography. *European Society of Cardiology* 2011; 477.
- Heijnenbroek-Kal MH, Fleischmann KE, Hunink MG. Stress echocardiography, stress single-photon-emission computed tomography and electron beam computed tomography for the assessment of coronary artery disease: a meta-analysis of diagnostic performance. *Am Heart J.* 2007; 154(3): 415-23.
- Akchurin RS, Vasjuk JuA, Karpov JuA, et al. National recommendation for diagnosis and treatment of stable angina. 2008. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2008; 7(6), Suppl. 4. Russian (Акчурин Р. С., Васюк Ю. А., Карпов Ю. А. и др. Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии. 2008 г. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7(6), Приложение 4).
- Neural Networks. STATISTICA Neural Networks: Methodology and techniques of up-to-date data analysis. Ed. V. P. Borovikov. М.: goryachaya liniya. Telecom, 2008: 392 p. Russian (Нейронные сети. STATISTICA Neural Networks: Методология и технологии современного анализа данных. Под ред. В. П. Боровикова. 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Горячая линия. Телеком, 2008: 392 с).
- Herrmann J, Kaski JC, Lerman A. Coronary microvascular dysfunction in the clinical setting: from mystery to reality. *Eur Heart J.* 2012; 33(22): 2771-82b.
- Melikian N, Del Furia F, Di Mario C. Physiologic lesion assessment during percutaneous coronary intervention. *Cardiol Clin.* 2010; 28(1): 31-54.
- Wetzel DL, Wetzel LH, Wetzel MD, et al. Imminent cardiac risk assessment via optical intravascular biochemical analysis. *Analyst.* 2009; 134(6): 1099-106.
- Kuznetsov VA, Yaroslavskaya EI, Gorbatenko EA. Predictors of hemodynamically significant coronary stenoses in patients with disturbed myocardial perfusion based on single-positron emission computed tomography. *Klin Med.* 2012; 7: 25-30. Russian (Кузнецов В. А., Ярославская Е. И., Горбатенко Е. А. Предикторы гемодинамически значимых коронарных стенозов у пациентов с нарушениями миокардиальной перфузии по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда. *Клиническая медицина* 2012; 7: 25-30).
- Kuznetsov VA, Yaroslavskaya EI, Gorbatenko EA, et al. Method of diagnosis of significant coronary lesions in patients with abnormalities of myocardial perfusion by (99m)Tc-2-methoxy-isobutyl-isonitrile single-positron emission computed tomography. Patent for an invention № 2518536 registered in State register of invention Russian Federation 09.04.2014. Russian (Кузнецов В. А., Ярославская Е. И., Горбатенко Е. А. и др. Способ диагностики значимых коронарных стенозов у пациентов с нарушениями миокардиальной перфузии по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда с 99mTc-технитрилом. Патент на изобретение № 2518536, зарегистрирован в Государственном реестре изобретений РФ 09.04.2014).

### Подписка на 2016 г. через сайт издательства\*

Российский кардиологический журнал 2016		
<b>Электронная версия</b> (скачивается с сайта в любом из трех предложенных форматов, в течение 2 месяцев после получения уведомительного письма)	<b>12 номеров</b> (годовая подписка)	1080-00 руб
<b>Бумажная версия**</b> (присылается по почте)	<b>12 номеров</b> (годовая подписка)	2280-00 руб
<b>Бумажная версия** + Электронная версия</b>	<b>12 номеров</b> (годовая подписка)	3000-00 руб
Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2016		
<b>Электронная версия</b> (скачивается с сайта в любом из трех предложенных форматов, в течение 2 месяцев после получения уведомительного письма)	<b>6 номеров</b> (годовая подписка)	570-00 руб
<b>Бумажная версия***</b> (присылается по почте)	<b>6 номеров</b> (годовая подписка)	1140-00 руб
<b>Бумажная версия + Электронная версия</b>	<b>6 номеров</b> (годовая подписка)	1550-00 руб

\* Стоимость подписки по прайсу издательства. Подписка осуществляется через сайт [www.rosocardio.ru](http://www.rosocardio.ru). Оплата подписки осуществляется наличными в отделении Сбербанка (платежное поручение распечатывается через сайт) или электронным платежом через ROBOKASSA (Visa, Mastercard, мобильным телефоном — МТС, Мегафон, Билайн, всеми электронными валютами, наличными через сеть терминалов, через интернет-банки и другими способами).

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

## ЛАЗЕРНАЯ ДОППЛЕРОВСКАЯ ФЛОУМЕТРИЯ В ОЦЕНКЕ ОСОБЕННОСТЕЙ МИКРОГЕМОЦИРКУЛЯЦИИ КОЖИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И ПРИ ЕЕ СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Васильев А. П., Стрельцова Н. Н.

**Цель.** Выявить особенности микроциркуляции (МЦ) у больных артериальной гипертонией (АГ) и АГ в сочетании с сахарным диабетом 2 типа (СД) в группах с низким и высоким микрососудистым тонусом.

**Материал и методы.** Исследование МЦ кожи методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) проводили 110 больным АГ, 64 больным АГ с СД 2 типа и 55 практически здоровым лицам. Все исследуемые были разделены на 2 группы: 1 — с низкими показателями микрососудистого (МС) тонуса и 2 — с высокими показателями МС тонуса.

**Результаты.** Примерно одинаковое процентное распределение типов МЦ у исследуемых контингентов независимо от уровня АД дает основание полагать, что существуют общепатологические принципы формирования вариантов кровообращения, направленные на поддержание гемодинамического гомеостаза. Вместе с тем во 2 группе больных АГ и особенно в сочетании АГ с СД выявлена более выраженная констрикция МС, интенсификация артериоло-венулярного шунтирования и снижение тканевой гемоперфузии.

**Заключение.** Полученные данные позволяют выделить среди больных с гипертензивной болезнью и ее сочетанием с СД 2 типа с одинаковой степенью АГ группу лиц высокого риска с вероятностью более выраженного негативного влияния на органы-мишени.

Российский кардиологический журнал 2015, 12 (128): 20–26  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-12-20-26>

**Ключевые слова:** артериальная гипертония, сахарный диабет, микроциркуляция.

Тюменский кардиологический центр — филиал ФГБНУ НИИ кардиологии, Тюмень, Россия.

Васильев А. П.\* — д.м.н., г.н.с. отделения артериальной гипертонии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии, Стрельцова Н. Н. — н.с. отделения артериальной гипертонии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
 sss@cardio.tmn.ru

АГ — артериальная гипертония, АД — артериальное давление, Ад — амплитуда колебания в дыхательном частотном спектре, Ам — амплитуда колебаний кровотока в миогенном частотном спектре, Ан — амплитуда колебаний кровотока в пульсовом частотном спектре, Аэ — амплитуда колебания кровотока в эндотелиальном частотном спектре, ИМТ — индекс массы тела, ЛДФ — лазерная доплеровская флоуметрия, МС — микрососуды, МТ — миогенный тонус, МЦ — микроциркуляция, НТ — нейрогенный тонус, ПМ — показатель микроциркуляции, ПМmax — максимальный уровень гемоперфузии ткани, ПШ — показатель шунтирования, СД — сахарный диабет 2 типа, СКО — среднеквадратичное отклонение колебаний перфузии, ТГ — триглицериды, ХС — общий холестерин, ХСЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХСЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, HbA<sub>1c</sub> — гликированный гемоглобин.

Рукопись получена 29.01.2015  
 Рецензия получена 14.01.2015  
 Принята к публикации 21.01.2015

## LASER DOPPLER FLOWMETRY IN ASSESSMENT OF SPECIFICS OF SKIN MICROHEMOCIRCULATION IN HYPERTENSIVE PATIENTS AND IN ITS COMORBIDITY WITH 2 TYPE DIABETES MELLITUS

Vasiliev A. P., Streltsova N. N.

**Aim.** To reveal the specifics of microcirculation (MC) in patients with arterial hypertension (AH) and AH with diabetes comorbidity (DM) in groups with low and high micro vessel tone.

**Material and methods.** Studying of the skin MC via the method of laser Doppler flowmetry (LDF) underwent 110 patients with AH, 64 patients with 2 type DM and 55 almost healthy persons. All patients were separated to 2 groups: 1 — with low levels of MC tone, and 2 — with high levels of MC tone.

**Results.** Circa the same percentage spread of MC types in studied groups independently from BP level makes it to suggest that there are general physiological principles of circulation variants forming, directed to maintain hemodynamic homeostasis. Also, in the 2nd group of AH patients and especially in AH+DM there was more significant MC constriction, intensification of arteriolar-venular shunting and decrease of tissue hemoperfusion.

**Conclusion.** The data obtained makes it possible to select among the patients with hypertension disease and its comorbidity with DM 2 type with same grade of AH, the higher risk group with probability of more prominent negative influence on target organs.

Russ J Cardiol 2015, 12 (128): 20–26  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-12-20-26>

**Key words:** arterial hypertension, diabetes mellitus, microcirculation.

Branch of SRI of Cardiology Tyumen Center of Cardiology, Tyumen, Russia.

В настоящее время одной из наиболее актуальных медико-социальных проблем является проблема сахарного диабета 2 типа (СД). Это обстоятельство, с одной стороны, обусловлено тем, что СД многократно увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и вероятность их неблагоприятного

исхода, с другой, наблюдается неуклонный рост этого заболевания. Каждое десятилетие число людей, заболевших СД, увеличивается вдвое [1, 2]. По данным эпидемиологических исследований, в России СД страдают 8 млн человек (5% всего населения), а по некоторым сведениям истинная численность

больных СД составляет около 9-10 млн человек [3]. Смертность больных СД в 2,3 раза выше смертности в общей популяции. Более чем в 60% случаев причиной смерти являются сердечно-сосудистые расстройства [4]. У 80% больных сахарным диабетом регистрируется артериальная гипертензия (АГ). По современным представлениям СД и АГ — две взаимосвязанные патологии, обладающие мощным потенцирующим действием, направленным одновременно на общие органы-мишени: сердце, почки, головной мозг, сетчатку глаз. Сочетание этих заболеваний значительно повышает риск ранней инвалидизации и смерти, на 30% снижая продолжительность жизни [5]. Поражение сосудов, диабетические ангиопатии жизненно важных органов в значительной мере определяют тяжесть заболевания и прогноз. Патогенетическая значимость диабетических ангиопатий, особенно при сочетании СД с АГ, делает весьма актуальным изучение микрогемодинамики (МЦ) у данной категории больных. Результаты исследования периферического кровотока у больных СД методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ), позволяющим оценить функциональное состояние различных сегментов микрососудистого (МС) русла, широко представлена в клинической литературе. Показано, что МЦ при СД характеризуется нарастанием вазоконстрикторных тенденций, сокращением резерва вазодилатации МС и тканевой гемоперфузии, снижением продуктивности микрокровоотока в результате усиления его шунтирования в обход капиллярного русла, преобладанием застойно-стазических явлений в микрососудистом бассейне [6-8]. Ранее [9] нами предпринималась попытка рассмотреть МЦ кожи у больных АГ не как изолированный объект, а как часть общей гемодинамики, в которой дермальная периферическая гемодинамика помимо органоспецифических назначений, выполняет функцию, направленную на поддержание гемодинамического гомеостаза. Подчеркивалась необходимость учета гемодинамических вариантов при интерпретации результатов исследования. В противном случае весьма разноречивые показатели МЦ картины у отдельных больных при групповой обработке могут исказить истинность результатов.

Исходя из изложенного, мы попытались оценить особенности МЦ сдвигов у больных АГ и АГ в сочетании с СД в группах с низким (нормальным) и высоким микрососудистым тонусом.

### Материал и методы

В исследовании приняли участие 110 больных АГ 2-3 степени (средний возраст —  $54,2 \pm 6,4$  года), 65 больных АГ аналогичной степени с сопутствующим сахарным диабетом (АГ+СД); (средний возраст —  $57,1 \pm 8,5$  года) и 54 практически здоровых лиц (средний возраст —  $48,3 \pm 9,6$  года) мужского и женского пола. МЦ изучали методом лазерной доплеровской

флоуметрии на аппарате “ЛАКК-02” (НПП “Лазма”, Россия) после отмены больным АГ лекарственных препаратов не менее чем на 3 суток с приемом при необходимости короткодействующих антигипертензивных препаратов. Исследование проводили в утренние часы, натощак, в горизонтальном положении больного, при температуре воздуха  $22-24^\circ \text{C}$ , после 15-минутного периода адаптации в помещении. Датчик фиксировался на наружной поверхности левого предплечья по срединной линии на 4 см выше шиловидных отростков локтевой и лучевой костей. Оценивали следующие параметры: показатель МЦ (ПМ; перф.ед.), отражающий средний уровень гемоперфузии в единице объема ткани за единицу времени; среднее квадратичное отклонение (СКО, флакс; перф.ед.) — средние колебания перфузии относительно среднего значения потока крови ПМ. Вычисление частотно-амплитудного спектра колебаний перфузии осуществлялось с помощью прилагаемого к анализатору программного обеспечения методом вейвлет-преобразования. В различных диапазонах частот оценивали амплитудные показатели, отражающие активные механизмы МЦ: выраженность эндотелиальной ( $A_\varepsilon — 0,0095-0,02$  Гц), нейрогенной ( $A_n — 0,02-0,046$  Гц) и миогенной ( $A_m — 0,06-0,15$  Гц) функции микрососудов. Пассивные факторы регуляции представлены показателями венозного оттока, вызываемого дыхательными экскурсиями ( $A_d — 0,15-0,4$  Гц) и пульсовым кровотоком ( $A_c — 0,8-1,6$  Гц). Расчетным методом определяли показатель артериоло-венулярного шунтирования крови (ПШ; ед.), нейрогенный (НТ) и миогенный (МТ) тонус. О величине микрососудистого тонуса судили по отношению величины флакса (СКО) к амплитуде низкочастотных колебаний кровотока ( $A_m$ ) —  $\text{СКО}/A_m$  [10, 11]. Вклад различных ритмических составляющих оценивали по мощности их спектрального диапазона в процентном отношении к общей мощности спектра флаксмоций. Общую мощность спектра определяли как сумму квадратов показателей амплитуд ритмических составляющих:  $M = A_\varepsilon^2 + A_n^2 + A_m^2 + A_d^2 + A_c^2$ , а вклад отдельных ритмических составляющих рассчитывали по следующей формуле:  $A^2/M \times 100\%$  [10]. В ходе окклюзионной пробы оценивали максимальный уровень гемоперфузии ткани (ПМ<sub>max</sub>; перф.ед.). Среднее артериальное давление (АД<sub>ср</sub>) рассчитывали по формуле:  $\text{АД}_{\text{ср}} = \text{диастолическое АД} + (\text{систолическое АД} - \text{диастолическое АД})/3$ ; мм рт.ст. По уровню микрососудистого тонуса все исследуемые (больные АГ, АГ+СД, здоровые) были разделены на 2 группы: 1 — лица с показателями  $\text{СКО}/A_m \leq 2,2$  ед. (низкий МС тонус) и 2 — лица с показателями  $\text{СКО}/A_m > 2,2$  ед. (высокий МС тонус). Критерием деления больных явился средний показатель данного отношения у здоровых лиц, составивший  $2,2 \pm 0,48$  ед.

Таблица 1

Показатели липидного, углеводного обмена, ИМТ и АДср в 1 и 2 группах исследуемых контингентов лиц (M±SD)

Показатели	Здоровые		АГ		АГ+СД		p 1-2	p 1-3	p 1-5	p 2-4	p 2-6	p 3-4	p 3-5	p 4-6	p 5-6
	1 группа	2 группа	1 группа	2 группа	1 группа	2 группа									
	n=29, (52%)	n=26, (48%)	n=45 (41%)	n=65, (59%)	n=26, (40%)	n=39, (60%)									
	1	2	3	4	5	6									
ХС ммоль/л	5,3±1,0	5,1±1,1	5,8±0,9	5,9±1,3	6,1±1,6	5,9±1,3	0,31	0,81	0,14	0,008	0,03	0,38	0,11	0,31	0,92
ХС ЛПНП ммоль/л	3,1±0,8	3,0±0,9	3,6±0,8	3,9±1,0	3,8±0,9	3,7±1,2	0,33	0,44	0,04	0,001	0,072	0,066	0,2	0,41	0,73
ХС ЛПВП ммоль/л	1,5±0,5	1,4±0,3	1,2±0,4	1,1±0,2	1,1±0,2	1,1±0,2	0,65	0,034	0,01	0,002	0,004	0,65	0,98	0,84	0,78
ТГ ммоль/л	1,3±0,7	1,4±0,7	1,8±1,2	2,0±0,9	2,8±1,9	2,5±1,8	0,51	0,001	0,001	0,004	0,003	0,16	0,007	0,05	0,46
Глюкоза ммоль/л	5,2±0,4	4,9±0,5	5,5±0,6	5,5±0,5	8,5±2,6	8,3±2,2	0,01	0,17	0,001	0,001	0,001	0,82	0,001	0,001	0,93
HbA <sub>1c</sub> %	5,4±0,3	5,2±0,3	5,5±0,2	5,8±1,2	6,5±0,9	6,5±0,8	0,05	0,39	0,001	0,02	0,001	0,74	0,008	0,83	0,38
ИМТ кг/м <sup>2</sup>	25,1±3,5	24,9±2,4	32,5±4,6	31,8±5,1	34,9±5,5	34,9±5,3	0,81	0,001	0,001	0,001	0,001	0,31	0,35	0,008	0,68
Возраст лет	48,3±11,9	49,1±10,9	52,3±10,8	54,7±8,5	57,8±7,9	57,4±6,9	0,85	0,08	0,05	0,05	0,06	0,26	0,09	0,11	0,69
АД ср мм рт.ст.	90,7±5,71	89,7±4,6	110,9±11,1	112,6±13,1	114,6±14,0	116,3±16,8	0,38	0,001	0,001	0,001	0,001	0,23	0,069	0,34	0,95

**Сокращения:** АГ — артериальная гипертензия, АДср — среднее артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, СД — сахарный диабет 2 типа, ТГ — триглицериды, ХС — общий холестерин, ХСЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХСЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, HbA<sub>1c</sub> — гликированный гемоглобин.

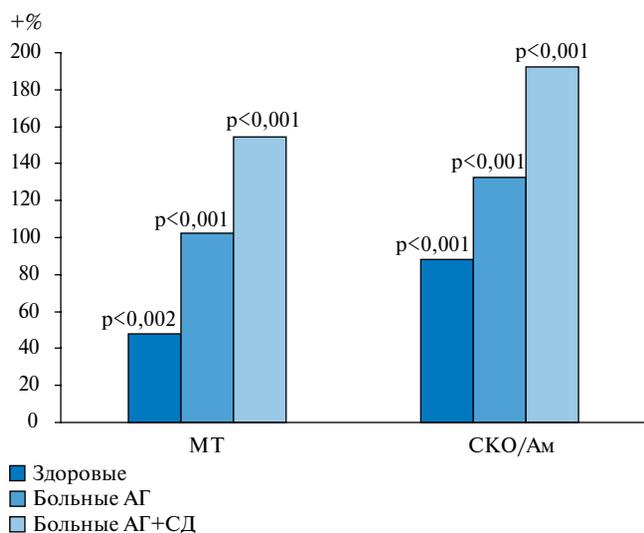
У всех пациентов энзиматическим колориметрическим методом определяли уровень общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), глюкозы в сыворотке крови. Количество гликозилированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) в плазме крови определяли методом жидкостной ионообменной хроматографии высокого давления.

Полученные результаты исследований обработаны с использованием пакета прикладных программ “Statistica 7.0” for Windows. Для установления распределения показателей применяли критерий Шапиро-Уилка. Все переменные расценивались как непараметрические. Для оценки статистических различий между несвязанными группами применяли парное сравнение с использованием U-критерия Манна-Уитни. Для средних величин приведены значения средней арифметической (M) и стандартного отклонения (SD). С учетом проблемы множественных сравнений различия считали статистически значимыми при двустороннем уровне значимости p<0,01. Представленная работа одобрена этическим комитетом Тюменского кардиологического центра и выполнена в соответствии со стандартами Good Clinical Practice и принципами Хельсинской декларации. У всех пациентов перед исследованием получено письменное информированное согласие.

**Результаты и обсуждение**

Как представлено в таблице 1, у больных АГ и АГ+СД в 1 и во 2 группе не было существенных различий показателей липидного спектра крови за исключением уровня ТГ, который у пациентов АГ+СД был выше, составив в 1 и 2 группе соответственно 2,8±1,9 ммоль/л и 2,5±1,8 ммоль/л против 1,8±1,2 ммоль/л (p=0,006) и 2,0±0,9 ммоль/л (p=0,02) у больных АГ. Содержание глюкозы и HbA<sub>1c</sub> в крови у пациентов АГ+СД по понятным причинам статистически значимо превышало их содержание у больных АГ. У пациентов с сочетанием АГ и СД обнаружен также незначительно, но статистически значимо более высокий индекс массы тела. В то же время у данного контингента лиц не было выявлено достоверных различий по возрасту и АДср. Важно отметить то обстоятельство, что, несмотря на большой разброс параметров ЛДФ, в том числе и показателя СКО/Ам, отражающего степень МС тонуса, значения последнего в рамках 1 (≤2,2 ед.) и 2 (>2,2 ед.) группы оставались стабильными и не менялись при многократном индивидуальном исследовании в стандартных условиях в продолжение длительного периода. Высокая воспроизводимость показателя свидетельствует о выраженном постоянстве гемодинамического типа микроциркуляторных процессов.

Соотношение лиц с пониженным (1 группа) и повышенным (2 группа) МС тонусом среди здоровых

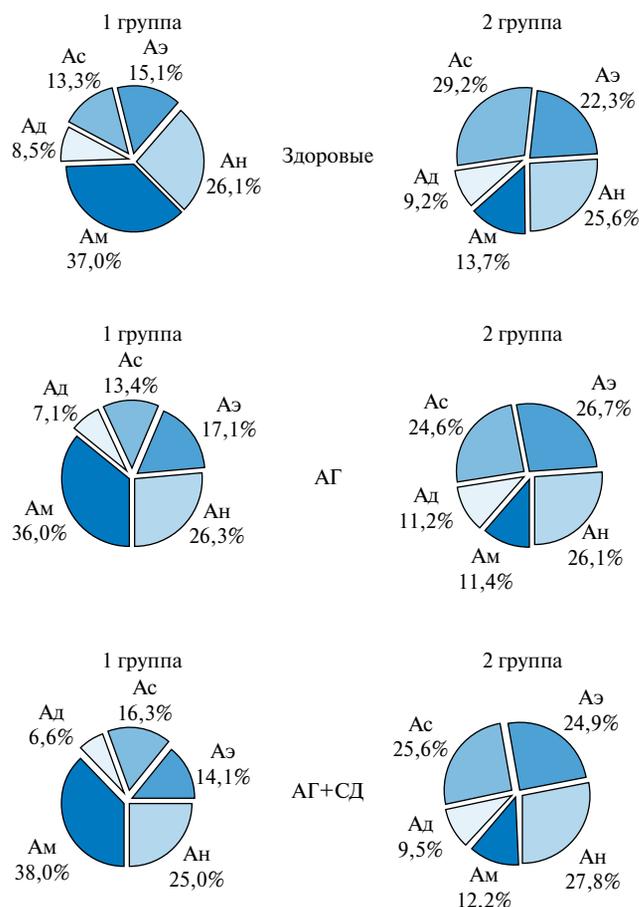


**Рис. 1.** Процентное различие показателей SKO/Am и MT между 1 и 2 группами у здоровых, больных АГ и АГ+СД.

**Сокращения:** АГ — артериальная гипертония, МТ — миогенный тонус, СД — сахарный диабет, SKO/Am — отношение среднеквадратичного отклонения к Ам.

(52/48%), больных АГ (41/59%) и АГ+СД (40/60%) было примерно одинаковым (табл. 1). Это дает основание предполагать, что существуют некие общефизиологические процессы, в которых МЦ кожи принимает непосредственное участие, обеспечивая постоянство гемодинамических параметров. Следует подчеркнуть, что помимо всего прочего сосудистая система кожи выполняет функцию распределения потоков крови [12, 13]. Вследствие колебания тонуса МС в широком диапазоне, отражающего различные варианты гемодинамики, обеспечивается гомеостаз кровообращения как в физиологических, так и в патологических условиях функционирования. Общность биологических процессов, вместе с тем, имеет количественные отличия между выделенными группами в рассматриваемых контингентах исследуемых лиц. Несмотря на то, что группы исследуемых формировались по единому принципу, у здоровых различие показателя SKO/Am, между 1 и 2 группами составило 88,4%, у больных АГ — 131,8%, у пациентов АГ+СД — 192,3%. Выраженный прирост тонуса МС во 2 группе, достигший максимальных значений у больных АГ+СД, согласуется с изменениями показателя МТ, максимальные значения которого также наблюдались у пациентов с сочетанием АГ и СД (+154,5% против +102,1% у больных АГ и +43,9% у здоровых (рис. 1)).

Констрикция метаартериол и прекапиллярных сфинктеров, в значительной мере определяющая МС сопротивление, способствует раскрытию артериоло-венулярных анастомозов и сбросу крови в обход капиллярному руслу [11]. Как показано в таблице 2, ПШ во 2 группе также имеет максимальные значения у больных АГ в сочетании с СД



**Рис. 2.** Процентный вклад различных составляющих в общую мощность спектра флаксмоций в 1 и 2 группе исследуемых.

**Сокращения:** Аэ, Ан, Ам, Ад, Ас — амплитуды флаксмоций эндотелиального, нейрогенного, миогенного, дыхательного и сердечного (пульсового) частотных диапазонов.

( $1,7 \pm 0,46$  ед.), статистически значимо превосходя этот показатель у больных АГ ( $1,4 \pm 0,43$  ед.;  $p=0,01$ ) и у здоровых ( $1,4 \pm 0,42$  ед.;  $p=0,01$ ). Данный факт, вероятно, может быть вызван периферической аутосимпатэктомией, патогенетически обусловленной СД, и утратой нейрогенного контроля вазоконстрикции артериоло-венулярных анастомозов [14]. Нейропатия в сочетании с эндотелиальной дисфункцией капилляров в значительной мере определяет развитие микроангиопатий.

Как у здоровых, так и у больных АГ и АГ+СД, в группах с высоким МС тонусом наблюдалась однонаправленная и выраженная тенденция, в отдельных случаях достигавшая уровня статистической значимости, к снижению амплитуды колебаний кровотока во всех частотных диапазонах. Здесь также были выявлены максимальные сдвиги у пациентов АГ+СД в спектре активных, тонусформирующих (Аэ, Ан, Ам) и пассивных (Ас) факторов контроля микрокровотока (табл. 2).

Безусловный интерес представляет анализ долевого участия отдельных механизмов, определяющих

Таблица 2

Параметры микроциркуляции кожи у исследуемых (M±SD)

Показатели	Здоровые		АГ		АГ+СД		p 1-2	p 1-3	p 1-5	p 2-4	p 2-6	p 3-4	p 3-5	p 4-6	p 5-6
	1 группа n=29, (52%)	2 группа n=26, (48%)	1 группа n=45, (41%)	2 группа n=65, (59%)	1 группа n=26, (40%)	2 группа n=39, (60%)									
	1	2	3	4	5	6									
ПМ перф.ед.	7,1±2,1	7,1±1,8	6,5±1,9	6,3±2,1	6,3±1,8	5,9±1,6	0,64	0,56	0,32	0,02	0,003	0,29	0,91	0,56	0,27
Аэ перф.ед.	0,166±0,1	0,143±0,08	0,221±0,18	0,182±0,15	0,194±0,13	0,146±0,11	0,87	0,31	0,65	0,72	0,49	0,17	0,64	0,27	0,14
Ан перф.ед.	0,209±0,12	0,146±0,09	0,274±0,20	0,180±0,14	0,258±0,16	0,154±0,12	0,05	0,21	0,57	0,59	0,66	0,001	0,97	0,29	0,001
Ам перф.ед.	0,220±0,13	0,114±0,08	0,321±0,25	0,119±0,09	0,318±0,2	0,102±0,09	0,001	0,23	0,084	0,93	0,15	0,001	0,36	0,051	0,001
Ад перф.ед.	0,123±0,14	0,086±0,06	0,143±0,12	0,117±0,1	0,132±0,12	0,09±0,06	0,64	0,13	0,40	0,18	0,54	0,08	0,44	0,43	0,21
Ас перф.ед.	0,152±0,10	0,159±0,14	0,196±0,15	0,175±0,15	0,209±0,11	0,148±0,10	0,42	0,24	0,22	0,3	0,6	0,09	0,68	0,67	0,076
НТ ед.	25,5±17,7	23,3±11,9	38,1±10,6	50,2±22,5	56,3±22,3	54,9±24,0	0,72	0,05	0,006	0,001	0,001	0,001	0,06	0,56	0,05
МТ Ед.	24,4±18,9	36,1±13,7	33,9±8,5	68,5±22,7	30,8±10,0	78,4±26,8	0,002	0,07	0,01	0,001	0,001	0,001	0,22	0,11	0,001
ПМмах перф.ед.	13,8±3,2	13,6±2,7	13,1±4,0	12,4±3,6	2,1±4,3	10,5±3,0	0,82	0,55	0,13	0,01	0,001	0,88	0,26	0,01	0,21
ПШ Ед.	0,95±0,35	1,42±0,42	1,0±0,32	1,4±0,43	0,9±0,33	1,7±0,46	0,001	0,57	0,18	0,66	0,01	0,001	0,21	0,01	0,001
СКО/Ам Ед.	1,7±0,41	3,3±1,15	1,5±0,45	3,5±1,12	1,6±0,39	4,5±0,38	0,001	0,14	0,2	0,24	0,23	0,001	0,89	0,29	0,001

**Сокращения:** Аэ, Ан, Ам, Ад, Ас — амплитуды флуксуций эндотелиального, нейрогенного, миогенного, дыхательного и сердечного (пульсового) частотных диапазонов, МТ — миогенный тонус, НТ — нейрогенный тонус, ПМ — показатель микроциркуляции, ПМмах — максимальное значение ПМ в условиях развития реактивной постокклюзионной гиперемии, ПШ — показатель шунтирования, СД — сахарный диабет 2 типа, СКО/Ам — отношение среднеквадратичного отклонения к Ам.

периферический кровоток. Представленные данные (рис. 2) свидетельствуют о том, что наибольший процентный вклад в гемодинамику исследуемых — как здоровых, так и больных — в группах с низким МС тонусом, обеспечивают колебания кровотока в миогенном (36–38%) и нейрогенном (25–26%) частотных диапазонах. В группах лиц с повышенным МС тонусом также наблюдались однонаправленные сдвиги. На фоне существенного снижения у них по сравнению с альтернативной группой в общем спектре колебаний доли миогенного компонента (на 63,0% у здоровых, на 69,2% — у больных АГ и на 68,0% — у больных АГ+СД) наблюдался рост вклада колебаний в эндотелиальном (на 47,7% у здоровых, на 56,1% — у больных АГ и на 76,6% — у больных АГ+СД), дыхательном (на 8,2% у здоровых и на 57,7% и 44,0% у больных АГ и АГ+СД) и пульсовом (на 119,5% у здоровых и на 83,6% и 57,0% у больных АГ и АГ+СД) диапазонах.

Понятно, что на фоне снижения общего спектра колебаний кровотока во 2-х группах исследуемых, изменения в структуре обеспечения МЦ обусловлены не активизацией эндотелиального и пульсового рит-

мов, а менее выраженным их угнетением. Именно это обстоятельство позволяет эндотелиальному и пульсовому факторам взять на себя основную функцию обеспечения кровенаполнения МС русла.

Важную информацию дает анализ максимального кровенаполнения МС русла в условиях реактивной гиперемии (ПМмах). В 1-х группах исследуемых этот показатель значимо не различался, хотя у больных АГ+СД имелась явная тенденция к его снижению. Во 2-х группах наблюдалось снижение ПМмах по сравнению со здоровыми лицами на 8,8% у больных АГ (p=0,01) и на 22,8% у пациентов АГ+СД (p<0,001). Поскольку величина максимального кровенаполнения МС системы напрямую зависит от плотности МС, полученные данные позволяют говорить о более выраженной степени рарефикации у больных с СД, вероятно, органической природы. Это обстоятельство, безусловно, вносит еще один весомый вклад в формирование диабетической микроангиопатии.

При анализе ЛДФ обращает на себя следующее обстоятельство. У здоровых 2 группы показатель тканевой гемоперфузии (ПМ) превышал таковой у больных АГ (на 11,3%; p=0,02) и АГ+СД (на 16,9%;

$p=0,003$ ). Это указывает на то, что сравнительно невысокий уровень констрикции МС у здоровых лиц обеспечивает достаточный приток крови, и независимо от групповой принадлежности, т.е. и с низким, и с высоким уровнем МС тонуса, тканевая гемоперфузия сохраняется примерно на одном уровне (табл. 2). У больных АГ и АГ+СД аналогичный уровень гемоперфузии в исследуемых группах можно объяснить различными механизмами кровенаполнения МС русла: увеличением притока крови в результате вазодилатации у исследуемых 1-х групп, и активизацией артериоло-венулярного шунтирования и развития венозного полнокровия, во 2-х группах, несмотря на ограничение у них притока крови, вызванного вазоконстрикцией. Как указывалось выше, наиболее выраженные значения ПШ наблюдались у пациентов с СД.

Статистически значимых различий показателей углеводного и липидного обмена между 1 и 2 группами у всех категорий исследуемых лиц не обнаружено (табл. 1). Это свидетельствует об отсутствии существенного влияния указанных факторов на формирование вариантов микрогемодинамики. В образовании последних, по-видимому, основную роль играют механизмы, определяющие рациональное распределение сердечного выброса в соответствии с меняющейся функциональной активностью органов и их энергетическими потребностями.

### Заключение

В нормальных физиологических условиях функционирования кожи, при которых обычно проводится исследование микрокровоотока, ее метаболическая активность минимальна. МЦ картина в данном случае обусловлена факторами, контролирующими механизмы обеспечения оптимального кровоснабжения организма. Выделение типов МЦ с повышенным и пониженным МС тонусом у здоровых и больных АГ, независимо от уровня АД, и примерно с одинаковым их процентным распределением, дает основание полагать, что существуют общепатологические принципы формирования гемодинамических вариантов. Можно также предположить, что преимущественно вазоконстрикторная или вазодилататорная реакция МС кожи обусловлена биологической целесообразностью и отражает факт ее участия в рациональном распределении сердечного выброса в различных ситуациях с целью поддержания гемодинамического гомеостаза. При этом сосудистое русло

кожи может выполнять роль депо крови (вариант вазодилатации) или принимать участие в формировании общего периферического сосудистого сопротивления (вариант вазоконстрикции). Именно эти сдвиги в МЦ картине кожи мы чаще всего наблюдаем при непосредственном изучении ее периферического кровотока.

Вместе с тем, количественное выражение этих сдвигов имеет существенное различие у конкретных больных и, выходя в ряде случаев за рамки физиологических компенсаторно-приспособительных процессов, может манифестировать патологические сдвиги. Так, во 2 группе больных АГ и, особенно АГ+СД, по сравнению с аналогичной группой здоровых лиц, отмечается более выраженная констрикция МС, интенсификация артериоло-венулярного шунтирования и снижение тканевой гемоперфузии в условиях реактивной гиперемии, свидетельствующее об ограничении плотности МС. Принимая во внимание одинаковые значения АД, “стаж” АГ и показатели липопротеидного спектра крови у исследуемых больных, статистически значимо более выраженные изменения параметров МЦ картины у пациентов с сопутствующим СД логично отнести за счет гипергликемии и связанных с ней, взаимообусловленных факторов — гиперинсулиемии, гипертриглицеридемии, нейропатии, избыточной массы тела и др. Таким образом, среди больных с одинаковой степенью АГ можно выделить группу лиц со значительными функциональными сдвигами МЦ, которые характеризуются снижением нутритивного кровотока, ограничением возможностей удовлетворения метаболических запросов тканей и усилением нагрузки на сердце в результате роста сосудистого сопротивления. Учитывая высокий уровень воспроизводимости выделенных типов периферического кровотока, можно полагать, что длительная вазоконстрикция МС русла оказывает более существенное патогенное влияние на организм. Особенно ярко это проявляется при сочетании АГ с СД. Функциональная депрессия МЦ параметров у больных с вазоконстрикторным ее вариантом дает основание отнести этих пациентов в группу высокого риска, поскольку можно ожидать в данном случае более выраженного негативного воздействия АГ на органы-мишени. Терапия должна включать, помимо оптимального антигипертензивного, активное антигипергликемическое и гиполипидемическое воздействие.

### Литература

1. Dedov I. Diabetes mellitus: development of technologies in diagnostics, treatment and prevention (plenary lecture). *Saharnyj diabet* 2010; 3: 6-13. Russian. (Дедов И.И. Сахарный диабет: развитие технологий в диагностике, лечении и профилактике (пленарная лекция). *Сахарный диабет* 2010; 3: 6-13).
2. Majorov A Ju. Congress IDF-2011: performed innovative algorithm of treatment of patients with type 2 diabetes mellitus. *Jeftektivnaja farmakoterapija* 2012; 1: 2-4. Russian. (Майоров А.Ю. Конгресс IDF-2011: представлен новый алгоритм лечения больных с СД 2 типа. *Эффективная фармакотерапия* 2012; 1: 2-4).
3. Diabetes mellitus — a global medical and social up-to-date problem. Interview with M.V. Shestakova. *Uchastkovyj terapevt* 2009; 5: 1-2. Russian (Сахарный диабет — глобальная медико-социальная проблема современности. Интервью с М.В. Шестаковой. *Участковый терапевт* 2009; 5: 1-2).

4. Jarek-Martynova IR, Shestakova MV. Cardiovascular diseases in patients with diabetes mellitus. Cardio Somatic 2010; 1: 46-50. Russian (Ярек-Мартынова И.Р., Шестакова М.В. Сердечно-сосудистые заболевания у больных сахарным диабетом. Cardio Соматика 2010; 1: 46-50).
5. Кисляк ОА, Мышляева ТО, Мышляева НВ. Type 2 diabetes mellitus, arterial hypertension and risk of cardiovascular complications. Saharnyj diabet 2008; 1: 45-9. Russian (Кисляк О.А., Мышляева Т.О., Мышляева Н.В. Сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия и риск сердечно-сосудистых осложнений. Сахарный диабет 2008; 1: 45-9).
6. Solun MN, Kirichuk VF, Diht NI. Specific features of microcirculatory hemostasis in patients with diabetes mellitus. Fundamental'nye issledovaniya 2008; 6: 15-9. Russian (Солун М.Н., Киричук В.Ф., Дихт Н.И. Особенности микроциркуляторного гемостаза при сахарном диабете. Фундаментальные исследования 2008; 6: 15-9).
7. Vasil'ev AP, Strel'cova NN, Sekisova MA, et al. Functional characteristics of microcirculation in patients with arterial hypertension combined with metabolic syndrome and diabetes mellitus. Cardiovascular Therapy and Prevention 2008; 7 (5): 24-9. Russian (Васильев А.П., Стрельцова Н.Н., Секисова М.А. и др. Функциональное состояние микроциркуляции у больных артериальной гипертензией в сочетании с метаболическим синдромом и сахарным диабетом. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7 (5): 24-9).
8. Kamenskaja OV, Klinskova AS, Loginova IJu, et al. The functional state of the microcirculatory blood flow of peripheral tissues in patients with systemic atherosclerosis in combination with diabetes mellitus type 2. Regionarnoe krovoobrashhenie i mikrociirkuljacija 2012; 2: 42: 16-21. Russian (Каменская О.В., Клиноква А.С., Логинова И.Ю. и др. Функциональное состояние микроциркуляторного кровотока периферических тканей у пациентов с системным атеросклерозом в сочетании с сахарным диабетом 2 типа. Регионарное кровообращение и микроциркуляция 2012; 2: 42: 16-21).
9. Vasil'ev AP, Strel'cova NN. Reaction of skin microvascular bed to the acute hypotensive effect of drugs of various mechanisms in patients with arterial hypertension. Russ J Cardiol 2013; 3: 101: 56-61. Russian (Васильев А.П., Стрельцова Н.Н. Реакция микроциркуляторного русла кожи на острый гипотензивный эффект лекарственных препаратов с различным механизмом действия у больных артериальной гипертензией. Российский кардиологический журнал 2013; 3: 101: 56-61).
10. Kozlov VI, Azizov GA, Gurova OA, et al. Laser Doppler flowmetry in the assessment of microcirculatory disorders and blood. Handbook for doctors. M.: 2012; 32. Russian (Козлов В.И., Азизов Г.А., Гурова О.А. и др. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке состояния и расстройств микроциркуляции крови. Методическое пособие для врачей. М.: 2012; 32).
11. Krupatkin AI, Sidorov VV. Functional diagnostics of mikrotsirkuljatorno-tissue systems: Fluctuations, information, nonlinearity. Guide for Physicians M.: "Librokom" 2013; 498. Russian (Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем: Колебания, информация, нелинейность. Руководство для врачей. М.: "Либроком" 2013; 498).
12. Vasil'ev AP, Strel'cova NN. Analysis of the results of skin microcirculation study in patients with arterial hypertension during treatment. Regionarnoe krovoobrashhenie i mikrociirkuljacija 2013; 2: 12: 9-14. Russian (Васильев А.П., Стрельцова Н.Н. Интерпретация результатов исследования микроциркуляции кожи у больных артериальной гипертензией в процессе лечения. Регионарное кровообращение и микроциркуляция 2013; 2: 12: 9-14).
13. Human Physiology: in 3 Volumes. V.2. Translated from English, edited by R. F. Schmidt and G. Thews, Issue 3. M.: "Mir" 2007; p. 314. Russian (Физиология человека: В 3-х томах. Т.2. пер. с англ. Э. Шмидт, Г. Тевса (ред.), 3-е изд. М.: "Мир" 2007; с. 314).
14. Dzialek LA, Zozulja OA. Diabetic polyneuropathy (etiopathogenesis, clinical picture, diagnostics, treatment). Mezhdunarodnyj nevrolog zhurn 2008; 4: 20: 61-71. Russian (Дзяк Л.А., Зозуля О.А. Диабетическая полинейропатия (этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение). Международный невролог журн 2008; 4: 20: 61-71).

### Основные причины отказа в публикации в Российском кардиологическом журнале

Данные уточнённые критерии вступают в силу для статей, поступивших в редакцию с 01.10.2015.

#### Причины отказа в первичном рассмотрении (до устранения, но не более двух существенных доработок):

- неправильное оформление рукописи согласно общим требованиям;
- библиография или текст содержат гиперссылки, свидетельствующие о копировании материала из Интернета;
- библиография или текст содержат разнящиеся элементы структуры текста (интервалы, шрифты, кегли и т.п.), что свидетельствует о "лоскутной" его природе;
- библиография оформлена разнородно, что свидетельствует о вторичности её содержимого;
- проверка в системе Антиплагиат, без учёта библиографии, показала значительную долю заимствованного текста;
- опечатки в названии, подзаголовках, именах авторов, свидетельствующие о небрежности и невычитанности текста перед отправкой;
- большое количество ошибок и опечаток в резюме, неадекватная структура резюме, неадекватное содержание резюме — статья далее не рассматривается.

#### Причины отказа при первичном рассмотрении (до устранения — не более двух раз, или без возможности коррекции):

##### 1) текстологические

- язык текста не удовлетворяет критериям научного стиля;

- язык текста не даёт целостной и чёткой картины, в нём нет однозначности и ясности цели и методов исследования (для оригинальной статьи), нет чётко поставленной проблемы, не обозначена актуальность и необходимость написания этого текста в общем (для обзора литературы);

- русский язык текста (для русскоязычных авторов) грамматически и стилистически не выверен, текст косноязычен;

- большое количество ошибок и опечаток, включая пунктуацию.

##### 2) научные

- недостаточно обоснованы новизна и актуальность текста, их достаточность для публикации;

- недостаточно обоснована ценность проблемы;

- библиография содержит преимущественно старые ссылки при наличии достаточного количества современной литературы на данную тему;

- в тексте не прочитывается осознанность и критическое осмысление материала авторами, не содержатся указания на ограничения, недостатки работы;

- текст не даёт возможности выделить конкретный вопрос, которому он посвящён, и увидеть предлагаемый авторами ответ на этот вопрос;

- текст не воспринимается как научно и стилистически законченный, логически завершённый.

#### Причины отказа после рецензирования зависят от содержания рецензии.

## ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ И СПЕЦИФИЧНОСТЬ ВЕКТОРКАРДИОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА, СОЧЕТАЮЩЕГОСЯ СО СТЕАТОЗОМ ПЕЧЕНИ ИЛИ НЕАЛКОГОЛЬНЫМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ

Белая И. Е., Коломиец В. И.

**Цель.** Выявить векторкардиографические (ВКГ) признаки острого обширного инфаркта миокарда (ИМ) с зубцом Q передней стенки левого желудочка (ЛЖ), сочетающегося со стеатозом печени или неалкогольным стеатогепатитом, и определить чувствительность и специфичность метода в диагностике коморбидной патологии.

**Материал и методы.** Обследовано 14 больных с первичным обширным ИМ передней стенки ЛЖ (1-я группа), средний возраст —  $69 \pm 3$  лет; 43 больных с коморбидным течением первичного ИМ передней локализации и стеатоза печени или неалкогольного стеатогепатита (2-я группа), средний возраст —  $66 \pm 2$  лет. В обеих группах преобладали лица женского пола. Инструментальное исследование включало электрокардиографию, ВКГ, эхокардиографию и ультразвуковое исследование печени. ВКГ проводилась на современном кардиодиагностическом многофункциональном комплексе МТМ-СКМ. Для определения чувствительности и специфичности ВКГ-метода строилась четырехпольная таблица.

**Результаты.** При сочетанной патологии векторкардиографически выявлено смещение петли QRS вниз, вправо и назад при уменьшении их суммарной площади в 2,1 раза ( $p < 0,001$ ); появление местной внутрижелудочковой блокады; нарушение процессов реполяризации в виде появления вектора повреждения ST, направленного вправо — вверх — вперед (51,2%) и влево — вперед (48,8%), изменения расположения петель T, углового расхождения петель QRS-T в  $VA_{1,2,4,5}$  ( $p < 0,05-0,001$ ), увеличения площади петель T в 2,9-3,0 раза  $VA_{2,3,5}$  ( $p < 0,01$ ), их перекрестов и сгущения отметок времени по их трассе во всех проекциях ( $p < 0,001$ ). Разряжение отметок времени в области начального отклонения петли в  $VA_{1,4,5}$  ( $p < 0,05-0,001$ ), увеличение площади петель QRS в  $VA_5$  ( $p < 0,01$ ) и площади петель P в  $VA_{1-3}$  в 2,4-3,2 раза ( $p < 0,01$ ) свидетельствуют о гемодинамической перегрузке базальных отделов обоих желудочков, высоких отделов передней и боковой стенок ЛЖ, а также предсердий. ВКГ позволило диагностировать нетрансмуральное поражение миокарда у всех больных с коморбидной патологией. У больных 2-й группы, в сравнении с 1-й группой, определяется разряжение отметок времени в области начального отклонения петель QRS в первой проекции ( $p < 0,01$ ), что указывает на перегрузку в высоких отделах передней стенки ЛЖ. При эхокардиографии выявлено увеличение полостей левых камер сердца ( $p < 0,001$ ), нарушение диастолической функции левого желудочка (нарушение релаксации ЛЖ — 40%, псевдонормальный тип — 32%, рестриктивный тип — 28%) со снижением фракции выброса ( $p < 0,001$ ). Чувствительность векторкардиографического метода составила 98,5%, а специфичность — 95,2%.

**Заключение.** Применение усовершенствованного кардиодиагностического комплекса МТМ-СКМ и векторный анализ электродвижущей силы сердца позволил с чувствительностью 98,5% и специфичностью 95,2% выявлять или уточнять глубину и обширность повреждения миокарда, дополнительно к электрокардиографическому и эхокардиографическому методам, и получать информацию о состоянии сердца за пределами зоны некроза.

Российский кардиологический журнал 2015, 12 (128): 27–36  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-12-27-36>

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, стеатоз печени, неалкогольный стеатогепатит, электрокардиография, векторкардиография, эхокардиография.

ГУ Луганский государственный медицинский университет, Луганск.

Белая И.Е.\* — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, Коломиец В.И. — д.м.н., заведующий кафедрой факультетской терапии.

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

АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ВКГ — векторкардиограмма, векторкардиографический, ЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка в диастолу, ИМ — инфаркт миокарда, КДР ЛЖ — размер левого желудочка в диастолу, КДР ПЖ — размер правого желудочка в диастолу, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МЖП — толщина межжелудочковой перегородки в диастолу, НАСГ — неалкогольный стеатогепатит, СП — стеатоз печени, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ЭДС — электродвижущая сила, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиограмма, ДТ ЛЖ — время замедления раннего диастолического наполнения левого желудочка, IVRT ЛЖ — время изоволюмического расслабления левого желудочка,  $V_a$  — пиковая скорость позднего диастолического наполнения левого желудочка,  $V_e$  — пиковая скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка.

Рукопись получена 11.06.2015

Рецензия получена 12.06.2015

Принята к публикации 19.06.2015

## SENSITIVITY AND SPECIFICITY OF VECTORCARDIOGRAPHY IN DIAGNOSTICS OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION COMORBID WITH LIVER STEATOSIS AND NON-ALCOHOLIC STEATOHEPATITIS

Belaya I. E., Kolomiets V. I.

**Aim.** To reveal vectorcardiographic (VCG) signs of an acute widespread myocardial infarction (MI) with Q, of the anterior wall of the left ventricle (LV), comorbid with hepatic steatosis and non-alcoholic steatohepatitis, and to estimate the specificity and sensitivity of the method in diagnostics of comorbid pathology.

**Material and methods.** Totally, 14 patients studied with primary widespread MI of the anterior wall of LV (1st group), mean age —  $69 \pm 3$  y.; 43 patients with comorbid course of primary MI of anterior wall and hepatic steatosis or non-alcoholic steatohepatitis (2nd group) — mean age  $66 \pm 2$  y. In both groups women predominated. Instrumental study included electrocardiography, VCG, echocardiography and ultrasound liver examination. VCG performed on a modern cardiodiagnostic multifunctional equipment MTM-SKM. For estimation of sensitivity and specificity of VCG the four-pole net was applied.

**Results.** In comorbidity patients via VCG there was shifting of QRS loop down-, right- and backwards with a decrease of collected square 2,1 times ( $p < 0,001$ );

appearance of local ventricular block; disturbance of repolarization appearing as ST-damage vector, directed right-up-frontwards (51,2%) and left-frontwards (48,8%), changes of T-loops location, angular QRS-T loops direction in  $VA_{1,2,4,5}$  ( $p < 0,05-0,001$ ), increase of T-loops square 2,9-3,0 times in  $VA_{2,3,5}$  ( $p < 0,01$ ), of their cross and condensation of timing marks by their trace in all projections ( $p < 0,001$ ). Rarefaction of time points in the area of baseline shift of the loop in  $VA_{1,4,5}$  ( $p < 0,05-0,001$ ), increase of the loops QRS square in  $VA_5$  ( $p < 0,01$ ) and loops P in  $VA_{1-3}$  2,4-3,2 times ( $p < 0,01$ ) witness hemodynamic overload of basal areas of both ventricles, higher areas of front and lateral walls of LV, and also atriums. VCG let to diagnose non-transmural involvement of myocardium in all patients with comorbid pathology. In 2nd group patients, comparing to the 1st group, there is rarefaction of time marks in the area of baseline shifts of QRS loops in anterior projection ( $p < 0,01$ ), that represents overload in upper areas of LV front wall. In echocardiography it is found that left chambers increase ( $p < 0,001$ ), there is diastolic dysfunction (relaxation

disorder of LV — 40%), pseudonormal type — 32%, restrictive type — 28%) with systolic function impairment ( $p < 0,001$ ). Sensitivity of vectrocardiography was 98,5%, and specificity — 95,2%.

**Conclusion.** Application of enhanced cardiadiagnostic complex MTM-SKM and vector analysis of electromotive force made it, with sensitivity 98,5% and specificity 95,2%, to reveal and clarify the depth and spread of myocardial damage, additionally to electro- and echocardiographic methods, and to obtain information on the heart condition outside necrosis zone.

**Russ J Cardiol 2015, 12 (128): 27–36**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-12-27-36>

**Key words:** myocardial infarction, hepatic steatosis, non-alcoholic steatohepatitis, electrocardiography, vectorcardiography, echocardiography.

Lugansk State Medical University, Lugansk.

Проблема особенностей течения различных соматических заболеваний при их сочетании приобретает актуальность в связи с возможным развитием синдрома взаимного отягощения. Особенно это относится к наиболее распространенным заболеваниям сердечно-сосудистой системы — инфаркту миокарда (ИМ) и органов пищеварения — стеатозу печени (СП) и неалкогольному стеатогепатиту (НАСГ). Так, в Российской Федерации отмечается высокая летальность от ИМ, которая составляет 15-16%, и высокий уровень летальности после поступления в стационар в 1-е сутки — 40,4% [1]. При этом среди людей с нормальным весом частота жировой болезни печени достигает 35%, а НАСГ — 2,7% [2]. В связи с этим первостепенной задачей кардиологии является ранняя диагностика очаговых изменений миокарда для предупреждения возможных осложнений на фоне хронической патологии. В дополнение к электрокардиографическому (ЭКГ) исследованию использование векторного анализа электродвижущей силы (ЭДС) сердца позволит выявлять инициальные проявления электрической нестабильности миокарда у постели больного, в том числе на догоспитальном этапе.

Некоторые зарубежные авторы отмечают преимущество векторного анализа ЭКГ по сравнению с общепринятым, что в большинстве случаев дает возможность изучать величину и направление вектора повреждения ST [3-5], величину максимального вектора QRS и угла векторов QRS и T [6], отклонение вектора электрической активности сердца [7] для определения локализации и распространенности ИМ.

Российскими учеными были изучены особенности распространения возбуждения по миокарду в очагово-рубцовой зоне передне-перегородочной локализации, состояние “рабочих” кардиомиоцитов при патологии, определены количественные критерии диагностики рубцовых поражений миокарда разной локализации и распространенности [8, 9].

Как отечественные, так и зарубежные исследователи используют скорректированные ортогональные системы отведений, в том числе по Франку и Ма Фи-Парунгао. Ортогональная ЭКГ отображает направление результирующего сердечного вектора в трех взаимно перпендикулярных плоскостях. При этом элек-

троды равно удалены от геометрического центра сердца и один от другого [10]. В работах И.Т. Акулиничева векторное исследование сердца, выполненное с помощью отечественного векторкардиографа ВЭКС-01, лишено недостатков векторного анализа ЭКГ за счет расположения электродов вблизи сердца. Система прекардиальных отведений позволяет снимать потенциалы значительной величины и получать даже при незначительном их увеличении больше информации о состоянии сердца, чем при отдаленном расположении электродов. Нами использован усовершенствованный кардиодиагностический комплекс МТМ-СКМ. Этот прибор дает возможность получать дополнительные показатели электрической активности сердца с высоким разрешением (до 3000 раз), которые ранее были недоступны исследованию, в реальном масштабе времени с топографическим анализом полученной информации и автоматической обработкой результатов.

Цель работы — выявить векторкардиографические (ВКГ) признаки острого обширного ИМ с зубцом Q передней стенки левого желудочка (ЛЖ), сочетающегося со СП или НАСГ, и определить чувствительность и специфичность метода в диагностике коморбидной патологии.

### Материал и методы

В условиях инфарктного отделения Луганской городской клинической многопрофильной больницы № 1 обследовано 14 больных с первичным обширным ИМ передней стенки ЛЖ (1-я группа) и 43 больных с коморбидным течением первичного ИМ передней локализации и СП или НАСГ (2-я группа). Первая группа состояла из 8 женщин и 6 мужчин (средний возраст —  $69 \pm 3$  лет), вторая группа — 23 женщин и 20 мужчин (средний возраст —  $66 \pm 2$  лет).

Больные госпитализированы в первые 24 часа от начала заболевания. В исследование не были включены лица, поступившие в более поздние сроки, а также больные с повторным и не-Q-ИМ, полной блокадой левой ножки пучка Гиса, с органическими поражениями клапанов и острой левожелудочковой недостаточностью III-IV класса по Killip-Kimbal. Диагноз ИМ ЛЖ был установлен в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов [11] по клиническим данным, результатам ЭКГ

в динамике и оценке биохимических маркеров некроза миокарда.

СП диагностировали по ультразвуковым признакам жировой дистрофии печени и отрицательным серологическим маркерам вирусного гепатита В и С, отсутствию злоупотребления алкоголем и приема гепатотоксических медикаментов. Диагноз НАСГ дополнительно устанавливали на основании устойчивой гипертрансаминаземии с преимущественным повышением аланинаминотрансферазы (АЛТ), по соотношению АЛТ/АСТ (аспартатаминотрансфераза) более единицы. Уровни печеночных трансаминаз и билирубина определяли унифицированными методами.

Инструментальное исследование включало ЭКГ, ВКГ, эхокардиографию (ЭхоКГ) и ультразвуковое исследование печени. На ЭхоКГ регистрировались стандартные, усиленные однополюсные и грудные отведения, а также отведения по Небу. На ВКГ фиксировали петли P, QRS и T в системе координат в пяти проекциях ( $BA_{1-3}$ ) с последующим анализом вращения петель в соответствии с ходом часовой стрелки, направления главного вектора, вида трассы, величины максимального вектора, площади, скорости распространения импульса по трассе петель P, QRS и T, углового расхождения петель QRS-T и QRS-P, наличия размыкания петель QRS и T и направления вектора ST. Исследование ЭДС сердца проводили на современном кардиодиагностическом многофункциональном комплексе МТМ-СКМ Северодонецкого научно-производственного предприятия “Микротерм” (“Свідощтво про державну реєстрацію” № 2375/2003, регистрационный № 19081403 от 26 декабря 2003г, Украина).

Для оценки основных параметров внутрисердечной гемодинамики проводили ЭхоКГ с помощью ультразвуковой диагностической системы DC-6 (Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co.LTD, Китай). Были определены следующие параметры: размеры левого (КДР ЛЖ) и правого (КДР ПЖ) желудочков в диастолу, диаметр левого предсердия (ЛП), аорты, толщина стенок ЛЖ в диастолу (задней стенки (ЗСЛЖ) и межжелудочковой перегородки (МЖП)). Фракция выброса (ФВ) определялась в соответствии с рекомендациями Американского общества эхокардиографии по модифицированной методике Simpson. Для оценки параметров диастолической функции ЛЖ проводили доплеровское исследование с определением показателей трансмитрального кровотока — пиковой скорости раннего ( $V_e$ ) и позднего ( $V_a$ ) диастолического наполнения ЛЖ, соотношения  $V_e/V_a$ , IVRT (времени изоволюмического расслабления ЛЖ), DT (времени замедления раннего диастолического наполнения ЛЖ). Для дифференциации нормального и “псевдонормального” типов трансмитраль-

ного кровотока на 14-18 день проводили пробу Вальсальвы, которая заключается в снижении давления в ЛП вследствие уменьшения венозного возврата крови к сердцу при натуживании, что способствовало переходу “псевдонормального” диастолического потока в спектр с нарушенным расслаблением [12]. Если отношение  $V_e/V_a$  снижалось, мы рассматривали тип трансмитрального кровотока как “псевдонормальный”.

Оценку величин ВКГ и ЭхоКГ у больных проводили при сравнении с результатами обследования 15 практически здоровых мужчин и 5 женщин (контрольная группа).

Для оценки состояния печени с учетом повышения эхогенности и неоднородности паренхимы, нечеткости сосудистого рисунка и дистального затухания эхосигнала для определения стадии жировой дегенерации осуществлялось ультразвуковое исследование печени с помощью ультразвуковой диагностической системы DC-6 (Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co.LTD, Китай).

Для определения чувствительности и специфичности ВКГ-метода строилась четырехпольная таблица.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью компьютерной программы Statistica 6.1. При анализе результатов использовали проверку нормальности распределения случайной величины с помощью критерия Шапиро-Уилка, параметрический t-критерий и непараметрический U критерий Манна-Уитни для сравнения двух независимых выборок, критерий Стьюдента для определения возможных пределов ошибок (в виде  $M \pm m$ , где M — среднее значение показателя, m — стандартная ошибка среднего показателя).

### Результаты и обсуждение

При госпитализации у 13 больных (92,3%) 1-й группы клинические проявления были типичными. Больные предъявляли жалобы на выраженные давящие или пекущие боли за грудиной длительностью не менее 30 минут. Лишь у одного больного отмечалась боль средней интенсивности в прекардиальной области с иррадиацией в левую руку.

У больных 2-й группы были различные варианты болевого синдрома. Отмечались давящие (55,8%), жгучие (23,3%) или сжимающие боли (9,3%) за грудиной длительностью не менее получаса. При этом боль иррадиировала в левую руку (25,6%), левое плечо (6,9%), обе руки (2,3%), обе кисти (2,3%) и в спину (9,3%). Кроме того, у 1 больного наблюдалась жгучая боль под лопаткой; у 2 больных — давящая в эпигастральной области, сочетающаяся с диспепсическим синдромом; у 1 больного — незначительная боль в области сердца, сопровождающаяся приступообразной одышкой с преобладанием шумного удли-

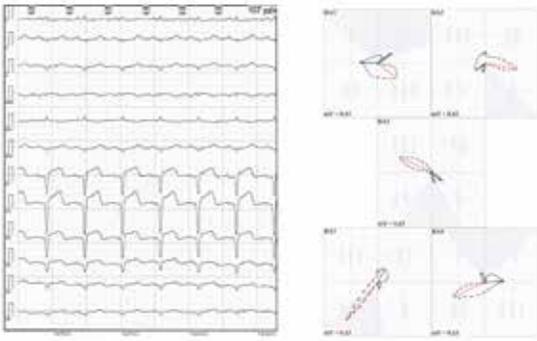


Рис. 1. ЭхоКГ и ВКГ больного Б. в остром периоде обширного ИМ передней стенки ЛЖ.

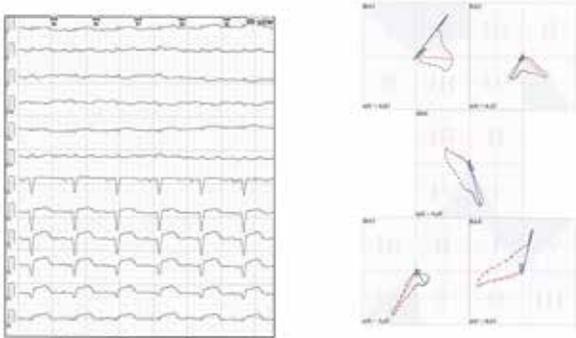


Рис. 2. ЭхоКГ и ВКГ больной Н. в остром периоде обширного ИМ передней стенки ЛЖ, сочетанного со СП.

ненного вдоха; в 1 случае у пациента наблюдался дискомфорт в области сердца.

У всех больных была диагностирована острая левожелудочковая недостаточность II класса по Killip-Kimbal.

Гипертоническая болезнь I стадии выявлена у 3 больных с ИМ и у 4 — с сочетанной патологией, II стадии — у 9 и 25 пациентов соответственно. Гипертоническая болезнь III стадии определена в 1 случае в группе больных с коморбидным течением ИМ и СП или НАСГ.

В группе больных с ИМ, который сочетался со СП или НАСГ, у 23 пациентов (53,5%) диагностирован СП I стадии, у 20 человек (46,5%) — II стадии.

У 10 больных (23,3%) с сочетанной патологией повышение АЛТ наблюдалось на  $2,90 \pm 1,05$  день до  $1,35 \pm 1,18$  ммоль/л с уменьшением/нормализацией этого показателя на  $11,38 \pm 1,87$  день до  $0,63 \pm 0,14$  ммоль/л. Повышенная концентрация АСТ у 12 больных (27,9%) на  $2,83 \pm 0,89$  день в пределах  $1,32 \pm 0,26$  ммоль/л значительно снижалась к  $10,80 \pm 1,73$  дню до  $0,40 \pm 0,09$  ммоль/л. Временное повышение ферментов печени могло быть связано

с “трансаминатом” из-за применения статинов. Больные получали максимальную дозу аторвастатина — 80 мг в день. У 4 больных этой же группы (9,3%) при повышенном содержании АЛТ ( $1,57 \pm 0,08$  ммоль/л), АСТ ( $1,37 \pm 0,05$  ммоль/л) и соотношении АЛТ/АСТ  $1,15 \pm 0,07$  в первые сутки заболевания ИМ к  $20,75 \pm 1,11$  дню не отмечалось заметного снижения трансаминаз (АЛТ —  $1,30 \pm 0,08$  ммоль/л, АСТ —  $1,08 \pm 0,04$  ммоль/л), однако наблюдалось некоторое увеличение соотношения АЛТ/АСТ до  $1,20 \pm 0,04$ . Эти изменения, в сочетании с клиническими и ультразвуковыми данными, могут быть расценены как отражение патологии печени и в конкретной ситуации соответствуют НАСГ. Уровень общего билирубина у больных был в пределах нормы.

У половины больных 1-й группы и у 31 больного 2-й группы (72,1%) был определен сывороточный уровень сердечного тропонина I, составивший  $7,24 \pm 1,14$  нг/мл и  $6,85 \pm 0,46$  нг/мл соответственно (при норме 0–0,5 нг/мл), что с учетом клиники и изменений ЭКГ указывало на наличие некроза миокарда.

При ЭКГ-исследовании больных 1-й группы был подтвержден острый обширный ИМ передней стенки ЛЖ с регистрацией комплекса QS в  $V_{1-3}$  у всех больных и в  $V_{4-6}$  — в половине случаев (рис. 1).

На ЭКГ у больных 2-й группы определялась элевация сегмента ST более 2-х мм в грудных отведениях с  $V_1$  по  $V_{5(6)}$  и *Anterior* по Небу с реципрокными изменениями в III, aVF и *Dorsalis* по Небу (26 больных — 60,5%) в виде депрессии сегмента ST и появления высокого положительного зубца T. Регресс зубца r в  $V_{1-3}$  отмечался у 15 больных (34,9%). Комплекс QS в отведениях  $V_{1-3}$  регистрировался у 28 пациентов (65,1%). Эти электрокардиографические изменения желудочкового комплекса при ИМ не позволяют однозначно трактовать глубину поражения миокарда, так как из-за близости расположения грудных электродов к передней стенке ЛЖ ее ЭДС не регистрируется даже при сохранении части мышечных волокон. В левых грудных отведениях комплекс Qr был сформирован у 15 больных (34,9%). В этих случаях также нет возможности судить о трансмуральности или нетрансмуральности ИМ. Выраженное снижение амплитуды зубца R в отведениях  $V_{4-6}$  отмечалось у 23 пациентов (53,5%), отсутствие его нарастания — у 5 человек (11,6%) (рис. 2).

Изменение биопотенциалов сердца при остром обширном ИМ передней стенки ЛЖ (рис. 1) на ВКГ характеризуется смещением петель QRS вправо, назад и вниз; уменьшением суммарной площади петель QRS за счет всех проекций в 2,5 раза ( $p < 0,01-0,001$ ); нарушением проводимости в виде изменения направления записи петель QRS в первой и четвертой проекциях, отсутствием вектора начального отклонения в третьей проекции, перекрестами петель со стгу-

Таблица 1

## Скорость распространения возбуждения по петлям QRS ВКГ у больных с ИМ двух групп (M±m, мв/с)

Проекция	Трасса петель	Референтная группа (n=20)	1 группа (n=14)	2 группа (n=43)
BA <sub>1</sub>	В области вектора начального отклонения	11,46±4,49	6,39±0,27	13,28±0,67**
	В области вектора конечного отклонения	16,72±1,97	-	13,43±1,07*
	В начальной части петли	40,84±3,80	21,25±1,18***	22,18±1,48***
	В конечной части петли	41,49±2,79	20,08±1,08***	21,64±1,28***
BA <sub>2</sub>	В области вектора начального отклонения	13,39±1,88	-	13,98±1,43
	В области вектора конечного отклонения	12,92±2,41	-	8,88±0,98*
	В начальной части петли	28,92±3,24	17,89±0,76***	21,65±1,22***
	В конечной части петли	24,10±2,76	17,69±0,97**	19,97±0,87*
BA <sub>3</sub>	В области вектора начального отклонения	17,82±2,38	-	15,65±0,69
	В области вектора конечного отклонения	9,45	-	8,54±0,95
	В начальной части петли	41,96±5,71	27,03±1,48***	30,14±1,87***
	В конечной части петли	28,39±4,13	25,08±1,39	25,97±1,14
BA <sub>4</sub>	В области вектора начального отклонения	9,47±1,69	-	16,18±0,66***
	В области вектора конечного отклонения	14,48±1,80	-	13,76±2,34
	В начальной части петли	40,23±3,02	22,36±1,75***	27,52±1,05***
	В конечной части петли	44,59±2,30	23,71±1,61***	27,85±1,58***
BA <sub>5</sub>	В области вектора начального отклонения	9,81±1,69	-	18,66±6,39*
	В области вектора конечного отклонения	12,58±1,37	18,77±0,42**	14,59±0,84*
	В начальной части петли	44,70±4,03	23,66±2,11***	31,26±1,71***
	В конечной части петли	44,43±2,92	24,84±2,32***	32,64±1,64***

Примечание: \* —  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,01$ , \*\*\* —  $p < 0,001$  (по сравнению с референтной группой), \* —  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,01$  (по сравнению с 1 группой).

шением отметок времени на их трассе во всех проекциях в 1,4-2,1 раза ( $p < 0,01-0,001$ ); появлением вектора повреждения ST, направленного вверх и вправо; нарушением процессов поздней реполяризации в виде расположения петель T вне петель QRS с увеличением углового расхождения петель QRS-T в BA<sub>1,4,5</sub> до 15 раз ( $p < 0,001$ ), увеличением площади петель T в BA<sub>2,3,4,5</sub> в 2,2-3,3 раза ( $p < 0,01-0,001$ ) при укорочении их максимального вектора в BA<sub>1,3,4,5</sub> в 1,7-1,9 раза ( $p < 0,05-0,001$ ) и разнонаправленных значениях скоростных показателей петель T во всех проекциях ( $p < 0,001$ ) (табл. 1-3). Векторный анализ позволил не только подтвердить наличие некроза миокарда, но и уточнить глубину его повреждения в дополнение к ЭКГ-методу. При этом на трансмуральность поражения указывает расположение в верхней половине системы координат всей петли QRS в первой проекции и ее начальной части — во второй проекции. Нетрансмуральность повреждения подтверждается размещением в нижней половине системы координат всей петли QRS в BA<sub>1</sub> (21,4%) и в BA<sub>2</sub> (50%), а также ее начальной части с переходом в верхнюю половину системы координат — в первой проекции (28,6%).

Кроме того, при ВКГ-исследовании определяется разряжение отметок времени в области конечного отклонения петель QRS и увеличение углового расхождения петель QRS-T в 7,1 раза ( $p < 0,001$ ) в пятой проекции, увеличение площади предсердных петель

P в первых трех проекциях в 2-2,8 раза ( $p < 0,01$ ) и их максимального вектора в BA<sub>4,5</sub> в 1,4-1,7 раза ( $p < 0,05-0,001$ ) при значительном увеличении скоростных показателей во всех проекциях ( $p < 0,001$ ) и углового расхождения петель QRS-P в BA<sub>1,4,5</sub> и при уменьшении — в BA<sub>3</sub> ( $p < 0,001$ ) (табл. 1, 2, 4). Вероятно, эти изменения обусловлены компенсаторной гемодинамической перегрузкой базальных отделов желудочков и предсердий с нарушением в них процессов реполяризации.

При остром ИМ, сочетанном со СП или НАСГ, также происходит смещение электрического вектора сердца в сторону, противоположную от очага поражения: вниз, вправо и назад у 6 больных (13,9%) и вниз с начинающимся отклонением вправо и назад — у 37 пациентов (86,1%) (рис. 2).

В тех случаях, когда скалярные величины ЭКГ не дают исчерпывающей информации, векторный анализ ЭДС сердца позволяет уточнить глубину поражения миокарда. При этом определенное пространственное перемещение петель ВКГ при ИМ может указывать на частичное повреждение миокарда. Так, если в первой проекции петля QRS, начавшись в верхней половине системы координат, переходит в нижнюю (у 9 больных — 20,9%) или, начавшись в нижней части системы координат, смещается в верхнюю (у 18 больных — 41,9%), или вся петля размещается в нижней половине системы координат (у 16 человек —

Таблица 2

Показатели ВКГ у больных с ИМ двух групп (M±m)

Показатели ВКГ		Площадь петель QRS, мм <sup>2</sup>	Площадь петель Т, мм <sup>2</sup>	Площадь петель Р, мм <sup>2</sup>	Максимальный вектор петель QRS, см	Максимальный вектор петель Т, см	Максимальный вектор петель Р, см	Угловое расхождение вектора QRS-T, °	Угловое расхождение вектора QRS-P, °
BA <sub>1</sub>	РГ (n=20)	66,58±12,56	2,73±1,18	0,26±0,08	1,06±0,096	0,64±0,09	0,14±0,03	30±15	45±5
	1 группа (n=14)	14,92±4,30***	1,96±0,55	0,52±0,08**	0,61±0,02***	0,34±0,02***	0,17±0,02	145±7***	108±7***
	2 группа (n=43)	16,77±2,45***	2,64±0,47	0,62±0,05***	0,73±0,08***	0,44±0,04**	0,16±0,01	86±8***	73±7***
BA <sub>2</sub>	РГ (n=20)	30,19±5,48	1,32±0,56	0,13±0,05	0,65±0,10	0,37±0,09	0,10±0,02	110±20	90±20
	1 группа (n=14)	13,73±2,56**	4,09±0,25***	0,37±0,06**	0,73±0,06	0,34±0,03	0,13±0,01	107±7	81±7
	2 группа (n=43)	18,29±3,52***	3,86±0,52**	0,41±0,03***	0,82±0,06	0,34±0,02	0,13±0,01	78±8*	64±5
BA <sub>3</sub>	РГ (n=20)	30,25±5,47	1,32±0,56	0,13±0,04	0,99±0,18	0,48±0,13	0,09±0,02	150±15	140±10
	1 группа (n=14)	13,65±2,56***	4,42±0,31***	0,37±0,06**	1,13±0,09	0,29±0,02*	0,09±0,01	155±7	61±9***
	2 группа (n=43)	18,07±3,45***	3,99±0,56**	0,37±0,03***	1,06±0,07	0,35±0,03	0,12±0,01	110±9*	60±7***
BA <sub>4</sub>	РГ (n=20)	45,37±6,21	1,91±0,67	0,15±0,06	1,20±0,08	0,63±0,09	0,12±0,02	10±3	12±3
	1 группа (n=14)	20,37±6,08**	4,28±0,74**	0,18±0,05	0,7±0,06***	0,32±0,01***	0,17±0,01*	145±8***	85±5***
	2 группа (n=43)	42,39±8,27***	6,23±1,83	0,24±0,03	1,11±0,18***	0,48±0,06**	0,13±0,01*	94±8***	86±6***
BA <sub>5</sub>	РГ a (n=20)	45,39±6,21	1,90±0,67	0,15±0,06	1,25±0,10	0,55±0,08	0,15±0,03	12±4	7±3
	1 группа (n=14)	20,20±6,10**	4,77±0,78**	0,18±0,05	0,7±0,11**	0,31±0,02***	0,25±0,02***	85±18***	50±7***
	2 группа (n=43)	45,44±9,54***	5,60±0,86**	0,22±0,03	1,09±0,08*	0,42±0,04*	0,19±0,01**	65±9***	39±6***

Примечание: \* — p<0,05, \*\* — p<0,01, \*\*\* — p<0,001 (по сравнению с референтной группой), † — p<0,05, †† — p<0,01, ††† — p<0,001 (по сравнению с 1 группой).  
Сокращение: РГ — референтная группа.

Таблица 3

Скорость распространения возбуждения по петлям Т ВКГ у больных с ИМ двух групп (M±m, мв/с)

Проекция	Трасса петель	Референтная группа (n=20)	1 группа (n=14)	2 группа (n=43)
BA <sub>1</sub>	В начальной части петли	5,38±0,85	2,70±0,18***	2,45±0,14***
	В конечной части петли	8,78±1,31	4,99±0,29***	4,83±0,50***
BA <sub>2</sub>	В начальной части петли	3,48±0,73	3,76±0,18***	2,73±0,14***
	В конечной части петли	4,99±1,14	5,58±0,26***	3,91±0,21***
BA <sub>3</sub>	В начальной части петли	4,51±1,08	2,74±0,19***	2,76±0,16***
	В конечной части петли	6,49±1,62	4,17±0,13***	4,19±0,32***
BA <sub>4</sub>	В начальной части петли	5,29±0,78	9,16±7,07***	2,68±0,13***
	В конечной части петли	8,65±1,38	5,29±0,16***	5,12±0,52***
BA <sub>5</sub>	В начальной части петли	4,60±0,59	9,66±7,03***	2,67±0,09***
	В конечной части петли	7,84±1,12	5,15±0,15***	4,81±0,41***

Примечание: \*\*\* — p<0,001 (по сравнению с референтной группой), \* — p<0,05, † — p<0,001 (по сравнению с 1 группой).

37,2%), и если в BA<sub>2</sub> у всех больных основная часть петель QRS расположена в первом и четвертом квадрантах, то данные перемещения петель указывают на нетрансмуральные изменения передней стенки ЛЖ [13].

Вокруг зоны некроза нарушается проведение импульсов по отдельным участкам миокарда, что на ВКГ проявляется местной внутрижелудочковой блокадой. В первой проекции эти изменения проявляются в извращении записи петли QRS (трасса петли

Таблица 4

Скорость распространения возбуждения по петлям Т ВКГ у больных с ИМ двух групп (M±m, мв/с)

Проекция	Трасса петель	Контроль	1 группа (n=17)	2 группа (n=14)
BA <sub>1</sub>	В начальной части петли	3,34±0,43	3,91±0,26***	3,54±0,10****
	В конечной части петли	3,52±0,52	4,07±0,21***	3,33±0,14****
BA <sub>2</sub>	В начальной части петли	2,61±0,33	3,02±0,17***	3,02±0,11***
	В конечной части петли	2,59±0,43	2,99±0,06***	2,59±0,13****
BA <sub>3</sub>	В начальной части петли	2,65±0,34	2,98±0,12***	3,01±0,11***
	В конечной части петли	2,20±0,29	2,44±0,09***	2,52±0,09***
BA <sub>4</sub>	В начальной части петли	2,74±0,35	3,77±0,24***	2,59±0,09***
	В конечной части петли	3,26±0,51	4,24±0,19***	2,86±0,12***
BA <sub>5</sub>	В начальной части петли	3,14±0,43	5,37±0,43***	3,30±0,12***
	В конечной части петли	4,13±0,63	5,72±0,35***	3,86±0,17***

Примечание: \*\*\* — p<0,001 (по сравнению с референтной группой), \* — p<0,05, \*\* — p<0,001 (по сравнению с 1 группой).

в 60,5% случаев (26 больных) формировалась по часовой стрелке) и в расположении начальной части петли QRS в III квадранте с некоторым ее увеличением (9 больных — 20,9%). Подтверждением нарушения проводимости является также параллельное размещение начальной и конечной частей петли QRS во второй проекции (14 пациентов — 32,6%). Патологические фазовые сдвиги регистрировались и в третьей проекции. Петля QRS у 20 больных (46,5%) вращалась против часовой стрелки. У 15 больных (34,9%) основная часть петли начинается в IV квадранте в связи с отсутствием ее начальной части. У 4 больных (9,3%) в BA<sub>3</sub> петля перемещалась из II квадранта в IV, где и располагалась ее основная часть. Перекресты петель QRS с измененным направлением их записи и образованием истинных узлов чаще выявлялись в BA<sub>2,3</sub> (32,6%), реже — в BA<sub>1</sub> (2,3%) и BA<sub>4,5</sub> (9,3%). В 9,3% случаев узлы перекрестов петель обнаружены одновременно во всех проекциях. Кроме этого, нарушение внутрижелудочковой проводимости проявлялось сгущением отметок времени по всей трассе петель QRS в BA<sub>1,2,4,5</sub>, а в BA<sub>3</sub> — только в начальной ее части. Эти же изменения регистрировались в области вектора конечного отклонения в первой и второй проекциях (p<0,05-0,001).

Уменьшение электрической активности миокарда ЛЖ в перинфарктной зоне проявлялось уменьшением суммарной площади петель QRS за счет первых четырех проекций в 2,1 раза (p<0,001) и укорочением их максимального вектора только в первой и четвертой проекциях в 1,1-1,5 раза (p<0,001) (табл. 2).

Размыкание петель QRS и Т на ВКГ является эквивалентом смещения сегмента ST на ЭКГ и отражает дисбаланс электрических сил в момент перехода от деполяризации к реполяризации миокарда. Этот показатель составил в BA<sub>1</sub> — 2,37±0,34 мм, в BA<sub>2</sub> — 1,19±0,15 мм, в BA<sub>3</sub> — 1,31±0,14 мм, в BA<sub>4</sub> — 2,59±0,44 мм, в BA<sub>5</sub> — 2,49±0,35 мм. При этом вектор ST указывает на локализацию очага поражения и характеризует область наибольшего поражения

Таблица 5  
ЭхоКГ показатели у больных с ИМ (M±m)

Показатель	Референтная группа (n=20)	2-я группа (n=25)
КДР ПЖ, см	2,40±0,13	2,19±0,04
КДР ЛЖ, см	4,57±0,09	5,23±0,09***
МШП, см	1,02±0,03	1,14±0,03***
ЗСЛЖ, см	0,94±0,04	1,06±0,03**
ЛП, см	3,07±0,13	3,57±0,07***
ФВ ЛЖ, %	75,25±1,49	51,04±0,69***
Ve, м/с	0,76±0,02	0,67±0,03*
Va, м/с	0,49±0,02	0,56±0,03
Ve/Va, усл. ед.	1,56±0,07	1,28±0,10*
DT ЛЖ, мс	176,75±5,04	188,25±6,55
IVRT ЛЖ, мс	75,35±3,22	88,38±4,75*

Примечание: \* — p<0,05, \*\* — p<0,01, \*\*\* — p<0,001 (по сравнению с референтной группой).

Сокращения: ЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка в диастолу, КДР ЛЖ — размер левого желудочка в диастолу, КДР ПЖ — размер правого желудочка в диастолу, МЖП — толщина межжелудочковой перегородки в диастолу, ЛП — диаметр левого предсердия, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, DT ЛЖ — время замедления раннего диастолического наполнения левого желудочка, IVRT ЛЖ — время изоволюмического расслабления левого желудочка, Va — пиковая скорость позднего диастолического наполнения левого желудочка, Ve — пиковая скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка.

миокарда, отклоняясь вправо (57,2%) — вверх (34,9%) — вперед (16,3%) и влево — вперед (48,8%). Нарушение процессов поздней реполяризации проявляется изменением пространственного расположения петли Т и ее количественных параметров. У всех больных петли Т расположены вне петель QRS с увеличением углового расхождения петель QRS-Т в BA<sub>1,4,5</sub> в 2,9-9,4 раза (p<0,001) и уменьшением в 1,4 раза — в BA<sub>3</sub> (p<0,05). Увеличена площадь ишемической петли Т в BA<sub>2,3,5</sub> в 2,9-3 раза (p<0,01) при уменьшении ее максимального вектора в BA<sub>1,4,5</sub> в 1,3-1,5 раза (p<0,05-0,01). Перекресты петель Т регистрируются во всех проекциях у 3 больных, а с первой по четвертую — у 6 больных (13,9%). Также по трассе

петель Т наблюдается сгущение отметок времени во всех проекциях ( $p < 0,001$ ) (табл. 2, 3).

Нарушение кровообращения в участке миокарда при ИМ приводит к повышению нагрузки на анатомически связанные и функционально зависимые неинфартированные отделы сердца [14], что проявляется разряжением отметок времени в области начального отклонения в  $BA_{1,4,5}$  (и указывает на увеличение скорости распространения возбуждения по миокарду в 1,2-1,9 раза ( $p < 0,05-0,001$ ) и увеличением площади петель QRS в пятой проекции ( $p < 0,001$ ) (табл. 1, 2). Перечисленные изменения являются отражением компенсаторной гемодинамической перегрузки базальных отделов желудочков и высоких отделов передне-боковой области ЛЖ. В этих отделах сердца в связи с повышенной функциональной нагрузкой из-за активации симпатoadренальной системы может наблюдаться обратимая форма повреждения кардиомиоцитов (предепрессивная гиперактивность), что выражается усилением окисления субстратов, активацией синтеза АТФ и мобилизацией всех энергозависимых процессов. Увеличение энергетического обеспечения в диастолу способствует активации ионных насосов, в то же время снижается проницаемость мембраны для ионов калия и замедляется поступление в клетку ионов натрия. В связи с чем уменьшается градиент концентрации калия и увеличивается содержание натрия во внеклеточной среде, что обуславливает увеличение потенциала покоя клеток миокарда. Возможна также и активация быстрых натриевых каналов клеточных мембран, способствующая увеличению скорости нарастания потенциала действия в нулевой фазе (деполяризации). Кроме того, увеличение плотности кальциевого тока может ускорить реполяризацию за счет укорочения фазы “плато” [15]. Каскад этих изменений или каждое из них в отдельности способны увеличить скорость распространения электрического импульса по миокарду.

Предсердия, в свою очередь, также испытывают повышенную нагрузку. Вследствие увеличения конечно-диастолического давления в желудочках при наличии так называемой “ишемической контрактуры” уменьшается предсердно-желудочковый градиент давления с последующим повышением давления в предсердиях. Это проявляется на ВКГ увеличением площади петель Р в первых трех проекциях в 2,4-3,2 раза ( $p < 0,001$ ). Кроме этого, регистрируются разнонаправленные изменения скоростных показателей ( $p < 0,001$ ) во всех проекциях по предсердным петлям, что, очевидно, связано с разной степенью деполяризации кардиомиоцитов с неодинаковой длительностью рефрактерного периода (табл. 2, 4) [14]. Это способствует функциональной гетерогенности миокарда предсердий. Увеличение углового расхождения петель QRS-Р в  $BA_{1,4,5}$  в 1,6-7,2 раза и умень-

шение в 2,3 раза — в  $BA_3$  ( $p < 0,001$ ) (табл. 2) свидетельствуют о нарушении процессов реполяризации в передней стенке предсердий, а также в задне-боковой стенке ЛП и задней стенке правого предсердия.

Таким образом, острый обширный передний ИМ в сочетании со СП или НАСГ на ВКГ характеризуется смещением электрического вектора сердца в сторону, противоположную от очага поражения — вниз, вправо и назад; появлением местной внутрижелудочковой блокады; уменьшением электрической активности сердца с появлением вектора повреждения ST (направленного вправо — вверх — вперед и влево — вперед) и нарушением процессов реполяризации в зоне некробиоза. Результаты векторного анализа дополнительно к ЭКГ информации о повреждении и некрозе миокарда, глубину которого в 65,1% случаев невозможно было идентифицировать в связи с регистрацией комплекса QS в  $V_{1,3}$ , позволили диагностировать нетрансмуральное поражение миокарда у всех больных с сочетанной патологией. Кроме того, получены данные ВКГ о гемодинамической перегрузке базальных отделов обоих желудочков, высоких отделов передней и боковой стенок ЛЖ, а также предсердий. Выявленные данные указывают на функциональную гетерогенность миокарда предсердий с нарушением процессов реполяризации в них.

При сравнении данных ВКГ, полученных у больных с ИМ (1-я группа) и больных с ИМ, сочетающимся с заболеванием печени (2-я группа), в группе с сочетанной патологией выявлена меньшая степень уменьшения площади петель QRS ( $p < 0,01$ ) и их максимального вектора ( $p < 0,05$ ) в  $BA_{4,5}$ , а, следовательно, и ЭДС поврежденного миокарда. При этом отмечено менее выраженное разряжение отметок времени в области конечного отклонения петель QRS в пятой проекции ( $p < 0,05$ ), что может свидетельствовать о меньшей перегрузке в высоких базальных отделах желудочков.

Кроме того, не столь выражено и нарушение проводимости в миокарде верхушки и базальных отделов желудочков, что ассоциируется с менее выраженным нарушением скоростных показателей в начальной части петли QRS в  $BA_4$  и в начальной и конечной ее частях в  $BA_5$  ( $p < 0,05$ ).

Увеличение максимального вектора петель Р у больных 2-й группы, сравнительно с 1-й группой, в четвертой ( $p < 0,05$ ) и пятой проекциях ( $p < 0,01$ ) менее выражено, при более значительном сгущении отметок времени по петлям Р в  $BA_1$ , в конечной части в  $BA_2$  ( $p < 0,05$ ) и по всей трассе в  $BA_{4,5}$  ( $p < 0,001$ ), что может быть обусловлено меньшей нагрузкой на предсердия с меньшим увеличением скоростных показателей на фоне предепрессивной гиперактивности миокарда.

Уменьшение углового расхождения петель QRS-Р в  $BA_1$  ( $p < 0,01$ ) также менее выражено у больных 2-й

группы, в сравнении с 1-й, что указывает на меньшую степень нарушения процессов реполяризации в передней стенке предсердий.

Полученные результаты обусловлены наличием у больных с коморбидным течением ИМ и СП или НАСГ нетрансмурального повреждения миокарда в сравнении с ВКГ-данными больных с ИМ, имеющих в 50% случаев трансмуральное поражение стенки сердца.

Весьма существенным является тот факт, что у больных с сочетанной патологией, в сравнении с группой больных с ИМ, определяется более выраженная перегрузка высоких отделов передней стенки ЛЖ, что подтверждается разряжением отметок времени в области начального отклонения петель QRS в первой проекции ( $p < 0,01$ ). Кроме этого, не представляется возможным однозначно судить о процессе реполяризации в зоне поражения мышцы сердца. У больных 2-й группы, в сравнении с 1-й группой, значительно замедлено проведение импульса по петлям T в  $BA_2$  ( $p < 0,001$ ), в конечной части петли — в  $BA_4$  и в  $BA_5$  ( $p < 0,05$ ), что может отражать более выраженное нарушение скоростных показателей в поврежденном миокарде. В то же время, менее выраженное увеличение углового расхождения петель QRS-T в  $BA_1$  ( $p < 0,001$ ), в  $BA_2$  ( $p < 0,05$ ) и в  $BA_4$  ( $p < 0,01$ ), наоборот, может указывать на менее значимое нарушение процессов реполяризации в зоне поражения. По-видимому, на фоне некробиотических изменений в сердце формируются участки с различной длительностью рефрактерного периода, что формирует функциональную гетерогенность миокарда.

ЭхоКГ проведено 1 больному 1-й группы и 25 пациентам 2-й группы, которые остались в живых на момент исследования.

При анализе результатов ЭхоКГ у больных с сочетанной патологией, в сравнении с данными референтной группы, установлено достоверное увеличение полости ЛЖ, ЛП и снижение систолической функции ЛЖ ( $p < 0,001$ ), отмечается утолщение МЖП и ЗСЛЖ ( $p < 0,01$ ) (табл. 5). У 5 больных определяется аневризма передне-перегородочной области ЛЖ, у 20 — гипокинез этого отдела ЛЖ, у 6 — гипокинез боковой стенки ЛЖ, у 3 — умеренно выраженный гиперкинез ЗСЛЖ. По данным доплеровского исследования трансмитрального кровотока, регистрировалось увеличение относительного вклада в наполнение ЛЖ систолы ЛП (уменьшение соотношения E/A;  $p < 0,05$ ) при увеличении времени изоволюмического расслабления ЛЖ ( $p < 0,05$ ). При этом у 10 больных (40%) отмечалось нарушение релаксации ЛЖ, у 8 пациентов (32%) выявлен псевдонормальный тип диастолической дисфункции и у 7 (28%) — рестриктивный тип нарушения диастолического наполнения ЛЖ. Кроме этого, у 15 больных обнаружено утолщение стенок аорты. Умеренный

фиброз створок митрального клапана наблюдался у 5 больных, аортального клапана — у 6. Еще у 5 пациентов регистрировалась легкая регургитация на аортальном клапане из-за кальциноза створок. В 1 случае определяется миксоматозная дегенерация задней створки митрального клапана с развитием его недостаточности I степени.

Для оценки достоверности примененного в работе диагностического теста (ВКГ) у больных ИМ использовали наиболее точный (референтный) диагностический метод — ЭКГ. Для вычисления соотношений между результатами данного ВКГ-теста и стандартом диагностики (ЭКГ) строилась так называемая четырехпольная таблица. При этом ложно-отрицательный результат получен у больного с инфарктоподобной ЭКГ при метаболической кардиомиопатии, а ложно-положительный — у пациента с полной блокадой левой ножки пучка Гиса. В результате установлено, что чувствительность ВКГ-метода составила 98,5%, т.е. в данном проценте случаев при наличии ИМ с помощью ВКГ диагностировано данное заболевание. С вероятностью 95,2% у больного, не имеющего ИМ, ВКГ исключает эту патологию, что соответствует специфичности ВКГ-диагностики.

### Заключение

1. Острый обширный передний ИМ в сочетании со СП или НАСГ на ВКГ характеризуется смещением петли QRS вниз, вправо и назад при уменьшении их суммарной площади в 2,1 раза ( $p < 0,001$ ); появлением местной внутрижелудочковой блокады, которая проявляется в 1 проекции вращением петли QRS по часовой стрелке (60,5%), расположением начальной части петель в III квадранте с ее увеличением (20,9%), параллельным размещением начальной и конечной частей петли QRS во второй проекции (32,6%), вращением петли QRS против часовой стрелки в третьей проекции (46,5%), отсутствием начальной части петли QRS (34,9%), смещением петли из II квадранта в IV (9,3%), перекрестами петель QRS в разных проекциях (2,3-32,6%), сгущением отметок времени на всей трассе петель QRS в  $BA_{1,2,4,5}$ , в начальной части петли в  $BA_3$  и в области конечного отклонения в первой и второй проекциях ( $p < 0,05-0,001$ ).

2. При сочетанной патологии пространственное перемещение петель на ВКГ подтверждает нетрансмуральность повреждения миокарда: петля QRS в первой проекции, начавшись в верхней половине системы координат, переходит в нижнюю (20,9%) или, начавшись в нижней части системы координат, смещается в верхнюю (41,9%), или вся петля размещается в нижней половине системы координат (37,2%), или основная часть петли QRS во второй проекции находится в I и IV квадрантах (100%).

3. Нарушение процессов реполяризации при коморбидном течении острого передне-перегоро-

дочно-бокового ИМ и СП или НАСГ проявляется появлением вектора повреждения ST (направленного вправо — вверх — вперед (51,2%) и влево — вперед (48,8%), расположением петель Т вне петель QRS с увеличением углового расхождения петель QRS-T в  $VA_{1,4,5}$  в 2,9-9,4 раза ( $p < 0,001$ ) и уменьшением в  $VA_2$  в 1,4 раза ( $p < 0,05$ ), увеличением площади петель Т в  $VA_{2,3,5}$  в 2,9-3,0 раза ( $p < 0,01$ ) при укорочении их максимального вектора в  $VA_{1,4,5}$  в 1,3-1,5 раза ( $p < 0,05-0,01$ ), перекрестами петель  $T_1$ , сгущением отметок времени по их трассе во всех проекциях ( $p < 0,001$ ).

4. При остром обширном переднем ИМ, сочетающимся со СП или НАСГ, вне зоны некроза регистрируются разряжение отметок времени в области начального отклонения петли в  $VA_{1,4,5}$  ( $p < 0,05-0,001$ ), увеличение площади петель QRS в пятой проекции ( $p < 0,01$ ) и площади петель Р в первых трех проекциях в 2,4-3,2 раза ( $p < 0,01$ ) при разнонаправленных скоростных показателях предсердных петель во всех проекциях ( $p < 0,001$ ) и при увеличении углового расхо-

ждения петель QRS-Р в 1,6-7,2 раза в  $VA_{1,4,5}$  и уменьшении — в  $VA_3$  в 2,3 раза ( $p < 0,001$ ).

5. У больных с сочетанной патологией, в сравнении с группой больных с ИМ, определяется разряжение отметок времени в области начального отклонения петель QRS в первой проекции ( $p < 0,01$ ), что указывает на перегрузку в высоких отделах передней стенки ЛЖ.

6. При коморбидном течении острого обширного переднего ИМ и СП или НАСГ структурно-функциональные изменения сердца проявляются увеличением полостей левых камер сердца ( $p < 0,001$ ), нарушением диастолической функции ЛЖ различной степени выраженности (нарушение релаксации ЛЖ — 40%, псевдонормальный тип — 32%, рестриктивный тип — 28%) со снижением фракции выброса ( $p < 0,001$ ).

7. При остром Q-позитивном ИМ передней стенки ЛЖ, сочетающимся со СП или НАСГ, чувствительность метода ВКГ составила 98,5%, специфичность — 95,2%.

## Литература

- Oshhepkova EV, Efremova JuE, Karpov JuA. Morbidity and death-rate from the myocardial infarction in Russian Federation in 2000-2011. Ter Arkh 2013; 4: 4-10. Russian (Ощепкова Е. В., Ефремова Ю. Е., Карпов Ю. А. Заболеваемость и смертность от инфаркта миокарда в Российской Федерации в 2000-2011 гг. Терапевтический архив 2013, 4: 4-10).
- Vovk EI. Fatty illness of a liver is in therapeutic practice. Russian medical journal 2009; 2. [http://www.rmj.ru/articles\\_6880.htm](http://www.rmj.ru/articles_6880.htm). Russian (Вовк Е. И. Жировая болезнь печени в практике терапевта. Русский медицинский журнал 2009, 2. [http://www.rmj.ru/articles\\_6880.htm](http://www.rmj.ru/articles_6880.htm)).
- David G, Strauss B, Charles W. Vectorcardiogram synthesized from the 12-lead electrocardiogram to image ischemia. J Electrocardiol 2009; 42: 190-7.
- Dawson D, Yang H, Malshe M et al. Linear affine transformations between 3-lead (Frank XYZ leads) vectorcardiogram and 12-lead electrocardiogram signals. J Electrocardiol 2009; 42: 622-30.
- Yang H. Multiscale recurrence quantification analysis of spatial cardiac vectorcardiogram signals. IEEE Trans Biomed Eng 2011; 58: 339-47.
- Matveev M, Krasteva V, Naydenov S, et al. Possibilities of signal-averaged orthogonal and vector electrocardiography for locating and size evaluation of acute myocardial infarction with ST-elevation. Anadolu Kardiyol Derg 2007; 1: 193-7.
- Ghista DN, Acharya UR, Nagenthiran T. Frontal plane vectorcardiograms: theory and graphics visualization of cardiac health status. J Med Syst 2010; 34: 445-58.
- Golovskoj BV, Hovaeva JaB, Burdin VV, et al. Approach to the assessment of the myocardium state under the vectorcardiography in the modified variant and echocardiography. Ultrasonic and functional diagnostics 2008; 4: 48-52. Russian (Головской Б. В., Ховаева Я. Б., Бурдин В. В. и др. Подход к оценке состояния миокарда по данным векторкардиографии в модифицированном варианте и эхокардиографии. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2008, 4: 48-52).
- Rjabykina GV, Sahnova TA, Sobolev AV. Development of research methods of heart electric-field in the Department of new diagnostic methods. Cardiologic Herald 2010; 1. <http://www.consilium-medicum.com/magazines/magazines/special/cardiology/article/19632>. Russian (Рябыкина Г. В., Сахнова Т. А., Соболев А. В. Развитие методов исследования электрического поля сердца в Отделе новых методов диагностики. Кардиологический вестник, 2010, 1. <http://www.consilium-medicum.com/magazines/magazines/special/cardiology/article/19632>).
- Akulinichev IT. Practical questions of vectorcardioscopy. M.: Medgiz; 1960. Russian (Акулиничев И. Т. Практические вопросы векторкардиоскопии. М.: Медгиз; 1960).
- Van de Werf F, Bax J, Betriu A, et al. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2008; 29(23): 2909-45.
- Recommendations for chamber quantification: A report from the American Society of Echocardiography's guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology. J Amer Soc Echocardiography 2005; 18: 1440-63.
- Tartakovskij MB. Bases of clinical vectorcardiography. L.: Medicina; 1964. Russian (Тартаковский М. Б. Основы клинической векторкардиографии. Л.: Медицина; 1964).
- Pathologic physiology. Ed. AD. Ado, VV. Novickogo. Tomsk: Izd-vo Tom. un-ta; 1994. Russian (Патологическая физиология. Под ред. А. Д. Адо, В. В. Новицкого. Томск: Изд-во Том. ун-та; 1994).
- Pathologic physiology. Ed. AI. Volozhina, GV. Porjadina. M.: MEDpress; 2000. Russian (Патологическая физиология. Под ред. А. И. Воложина, Г. В. Порядина. М.: МЕДпресс; 2000).

## КЛИНИКО-ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ УСКОРЕННЫХ ИДИОВЕНТРИКУЛЯРНЫХ РИТМОВ

Трешкур Т. В.

Целью работы был клинико-электрокардиографический анализ 209 случаев ускоренных идиовентрикулярных ритмов, на основании которого выделено 4 варианта "взаимодействия" синусового узла и эктопического водителя ритма. Работа иллюстрирована разбором 11-ти электрокардиограмм, среди которых представлены редкие феномены, сопровождающие эту аритмию, а также нюансы дифференциального диагноза.

**Российский кардиологический журнал 2015, 12 (128): 37–44**  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-12-37-44>

**Ключевые слова:** ускоренный идиовентрикулярный ритм, желудочковый эктопический ритм, желудочковые эктопические центры/комплексы.

ФГБУ Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Трешкур Т. В. — к. м. н., доцент кафедры внутренних болезней, заведующая НИЛ электрокардиологии.

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

АВ — атриовентрикулярное, ВА — вентрикулоатриальное, ВНС — вегетативная нервная система, ДПП — дополнительные проводящие пути, ЖА — желудочковая аритмия, ЖТ — желудочковая тахикардия, ЖЭК — желудочковый эктопический комплекс, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИС — интервал сцепления, ОКС — острый коронарный синдром, СР — синусовый ритм, ФН — физическая нагрузка, ФП — фибрилляция предсердий, ХМ — холтеровское мониторирование, ЧСЖ — частота сокращений желудочков, ЧСС — частота сокращений сердца, УИР — ускоренный идиовентрикулярный ритм, ЭКГ — электрокардиограмма, электрокардиографический, ЭР — эктопический ритм.

Рукопись получена 05.03.2015

Рецензия получена 07.03.2015

Принята к публикации 14.03.2015

## CLINICAL AND ELECTROCARDIOGRAPHIC ANALYSIS OF ACCELERATED IDIOVENTRICULAR RHYTHMS

Treshkur T. V.

The aim of the work was to analyze 209 cases of accelerated idioventricular rhythms, after that we concluded with 4 types of an "interaction" of sinus node and ectopic pacemaker. The article is illustrated with 11 ECGs, among those rare phenomenon following the arrhythmia, and specifics of differential diagnosis.

**Russ J Cardiol 2015, 12 (128): 37–44**  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-12-37-44>

**Key words:** accelerated idioventricular rhythm, ventricular ectopic rhythm, ventricular ectopic centers/complexes.

Federal Almazov North-West Medical Research Center of the Ministry of Health, Saint-Petersburg, Russia.

В первой части работы, посвященной проблеме ускоренных идиовентрикулярных ритмов (УИР), была дана развернутая хронология публикаций, внесших вклад в изучение УИР. В обзоре шла речь о клинических состояниях, при которых наблюдалась эта аритмия; влиянии лекарственных средств как на индукцию, так и на купирование идиовентрикулярных ритмов. Что касается собственно электрокардиографического (ЭКГ) анализа, то сообщений на эту тему мало. До настоящего времени уникальными остаются работы М. С. Кушаковского. Многолетние наблюдения за больными с желудочковыми аритмиями (ЖА) позволили ему еще в 1992-94 гг выделить достаточно большую группу пациентов с УИР, а также обратить внимание на ряд ЭКГ особенностей, присущих этой аритмии [1, 2]. Были описаны варианты взаимоотношений между основным водителем (как правило, синусовым узлом) и эктопическим водителем ритма сердца, расположенном в том или ином желудочке. В литературе продолжает накапливаться материал об УИР, однако в большинстве сообщений речь идет, как правило, об единичных клинических примерах [3-9].

Очевидно, что обращение к проблеме УИР остается актуальным, тем более что до сих пор нет развернутого ЭКГ анализа, не представлена классификация, не определено место УИР среди прочих ЖА. Во многом ЭКГ-картина этой аритмии остается загадочной, ей не дана истинная клиническая оценка, не известна частота встречаемости. Учитывая активное внедрение в практическую клиническую кардиологию методов холтеровского и многосуточного мониторирования ЭКГ, мы предлагаем специалистам погрузиться в анализ клинико-ЭКГ вариантов УИР. Встречаясь почти ежедневно во время обследования пациентов с ЖА и эпизодами УИР, сотрудники НИЛ электрокардиологии СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова, благодаря которым собран материал для данной публикации, убедились — кардиологам необходимо знание законов, по которым эктопические водители могут сосуществовать с основным водителем ритма сердца.

Согласно рекомендациям Комитета экспертов ВОЗ не синусовые ритмы с частотой, превышающей уровень физиологической активности центра автоматизма (не более 100-120 в 1 мин), относят к ускоренным эктопи-

ческим ритмам (ЭР) [10]. Если частота идиовентрикулярного ритма превышает эту границу, то речь идет уже о желудочковой тахикардии (ЖТ).

Целью данного сообщения был клинико-ЭКГ анализ 209 случаев УИР, что составило примерно 12,2% среди обследованных больных с ЖА.

Среди больных, чьи ЭКГ рассматриваются в данном сообщении, было 118 мужчин и 91 женщина в возрасте от 14 до 82 лет (средний возраст —  $36 \pm 12$  лет). Пациентам проводилось общеклиническое обследование, выполнялись: ЭКГ в покое, холтеровское мониторирование (ХМ), в ряде случаев многосуточное (“ИНКАРТ”, Санкт-Петербург), по показаниям — пробы с ФН, эхокардиография, другие исследования.

Заболевания, при которых нам встретился УИР: у 96 пациентов была гипертоническая болезнь, у 43 — ИБС, из них текущий инфаркт миокарда (ИМ) — у 9, острый коронарный синдром (ОКС) — у 5, стенокардия напряжения II-III функционального класса — у 29, постмиокардитический кардиосклероз — у 9. У 61 человека УИР мы сочли идиопатическим (среди них 5 человек были молодыми спортсменами). Были также проанализированы 6 случаев УИР у беременных без какой-либо патологии, зарегистрированные во время ХМ. Следует также добавить, что у 198 обследованных основным был синусовый ритм (СР), у 7 — постоянная форма фибрилляции предсердий (ФП), у 4 — персистирующая.

Анализ ЭКГ позволил выделить главным образом 4 основных ЭКГ варианта “взаимодействия” СР и УИР:

- УИР без блокады выхода из эктопического центра при наличии защитной блокады входа обоих водителей ритма: синусового и желудочкового (68% случаев);
- УИР без блокады выхода из эктопического центра и неполной (частичной) защитной блокадой входа в парацентр (40,1% случаев);
- УИР с модулированной частотой цикла (16,5%);
- УИР с блокадой выхода из эктопического центра (23,6% случаев) II степени I и II типа.

Необходимо отметить, что у одних и тех же пациентов могли наблюдаться сочетания вариантов, трансформация одного варианта в другой.

**УИР без блокады выхода из эктопического центра при наличии защитной блокады входа обоих водителей ритма**

Речь идет о двойном ритмообразовании, которое, согласно учению о парасистолии R. Kaufman и C. Rothberger, возможно при наличии полной односторонней антероградной блокады входа, защищающей эктопический центр от разрядки его более частыми импульсами синусового узла [1]. Согласно авторам, следует уточнить, что условием для каких-либо взаимоотношений синусового и идиовентрикулярного водителей ритмов будет полная ретроградная вентрикулоатриальная (ВА) блокада. Она будет гарантией того, что эктопический центр автоматизма не будет ретроградно возбуждать предсердия. В противном случае, из-за

постоянной разрядки синусового узла ретроградно проведенными импульсами из эктопического водителя СР, будет отсутствовать.

По сути, в ситуации двойной защиты прослеживалась конкуренция двух центров автоматизма. Варианты такого двойного ритмовождения во многом зависели от соотношения частоты СР (основного) и ЭР. Исходя из этого соотношения, были выделены несколько разновидностей двойного ритмовождения.

Если частота СР и УИР была примерно одинакова, то на ЭКГ наблюдалось чередование этих ритмов, а переходы с одного на другой сопровождались образованием сливных комплексов или комбинированных сокращений сердца. В литературе в большинстве случаев указывается на выскальзывающий характер УИР [1, 3-8]. В 52% наших наблюдений появление УИР было совершенно немотивированным, т.е. не было связанным со значимым замедлением СР. Неоспоримо, что синусовый узел в большей степени подвержен вегетативным влияниям, чем нижерасположенные водители ритма. Так, в 48% наших наблюдений в момент незначительного замедления СР мог появляться УИР, который, как правило, был более ригидным. Отсутствие на ЭКГ комплексов УИР в момент СР, а синусовой активности — в период УИР, было обусловлено попаданием одних или других импульсов в рефрактерный период миокарда. При учащении СР синусовый узел возвращал свои позиции, и вновь становился на какое-то время доминантным. Такое сосуществование двух ритмов при условии ретроградной ВА блокады, естественно, сопровождалось явлением атриовентрикулярной (АВ) диссоциации. В качестве иллюстрации выше-сказанного обратимся к рисунку 1.

В большинстве публикаций по ЭКГ приводятся примеры, аналогичные нашему — при замедлении СР (R-R на рисунке 1 прогрессивно замедляются — 0,68-0,88-0,96 сек) начинает работать УИР с частотой сокращений желудочков (ЧСЖ) 75 в 1 мин [3-5]. Казалось бы, пауза в 0,96 сек абсолютно не критична, но УИР, тем не менее, проявляет свою активность, хотя и довольно деликатно.

На рисунке 2 показан ещё один из вариантов одновременной работы в сердце двух активных водителей ритма без каких-либо нарушений синоатриального (СА) или АВ-проведения.

Представленный фрагмент ХМ также демонстрирует синусовую брадикардию с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 48-54 в 1 мин, парасистолический УИР с ЧСЖ 46-48 в 1 мин без блокады выхода из эктопического центра и АВ диссоциацию [1]. Понятие о блокаде выхода — механизме, затрудняющем движение импульсов из парацентра к окружающему его миокарду, также выдвинуто R. Kaufman и C. Rothberger.

На ЭКГ рисунка 2 следует обратить внимание на то, что, несмотря на синусовую брадикардию, УИР начинался активно, т.е. преждевременно — предэктопиче-

ский интервал, или интервал сцепления (ИС) на 1-м фрагменте рисунка 2 равен 695 мсек (при синусовом цикле 1093-1273 мсек).

Мы вправе были сделать заключение о парасистолической природе УИР, представленных на рисунках 1 и 2, на основании наличия всех трех признаков парасистолии: выраженных колебаний ИС, сливных комплексов (F), и “общего делителя” (частоты работающего парацентра). Помимо парасистолической природы УИР, было обращено внимание еще на два обстоятельства. Кажется необычным, во-первых, почему два разных водителя ритма (синусовый узел и эктопический центр) функционируют одновременно без явных на то причин. Во-вторых, еще более странным представляется примерно одинаковая частота, с которой они работают (примерно 40% всех случаев). В литературе на такое взаимодействие двух водителей ритма уже обращалось внимание [2, 11]. Одним из существующих объяснений этого факта является свойство синусового узла подчинять себе автоматический центр и навязывать ему свою частоту. Как и в экспериментах, так и у пациентов с желудочковой парасистолией, было обнаружено, что в определенные периоды медленно работающий парацентр усваивает более быстрый темп синусового узла. Навязывание (entrainment) желудочковому центру определенной частоты — один из вариантов модулирования, т.е. влияния на его работу суправентрикулярных водителей ритма [12]. Другим реальным объяснением этого явления может быть зависимость эктопических центров от нейровегетативных воздействий. Так, было показано, что ФН, активирующая симпатическую нервную систему, способствует усилению как синусовой, так и автоматической активности идиовентрикулярных центров [2]. Факт, что желудочковые водители ритма могут испытывать вегетативные влияния подобно другим, более высокорасположенным центрам автоматизма, нашел свое подтверждение в ряде работ [2, 13].

В тех случаях, когда частота УИР начинала превышать частоту СР, на ЭКГ превалировали комплексы эктопического ритма, а синусовые QRST оказывались в меньшинстве. Так, на фрагменте ХМ (рис. 3) есть только 4 синусовых комплекса (1-й, 5-й, 6-й и 7-й); 4-й и 8-й — сливные.

Кроме того, обращает на себя внимание, что форма сливных комплексов варьирует — 4-й комплекс больше похож на синусовый, а 8-й больше напоминает эктопический. Этот “полиморфизм” связан только с тем, какой из 2-х импульсов (синусовый или идиовентрикулярный) охватил возбуждением больший участок миокарда.

Если СР был значительно чаще идиовентрикулярного, то ЭКГ-картина оказывалась противоположной. В доказательство приводим фрагмент ЭКГ (рис. 4), на котором также зарегистрировано два работающих водителя ритма: синусовый — с ЧСС 75-80 в 1 мин

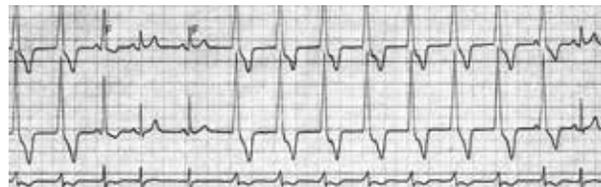


Рис. 1. УИР без блокады выхода из эктопического центра при наличии защитной блокады входа обоих водителей ритма.

Примечание: F — сливные комплексы (fusion complex).

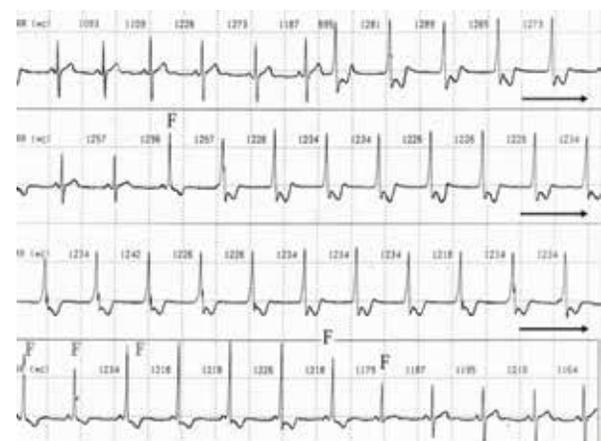


Рис. 2. УИР без блокады выхода из эктопического центра при наличии защитной блокады входа обоих водителей ритма.



Рис. 3. УИР без блокады выхода из эктопического центра при наличии защитной блокады входа обоих водителей ритма.

и желудочковый — с частотой 60 в 1 мин. В начале нижней строки рисунка 3 мы видим три подряд идущих ЖЭК (третий сливной), что позволяет сделать заключение об УИР. Отсутствие на ЭКГ большего числа идиовентрикулярных сокращений связано только с преобладающим по частоте СР — комплексы УИР чаще попадают в рефрактерный период (показано стрелками, направленными вверх).

Все разновидности УИР без блокады выхода из эктопического центра при наличии защитной блокады входа обоих водителей ритма были не только наиболее часто встречающимися в нашей практике, но и наиболее простыми по анализу. Возможно именно поэтому, как правило, так выглядят практически все иллюстрации УИР, которые приводятся, во многих работах по ЭКГ [3-5, 11].

В этой связи необходимо добавить — если частота СР оказывалась более чем в два раза выше расчетной



**Рис. 4.** УИР без блокады выхода из эктопического центра при наличии защитной блокады входа обоих водителей ритма.

**Примечание:** X-X — длина парацикла; стрелки, обращенные вниз — реальные ЖЭК; стрелки, обращенные вверх — импульсы эктопического центра, попавшие в рефрактерный период.

частоты УИР, то определялись только одиночные или парные ЖЭК. При таком соотношении частот обоих водителей ритма, естественно, доминирующим становился синусовый узел. И мы не видели трех, подряд идущих, ЖЭК, дающих нам формальное право диагностировать идиовентрикулярный ритм. Объяснение — желудочковый центр работал столь медленно, что не мог реализовать себя в самостоятельный ритм. Однако наш опыт показал, что при учащении ЭР или замедлении СР положение менялось, и мы наблюдали переходы на УИР. Одинаковая морфология как одиночных ЖЭК, так и комплексов УИР, свидетельствовала об одном источнике автоматизма. В своих предыдущих публикациях мы указывали на то, что во многих случаях желудочковой парасистолии с автоматизмом идиовентрикулярного центра значительно меньшим, чем автоматизм синусового узла, мы имели дело с “нереализованным” ритмом [2]. Поэтому необходимо помнить о способности длительно существующих центров желудочкового автоматизма в некоторых ситуациях становиться более активными. Может быть, именно о таких случаях сообщали Castellanos A, et al. для обозначения идиовентрикулярного ритма, который не виден на ЭКГ при более частом СР (или электрической стимуляции желудочков), но становился явным после его урежения (или прекращения кардиостимуляции), почему авторы и назвали его скрытым [12].

В одном из наших наблюдений за больным с ИБС, у которого на ЭКГ в течение 4-х лет регистрировались лишь редкие одиночные эктопические комплексы с признаками желудочковой парасистолии, во время эпизода ОКС был зафиксирован УИР с частотой 88 в 1 минуту. Формы одиночных ЖЭК и комплексов УИР были абсолютно идентичны, что позволило высказаться о функционировании одного и того же эктопического фокуса, но с разной ЧСЖ.

В другом клиническом случае у больного с ИМ на фоне СР с частотой 77 в 1 мин определялись одиночные ЖЭК в виде аллоритмии (би- и тригеминии). Предполагаемая частота идиовентрикулярного ритма, вычисленная по правилу “общего делителя”, составила 42-43 в 1 мин. В момент клинической смерти больного был зарегистрирован УИР с частотой от 42 до 38 в 1 мин. При этом совпали как морфология одиночных ЖЭК и УИР, так и расчетная частота эктопического водителя

ритма, работавшего ранее. Однако в этом наблюдении, в отличие от предыдущего, роль УИР была пассивна, т.е. он был уже замещающим ритмом вследствие остановки синусового узла. В этом клиническом примере доказательством парасистолической природы замещающего УИР были идентичные по форме желудочковые парасистолы, которые регистрировались у пациента задолго до фатального эпизода.

В этой связи будут интересны некоторые дополнения. Разбирая ЭКГ больных с антероградными АВ-блокадами III степени, мы обратили внимание, что замещающие УИР были способны менять частоту, регулярность, сопровождалась блокадами выхода, работой одновременно двух замещающих водителей ритма. Несмотря на то, что при полных АВ-блокадах характер замещающих идиовентрикулярных ритмов всегда “пассивный”, тем не менее, напрашивается вывод об их родственной природе с УИР, составляющем предмет данного исследования [13].

#### **УИР без блокады выхода из эктопического центра и неполной защитной блокадой входа в идиовентрикулярный центр**

Родоначальники учения о парасистолии R. Kaufman и С. Rothberger (1917-1922 гг.) представляли, что двойное ритмообразование возможно благодаря “защитной блокаде” парацентра и синусового узла от обоюдных разрядов. Впоследствии оказалось, что синусовый узел практически не защищен, и говорить о его защите можно только в случае ретроградной ВА блокады. При отсутствии такой блокады, т.е. при ретроградном проведении эктопических импульсов, синусовый узел подвергался разрядке. В свою очередь, как выяснилось впоследствии, “защитная блокада” эктопического центра также может отсутствовать или быть неполной [1, 2].

При неполной защитной блокаде водителя ЭР количество зарегистрированных на ЭКГ синусовых/суправентрикулярных комплексов не зависело от соотношения частот обоих ритмов. Главным образом, это было связано с уязвимостью идиовентрикулярного центра в связи с неполной защитной блокадой входа в него. Доказательством неполной блокады входа в эктопический центр была временная разрядка (остановка) и, как следствие, нарушение регулярности его работы. Пример УИР с неполной защитной блокадой входа в сочетании с ФП показан на рисунке 5.

На фрагменте ЭКГ рисунка 5 зарегистрированы: ФП с ЧСЖ 85 в 1 мин, УИР с ЧСЖ 71 в 1 мин (длина цикла автоматического водителя ритма 0,84 сек). Анализ меж-эктопических интервалов показал, что все суправентрикулярные импульсы, которые опережали выход очередного ЖЭК, проникали в автоматический центр и разряжали его (схематично это показывает стрелка, обращенная вниз). Закономерно, что выход ЖЭК после разрядки эктопического центра происходил через паузу, равную длине цикла УИР (0,84 сек). Сливные импульсы были не способны устранить центр автоматизма. Вре-

менная разрядка эктопического центра больше известна под названием “аннигиляция” (устранение) [12, 14]. Отсутствие блокады входа в автоматический центр и аннигиляция, по-видимому, родственные понятия, которые лежат в основе интермиттирования желудочковой парасистолии или перемежающейся активности желудочкового центра. Примечательно, что защитная блокада входа в желудочковый центр отсутствовала в 5 из 7 случаев сочетания УИР с ФП.

УИР с неполной защитной блокадой входа в парацентр на фоне СР и ФП напоминает картину желудочковой стимуляции в режиме VI без гистерезиса, где кардиостимулятор выполняет роль альтернативного водителя ритма с фиксированным интервалом стимуляции, что позволяет представить это как искусственную парасистолию. Желудочковый эктопический центр, по существу, исполняет аналогичную роль, поэтому частотный спектр сердечных сокращений схож с картиной R-управляемой желудочковой кардиостимуляции [15].

#### УИР с модулированной частотой цикла

Неполная блокада входа в эктопический центр в ряде случаев проявлялась проникновением в него суправентрикулярных импульсов, но иногда (в отличие от предыдущего варианта) они не разряжали его полностью, а лишь оказывали влияние на его частоту. Это форма желудочковой эктопии известна как модулированная [12]. В зависимости от времени проникновения импульсов в парацентр выработка его собственных импульсов может как ускоряться, так и замедляться. На ЭКГ это может выражаться “аритмией” УИР. В одной из наших публикаций мы довольно подробно останавливались на вопросах модулирования частоты парацентра при парасистолических ритмах, отдельно выделяя модулированную форму ЖА [14]. В последующем мы отказались от выделения такой формы, т.к. механизм модулирования может встречаться как при классической, так и сцепленной форме желудочковой парасистолии, а в ряде случаев быть кратковременным. Но если говорить о вариантах “взаимодействия” СР и УИР, то модулирование — как явление — заслуживает рассмотрения.

Предварительное представление по 1-му фрагменту ЭКГ рисунка 6, как о синусовой брадикардии со “вставочными ЖЭК” с фиксированными ИС, впоследствии оказалось ошибочным. На 2-м фрагменте при небольшом учащении СР (с 48 до 52 в 1 мин) можно было заметить, что ИС синусового комплекса и ЖЭК удлинился, и 3-й синусовый импульс попал в рефрактерный период (после 1-го ЖЭК). Продолжительности компенсаторной паузы оказалось достаточным для выхода следующего (2-го) ЖЭК. Очередной синусовый импульс (4-й) вновь оказывается в рефрактерности после 2-го желудочкового, а 3-й ЖЭК приходит одновременно с 5-м синусовым и становится сливным. Таким образом, регистрация 3-х подряд ЖЭК дала нам основание считать, что перед нами короткий эпизод УИР. Определение частоты УИР помогло понять, что на 1-м фраг-

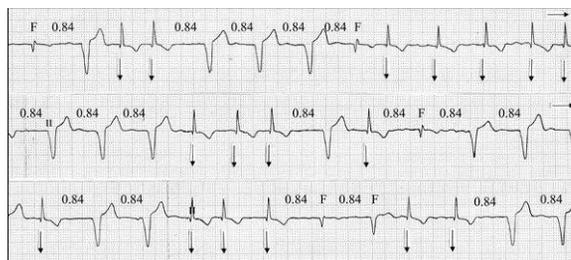


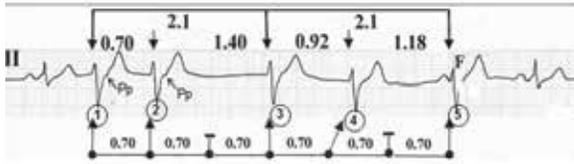
Рис. 5. УИР без блокады выхода из эктопического центра и отсутствием защитной блокады входа в парацентр, ограниченной определенным участком времени.



Рис. 6. УИР без блокады выхода из эктопического центра; модулирование длины цикла УИР синусовыми импульсами.

Примечание: фрагменты ХМ 1, 2 и 3.

менте все ЖЭК оказались “вставочными” из-за синусовой брадикардии, а соотношение частот обоих ритмов было таково, что позволило им работать одновременно. При этом нельзя было даже заподозрить, что на 1-м фрагменте мы имеем дело с УИР — лишь 2-й фрагмент прояснил ситуацию. При этом казалось, что оба водителя ритма имеют “защитные блокады” и не сильно мешают друг другу — отсутствие комплексов обоих водителей ритма было связано только с рефрактерным периодом. Однако 3-й фрагмент изменил это представление — в том интервале, где между 2-мя ЖЭК вклинился проведенный синусовый QRST, цикл идиовентрикулярного ритма заметно удлинился. Очевидно, что этот вклинившийся синусовый импульс проник в эктопический центр, но не разрядил его, а лишь замедлил (смодулировал) выход очередного импульса. Если бы это была блокада выхода из эктопического центра, то она бы изменила и продолжительность следующего цикла, а этого не произошло — деятельность УИР возобновилась через интервал времени, равный его автоматизму. Мы представили лишь одно из наших наблюдений, ибо распознавание модулирования порой бывает достаточно сложным [12, 14].



**Рис. 7.** СР, феномен WPW, нерегулярный УИР с блокадой выхода II степени типа II и типа I.

**Примечание:** цифры в кружках — реальные комплексы УИР, Pp с боковыми стрелками — ретроградные зубцы P, чёрные кружки со стрелками, обращенными вверх (внизу фрагмента ЭКГ), расстояние между которыми 0,70 сек, обозначают регулярность образования импульсов УИР.

### УИР с блокадой выхода из эктопического центра

Подвергнув анализу случаи нерегулярности УИР (37%), оказалось, что блокада выхода из эктопического центра была одной из самых частых причин неритмичности УИР (63%). Выяснилось, что к ней были применимы те же закономерности, что и к блокаде выхода из синусового узла. Учитывая, что эктопический пейсмейкер (водитель ритма III порядка) не столь совершенен, как синусовый узел, не стоит удивляться, что блокада выхода из него была нередкой находкой. По аналогии с СА блокадой, блокада выхода из желудочкового центра II степени может быть типа I и типа II.

В качестве примера рассмотрим блокаду выхода II степени (типа I и II), явившуюся причиной неритмичности функционирования УИР (рис. 7). Проводя анализ этого фрагмента ЭКГ, бросается в глаза, что два первых эктопических комплекса (с R-R=0,70 сек) сопровождалась ретроградным возбуждением предсердий. Это видно и без съёмки внутривентрикулярного отведения (отрицательные, Pp за QRS). Как известно, ретроградное возбуждение предсердий закономерно сочетается с разрядкой синусового узла (как правило, и с некоторым его угнетением), что способствует более длинной, чем синусовый цикл, паузе. А эта пауза, в свою очередь, благоприятствовала выходу следующего ЖЭК (3-го), который, однако выходит не через 0,70 сек, а через 1,40 сек. Предположив, что расстояние между первыми ЖЭК равно циклу работающего идиовентрикулярного центра, пауза 1,40 сек, кратная 0,70 сек, есть не что иное, как блокада выхода из этого эктопического центра, а именно — II степени типа II (2:1). Проведя аналогию, еще раз напомним, что СА блокада по определению является блокадой выхода из синусового узла (exit block). Два следующих далее ЖЭК (уже 4-й и 5-й) имеют несколько больший интервал, чем 0,70 сек (0,92 и 1,18 сек). Как это объяснить? Нельзя не обратить внимание, что сумма трех последних и трех первых межэктопических интервалов равны между собой (2,1 сек), что обозначено в верхней части этого фрагмента ЭКГ на рисунке 7. Напрашивается вывод, что эктопические импульсы вырабатываются систематично с частотой 85 в 1 мин (0,70 сек), однако выходят нерегулярно — с блокадой выхода II степени типа II и типа I. Остается доба-

вить, что за тремя последними ЖЭК уже нет ретроградного возбуждения предсердий, поэтому синусовый узел возобновил свою активность и последний ЖЭК в цепи нерегулярного УИР — сливной.

Нерегулярность (“аритмичность”) работы идиовентрикулярного водителя ритма не всегда можно было связать с неполной блокадой входа в парацентр или блокадой выхода из него, или объяснить модулированием. В тех случаях, когда “аритмия” УИР сочеталась с выраженной синусовой аритмией, логично было предполагать общий нейровегетативный механизм обеих аритмий. Необходимо подчеркнуть, что все приведенные варианты могли наблюдаться как преходящее явление, и иметь место у одного и того же больного как одновременно, так и в разное время.

47 пациентам с УИР были проведены нагрузочные пробы. Полученная информация во многом помогла выбрать правильную лечебную тактику. Так, у 19 больных во время проведения ВЭМ наблюдалось увеличение частоты УИР до 120-150 в 1 мин (формально — переход на ЖТ), что потребовало назначения β-адреноблокаторов и обсуждения хирургического лечения — радиочастотной абляции (РЧА). У 6 пациентов во время ФН расчетная частота УИР не менялась, но из-за учащения СР на ЭКГ регистрировались лишь одиночные или парные ЖЭК, т.е. во время ФН УИР становился нереализованным. У 22 пациентов УИР исчезал с первых секунд проведения нагрузочной пробы и возобновлялся в восстановительном периоде. На рисунке 8 представлен пример УИР с ЧСЖ 100 в 1 мин, который наблюдался у пациента ИБС на высоте положительной нагрузочной пробы. Частота СР в момент прекращения пробы с ФН была 107 в 1 мин, 1-й комплекс УИР возник через 0,72 сек после предсердной экстрасистолы (R-R=0,72 сек). При частоте СР 71 в 1 мин, замедлившись до ЧСЖ 65 в 1 мин, УИР исчез. При ХМ ишемические ЖА (как одиночные, парные ЖЭК, так и короткие эпизоды УИР) возникали у пациента в момент стенокардии и ишемической депрессии сегмента ST. После операции по реваскуляризации миокарда (стентирование межжелудочковой артерии) ЖА больше не регистрировалась.

По определенным показаниям 11 пациентам с ЖА были выполнены пробы с 0,1% сульфатом атропина, хотя это не являлось обязательным компонентом обследования. Представляют особый интерес результаты одной из них (рис. 9).

Показанием к проведению теста у мужчины 37 лет без заболевания сердца явились появление слабости, синусовая брадикардия — 36-42 в 1 мин и желудочковая бигеминия (фрагмент А). Через 1 мин после внутривенного введения 1,0 мл 0,1% раствора сульфата атропина был зарегистрирован переход сначала на ускоренный АВ-ритм с частотой 60 в 1 мин, затем на УИР с частотой 65 в 1 мин (фрагмент Б). На протяжении последующих 20 мин можно было наблюдать АВ диссоциацию, причем примерно с одной частотой функционировали 3

водителя ритма: синусовый узел, АВ-соединение и желудочковый эктопический центр. Комплексы УИР были идентичны комплексам желудочковой бигеминии, которые наблюдались исходно. Примечательно, что после введения атропина увеличилась активность всех водителей ритма (I, II и III порядка). Эти данные заслуживают внимания прежде всего тем, что еще раз демонстрируют зависимость нижерасположенных водителей ритма от воздействия ВНС.

У большинства больных (70%) периоды УИР не сопровождалась какой-либо отчетливой клинической симптоматикой. Правда, некоторые пациенты описывали ощущение перебоев в моменты перехода с СР на УИР, а также слабости и ухудшения самочувствия в период активности УИР. Это можно объяснить десинхронизацией предсердий и желудочков при УИР (отсутствии предсердного вклада в систолу желудочков).

В отдельных случаях (3-1,4%) ощущение сердцебиения появлялось только в моменты феноменов, сопровождавших УИР. Так, одним из таких симптомных феноменов были реципрокные комплексы, следующие за ретроградными зубцами Р. Пример демонстрируется на рисунке 10.

Пациентка 53 лет, 8 лет тому назад перенесшая дифтерийный миокардит, впервые пожаловалась на эпизоды коротких сердцебиений во время периодов отдыха. На 2-х фрагментах был зарегистрирован эпизод УИР. Верхний фрагмент ЭКГ: на фоне синусовой аритмии ( $R-R=88-126$  мсек) с одинаковой морфологией зубца Р (что исключает миграцию водителя ритма по предсердиям), зафиксированы 2 предсердные экстрасистолы. После постэкстрасистолической паузы (122 мсек) следует короткий эпизод УИР с ЧСЖ 50 в 1 мин, начинающийся и заканчивающийся сливными комплексами. Считать его высказывающим нет веских оснований в связи с наличием более длительных  $R-R$  интервалов во время синусовой аритмии. Нижний фрагмент ЭКГ: вновь возникает УИР с ЧСЖ (50-52 в 1 мин). При этом первые 5 ЖЭК ретроградно проводятся на предсердия (отрицательная полярность зубцов "P"), с формированием желудочковых реципрокных (эхо) комплексов. Расстояние между началом желудочковой активации и ретроградным зубцом "P" ( $R-P_r=44$  мсек) свидетельствует о ретроградной ВА блокаде I степени. Укорочение интервалов  $R-R$  (114 мс) между комплексами УИР с ретроградным проведением можно объяснить с точки зрения вентрикулофазного эффекта [1]. Ощущения "сердцебиения" по-видимому, связаны с возникновением реципрокных комплексов — в это время ЧСЖ увеличилась (до 105 в 1 мин), что, на фоне имевшей место брадикардии, может восприниматься необычно (как сердцебиение).

Упоминания о ретроградном проведении импульсов УИР на предсердия при отсутствии ВА-блокады встречаются [1, 2, 11]. Описания ЭКГ-картины УИР с ретроградным проведением и возникновением реципрокных комплексов нам не встретилось.



Рис. 8. Возникновение УИР при выполнении пробы с ФН.

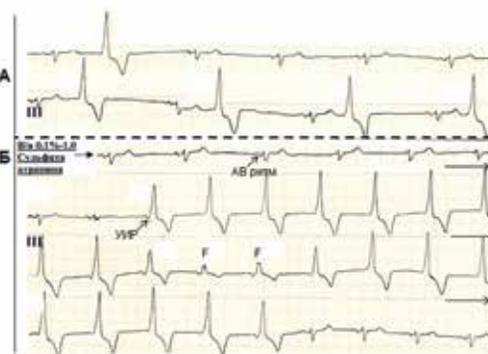


Рис. 9. Возникновение УИР при выполнении фармакологической пробы с сульфатом атропина.

Примечание: фрагменты А и Б. На фрагменте Б стрелками отмечены АВ ритм и УИР.



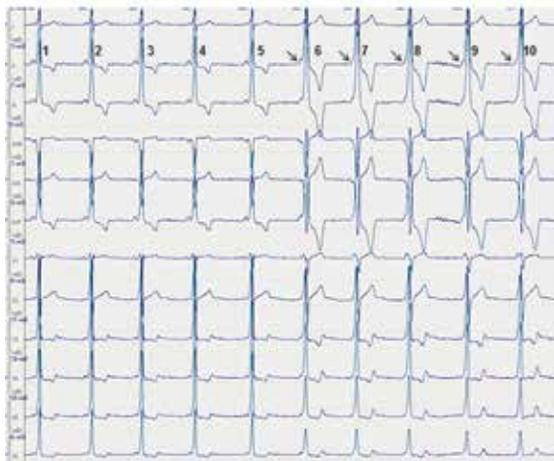
Рис. 10. Фрагмент ЭКГ, показывающий взаимоотношения УИР и СР.

Примечание:  $R-R$  — расстояние между ЖЭК (в мсек),  $p-p$  — расстояние между зубцами "P",  $P_s$  — синусовый зубец "P",  $P_r$  — ретроградный зубец "P", F — сливной комплекс.

Что касается вопросов дифференцирования УИР с другими аритмиями, то мы обратили внимание, что при изоритмической АВ диссоциации поздние ЖЭК (и сливные), имеющие укороченный интервал PQ (PR), очень напоминают комплексы, проведенные через дополнительные пути. Особенно трудно провести дифференциальный диагноз при короткой записи ЭКГ. Проф. Дощицин В. Л. также предлагает дифференцировать УИР с феноменом WPW [5]. В качестве иллюстрации мы приводим фрагменты ХМ молодого мужчины, присланные в НИЛ электрокардиологии для консультации.<sup>1</sup> Дифференцирование УИР с феноменом WPW вызвало закономерные трудности даже у опытных врачей НИЛ электрокардиологии (рис. 11).

На рисунке 11 только на первый взгляд с 1-го по 5-й комплексы QRS похожи на сливные. Следующие пять

<sup>1</sup> Фрагменты ХМ, присланные из кардиологического отделения госпиталя г. Балтийска Калининградской области, в НИЛ электрокардиологии для консультации А.А. Горьяиновым — кардиологом, к.м.н. — публикуются с его устного разрешения.



**Рис. 11.** Феномен WPW, имитирующий УИР.  
**Примечание:** фрагменты ХМ, синхронная запись 12 отведений ЭКГ.

(с 6-го по 10-й) — создают впечатление перехода на УИР, напоминая начавшуюся АВ диссоциацию. Этому первоначальному представлению способствует сходная морфология “сливных” и “идиовентрикулярных” комплексов, кажущееся исчезновение синусовых зубцов Р. Однако есть и противоречащие аргументы — на ЭКГ покоя у пациента стойкий манифестирующий феномен WPW, во время ХМ на всем протяжении записи частота СР так и осталась равной частоте УИР, ни разу синусовый Р так и не отделился от QRS, как не было зарегистрировано ни одного преждевременного ЖЭК. Более того — зубец Р оставался перед QRS, сливаясь с дельтой — PR укоротился, QRS расширился, еще больше изменилась реполяризация (с 6-го по 10-й комплексы, отмечены стрелкой). Поскольку пациент жаловался на редкие, но симптомные приступы сердцебиений, зарегистрировать которые так и не удавалось, ему было

выполнено электрофизиологическое исследование, во время которого был спровоцирован пароксизм реципрокной антидромной АВ тахикардии. Было обнаружено 2 дополнительных проводящих пути (ДПП): левый передний и парагисальный. Видимо, 2-й ДПП начал функционировать во время еще большего укорочения PR. Пациент был направлен на РЧА ДПП.

В заключение необходимо подчеркнуть, что наблюдение за пациентами с УИР и анализ связей эктопических центров с доминантным водителем ритма — синусовым узлом — показывают, что активация эктопического центра на фоне адекватной работы синусового водителя не всегда может быть объяснена. Подверженность желудочковых центров воздействиям ВНС, присущие им нарушения проводимости (блокады выхода и входа) могут быть косвенными доказательствами автоматической природы идиовентрикулярных центров. В большинстве наблюдений за УИР четко прослеживались признаки желудочковой парасистолии [3-5, 11, 12, 14]. Анализ УИР, исходя из знания признаков парасистолии, вариантов взаимоотношений синусового узла и эктопического очага, приведенных в данном сообщении, в повседневной работе не должны представлять особенных трудностей для грамотной интерпретации ЭКГ. Ибо нельзя довольствоваться, как это часто бывает на практике, заключением “сложные нарушения сердечного ритма”. Необходимо стремиться к их доскональной ЭКГ-характеристике, что, в свою очередь, помогает понять механизм возникшей аритмии и продвинуться в выборе врачебной тактики. Этому также способствует проведение функциональных проб (нагрузочных, фармакологических, Вальсальвы). Выполнение ХМ, проспективное наблюдение за пациентами с ЖА позволяет высказать мнение, что у пациентов с ЖА не всегда можно сразу диагностировать УИР — у некоторых лиц он был выявлен спустя 5-10 лет после впервые обнаруженной ЖА.

### Литература

1. Kushakovskiy MS. Heart Arrhythmias, S-Pb "Hippocrates" 1992: 155-8, 481-504. Russian (Кушаковский М. С. Аритмии сердца, С-Пб "Гиппократ" 1992: 155-8, 481-504).
2. Kushakovskiy MS, Treshkur TV. About accelerated parasystolic rhythms and parasystolic tachycardias. Vestnik arrhythmologii 1994; 2: 46-52. Russian (Кушаковский М. С., Трешкур Т. В. Об ускоренных парасистолических ритмах и парасистолических тахикардиях. Вестник аритмологии 1994; 2: 46-52).
3. Vishnyakov AM, Vishnyakova LG, Sidorova NYu, et al. A case of idiopathic accelerated idioventricular rhythm induced with vagal activity. Vestnik arrhythmologii 2004; 35: 81. Russian (Вишняков А. М., Вишнякова Л. Г., Сидорова Н. Ю. и др.) Случай идиопатического ускоренного идиовентрикулярного ритма, индуцированного вагусной активностью. Вестник аритмологии 2004; 35: 81).
4. Makarov LM. ECG in pediatry. M. Medpraktika, 2006: 101-5. Russian (Макаров Л. М. ЭКГ в педиатрии, М. "МЕДПРАКТИКА", 2006: 101-5).
5. Doshchitsyn VL. Guidelines for a practical electrocardiography. M. MEDpress-inform 2013: 224-31; 398-400. Russian (Дощичин В. Л. Руководство по практической электрокардиографии. Москва "МЕДпресс-информ" 2013; 224-231; 398-400).
6. Hoffman I, Zolnick MR, Bunn C. Transient postreperfusion left bundle branch block and a ccelerated idioventricular rhythm with paradoxical QRS narrowing. J Electrocardiol. 2014; 47(5): 705-7.
7. Honarbakhsh S, Suman-Horduna I, Mantziari L, et al. Grouped beating in eisenmenger: successful localization and ablation of an accelerated idioventricular rhythm from within the Purkinje system. Indian Pacing Electrophysiol J. 2013; 13(3): 126-30.
8. Elizari MV, Conde D, Baranchuk A, et al. Accelerated idioventricular rhythm unmasking the Brugada electrocardiographic pattern. Ann Noninvasive Electrocardiol. 2015; 20(1): 91-3.
9. Chen M, Gu K, Yang B, et al. Idiopathic accelerated idioventricular rhythm or ventricular tachycardia originating from the right bundle branch: unusual type of ventricular arrhythmia. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2014; 7(6): 1159-67.
10. Fuster V, Walsh RA, Harrington RA. Hurst's the heart. 13th ed. New York: McGraw-Hill Medical, 2013.
11. Wagner GS. Marriott's Practical Electrocardiography. Moscow, Dialect Binom, 2002; 303-5. Russian (Вагнер Г. С. Практическая электрокардиография МАРИОТТА Москва Дialeкт, Бином 2002; 303-5).
12. Castellanos A, Luceri M, Moleiro F, et al. Annihilation, Entrainment and Modulation of Ventricular Parasystolic Rhythms. Am. J. Cardiol. 1984; 54: 317-22.
13. Treshkur TV. Atrio-ventricular blocks (clinical picture, diagnostics, treatment). S-Pb: INCART 2004; 53-7. Russian (Трешкур Т. В. Атриовентрикулярные блокады (клиника, диагностика, лечение), СПб: ИНКАРТ 2004; 53-7).
14. Kushakovskiy MS, Treshkur TV. About modulate ventricular parasystole. Kardiologija 1991; 6: 19-22. Russian (Кушаковский М. С., Трешкур Т. В. О модулированной желудочковой парасистолии. Кардиология, 1991; 6: 19-22).
15. Pervova E. V. Modern pacing on Holter ECG monitor: A Practical Guide; M: Medica 2011; 67-8. Russian (Первова Е. В. Современная кардиостимуляция на холтеровском мониторе ЭКГ: Практическое руководство. МЕДИКА 2011; 67-8).

## ЗНАЧЕНИЕ ОЦЕНКИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ЖЕСТКОСТИ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Дружилов М. А.<sup>1</sup>, Дружилова О. Ю.<sup>1</sup>, Отмахов В. В.<sup>1</sup>, Кузнецова Т. Ю.<sup>2</sup>

**Цель.** Оценить возможность использования показателя скорости пульсовой волны (СПВ) в аорте в качестве дополнительного прогностического критерия наличия органических поражений и тем самым высокого сердечно-сосудистого риска (ССР) у пациентов с метаболическим синдромом (МС).

**Материал и методы.** Обследовано 74 нормотензивных, асимптомных в отношении сердечно-сосудистых заболеваний пациента с МС, низким или умеренным риском по шкале SCORE (77,0% мужчин, средний возраст — 45,1±5,0 года). Проводили оценку липидного спектра, сахарного профиля крови, скорости клубочковой фильтрации, наличия микроальбуминурии (МАУ), выполняли триплексное сканирование брахиоцефальных артерий, эхокардиографию, бифункциональное суточное мониторирование артериального давления с оценкой СПВ в аорте. При этом величина СПВ в аорте  $\geq 7,9$  м/с соответствует величине каротидно-фemorальной СПВ  $> 10$  м/с и в данном исследовании рассматривалась в качестве критерия раннего сосудистого старения (РСС) для выбранного возрастного диапазона пациентов.

**Результаты.** Более высокими значениями СПВ в аорте характеризовались пациенты с МАУ (8,5±0,3 м/с против 7,6±0,7 м/с,  $p < 0,001$ ), каротидным атеросклерозом (8,4±0,3 м/с против 7,6±0,7 м/с,  $p < 0,001$ ), гипертрофией стенки сонных артерий (СА) (7,9±0,6 м/с против 7,5±0,7 м/с,  $p < 0,05$ ), диастолической дисфункцией левого желудочка (ДД ЛЖ) (8,3±0,6 м/с против 7,6±0,6 м/с,  $p < 0,01$ ). Лица с МС и СПВ в аорте  $\geq 7,9$  м/с отличались достоверно более высокой частотой выявления каротидного атеросклероза (36,4% против 16,2%,  $p < 0,05$ ) и ДД ЛЖ (33,3% против 16,2%,  $p < 0,05$ ). Использование величины показателя СПВ в аорте  $\geq 7,9$  м/с позволило выделить среди пациентов с МС 100% лиц с субклиническим каротидным атеросклерозом и МАУ, 91,7% лиц с ДД ЛЖ, 66,7% лиц с гипертрофией стенки сонных артерий.

**Заключение.** Пациентам с МС и низким или умеренным риском по шкале SCORE в случае выявления СПВ, соответствующей критерию РСС для данного возрастного диапазона, целесообразно выполнение скрининга органических поражений, в первую очередь, субклинического атеросклероза, для последующей реклассификации величины ССР и пересмотра объема необходимых профилактических мероприятий.

Российский кардиологический журнал 2015, 12 (128): 45–49

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-12-45-49>

**Ключевые слова:** скорость пульсовой волны, раннее сосудистое старение, метаболический синдром, сердечно-сосудистый риск.

<sup>1</sup>Медико-санитарная часть УФСБ России по Республике Карелия, Петрозаводск; <sup>2</sup>ФГБОУ ВПО Петрозаводский государственный университет, Петрозаводск, Россия.

Дружилов М. А.\* — начальник терапевтического отделения стационара, Дружилова О. Ю. — врач-статистик, Отмахов В. В. — врач функциональной диагностики стационара, Кузнецова Т. Ю. — д.м.н., зав. кафедрой факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии медицинского института.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
dmark1982@mail.ru

АБ — атеросклеротическая бляшка, АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АО — абдоминальное ожирение, ВО — висцеральное ожирение, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ДД ЛЖ — диастолическая дисфункция левого желудочка, ИММ ЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ЛЖ — левый желудочек, МАУ — микроальбуминурия, ММ ЛЖ — масса миокарда левого желудочка, МС — метаболический синдром, РСС — раннее сосудистое старение, СА — сонная артерия, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, СПВ — скорость пульсовой волны, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ТКИМ — толщина комплекса «интима-медиа», ТС БЦА — триплексное сканирование брахиоцефальных артерий.

Рукопись получена 02.02.2015

Рецензия получена 04.02.2015

Принята к публикации 11.02.2015

## THE SIGNIFICANCE OF ARTERIAL WALL STIFFNESS ASSESSMENT FOR METABOLIC SYNDROME

Druzhirov M. A.<sup>1</sup>, Druzhiлова O. Yu.<sup>1</sup>, Otmakhov V. V.<sup>1</sup>, Kuznetsova T. Yu.<sup>2</sup>

**Aim.** To evaluate the usefulness of the pulse wave velocity parameter (PWV) in aorta as an additional prognostic criteria for target organs damage and hence higher cardiovascular risk (CVR) in patients with metabolic syndrome (MS).

**Material and methods.** Totally 74 normotensive asymptomatic for cardiovascular disorders patients studied, with MS, low and intermediate risk by SCORE (77,0% males, mean age — 45,1±5,0 y.). We performed the assessment of lipid profile, glucose profile, glomerular filtration rate, microalbuminuria (MAU), performed triplex brachiocephal arteries scanning, echocardiography, bifunctional 24-hour monitoring of blood pressure with PWV measurement in aorta. The value of PWV in aorta taken  $\geq 7,9$  m/s corresponds with carotid-femoral PWV  $> 10$  m/s and in this study it has been used as the criteria of early vascular ageing (EVA) for the selected age diapason of patients.

**Results.** Higher values of PWV in aorta had patients with MAU (8,5±0,3 m/s vs. 7,6±0,7 m/s,  $p < 0,001$ ), carotid atherosclerosis (8,4±0,3 m/s vs 7,6±0,7 m/s,  $p < 0,001$ ), hypertrophy of carotid arteries wall (CA) (7,9±0,6 m/s vs. 7,5±0,7 m/s,  $p < 0,05$ ), left ventricle diastolic dysfunction (DD LV) (8,3±0,6 m/s vs. 7,6±0,6 m/s,  $p < 0,01$ ). The participants with MS and aortic PWV  $\geq 7,9$  m/s had significantly more prevalent carotid atherosclerosis (36,4% vs. 16,2%,  $p < 0,05$ ) and DD LV (33,3% vs.

16,2%,  $p < 0,05$ ). The usage of the value of aortic PWV  $\geq 7,9$  m/s made it to select among the patients with MS 100% persons with subclinical carotid atherosclerosis and MAU, 91,7% participants with DD LV, 66,7% persons with carotid arteries wall hypertrophy.

**Conclusion.** It is aimful, to the patients with MS and low or moderate SCORE risk in case of the PWV at the level for EVA criteria, to perform screening of organ damage, firstly, subclinical atherosclerosis, for consequent reclassification of EVA and reconsideration of the volume of necessary prevention procedures.

Russ J Cardiol 2015, 12 (128): 45–49

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-12-45-49>

**Key words:** pulse wave velocity, early vascular ageing, metabolic syndrome, cardiovascular risk.

<sup>1</sup>Medical-Sanitary Institution of FSS by Karelia Republic, Petrozavodsk; <sup>2</sup>Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia.

Сегодня сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) продолжают занимать лидирующую позицию в структуре смертности населения, несмотря на уменьшение распространенности в популяциях таких факторов сердечно-сосудистого риска (ССР), как курение, артериальная гипертензия (АГ) [1]. Данный факт отчасти объясняется ростом распространенности других факторов риска, среди которых ожирение и связанные с ним метаболические нарушения приобретают характер мировой пандемии [2].

В связи с этим одной из главных проблем в области общественного здравоохранения и профилактической кардиологии остается профилактика ССЗ, важнейшим элементом которой является стратификация ССР. Поскольку результаты оценки классических факторов риска, основанные на шкалах-рискометрах, зачастую не могут предсказать развитие событий у пациентов, относящихся к группе низкого и умеренного риска, в рекомендациях по кардиоваскулярной профилактике перечислены ситуации, когда риск является, вероятно, более высоким по сравнению с исходно определенным [1].

К ним относится, в частности, абдоминальное ожирение (АО), лежащее в основе классификационных критериев метаболического синдрома (МС), исторически позиционирующегося как модель высокого кардиоваскулярного риска [3]. Однако, результаты исследований последнего десятилетия, на основании которых сформировалась так называемая “обратная эпидемиология” ожирения [4], демонстрируют низкую специфичность данной модели в отношении выделения лиц с высоким риском, поскольку она не учитывает другие факторы, а в ее основу заложен косвенный критерий висцерального ожирения (ВО) [5].

Прогностическая роль пороговых значений показателя окружности талии может быть переоценена, особенно при выраженном количестве подкожно-жировой клетчатки, что ведет к гипердиагностике МС и связанного с ним высокого риска, так и ограничена вследствие наличия повышенного содержания висцеральной жировой ткани у лиц с нормальными величинами показателя [6]. В свою очередь, использование прямого критерия ВО, в частности, пороговых значений показателя толщины эпикардального жира, как было показано в исследовании Веселовской Н. Г. и др. [7] и в нашем исследовании [8], сопровождается выделением группы пациентов с высокой вероятностью наличия инсулинорезистентности, органических поражений и критериев высокого ССР.

Критические стороны различных дефиниций МС подтолкнули к созданию новых патофизиологических моделей высокого кардиоваскулярного риска, одной из которых в последнее десятилетие становится раннее сосудистое старение (РСС), определяемое на основании оценки показателей артериальной жесткости, соотношенных с хронологическим возра-

стом пациента [9]. Так, РСС может быть верифицировано в случае превышения каротидно-феморальной скорости пульсовой волны (СПВ), определенной в качестве нормальной для соответствующей возрастной группы, более чем на 2 стандартных отклонения или 90-го перцентиля [9, 10]. Данный параметр, своего рода “тканевой” биомаркер артериальной стенки, является независимым фактором риска общей и сердечно-сосудистой смертности, а его использование позволяет улучшить прогнозирование в первую очередь при исходно невысоком ССР [11].

С учетом ранее показанной нами низкой специфичности существующих критериев МС в отношении выделения лиц с органическими поражениями [8], отсутствия исследований, посвященных оценке роли показателей артериальной жесткости при стратификации риска у пациентов с ожирением, целью настоящего исследования явилась оценка возможности использования показателя СПВ в качестве дополнительного прогностического критерия наличия органических поражений и, тем самым, высокого ССР у пациентов с МС. Дизайн исследования исключал влияние АГ на процессы кардиоваскулярного ремоделирования, а также величины возраста пациентов, по достижении которого он становится фактором, самостоятельно определяющим величину ССР [1].

#### Материал и методы

Обследовано 74 пациента с МС, который диагностировали согласно критериям Консенсуса российских экспертов 2013 года: величина окружности талии, превышающая 94 см у мужчин и 80 см у женщин, как основной критерий, в сочетании с двумя или более дополнительными критериями [3].

Все пациенты (77,0% мужчин, средний возраст —  $45,1 \pm 5,0$  года) были асимптомными в отношении ССЗ, нормотензивными по данным суточного мониторинга АД (СМАД) без проведения какой-либо гипотензивной терапии и имели низкий или умеренный риск по шкале SCORE.

Лабораторное обследование включало оценку липидного спектра и сахарного профиля, креатинина крови с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) (по формуле СКД-ЕП), альбуминурии диагностическими тест-полосками “Микроальбуфан” (Erba Lachema). Дважды выявленное отношение альбумина к креатинину мочи, равное или превышающее 3,4 мг/ммоль, свидетельствовало о наличии микроальбуминурии (МАУ).

Выполнялось бифункциональное СМАД, триплексное сканирование брахиоцефальных артерий (ТС БЦА), эхокардиография.

СМАД проводили с помощью монитора VPlab “МнСДП-3” (ООО “Петр Телегин”). Анализ ригидности артерий выполняли с использованием технологии Vasotens [12], оценивали среднесуточную СПВ

Таблица 1

## Характеристики исследуемой группы пациентов

Критерий	В абсолютных числах	В процентах
ИМТ $\geq 30$ кг/м <sup>2</sup>	41	55,4
НУО	25	33,8
дислипидемия	74	100,0
МАУ	8	10,8
АБ в СА	12	16,2
ТКИМ СА $> 0,9$ мм	27	36,5
СПВ в аорте $\geq 7,9$ м/с	33	44,6
ГЛЖ	5	6,8
ДД ЛЖ	12	16,2
ОП в целом	44	59,5
SCORE $< 5\%$	74	100,0
критерии высокого ССР	15	20,3

**Сокращения:** АБ — атеросклеротическая бляшка, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ДД ЛЖ — диастолическая дисфункция левого желудочка, ИМТ — индекс массы тела, МАУ — микроальбуминурия, НУО — нарушение углеводного обмена, ОП — органические поражения, СА — сонные артерии, СПВ — скорость пульсовой волны, ССР — сердечно-сосудистый риск, ТКИМ — толщина комплекса “интима-медиа”.

в аорте (м/с). При этом определяемая данным методом величина СПВ в аорте  $\geq 7,9$  м/с соответствует величине каротидно-фemorальной СПВ  $> 10$  м/с и в данном исследовании рассматривалась в качестве критерия РСС для выбранного возрастного диапазона пациентов [10, 13].

ТС БЦА проводили на аппарате “Logiq 5” (линейный датчик 10 МГц). Измеряли толщину комплекса “интима-медиа” (ТКИМ) билатерально в дистальной трети общей сонной артерии (СА), в области бифуркации общей СА и в проксимальной трети внутренней СА. За максимальную величину ТКИМ СА принимали наибольшее значение среди указанных локализаций, пороговым значением считали 0,9 мм. Критериями наличия атеросклеротической бляшки (АБ) в СА являлись локальное утолщение участка артерии более чем на 0,5 мм или на 50% в сравнении с окружающими участками или утолщение участка артерии более 1,5 мм с протрузией его в сторону просвета сосуда [14].

Эхокардиографию выполняли на аппарате “Logiq 5” (датчик 3,5 МГц) в М-модальном и двухмерном режимах в стандартных эхокардиографических позициях. Толщину стенок левого желудочка (ЛЖ) и размеры полостей сердца определяли из парастеральной позиции по длинной и короткой оси ЛЖ. Массу миокарда ЛЖ (ММ ЛЖ) вычисляли по формуле ASE [14]. Индекс массы миокарда ЛЖ (ИММ ЛЖ) рассчитывали как соотношение ММ ЛЖ/ППТ, где ППТ — площадь поверхности тела, вычисляемая по формуле D. Dubois. За гипертрофию ЛЖ (ГЛЖ) принимали значения ИММ ЛЖ, равные или превышающие 115 г/м<sup>2</sup> и 95 г/м<sup>2</sup> у мужчин и женщин соответственно [14]. Диастолическую функцию ЛЖ исследовали по стандартной методике с использованием импульсно-волнового доплера. Рассчитывали показатели трансмитрального потока в диастолу в апикальной четырехкамерной позиции (IVRT — время изоволюметрического расслабления желудочков, DTe — время замедления пика Е трансмитрального диастолического потока, E/A — соотношение скоростей раннего и позднего наполнения желудочков), оценивались скоростные показатели кровотока из правой верхней легочной вены. За диастолическую дисфункцию ЛЖ (ДД ЛЖ) принимали отклонение от нормы всех трех выше указанных показателей.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программы Statistica 10. Количественные данные обработаны методами описательной статистики и представлены в виде средней арифметической и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ), для качественных данных определялись частоты (%). Сопоставимость сформированных групп по количественным показателям оценивали с помощью двустороннего t-критерия Стьюдента, по качественным показате-

лям — с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона или точного критерия Фишера. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

В таблице 1 представлены клинические характеристики исследуемой группы пациентов.

ИМТ, равный или превышающий 30,0 кг/м<sup>2</sup>, отмечался у 41 пациента (55,4%), от 25,0 до 29,9 кг/м<sup>2</sup> — у 33 пациентов (44,6%). Нарушения углеводного обмена были выявлены у 25 пациентов (33,8%), из них сахарный диабет 2 типа — в 9 (12,2%) случаях, повышение гликемии натощак — в 10 (13,5%) случаях, нарушенная толерантность к глюкозе — в 6 (8,1%) случаях. У всех пациентов диагностирована дислипидемия, в 91,9% случаев — комбинированная. Пациентов, имеющих стойкое снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, не было выявлено, в 48,6% случаев СКФ составила менее 90 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>.

Среднесуточные значения систолического и диастолического АД составили  $118,6 \pm 5,3$  мм рт.ст. и  $73,3 \pm 4,1$  мм рт.ст., соответственно; 16 (21,6%) пациентов характеризовались недостаточным ночным снижением АД (nondipper и nightpeaker).

В целом по группе у 44 человек (59,5%) выявлены органические поражения: АБ в СА (12; 16,2%), ТКИМ СА  $> 0,9$  мм (27; 36,5%), СПВ в аорте  $\geq 7,9$  м/с (33; 44,6%), МАУ (8; 10,8%), ГЛЖ (5; 6,8%). У 12 (16,2%) пациентов выявлены эхокардиографические признаки ДД ЛЖ.

15 пациентов (20,3%) были отнесены к группе высокого ССР согласно рекомендациям по сердечно-сосудистой профилактике Европейского общества кардиологов 2012г [1].

Для выявления ассоциации СПВ в аорте с органическими поражениями в изучаемой выборке были проанализированы средние величины показателя в подгруппах пациентов, выделенных в зависимости от наличия органических поражений. Данные приведены в таблице 2.

Достоверно более высокие значения СПВ в аорте отмечались у пациентов с МАУ (8,5±0,3 м/с против 7,6±0,7 м/с, p<0,001), каротидным атеросклерозом (8,4±0,3 м/с против 7,6±0,7 м/с, p<0,001), увеличением ТКИМ СА (7,9±0,6 м/с против 7,5±0,7 м/с, p<0,05), эхокардиографическими признаками ДД ЛЖ (8,3±0,6 м/с против 7,6±0,6 м/с, p<0,01), за исключением пациентов с ГЛЖ (7,4±0,8 м/с против 7,7±0,7 м/с, p>0,05).

Для оценки роли СПВ в аорте, соответствующей критерию РСС для данной группы пациентов, в отношении прогнозирования наличия органических поражений и, тем самым, высокого ССР был проведен анализ подгруппы пациентов с МС и величиной СПВ в аорте, равной или превышающей 7,9 м/с, в сравне-

нии с группой лиц с МС в целом. Результаты представлены в таблице 3.

Как показано в таблице 3, при сопоставимости анализируемых групп по показателям среднесуточного систолического и диастолического АД (118,3±5,3/73,3±4,1 мм рт.ст. и 119,2±5,2/74,4±3,2 мм рт.ст., p>0,05) пациенты с МС и СПВ в аорте ≥7,9 м/с отличались достоверно более высокой частотой выявления АБ в СА (36,4% против 16,2%, p<0,05) и эхокардиографических признаков ДД ЛЖ (33,3% против 16,2%, p<0,05). Аналогичная тенденция прослеживалась и в отношении МАУ (24,2% против 10,8%), гипертрофии стенки СА (54,5% против 36,5%) без статистически значимого различия вследствие ограниченной по величине выборки пациентов. При этом использование величины показателя СПВ в аорте ≥7,9 м/с позволило выделить среди пациентов с МС 100% лиц с субклиническим каротидным атеросклерозом и МАУ, 91,7% лиц с ДД ЛЖ, 66,7% лиц с гипертрофией стенки СА.

### Обсуждение

В настоящее время АО рассматривается как косвенный критерий наличия у пациента ВО, при котором дисфункциональная висцеральная жировая ткань и ее адипокины ассоциированы с развитием метаболических нарушений и процессов кардиоваскулярного ремоделирования.

Вместе с тем, наличие у пациента АО еще не означает наличие ВО [5], что сопровождается завышением показателя распространенности в популяции “истинного” МС, в основе которого лежит синдром ВО [3]. Это приводит к низкой специфичности существующей модели МС в отношении выделения лиц с инсулинорезистентностью, органическими поражениями и высоким ССР [7, 8].

ВО и адипокины висцерального жира являются одним из факторов, приводящих к прогрессированию фиброза сосудистой стенки и ускоряющих связанное с возрастом увеличение артериальной жесткости, величина показателей которой отражает суммарное влияние повреждающего воздействия всех выявленных и неидентифицированных факторов риска и старения

Таблица 2

#### СПВ в аорте в подгруппах пациентов с отсутствием/наличием органических поражений (M±SD)

Критерий деления группы	СПВ в аорте, м/с
МАУ + (n=8)	8,5±0,3***
МАУ — (n=66)	7,6±0,7***
АБ в СА + (n=12)	8,4±0,3***
АБ в СА — (n=62)	7,6±0,7***
ТКИМ СА >0,9 мм (n=27)	7,9±0,6*
ТКИМ СА ≤ 0,9 мм (n=47)	7,5±0,7*
ГЛЖ + (n=5)	7,4±0,8
ГЛЖ — (n=69)	7,7±0,7
ДД ЛЖ + (n=12)	8,3±0,6**
ДД ЛЖ — (n=62)	7,6±0,6**

Примечание: \* — p<0,05, \*\* — p<0,01, \*\*\* — p<0,001.

Сокращения: АБ — атеросклеротическая бляшка, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ДД ЛЖ — диастолическая дисфункция левого желудочка, МАУ — микроальбуминурия, МС — метаболический синдром, ОП — органические поражения, СА — сонные артерии, СПВ — скорость пульсовой волны, ТКИМ — толщина комплекса “интима-медиа”.

Таблица 3

#### Частота органических поражений у пациентов с МС в зависимости от наличия СПВ в аорте ≥7,9 м/с (в %)

Параметр	МС и СПВ в аорте ≥7,9 м/с		МС (n=74)
	в % от числа лиц с СПВ в аорте ≥7,9 м/с, (n=33)	в % от числа лиц с МС и выявленным параметром	
МАУ	24,2	100,0	10,8
ГЛЖ	6,1	40,0	6,8
ДД ЛЖ	33,3*	91,7	16,2*
ТКИМ СА >0,9 мм	54,5	66,7	36,5
АБ в СА	36,4*	100,0	16,2*

Примечание: \* — p<0,05.

Сокращения: АБ — атеросклеротическая бляшка, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ДД ЛЖ — диастолическая дисфункция левого желудочка, МАУ — микроальбуминурия, МС — метаболический синдром, ОП — органические поражения, СА — сонные артерии, СПВ — скорость пульсовой волны, ТКИМ СА — толщина комплекса “интима-медиа”.

на артериальную стенку [9]. В связи с этим ухудшение высокоэластических свойств сосудов может выступать в роли фактора, способного обеспечить более точное прогнозирование кардиоваскулярного риска.

Среди различных методов оценки артериальной жесткости определение каротидно-фemorальной СПВ является золотым стандартом в силу ее предполагаемой надежности и наличия большой доказательной базы, свидетельствующей об ее ассоциации с развитием ССЗ независимо от наличия традиционных факторов риска в различных популяциях [11, 14].

В Европейских рекомендациях по диагностике и лечению АГ 2013г приведенная пороговая величина СПВ, равная 10 м/с, относится к методу определения данного параметра на участке от сонной до бедренной артерии [14]. Для упрощения процедуры измерения были предложены альтернативные показатели ригидности, которые коррелируют с традиционно измеренной СПВ, но легче в использовании. К ним относятся и СПВ в аорте, определяемая по времени распространения волны, отраженной от бифуркации аорты [12].

Ранее мы выявили наличие ассоциации СПВ в аорте с параметрами кардиоваскулярного ремоделирования у нормотензивных пациентов с АО [15]. У лиц с МС в данном исследовании также были показаны достоверно большие значения показателя СПВ в аорте в подгруппах пациентов с наличием органических поражений (МАУ, каротидного атеросклероза, гипертрофии стенки СА, ДД ЛЖ).

Взяв в качестве критерия РСС для данной возрастной группы нормотензивных лиц с МС величину СПВ в аорте, равную или превышающую 7,9 м/с, что соответствует каротидно-фemorальной СПВ 10 м/с и более, мы показали, что пациенты, имеющие данный крите-

рий, отличаются достоверно более высокой частотой наличия органических поражений, в первую очередь, каротидного атеросклероза (36,4% против 16,2%,  $p < 0,05$ ). При этом показатель СПВ в аорте  $\geq 7,9$  м/с позволил выделить среди пациентов с МС 100% лиц с субклиническим каротидным атеросклерозом и МАУ, 91,7% лиц с ДД ЛЖ, 66,7% лиц с гипертрофией стенки СА.

Данные результаты позволяют предложить использование пороговых величин показателя СПВ, соответствующих критерию РСС для определенного возрастного диапазона [10], в качестве прогностического инструмента у пациентов с МС с целью повышения его специфичности в отношении выделения лиц высокого кардиоваскулярного риска. В случае наличия показаний к выполнению СМАД проведение бифункционального СМАД с оценкой показателей сосудистой жесткости у пациентов с МС является более предпочтительным методом, позволяющим получить дополнительную информацию, необходимую для последующей стратификации ССР.

### Заключение

Пациентам с МС и низким или умеренным риском по шкале SCORE в случае выявления СПВ, соответствующей критерию РСС для данного возрастного диапазона, целесообразно выполнение скрининга органических поражений, в первую очередь, субклинического атеросклероза, для последующей реклассификации величины ССР и пересмотра объема необходимых профилактических мероприятий. Бифункциональное СМАД с оценкой показателей сосудистой жесткости у пациентов с МС является более предпочтительным методом, позволяющим получить дополнительную информацию, необходимую для последующей стратификации ССР.

### Литература

- Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *Eur Heart J* 2012; 33: 1635-701.
- Poirier P, Giles T, Bray G, et al. Obesity, cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, 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: 898-918.
- The consensus of experts on a multidisciplinary approach to the management, diagnosis and treatment of patients with metabolic syndrome. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2013; 12(6): 41-81. Russian (Консенсус экспертов по междисциплинарному подходу к ведению, диагностике и лечению больных с метаболическим синдромом. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2013; 12(6): 41-81).
- Flegal K, Kit B, Orpana H, et al. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories. *JAMA* 2013; 309(1): 71-82.
- Chumakova GA, Veselovskaya NG, Gritsenko OV, et al. Metabolic syndrome: challenging and unresolved issues. *Russ J Cardiol* 2014; 3(107): 63-71. Russian (Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г., Грищенко О.В. и др. Метаболический синдром: сложные и нерешенные проблемы. Российский кардиологический журнал 2014; 3(107): 63-71).
- Iacobellis G, Ribaudo M, 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): 5163-68.
- Veselovskaya NG, Chumakova GA, Ott AV, et al. A non-invasive marker of insulin resistance in patients with obesity. *Russ J Cardiol* 2014; 6(104): 28-32. Russian (Н.Г. Веселовская, Г.А. Чумакова, А.В. Отт. Неинвазивный маркер инсулинорезистентности у пациентов с ожирением. Российский кардиологический журнал 2014; 6(104): 28-32).
- Druzhilov MA, Beteleva YuE, Kuznetsova TyU. Epicardial adipose tissue thickness — an alternative to waist circumference as a stand-alone or secondary main criterion in metabolic syndrome diagnostics? *Russ J Cardiol* 2014; 3(107): 76-81. Russian (Дружилов М.А., Бетелева Ю.Е., Кузнецова Т.Ю. Толщина эпикардального жира — альтернатива окружности талии как самостоятельный или второй основной критерий для диагностики метаболического синдрома? Российский кардиологический журнал 2014; 3(107): 76-81).
- Nilsson P. Hemodynamic Aging as the Consequence of Structural Changes Associated with Early Vascular Aging. *Aging and Disease* 2014; 5(2): 109-13.
- Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: establishing normal and reference values. *Eur Heart J* 2010; 31: 2338-50.
- Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *J Am Coll Cardiol* 2013; 25(63): 636-46.
- Posokhov IN. Pulse wave velocity 24-hour monitoring with one-site measurements by oscillometry. *Medical Devices: Evidence and Research* 2013; 6: 11-5.
- Sugawara J, Hayashi K, Tanaka H, et al. Carotid-femoral pulse wave velocity: Impact of different arterial path length measurements. *Artery Research* 2010; 4: 27-31.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Hypertension* 2013; 31: 1281-357.
- Druzhilov MA, Otmakhov VV, Beteleva YuE, et al. Subclinical vessel lesion in normotensive patients with abdominal obesity: focus on arterial stiffness. *System Hypertension* 2013; 10(2): 46-52. Russian (Дружилов М.А., Отмахов В.В., Бетелева Ю.Е. и др. Субклиническое поражение сосудов у нормотензивных пациентов с абдоминальным ожирением: фокус на артериальную жесткость. Системные гипертензии 2013; 10(2): 46-52).

## ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ НА СУТОЧНЫЕ ПАРАМЕТРЫ ЖЕСТКОСТИ АОРТЫ И ЦЕНТРАЛЬНОЕ АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И ОЖИРЕНИЕМ

Шупенина Е. Ю., Васюк Ю. А., Нестерова Е. А., Иванова С. В.

**Цель.** В исследовании оценивалось влияние комбинированной антигипертензивной терапии на суточное центральное АД и показатели жесткости аорты у больных артериальной гипертонией (АГ) и ожирением.

**Материал и методы.** В исследование было включено 80 пациентов с АГ и ожирением 35-55 лет. Всем пациентам проводилось клиническое, лабораторное и инструментальное обследование, включающее офисное, домашнее и суточное измерение АД. Все пациенты были рандомизированы в 3 группы: 30 больных получали фиксированную комбинацию трандолаприла/верапамила в суточной дозе 2/180 мг, 25 — свободную комбинацию бисопролола/индапамида 5-10/1,5 мг/сут., 25 больных была назначена фиксированная комбинация периндоприла/амлодипина 5-10/5-10 мг/сут. Период наблюдения, в среднем, составил 32 недели.

**Результаты.** Все исследуемые комбинации препаратов достоверно снизили центральное АД, однако комбинация бисопролола/индапамида оказалась менее эффективной. Только на фоне приема периндоприла/амлодипина отмечалось достоверное снижение аортального индекса аугментации ( $\Delta\%$   $-4,1 \pm 8,7$ ), что может быть связано с влиянием препарата на ЧСС. Анализ суточной динамики амплификации пульсового АД, индекса эффективности субэндокардиального кровотока, скорости пульсовой волны выявил достоверные корреляционные взаимосвязи между этими показателями и ЧСС. Так, только назначение пульсурежающих комбинаций трандолаприла/верапамила и бисопролола/индапамида сопровождалось достоверным снижением скорости пульсовой волны в аорте у пациентов с АГ и ожирением ( $\Delta$  м/с  $-0,4 \pm 1,1$ ;  $-0,4 \pm 0,7$ , соответственно).

**Заключение.** Различное влияние исследуемых комбинаций антигипертензивных препаратов на ЧСС может иметь определяющее значение в улучшении состояния аортальной стенки у больных с АГ и ожирением.

**Ключевые слова:** суточное центральное АД, индекс аугментации, амплификация пульсового АД, индекс эффективности субэндокардиального кровотока, ожирение.

ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия.

Шупенина Е. Ю.\* — к.м.н., ассистент кафедры клинической функциональной диагностики, Васюк Ю. А. — профессор, д.м.н., зав. кафедрой клинической функциональной диагностики, Нестерова Е. А. — к.м.н., доцент кафедры клинической функциональной диагностики, Иванова С. В. — к.м.н., доцент кафедры клинической функциональной диагностики.

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

АГ — артериальная гипертония, АГТ — антигипертензивная терапия, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, ОБ — объем бедер, ОТ — объем талии, ПАД — пульсовое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, СПВ — скорость пульсовой волны, AIx — индекс аугментации, ED — длительность периода изгнания, PPA — амплификация пульсового артериального давления, RWTT — время распространения отраженной пульсовой волны, SEVR — индекс эффективности субэндокардиального кровотока.

Рукопись получена 15.11.2015

Рецензия получена 17.11.2015

Принята к публикации 24.11.2015

Российский кардиологический журнал 2015, 12 (128): 50–55

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-12-50-55>

## INFLUENCE OF COMBINATION ANTIHYPERTENSIVE THERAPY ON AORTA STIFFNESS PARAMETERS AND CENTRAL ARTERIAL PRESSURE IN HYPERTENSIVES WITH OBESITY

Shupenina E. Yu., Vasyuk Yu. A., Nesterova E. A., Ivanova S. V.

**Aim.** In the study we evaluated the influence of antihypertension therapy on 24-hour central BP and parameters of aorta stiffness in hypertensive patients with obesity.

**Material and methods.** Totally, we included 80 patients with AH and obesity, at the age 35-55 y.o. All patients underwent clinical, laboratory and instrumental assessment, including office, home and 24-hour measurement of BP. All patients were randomized to 3 groups: 30 patients received fixed combination of trandolapril/verapamil in daily dosage 2/180 mg, 25 — free combination of bisoprolol/indapamid 5-10/1,5 mg per day, 25 patients were taking fixed combination of perindopril/amlodipine 5-10/5-10 mg per day. Follow-up period, in average, was 32 weeks.

**Results.** All combinations studied significantly reduced central BP, but combination of bisoprolol/amlodipine was least effective. Only on perindopril/amlodipine there was significant reducing of aortal augmentation index ( $\%$   $-4,1 \pm 8,7$ ), that might be related to influence of the drug on HR. Analysis of daily dynamics of BP amplification of pulse BP, index of subendocardial blood circulation efficacy, pulse wave velocity, showed significant correlations between these parameters and HR. Thus, only

prescription of pulse-reducing combinations of trandolapril/verapamil and bisoprolol/indapamid was followed by significant reduce of pulse wave velocity in aorta in patients with AH and obesity ( $\text{m/s}$   $-0,4 \pm 1,1$ ;  $-0,4 \pm 0,7$ , resp.).

**Conclusion.** Different influence of the studied combinations of antihypertension drugs on HR might be definitive for the improvement of aortic wall in AH patients and obesity.

Russ J Cardiol 2015, 12 (128): 50–55

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-12-50-55>

**Key words:** 24-hour central BP, augmentation index, amplification of pulse BP, index of subendocardial circulation efficacy, obesity.

A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (MSUMD), Moscow, Russia.

Артериальная гипертензия (АГ) — основная причина сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности во всем мире. По мнению многих исследователей, заболеваемость АГ носит характер пандемии и имеет тенденцию к дальнейшему распространению [1]. В настоящее время установлена прямая взаимосвязь между уровнем артериального давления (АД) и сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью. У больных АГ моложе 50 лет диастолическое АД (ДАД) является сильным предиктором сердечно-сосудистых заболеваний, с возрастом уровень систолического (САД) и пульсового (ПАД) АД становится прогностически более значимым [2]. В последнее время проводятся исследования по оценке клинического и прогностического значения центрального АД. Установлено, что центральное САД и ПАД являются независимыми предикторами сердечно-сосудистого риска, а также маркерами жесткости аорты. Наряду с измерением скорости пульсовой волны (СПВ), анализ центральной пульсовой волны с определением уровня центрального САД и ПАД, а также параметров отраженной волны, позволяет оценить функциональное состояние аорты. Эти показатели не являются взаимозаменяемыми и должны подвергаться комплексной оценке [3]. В последние годы появляются данные о возможном анализе жесткости аорты в течение суток на фоне повседневной активности пациента. В нескольких работах описаны суточные колебания центрального АД, схожие с динамикой периферического АД, полученной в рамках его суточного мониторинга. Авторы некоторых исследований предполагают, что анализ центрального АД в течение суток позволит более точно определить основные механизмы снижения эластичности аорты при АГ, а также оценить эффективность антигипертензивной терапии (АГТ) [4]. В нашем исследовании анализировалось влияние комбинированной АГТ на суточные измерения СПВ, центрального АД, параметры отраженной волны у больных АГ и ожирением. Ожирение считается одним из основных факторов риска АГ. Однако данные о влиянии ожирения на жесткость аорты и центральное АД противоречивы. Некоторые авторы отмечают снижение центрального АД и СПВ на фоне увеличения ИМТ, выявляя отрицательные корреляционные взаимосвязи [5]. Возможно, это связано с включением в исследование больных с периферическим типом ожирения, имеющим более благоприятное течение. В последнее время выделяются пациенты с ожирением, не имеющие нарушений метаболизма и сердечно-сосудистых заболеваний [6]. В наше исследование были отобраны больные с висцеральным (абдоминальным) ожирением, что подтверждалось данными антропометрических измерений — таких, как окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ), отношение ОТ/ОБ.

## Материал и методы

**Участники и дизайн исследования.** В исследовании принимали участие 80 больных с АГ и ожирением в возрасте от 35 до 55 лет. АГ определялась при наличии офисного САД  $\geq 140$  и ДАД  $\geq 90$  мм рт.ст. Ожирение определялось на основании ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>. Критерием исключения являлось наличие у пациентов ИБС, ОНМК в анамнезе, исходной бради- или тахикардии. Всем пациентам проводилось комплексное клинико-инструментальное и лабораторное обследование, назначалась комбинированная АГТ. Пациенты, рандомизированные в 1 группу (n=30), получали фиксированную комбинацию трандолаприла и верапамила, во 2 группу (n=25) — свободную комбинацию бисопролола и индапамида, в 3 группу (n=25) — фиксированную комбинацию периндоприла и амлодипина. Срок наблюдения, в среднем, составил 32 недели. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом.

**Методы измерения АД.** Всем пациентам на каждом визите выполнялось офисное измерение АД. Процедура проводилась в положении сидя после 5-и минутного отдыха, вычислялось среднее значение 3-х последовательных измерений. Между визитами пациенты проводили самоконтроль АД в течение 2-х недель в утренние и вечерние часы с использованием плечевого автоматического тонометра. Всем пациентам до лечения и через 6 мес. АГТ проводилось суточное мониторирование АД с использованием комплекса BPLab фирмы “Петр Телегин” (Россия). Анализировались средние суточные, дневные и ночные значения САД и ДАД, оценивалась степень ночного снижения, вариабельность и утренняя динамика АД. АГТ считалась эффективной при достижении целевых уровней офисного АД менее 140/90 мм рт.ст. и менее 140/85 мм рт.ст. у пациентов с СД (n=16).

**Суточный анализ жесткости аорты.** Всем пациентам при включении в исследование и через 6 мес. АГТ проводился анализ жесткости аорты и центральной пульсовой волны в течение суток с использованием системы BPLab Vasotens фирмы “Петр Телегин” (Россия). Оценивались следующие показатели: средние значения центрального САД, ДАД и ПАД, время распространения отраженной волны (RWTT), аортальный индекс аугментации (AIx ao), амплификация ПАД (PPA), скорость пульсовой волны (СПВ), длительность периода изгнания (ED), индекс эффективности субэндокардиального кровотока (SEVR). АД в аорте соответствовало максимальному и минимальному значению на кривой центральной пульсовой волны, полученной с помощью генерализованной функции переноса тонометрических данных с плечевой артерии. Метод определения RWTT основывался на идентификации точки возврата отраженной волны на кривой периферической и центральной пульсовой

Таблица 1

## Общая характеристика больных

Показатель	Группа 1 (n=30)	Группа 2 (n=25)	Группа 3 (n=25)	p
женщины (%)	63,9	73,9	58,6	0,19
возраст (годы)	51,6±6,2	49,8±7,4	48,4±9,9	0,25
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	35,0±4,3	34,9±5,4	34,7±3,5	0,97
курение (%)	19,5	21,7	24,1	0,90
дислипидемия (%)	63,9	86,9	68,9	0,24
СД (%)	38,9	21,7	24,1	0,26
офисное САД	158,7±15,7	156,7±15,4	161,1±13,8	0,58
офисное ДАД	92,8±6,9	93,1±8,3	96,1±7,3	0,19
ср. сут. САД	143,9±11,5	138,9±12,8	141,1±12,7	0,37
ср. сут. ДАД	89,6±9,5	85,7±11,4	87,8±9,0	0,39
ср. сут. ПАД	54,3±7,6	53,3±7,7	53,2±9,6	0,85
ср. сут. САД ао	134,6±10,8	130,7±11,9	131,5±13,5	0,53
ср. сут. ДАД ао	91,4±8,6	88,4±12,3	87,9±9,2	0,38
ср. сут. ПАД ао	43,3±7,2	42,4±3,7	43,8±8,6	0,84
ср. сут. PPA	1,26±0,03	1,24±0,07	1,25±0,08	0,65
ср. сут. СПВ	11,6±1,6	11,1±1,7	11,6±0,8	0,47
ср. сут. SEVR	135,6±19,9	147,6±27,6	135,7±22,2	0,13

**Примечание:** данные представлены в виде M±SD.

**Сокращения:** ИМТ — индекс массы тела, ср. сут. САД — среднее суточное систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ПАД — пульсовое артериальное давление, ао — аорта, PPA — амплификация пульсового артериального давления, СПВ — скорость пульсовой волны, SEVR — индекс эффективности субэндокардиального кровотока.

волны. А1х ао рассчитывался как отношение давления аугментации к ПАД, выраженное в процентах. СПВ представляла собой отношение скорректированной удвоенной длины аорты к RWTT. Под длиной аорты подразумевалось расстояние от верхнего края грудины до лонной кости. PPA рассчитывалась как отношение плечевого и центрального ПАД. Для измерения ED определялось время от начала пульсации до инцизуры закрытия аортального клапана. SEVR рассчитывался как соотношение диастолической и систолической площади кривой пульсовой волны, выраженное в процентах.

**Статистический анализ.** Статистическая обработка материала проводилась с помощью лицензионного пакета программ “Stastica 7.0” Statsoft (США). При выборе метода сравнения данных учитывалась нормальность распределения признака в подгруппах с учетом критерия Шапиро-Уилкса. При нормальном распределении рассчитывалось среднее значение и стандартное отклонение. Нулевая гипотеза при сравнении групп отклонялась при уровне значимости менее 0,05. Дельта ( $\Delta$ ) рассчитывалась как разница между повторными и исходными измерениями. При множественных сравнениях применялся однофакторный дисперсионный анализ ANOVA с последующим использованием скорректированного t-критерия. Взаимосвязь между двумя признаками оценивалась с помощью коэффициента корреляции Пирсона.

## Результаты

Общая характеристика включенных в исследование пациентов представлена в таблице 1. Как следует из таблицы, среди этих больных преобладали женщины. Достоверных различий между группами по факторам риска, уровню периферического и центрального АД, а также суточных показателей артериальной жесткости выявлено не было. У всех включенных в исследование пациентов отмечалось повышение исходного уровня офисного и суточного АД, как периферического, так и центрального, что характерно для больных АГ и ожирением. Обращает на себя внимание тот факт, что среднее суточное центральное САД и ПАД было существенно ниже периферического, тогда как среднее суточное центральное ДАД несколько выше, что соответствует литературным данным [7]. Исходный уровень суточной СПВ превышал пороговое значение (10 м/с), что также характерно для больных АГ и ожирением [8]. Среднее суточное соотношение плечевого и центрального ПАД (PPA) во всех группах колебалось около 1,2, что считается нижней границей нормы у пожилых людей. Учитывая, что средний возраст включенных в исследование пациентов составил 50,0±5,4 лет, можно говорить об исходном снижении этого показателя [9]. Исходный уровень эффективности субэндокардиального кровотока в течение суток также приближался к нижней границе нормы (130%) [7].

Таблица 2

## Динамика центрального АД на фоне комбинированной АГТ

Показатель		Группа 1	Группа 2	Группа 3	p
ΔСАД ао (мм рт.ст.)	сутки	-14,1±7,5	-10,3±9,5	-12,2±8,7	p=0,74
	день	-14,8±9,3	-11,6±9,9	-10,2±12,7	p=0,59
	ночь	-13,6±10,2	-8,1±15,1	-18,4±16,9	p=0,30
ΔДАД ао (мм рт.ст.)	сутки	-12,0±6,4	-6,9±6,4	-7,1±8,2	p=0,19
	день	-12,6±8,6	-7,6±7,3	-5,5±8,1	p=0,11
	ночь	-10,1±6,9	-4,8±9,8	-12,4±12,3	p=0,26
ΔПАД ао (мм рт.ст.)	сутки	-2,2±4,9	-3,3±3,5	-4,9±6,3	p=0,47
	день	-2,0±4,5	-3,8±3,4	-4,8±6,4	p=0,43
	ночь	-3,5±7,3	-2,9±5,7	-6,2±6,8	p=0,48

**Примечание:** данные представлены в виде Δ±SD.

**Сокращения:** САД ао — систолическое артериальное давление в аорте, ДАД ао — диастолическое артериальное давление в аорте, ПАД ао — пульсовое артериальное давление в аорте.

Таблица 3

## Динамика параметров отраженной волны на фоне комбинированной АГТ

Показатель		Группа 1	Группа 2	Группа 3	p
ΔЧСС (уд./мин)	сутки	-5,6±7,1	-3,1±6,7	5,2±7,4	p=0,0005
	день	-6,2±8,5	-2,9±8,4	5,6±8,9	p=0,002
	ночь	-4,2±8,6	-4,0±6,6	4,4±7,0	p=0,006
ΔRWTT (мс)	сутки	3,9±12,8	5,3±6,2	-1,2±11,4	p=0,35
	день	8,6±15,9	1,1±8,2	-0,5±13,5	p=0,31
	ночь	1,6±11,4	10,0±10,4	-1,9±12,5	p=0,17
ΔAix ао (%)	сутки	2,2±6,9	1,8±4,9	-4,1±8,7	p=0,13
	день	2,0±6,4	4,6±5,7	-3,9±7,5	p=0,03
	ночь	-0,4±12,9	0,3±15,6	-5,5±11,8	p=0,53

**Примечание:** данные представлены в виде Δ±SD.

**Сокращения:** ЧСС — частота сердечных сокращений, RWTT — время распространения отраженной волны, Aix ао — аортальный индекс аугментации.

На фоне 6-ти месячной комбинированной АГТ центральное АД достоверно снизилось во всех группах (табл. 2). Наименее выраженное снижение центрального САД и ДАД отмечалось на фоне приема свободной комбинации бисопролола и индапамида, что соответствует литературным данным [11]. В 1 группе центральное САД и ДАД снижалось равномерно, что привело к незначительному уменьшению центрального ПАД. Комбинация периндоприла/амлодипина в большей степени повлияла на центральное САД, что привело к значительному снижению центрального ПАД. При анализе суточных колебаний центрального АД на фоне АГТ обращает на себя внимание существенное влияние комбинации периндоприла/амлодипина на ночные значения центрального САД и ДАД.

При анализе динамики основных параметров отраженной волны на фоне комбинированной АГТ (табл. 3) отмечается некоторая взаимосвязь между RWTT и ЧСС. Так, назначение пульсурежающих комбинаций привело к увеличению RWTT, тогда как на фоне приема периндоприла/амлодипина RWTT

несколько уменьшилось. Значение корреляции между RWTT и ЧСС в течение суток колебалось от -0,38 до -0,52 ( $p < 0,05$ ). Невысокая корреляционная взаимосвязь между этими показателями свидетельствует о том, что на RWTT оказывают влияние и другие факторы — в частности, удаленность от дуги аорты точек отражения, состояние артериальной стенки. Изменение ЧСС также влияет и на динамику Aix ао. Только в группе периндоприла/амлодипина было выявлено достоверное снижение этого показателя. Несмотря на то, что комбинация трандолаприла/верапамила также обладает вазодилатирующими свойствами, Aix ао в этой группе несколько увеличился, что может свидетельствовать о преобладающем влиянии ЧСС на данный показатель. Суточные колебания параметров отраженной волны были значительными, что может быть связано с трудностями определения точки возврата отраженной волны, необходимой для расчета RWTT и Aix ао, на фоне повседневной активности пациентов. При анализе суточного Aix ао было выявлено существенное увеличение этого показателя в ночное время

Таблица 4

**Динамика показателей жесткости аорты  
и эффективности субэндокардиального кровотока на фоне комбинированной АГТ**

Показатель		Группа 1	Группа 2	Группа 3	p
ΔPPA	сутки	-2,6±7,0	-3,4±4,7	0,7±7,6	p=0,29
	день	-4,1±7,7	-2,5±3,6	0,6±8,0	p=0,27
	ночь	-3,4±6,9	-4,5±6,7	0,2±7,1	p=0,26
ΔED (мс)	сутки	20,5±26,9	5,6±26,9	-20,6±36	p=0,006
	день	17,1±28,6	6,3±22,9	-20,4±40,1	p=0,03
	ночь	11,4±34,3	22,8±34,1	-20,0±44,3	p=0,04
ΔSEVR	сутки	7,9±23,9	6,4±16,4	4,4±20,2	p=0,19
	день	6,4±12,5	7,5±13,7	5,6±20,3	p=0,62
	ночь	9,0±22,9	5,5±33,5	-0,8±28,5	p=0,81
ΔСПВ (м/с)	сутки	-0,4±1,1	-0,4±0,7	0,2±0,7	p=0,17
	день	-0,5±1,3	-0,7±0,9	0,2±0,8	p=0,04
	ночь	-0,2±1,1	-0,3±0,6	0,1±0,7	p=0,52

**Примечание:** данные представлены в виде Δ±SD

**Сокращения:** PPA — амплификация пульсового давления, ED — длительность периода изгнания, SEVR — индекс эффективности субэндокардиального кровотока, СПВ — скорость распространения пульсовой волны.

(30,2% vs 36,1%, p=0,001). В отличие от других препаратов, комбинация периндоприла/амлодипина способствовала снижению ночного АІх ао.

Анализ суточных колебаний показателей жесткости аорты и эффективности субэндокардиального кровотока (табл. 4) на фоне АГТ показал выраженную зависимость амплификации ПАД (PPA) представляющей собою отношение плечевого и центрального ПАД, от ЧСС. Значение корреляции между этими показателями в течение суток колебалось от 0,63 до 0,66 (p<0,05). Назначение пульсурежающей терапии привело к снижению PPA, тогда как в группе периндоприла/амлодипина данный показатель несколько увеличился. Эффективность субэндокардиального кровотока (SEVR) зависит от длительности диастолы, которая в свою очередь связана с продолжительностью периода изгнания (ED) и ЧСС. Так, назначение пульсурежающих комбинаций привело к увеличению ED, а в группе периндоприла/амлодипина этот показатель уменьшился. Прирост SEVR оказался более заметным на фоне комбинированной терапии трандолаприлом/верапамиллом, бисопрололом/индапамидом. Анализ динамики суточной СПВ на фоне комбинированной АГТ представляется наиболее интересным. Несмотря на то, что метод определения СПВ в системе VPLab Vasotens несколько отличается от традиционного измерения каротидно-фemorальной СПВ, полученные средние суточные значения этого показателя соответствовали литературным данным (11,4±1,4), а разброс значений в течение суток не превышал 10%. Наиболее выраженное снижение СПВ отмечалось в группе пациентов, принимавших пульсурежающие комбинации, тогда как на фоне периндоприла/амлодипина динамика СПВ была минимальной. Возможно, снижение

ЧСС способствует улучшению эластических свойств аорты, что требует дальнейшего изучения.

### Обсуждение

Современные приборы позволяют анализировать центральное АД в течение суток. В последние годы появились исследования, в которых оценивались суточные колебания периферического и центрального АД у больных АГ, СД I типа. В исследовании Theilade S, et al. оценивались суточные значения центрального САД и ПАД у больных СД I типа осложненного и неосложненного течения. Авторы исследования выявили повышение суточного центрального САД более 120 мм рт.ст. и центрального ПАД более 42 мм рт.ст. при развитии таких осложнений СД, как макроангиопатия, ГЛЖ, протеинурия [12]. В нашем исследовании с участием больных АГ и ожирением исходное значение среднесуточного САД в аорте также превышало 120 мм рт.ст. В настоящее время эта величина считается верхней границей нормы центрального САД. Особый интерес представляет анализ суточных колебаний центрального АД. В исследовании Williams B, et al. было показано, что, несмотря на схожий циркадный профиль центрального и периферического АД, степень ночного снижения САД в аорте была меньшей, чем на плечевой артерии. Авторы предполагают, что уровень центрального САД в ночное время может иметь важное прогностическое значение [13]. В нашем исследовании также было выявлено некоторое снижение суточного индекса центрального САД, по сравнению с периферическим (6,3±1,1 vs 7,8±1,6, p=0,22), что возможно связано с достоверным увеличением АІх ао в ночное время. Работы по оценке влияния АГТ на суточные показатели центрального АД немногочисленны.

численны. В исследовании AmCAP (Ambulatory Central Aortic Pressure Study) оценивалось влияние алискирена и телмисартана на суточное периферическое и центральное АД. Через 12 недель в обеих группах отмечалось одинаковое снижение центрального САД и ПАД [13]. В нашем исследовании сравнивалось влияние трех комбинаций антигипертензивных препаратов на центральное АД и параметры жесткости аорты в течение суток. При анализе динамики центрального АД на фоне комбинированной АГТ достоверных различий между группами выявлено не было. Однако на фоне приема свободной комбинации бисопролола и индапамида снижение центрального САД было менее выраженным, чем в других группах. Принято считать, что недостаточная эффективность  $\beta$ -блокаторов в данном случае связана с их влиянием на ЧСС и АІх ао. В нашем исследовании было выявлено увеличение АІх ао, а также удлинение RWTT на фоне приема бисопролола в сочетании с индапамидом. Интересно, что на фоне приема комбинации трандолаприла/верапамила, также обладающей пульсурежающим эффектом, отмечалось наиболее выраженное снижение центрального САД, несмотря на отсутствие динамики АІх ао. Возможные механизмы влияния данной комбинации препаратов на центральное САД требуют дальнейшего уточнения. Значимое снижение АІх ао, центрального САД и ПАД, особенно в ночное время, было выявлено в группе периндоприла/амлодипина. Одним из дополнительных критериев жесткости аорты является соотношение плечевого и центрального ПАД (РРА). Зависимость этого показателя от ЧСС описана во многих исследованиях. Например, в экспертном документе рабочей группы по оценке структурно-функционального состояния сосудистой системы сообщается, что РРА находится в обратной зависимости от жесткости аорты, состояния периферических артерий и RWTT, которое, в свою очередь, зависит от ЧСС [14]. В нашем исследовании также

была выявлена высокая корреляционная взаимосвязь между РРА и ЧСС. В связи с этим, назначение пульсурежающих комбинаций привело к снижению РРА, что необязательно свидетельствует об ухудшении состояния аорты. По результатам нашего исследования была выявлена умеренная отрицательная взаимосвязь между SEVR и ЧСС ( $r=-0,56$ ,  $p<0,05$ ), что соответствует литературным данным. По мнению многих авторов ЧСС является важным регулятором эластичности аорты. Например, в работе Williams B., et al. проведенный многофакторный регрессионный анализ показал, что ЧСС является основным фактором, влияющим на центральное АД [15]. В нашем исследовании динамика ЧСС оказалась связанной и с таким общепринятым показателем жесткости аортальной стенки, как СПВ. На фоне приема фиксированной комбинации трандолаприла/верапамила и свободной комбинации бисопролола с индапамидом отмечалось достоверное снижение СПВ, тогда как в группе периндоприла/амлодипина динамика этого показателя была минимальной.

### Заключение

В исследовании проводилась оценка влияния комбинированной АГТ на суточное центральное АД и показатели жесткости аорты у больных АГ и ожирением. Несмотря на некоторые технические трудности, связанные с определением “точки возврата” отраженной пульсовой волны и измерением СПВ на фоне повседневной активности пациентов, полученные результаты соответствуют ранее опубликованным данным и могут быть проанализированы. Мы выявили достоверные корреляционные взаимосвязи между некоторыми суточными показателями жесткости аорты и ЧСС, предполагая, что различное влияние комбинированной АГТ на ЧСС может быть определяющим в улучшении состояния аорты у этой категории пациентов. Однако, эта проблема требует дальнейшего изучения.

### Литература

1. Kobalava GD, Kotovskaya YV, Moiseev VS. Arterial hypertension. Keys to diagnostics and treatment. М.: GEOTAR-Media; 2009; p. 864. Russian (Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Моисеев В.С. Артериальная гипертония. Ключи к диагностике и лечению. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009; с. 864).
2. Kearney P, Whelton M, Reynolds K. Global burden of hypertension: analysis worldwide data. *Lancet* 2005; 365: 308-15.
3. Laurent S, Cockcroft J. Central aortic blood pressure. *Ced.*: Elsevier; 2009; p. 90.
4. Barbari AE, Mancia G. Special issues in hypertension. P.: Springer; 2012; p. 59.
5. Recio-Rodríguez J. Abdominal obesity vs general obesity for identifying arterial stiffness, subclinical atherosclerosis and wave reflection in healthy, diabetics and hypertensive. *Cardiovasc Disord*. 2012; 12: 3.
6. Iacobellis G. Obesity and cardiovascular disease. B.: Oxford; 2009; p. 272.
7. Williams B, Lacy P. Central aortic pressure: the next frontier in blood pressure measurement? In: Barbari AE, Mancia G. Special issues in hypertension. P.: Springer; 2012. p. 43.
8. Laurent S, Van Bortel L. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J. Hypertens*. 2012; 30: 445-8.
9. McEniery C, Yasmin, Hall I, et al. Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT). *J. Am. Coll. Cardiol*. 2008; 46: 1753-60.
10. Williams B, Lacy P, Thom S, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation*. 2006; 113: 1213-25.
11. Theilade S, Lajer M, Hansen T, et al. 24 hour central aortic systolic pressure and 24 hour central pulse pressure are related to diabetic complications in type 1 diabetes — a cross sectional study. *Cardiovasc. Diabetol*. 2013; 12: 122.
12. Williams B, Lacy PS, Bashiera F. Novel description of the 24-Hr circadian rhythms of brachial versus central aortic BP and the impact of blood pressure treatment in a randomized controlled clinical trial. *J. Hypertens*. 2013; 30: e47.
13. Avolio AP, Van Bortel LM, Boutourier P, et al. Role of pulse pressure amplification in arterial hypertension: expert's opinion and review of the data. *Hypertension*. 2009; 54: 375-83.
14. Williams B, Lacy P. Impact of heart rate on central aortic pressures and hemodynamics analysis from the CAFE study: cafe-heart rate. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2010; 54: 705-13.

## МОЗГОВОЙ НАТРИЙ-УРЕТИЧЕСКИЙ ПЕПТИД КАК БИОХИМИЧЕСКИЙ МАРКЕР СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Иванова С. В., Васюк Ю. А., Шупенина Е. Ю., Крикунов П. В., Садулаева И. А.

**Цель.** Оценка структурно-функционального состояния левых и правых отделов сердца в зависимости от уровня NT-proBNP и наличия клинических проявлений ХСН у больных АГ.

**Материал и методы.** Обследовано 137 больных АГ (45 мужчин, 92 женщины) с синусовым ритмом и ФВ ЛЖ  $\geq 50\%$ . Всем больным проводилось физикальное обследование, теста 6-минутной ходьбы, двумерная ЭхоКГ, трансклапанная и тканевая доплерография, тредмил-тест, определялась концентрация NT-proBNP в плазме крови. Изучение структурно-функционального состояния сердца проводилось в трех сформированных группах в зависимости от уровня NT-proBNP (норма, "серая" зона, повышенный уровень NT-proBNP).

**Результаты.** Уровень NT-proBNP связан с возрастом, полом, регулярностью приема терапии и не зависит от индекса массы тела, уровня АД, частоты сердечных сокращений. Выявлена зависимость между уровнем NT-proBNP и нарушением диастолической функции ЛЖ как по данным трансмитральной, так и тканевой доплерографии. Модифицированный Tei индекс, полученный в режиме импульсно-волновой тканевой доплерографии оказался наиболее информативным маркером дисфункции миокарда ЛЖ, зависящем от уровня NT-proBNP. Увеличение уровня NT-proBNP сопровождалось достоверным увеличением толщины стенки ПЖ. Определение уровня NT-proBNP наряду с ЭхоКГ позволило выявить бессимптомную дисфункцию ЛЖ у 13,1% пациентов.

**Заключение.** Интерпретация уровня NT-proBNP у больных АГ должна быть комплексной с учетом клинических проявлений, факторов риска, возраста и пола. Определение уровня NT-proBNP, наряду с ЭхоКГ, помогает идентифицировать группы пациентов высокого сердечно-сосудистого риска и оптимизировать дальнейшее лечение.

Российский кардиологический журнал 2015, 12 (128): 56–62  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-12-56-62>

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, мозговой натрий-уретический пептид, диастолическая функция, тканевая доплерография, правый желудочек.

ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия.

Иванова С. В.\* — к. м. н., доцент кафедры клинической функциональной диагностики, Васюк Ю. А. — д. м. н., профессор, зав. кафедрой клинической функциональной диагностики, Шупенина Е. Ю. — к. м. н., ассистент кафедры клинической функциональной диагностики, Крикунов П. В. — к. м. н., доцент кафедры внутренних болезней, Садулаева И. А. — к. м. н., доцент кафедры клинической функциональной диагностики.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
 svivanova@rambler.ru

АГ — артериальная гипертензия, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИОТС — индекс относительной толщины стенок, КГЛЖ — концентрическая гипертрофия левого желудочка, КРЛЖ — концентрическое ремоделирование левого желудочка, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, САД — систолическое артериальное давление, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭГЛЖ — эксцентрическая гипертрофия левого желудочка, ЭхоКГ — эхокардиография, А — скорость позднего диастолического наполнения, Е — скорость раннего диастолического наполнения, Em — ранняя диастолическая скорость движения миокарда, IVRT — время изоволюметрического расслабления, NT-proBNP — NT-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида, Sm — систолическая скорость движения миокарда, Teim-индекс — индекс производительности миокарда.

Рукопись получена 15.11.2015  
 Рецензия получена 17.11.2015  
 Принята к публикации 24.11.2015

## BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE AS BIOCHEMICAL MARKER FOR STRUCTURAL AND FUNCTIONAL HEART DISORDERS IN ARTERIAL HYPERTENSION

Ivanova S. V., Vasyuk Yu. A., Shupenina E. Yu., Krikunov P. V., Sadulaeva I. A.

**Aim.** Assessment of structural and functional condition of the left and right heart chambers related to the level of NT-proBNP and clinical signs of CHD in AH patients.

**Material and methods.** Totally, 137 AH patients studied (45 men, 92 women) with sinus rhythm and EF LV  $\geq 50\%$ . All patients underwent standard investigations, 6-minute walking test, two-dimension EchoCG, transvalvular and tissue Doppler-graphy, treadmill-test, NT-proBNP concentration in plasma. Assessment of structural and functional heart condition was done in three defined groups according to NT-proBNP level (norm, "grey" zone, elevated NT-proBNP).

**Results.** The level of NT-proBNP is related to the age, sex, therapy intake regularity and does not relate to body mass, BP level, heart rate. The relation revealed for NT-proBNP level and diastolic dysfunction of the LV by the data of transmittal and tissue Doppler-graphy. Modified Tei index, obtained during impulse-wave tissue Doppler-graphy, was the most informative marker of LV dysfunction, relevant of NT-proBNP levels. The increase of NT-proBNP followed by significant increase of RV wall

thickness. Evaluation of NT-proBNP together with EchoCG led to revelation of asymptomatic LV dysfunction in 13,1% of patients.

**Conclusion.** Interpretation of NT-proBNP level in hypertensive must complex, taking into consideration clinical factors as risk factors, gender and age. Evaluation of NT-proBNP with echocardiography helps to identify groups of patients of higher cardiovascular risk and to optimize further treatment.

Russ J Cardiol 2015, 12 (128): 56–62  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-12-56-62>

**Key words:** arterial hypertension, brain natriuretic peptide, diastolic dysfunction, tissue Doppler-graphy, right ventricle.

A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (MSUMD), Moscow, Russia.

Определение уровня мозгового натрий-уретического пептида (BNP) и его NT-концевого предшественника (NT-proBNP) на сегодняшний день имеет высокий класс рекомендаций и уровень доказатель-

ности для их применения при постановке диагноза и стратификации риска больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Клинические проявления ХСН, такие как одышка, сердцебиение,

утомляемость, ограничение физической активности и повышенная задержка жидкости в организме неспецифичны и не всегда позволяют правильно поставить диагноз. Вышеперечисленные симптомы имеют разную степень выраженности и могут зависеть как от стадии ХСН, так и быть следствием других заболеваний. Раннее выявление факторов риска и структурных предпосылок для развития ХСН позволит оптимизировать дальнейшую тактику ведения больных, замедлить или остановить прогрессирование заболевания. В связи с этим в последнее время большое значение уделяется выявлению бессимптомной дисфункции левого желудочка (ЛЖ) [1, 2]. Несмотря на значительное количество исследований, вопрос диагностической значимости дополнительного определения уровня NT-proBNP наряду с проведением ЭхоКГ у больных с факторами риска ХСН пока окончательно не решен. Одним из основных факторов риска развития ХСН в российской популяции является артериальная гипертензия (АГ) [3]. В этой связи целью нашего исследования явилась оценка структурно-функционального состояния левых и правых отделов сердца в зависимости от уровня NT-proBNP и наличия клинических проявлений ХСН у больных АГ.

#### Материал и методы

Обследовано 137 больных АГ (45 мужчин, 92 женщины). Диагностика АГ проводилась в соответствии с критериями РМОАГ/ВНОК, 2010г [4]. В исследование включались пациенты с эссенциальной АГ, синусовым ритмом сердца и фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ)  $\geq 55\%$ . Критериями исключения были: наличие ИБС, заболеваний миокарда, приобретенных или врожденных пороков сердца, относительной митральной регургитации 2-й степени и выше, сахарного диабета, острого нарушения мозгового кровообращения в течение последних 12 месяцев, хронических обструктивных заболеваний органов дыхания, хронических сопутствующих заболеваний с доказанным нарушением метаболизма BNP.

Всем больным был проведен осмотр, физикальное обследование, двумерная ЭхоКГ, трансклапанная и тканевая доплерография. Диагностика скрытых проявлений коронарной недостаточности (ИБС) осуществлялась с помощью тредмил-теста, толерантность больных к физической нагрузке определяли при помощи теста 6-минутной ходьбы, определялась концентрация высокомолекулярного предшественника мозгового натрий-уретического пептида (NT-proBNP) в плазме крови. Количественное определение NT-pro-BNP проводили методом конкурентного иммуноферментного анализа биологических жидкостей фирмы Biomedica (Австрия).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программы

“STATISTIKA” 7,0 (“StatSoft Inc”, USA). При выборе метода сравнения данных учитывалась нормальность распределения признака. Для проверки гипотезы о равенстве средних для двух групп использовали непарные критерии Стьюдента (t-критерий) или непараметрический критерий Mann-Whitney. Для изучения распределения дискретных признаков в различных группах применяли  $\chi^2$  по Пирсону. Достоверность подсчитывалась с точностью до 0,0001. Вероятность того, что статистические выборки отличаются друг от друга существовала при  $p < 0,05$ .

#### Результаты

Средний возраст больных АГ составил  $50,9 \pm 6,9$  лет. Длительность АГ составила  $7,1 \pm 5,2$  лет. Средние значения офисного САД составили  $146,4 \pm 22,0$  мм рт.ст., ДАД —  $93,0 \pm 13,0$  мм рт.ст. Среднее значение NT-proBNP составило  $294,0$  [193,0;369,7] фмоль/мл. Для оценки распределения уровня NT-proBNP у больных АГ весь вариационный ряд был поделен на терцили (0,33 и 0,66 процентиль). Изучение зависимости структурно-функционального состояния сердца от уровня NT-proBNP проводилось в трех сформированных группах. Границы градаций — норма, “серая” зона, повышенный уровень NT-proBNP (нижний, средний и верхний терциль) соответствовали значениям NT-proBNP для 33,3 и 66,6 процентиль. Нижний терциль соответствовал уровню NT-proBNP  $< 221$  фмоль/мл, средний терциль — от 221 до 348 фмоль/мл, верхний — более 348 фмоль/мл. В нижнем терциле среднее значение NT-proBNP находилось в пределах нормы и составило  $149,0$  [94,0;192,0] фмоль/мл. В “серой” зоне (средний терциль) значение NT-proBNP составило  $293,0$  [271,0;327,0] фмоль/мл. Повышенный уровень NT-proBNP (верхний терциль) соответствовал его концентрации в плазме —  $392,0$  [369,7;427,8] фмоль/мл.

С увеличением уровня NT-proBNP отмечалось увеличение возраста пациентов, достигшего достоверных различий в верхнем терциле (табл. 1). Нормальный уровень NT-proBNP чаще выявлялся у мужчин, тогда как у женщин чаще выявлялось повышение уровня данного нейрого르몬а. Длительность АГ, индекс массы тела, частота сердечных сокращений, скорость клубочковой фильтрации в зависимости от уровня NT-proBNP достоверно не различались. Больные АГ, регулярно получавшие антигипертензивную терапию, чаще имели нормальный уровень NT-proBNP независимо от класса принимаемого препарата. У пациентов с повышенным уровнем NT-proBNP одинаково часто выявлялись все три степени АГ, тогда как у пациентов с нормальным уровнем NT-proBNP и уровнем NT-proBNP находившимся в “серой” зоне чаще определялась 2 степень АГ. Учитывая, что значения САД и ДАД практически не изменились в зависимости от уровня NT-proBNP, можно

Таблица 1

Клиническая характеристика больных АГ в зависимости от уровня NT-pro BNP

Показатель		Нижний терциль (n=45)	Средний терциль (n=46)	Верхний терциль (n=46)
Возраст		48,3±6,3	50,4±7,2	53,9±6,1*#
Пол	Мужской	17 (37,8 %)	15 (32,6 %)	13 (28,3 %)
	Женский	28 (62,2 %)	31 (67,4 %)	33 (71,7 %)
Длительность АГ		5,0 [3,0;10,0]	5,0 [3,0;10,0]	6,0 [4,0;10,0]
Степень АГ	1 степень	10 (22,2 %)	14 (30,4 %)	17 (37,0 %)
	2 степень	25 (55,6 %)	22 (47,8 %)	15 (32,6 %)
	3 степень	10 (22,2 %)	10 (21,8 %)	14 (30,4 %)
ИМТ кг/м <sup>2</sup>		30,5 [26,0;34,0]	30,3 [27,7;32,7]	31,4 [28,3;33,7]
Регулярная антигипертензивная терапия		14 (31,3 %)	10 (21,7 %)	11 (23,9 %)
Симптомы ХСН	Одышка	15 (33,3 %)	16 (34,8 %)	23 (50,0 %)
	Утомляемость	19 (42,2 %)	23 (50,0 %)	27 (58,7 %)
	Сердцебиение	10 (22,2 %)	12 (26,1 %)	15 (32,6 %)
	Отеки	9 (20,0 %)	6 (13,0 %)	10 (21,7 %)
6-минутный тест		537,7±60,5	521,5±50,7	493,8±73,2*#
СКФ		88,9 [76,2;112,0]	93,2 [77,4;112,4]	94,7 [79,3;110,4]
ЧСС		67,6±8,2	68,5±10,6	66,5±10,0
САД		140,0 [130,0;160,0]	140 [130,0;150,0]	140,0 [130,0;160,0]
ДАД		90,0 [84,0;100,0]	90 [80,0;100,0]	90,0 [80,0;100,0]

**Примечание:** данные представлены в виде абс. (%), M±SD и Median [Q25%;Q75%]. Различия достоверны: \* — p<0,0001 между группами, # — p<0,03, по сравнению с 2-й группой (средний терциль).

**Сокращения:** ИМТ — индекс массы тела, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ЧСС — частота сердечных сокращений, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление.

Таблица 2

Структурно-функциональные показатели левых отделов сердца у больных АГ в зависимости от уровня NT-pro BNP

Показатель		Нижний терциль (n=45)	Средний терциль (n=46)	Верхний терциль (n=46)
КСР ЛП (см)		3,8±0,4	3,7±0,5	3,8±0,4
ИОЛП (мл/м <sup>2</sup> )		31,3±6,6	30,5±7,5	32,0±6,1
МЖП диаст		1,2 [1,2;1,4]	1,2 [1,1;1,3]	1,2 [1,1;1,4]
ЗС диаст		1,1 [1,0;1,2]	1,0 [0,9;1,1]*	1,0 [0,9;1,1]*
КСР ЛЖ		2,9±0,5	3,1±0,5	3,1±0,6
КДР ЛЖ		4,6±0,4	4,8±0,5	4,8±0,6
КДИ ЛЖ (мл/м <sup>2</sup> )		56,9 [52,9;65,7]	61,2 [54,0;67,1]	59,6 [50,4;68,3]
КСИ ЛЖ (мл/м <sup>2</sup> )		21,5 [16,5;19,8]	22,5 [20,0;25,7]*	21,3 [19,4;24,9]
УИ (мл/м <sup>2</sup> )		38,0±6,8	38,8±6,8	39,0±7,0
ФВ (%)		63,2 [60,0;68,9]	64,1 [57,2;66,5]	62,8 [59,0;67,6]
ИОТС		0,48±0,1	0,44±0,1*	0,44±0,1*
ИММЛЖ (г/м <sup>2</sup> )		107,4 [87,8;126,2]	104,7 [82,5;125,7]	105,9 [89,1;117,9]
МС (г/м <sup>2</sup> )	Систола	66,9±24,9	76,4±26,3	70,6±21,6
	Диастола	111,1±27,1	124,6±31,9*	117,4±23,3

**Примечание:** данные представлены в виде M±SD и Median [Q25%;Q75%]; различия достоверны: \* — p≤0,03 по сравнению с 1-й группой (нижний терциль), \* — p<0,0001 между группами.

**Сокращения:** ИОЛП — индексированный объем левого предсердия, МЖП — межжелудочковая перегородка, ЗС — задняя стенка, КСР — конечно-систолический размер, КДР — конечно-диастолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ИОТС — индекс относительной толщины стенок, МС — миокардиальный стресс, КДИ — конечно-диастолический объем индексированный, КСИ — конечно-систолический объем индексированный, УИ — ударный индекс, ФВ — фракция выброса.

сделать заключение об отсутствии взаимосвязи концентрации NT-proBNP в плазме и тяжестью АГ. Повышение уровня NT-proBNP сопровождалось снижением теста 6-минутной ходьбы, при этом достоверно более низкие значения отмечены в группе

с повышенным NT-proBNP (верхний терциль). При распределении пациентов по терцилям оказалось, что клинические проявления ХСН (одышка, утомляемость, сердцебиение, отеки) чаще выявлялись в группе с повышенным значением уровня NT-

Таблица 3

**Показатели диастолической функции ЛЖ по данным трансмитральной доплерографии у больных АГ в зависимости от уровня NT-proBNP**

Показатель	Нижний терциль (n=45)	Средний терциль (n=46)	Верхний терциль (n=46)
E (см/с)	78,8±17,7	71,7±14,0*	73,0±16,2
A (см/с)	70,7±14,7	70,2±15,3	77,0±15,6
E/A	1,2±0,3	1,1±0,3	0,9±0,2*
DTE (мс)	184,9±26,7	196,2±41,0	195,4±32,8
dA (мс)	140,0 [130,0;150,0]	130,0 [120,0;140,0]*	130,0 [120,0;150,0]
IVRT (мс)	100,0 [90,0;110,0]	90,0 [80,0;110,0]	105,0 [90,0;120,0] <sup>#</sup>
IVCT (мс)	60,0 [60,0;70,0]	60,0 [50,0;70,0]	70,0 [60,0;80,0]
Tei-индекс	0,41±0,14	0,43±0,15	0,45±0,14

**Примечание:** данные представлены в виде M±SD и Median [Q25%;Q75%]; различия достоверны: \* — p<0,03 по сравнению с 1-й группой (нижний терциль), <sup>#</sup> — p<0,03 по сравнению с 2-й группой (средний терциль).

**Сокращения:** E — скорость раннего диастолического наполнения, A — скорость позднего диастолического наполнения, DTE — время замедления раннего диастолического наполнения, dA — время позднего диастолического наполнения, IVRT — время изоволюметрического расслабления, IVCT — время изоволюметрического напряжения, Tei-индекс — индекс производительности миокарда.

ргоBNP. Анализ корреляционных связей выявил прямую умеренную высоко достоверную корреляционную связь между возрастом и уровнем NT-proBNP ( $r=0,3$ ;  $p<0,0001$ ). Отсутствие более высокого уровня корреляции, возможно, объясняется ограничением возраста при включении в исследование. Слабая отрицательная корреляционная связь дистанции 6-минутной ходьбы и уровня NT-proBNP ( $r=-0,25$ ;  $p=0,003$ ) свидетельствовала об обратной зависимости между толерантностью к физическим нагрузкам и уровнем нейрого르몬а в плазме.

Сравнительный анализ структурно-функциональных показателей левых отделов сердца по терцилям приведен в таблице 2. Линейный и объемный размеры левого предсердия (ЛП), линейные размеры ЛЖ между группам достоверно не отличались. Толщина задней стенки ЛЖ в диастолу была достоверно меньшей у больных с повышенным уровнем и уровнем NT-proBNP в “серой” зоне в сравнении с пациентами с нормальным уровнем NT-proBNP (нижний терциль). Отсутствие достоверных различий конечно-диастолического размера ЛЖ в анализируемых группах привело к достоверному снижению индекса относительной толщины стенок (ИОТС) с распределением NT-proBNP в среднем и верхнем терцилях. При сопоставимых уровнях АД данные структурные изменения ЛЖ сопровождалось повышением миокардиального стресса в диастолу у больных АГ с уровнем NT-proBNP, находившемся в среднем и верхнем терцилях. Достижение достоверных различий по сравнению с группой больных с нормальным значением натрий-уретического пептида отмечено только у больных АГ, находившихся в “серой” зоне распределения NT-proBNP, что свидетельствовало о более значимой нагрузке на стенку ЛЖ в данной группе больных. Кроме того, достоверное увеличение КСИ в “серой” зоне распределения NT-proBNP (средний

терциль) по сравнению с нормальным значением данного пептида (нижний терциль) свидетельствовало о гиперфункциональном состоянии миокарда ЛЖ и включении адаптационно-приспособительных механизмов, что, согласно патогенетической модели развития сердечной недостаточности, может рассматриваться как ранняя стадия ХСН.

С увеличением уровня NT-proBNP индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) достоверно не менялся, при этом ИОТС был достоверно выше в группе больных с нормальным уровнем NT-proBNP, что сопровождалось более частым выявлением концентрического ремоделирования ЛЖ в нижнем терциле распределения нейрого르몬а.

Нормальная геометрия ЛЖ чаще выявлялась у пациентов с уровнем NT-proBNP, находившимся в “серой” зоне (средний терциль), что, вероятно, было обусловлено антимитогенной активностью натрий-уретических пептидов, ограничивающей пролиферативную и гипертрофическую реакцию миокарда в ответ на повышение гемодинамической нагрузки. Частота выявления концентрической гипертрофии ЛЖ была сопоставима в анализируемых группах, тогда как эксцентрическая гипертрофия чаще выявлялась у пациентов с повышенным уровнем NT-proBNP (верхний терциль). Следовательно, повышение NT-proBNP на начальных этапах в пределах “серой” зоны (средний терциль) носит адаптивный характер, способствуя подавлению секреции ренина и альдостерона, воздействует на звенья нейрого르몬альной цепи развития АГ, тормозит рост гладкомышечных и эндотелиальных клеток, обладая антимитогенной активностью в сердечно-сосудистой и других системах организма, потенциально ограничивает пролиферативную и гипертрофическую реакцию миокарда. Сохраняющаяся прессорная и гемодинамическая нагрузка при АГ приводит к последую-

Таблица 4

Показатели тканевой доплерографии ЛЖ у больных АГ в зависимости от уровня NT-proBNP

Показатель	Стенка ЛЖ	Нижний терциль (n=45)	Средний терциль (n=46)	Верхний терциль (n=46)
Sm (см/с)	Боковая	9,8 [8,3;11,7]	9,0 [7,7;10,6]	9,3 [7,7;11,6]
	МЖП	7,7 [6,6;9,4]	7,0 [6,4;8,1]	7,5 [6,6;8,4]
	Передняя	7,1 [6,2;8,6]	7,2 [6,2;7,9]	7,2 [6,1;8,6]
	Нижняя	8,8 [7,7;9,7]	8,5 [7,7;9,9]	8,4 [7,0;10,0]
Em (см/с)	Боковая	10,9±2,6	10,0±2,7	10,7±3,3
	МЖП	8,1±1,9	7,3±1,8*	7,3±2,5*
	Передняя	8,6±2,0	7,9±1,9	7,9±2,3
	Нижняя	9,4±2,2	9,1±2,8	8,5±2,6
Am (см/с)	Боковая	11,4±2,9	11,3±3,0	11,4±2,3
	МЖП	10,2±2,3	9,4±2,3	10,0±2,3
	Передняя	9,0 [7,3;10,4]	8,3 [6,6;11,2]	8,6 [7,8;9,4]
	Нижняя	10,7±2,3	10,9±2,6	11,6±2,4
Em/Am	Боковая	1,0 [0,9;1,1]	1,0 [0,7;1,2]	0,9 [0,7;1,1]
	МЖП	0,8 [0,7;0,9]	0,8 [0,7;0,9]	0,7 [0,6;0,8]*
	Передняя	1,0±0,3	0,9±0,4	0,9±0,3
	Нижняя	0,9±0,3	0,9±0,3	0,7±0,2* <sup>#</sup>
Teim-индекс	Боковая	0,41 [0,34;0,51]	0,43 [0,31;0,52]	0,48 [0,36;0,58]*
	МЖП	0,48 [0,42;0,54]	0,47 [0,41;0,56]	0,55 [0,47;0,6]* <sup>#</sup>
	Передняя	0,50±0,17	0,49±0,13	0,57±0,18 <sup>#</sup>
	Нижняя	0,47±0,14	0,46±0,14	0,52±0,12 <sup>#</sup>

**Примечание:** данные представлены в виде M±SD и Median [Q25%;Q75%]; различия достоверны: \* — p<0,03 по сравнению с 1-й группой (нижний терциль), <sup>#</sup> — p<0,03 по сравнению с 2-й группой (средний терциль).

**Сокращения:** Sm — пиковая скорость систолической волны, Em и Am — пиковые скорости ранней и поздней диастолической волны, Teim-индекс — индекс производительности миокарда.

щему ремоделированию сердечно-сосудистой системы и формированию гипертрофии ЛЖ.

Анализ диастолической функции ЛЖ по данным трансмитральной доплерографии в зависимости от распределения уровня NT-proBNP по терцилям представлен в таблице 3. Увеличение уровня NT-proBNP в плазме сопровождалось снижением соотношения скоростей трансмитрального кровотока (E/A), достигая достоверной значимости у пациентов с повышенным уровнем пептида (верхний терциль) по сравнению с его нормальным значением у больных АГ. Достоверное снижение скорости раннего диастолического наполнения (E) ЛЖ, свидетельствующие о нарушении его релаксации, определялось уже у пациентов со значением NT-proBNP в “серой” зоне (2-й терциль) по сравнению с 1-м терцилем. Однако отсутствие достоверного изменения в скорости позднего диастолического наполнения (A) не привело к достоверному изменению E/A между данными группами. Удлинение времени изоволюметрического расслабления (IVRT) было достоверно большим у больных АГ с повышенным уровнем NT-proBNP по сравнению с его уровнем, находящимся в “серой” зоне.

По результатам тканевой доплерографии с увеличением уровня NT-proBNP отмечалось снижение систолической (Sm) и ранней диастолической (Em) скорости движения левого атриовентрикулярного

кольца по всем стенкам ЛЖ (табл. 4). Однако статистически значимое снижение отмечено только для Em, что привело к достоверному снижению Em/Am по МЖП и нижней стенке левого атриовентрикулярного кольца в верхнем терциле распределения NT-proBNP. Повышение уровня NT-proBNP (верхний терциль) сопровождалось достоверным увеличением индекса производительности миокарда (Teim-индекс) по всем стенкам ЛЖ в области его атриовентрикулярного кольца, что свидетельствовало о более выраженных регионарных нарушениях как систолической, так и диастолической функции ЛЖ у пациентов этой группы.

С увеличением уровня NT-proBNP отмечалось увеличение толщины свободной стенки правого желудочка (ПЖ), достигшее достоверных различий в группе больных АГ с повышенным уровнем нейрого르몬а (верхний терциль) по сравнению с нормальным значением NT-proBNP (нижний терциль). С повышением уровня NT-proBNP также отмечалось увеличение объема правого предсердия, которое не достигало достоверных различий в анализируемых группах. По данным транстрикуспидальной доплерографии повышение уровня NT-proBNP сопровождалось увеличением времени замедления раннего диастолического наполнения, времени и скорости позднего диастолического наполнения ПЖ, снижением E и E/A, что свидетельствовало о несколько

худшей релаксации миокарда ПЖ у больных АГ с повышенным уровнем NT-proBNP, однако эти изменения не достигали статистической значимости. По данным тканевой доплерографии правого атрио-вентрикулярного кольца, повышение уровня NT-proBNP сопровождалось увеличением Sm и Am, снижением Tei-индекса, не достигшего при этом достоверных различий. Увеличение скорости движения миокарда ПЖ в систолу в сочетании с увеличением уровня NT-proBNP свидетельствовало о повышении функции миокарда ПЖ и носило разнонаправленный характер по сравнению с изменением аналогичных показателей ЛЖ.

### Обсуждение

По данным нашего исследования, уровень NT-proBNP был связан с возрастом, полом пациентов и регулярностью приема терапии, что согласуется с рядом исследований [5-7]. Повышение уровня NT-proBNP сопровождалось увеличением частоты выявления клинических проявлений ХСН и снижением толерантности к физическим нагрузкам по данным теста 6-минутной ходьбы. При включении в исследование 46 (33,6%) пациентов имели жалобы и клинические проявления ХСН. После проведения ЭхоКГ и определения плазменной концентрации NT-proBNP диагноз ХСН не вызвал сомнения у 22 (16,1%) пациентов, имевших клинические проявления ХСН, повышенный уровень натрий-уретического пептида и структурно-функциональные нарушения сердца по данным ЭхоКГ. У 9 (6,6%) пациентов с жалобами на одышку и повышенную утомляемость патологические изменения сердца, по данным ЭхоКГ, не выявлены, а уровень NT-proBNP был в пределах нормальных величин, что указывало на некардиальную причину одышки и позволило исключить диагноз ХСН. В группе больных АГ с наличием клинических проявлений ХСН, гипертрофии и признаков нарушения диастолической функции ЛЖ по данным ЭхоКГ: у 7 (5,1%) пациентов определялся нормальный плазменный уровень NT-proBNP, а у 8 (5,8%) — уровень NT-proBNP в пределах “серой” зоны. Это могло свидетельствовать о несостоятельности натрий-уретического ответа и, вероятно, было связано с избыточной массой тела пациентов и наличием антигипертензивной терапии. Так в ряде исследований у лиц с избыточной массой тела и ожирением уже указывалось на более низкие значения NT-proBNP [8, 9] и снижение его уровня на фоне приема антигипертензивных препаратов [5]. Кроме того имеются сведения об отсутствии активации натрий-уретических пептидов у некоторых больных АГ, особенно на начальных стадиях заболевания [10, 11] и генетически обусловленных, исходно более низких, уровнях NT-proBNP у ряда лиц общей популяции [12].

Изучению роли NT-proBNP в диагностике бессимптомной дисфункции ЛЖ было посвящено исследование PROBE-HF, включавшее 1012 больных АГ и/или сахарным диабетом без симптомов и клинических проявлений ХСН [1]. Уровень NT-proBNP был связан с возрастом и не зависел от индекса массы тела, уровня АД, частоты сердечных сокращений, что соответствовало данным, полученным в нашем исследовании. В отличие от данных исследования PROBE-HF, нами не было обнаружено достоверной взаимосвязи уровня NT-proBNP с ИММЛЖ и индексированным объемом ЛП, что, вероятно, было связано с различными критериями включения. В исследовании PROBE-HF, по данным ЭхоКГ, распространенность бессимптомной дисфункции ЛЖ составила 37,5%. При этом в 36,4% случаев имела место изолированная диастолическая дисфункция ЛЖ, а в 1,1% — комбинированная систолическая и диастолическая дисфункция ЛЖ. Плазменные уровни NT-proBNP были значительно выше у пациентов с бессимптомной дисфункцией ЛЖ по сравнению с субъектами, не имеющими изменений по данным ЭхоКГ. Среди пациентов с бессимптомной дисфункцией ЛЖ наибольшая концентрация натрий-уретического пептида была найдена у тех, кто имел систолическую дисфункцию ЛЖ. Частота выявления бессимптомной дисфункции ЛЖ в нашем исследовании была ниже и имела место у 18 (13,1%) больных, что связано с различными критериями отбора пациентов. Так мы включали в исследование пациентов как с отсутствием проявлений ХСН, так и имеющих жалобы и клинические проявления ХСН и не включали пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ. В то же время, по данным трансмитральной доплерографии, нами так же, как и в исследовании PROBE-HF была выявлена зависимость между уровнем NT-proBNP и нарушением диастолической функции ЛЖ. В настоящее время наиболее чувствительным методом выявления диастолической дисфункции ЛЖ признана тканевая доплерография. Использование модифицированного Tei-индекса, полученного в режиме импульсно-волновой тканевой доплерографии, по данным нашего исследования, оказалось наиболее информативным маркером дисфункции миокарда ЛЖ, зависящем от уровня NT-proBNP. В большинстве исследований дисфункция миокарда при АГ отождествляется с понятием дисфункции ЛЖ, информации о состоянии ПЖ значительно меньше. Между тем, судить о состоянии ПЖ, исходя из показателей функции ЛЖ, представляется неправомерным из-за различий в их конфигурации и механизмах функционирования. Анализ полученных нами результатов показал, что увеличение уровня NT-proBNP сопровождалось увеличением толщины свободной стенки ПЖ, изменением

транстрикуспидальных диастолических скоростей, изменением регионарной систолической и диастолической функции ПЖ. При этом изменения, выявленные по данным тканевой доплерографии имели разнонаправленный характер по сравнению с изменением аналогичных показателей ЛЖ.

### Заключение

Интерпретация уровня NT-proBNP у больных АГ должна быть комплексной с учетом клинических проявлений, факторов риска, возраста и пола пациента. У пациентов с подозрением на ХСН дополни-

тельное определение уровня NT-proBNP, наряду с ЭхоКГ, помогает идентифицировать дисфункцию миокарда. Повышенные уровни натрий-уретического пептида у больных АГ без жалоб и клинических проявлений ХСН могут помочь раннему выявлению бессимптомной дисфункции ЛЖ, что позволит более эффективно контролировать ее течение на самых ранних этапах. У больных АГ определение плазменной концентрации NT-proBNP может быть использовано в первичном медицинском звене с целью скрининга и выявления пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском.

### Литература

- Betti I, Castelli G, Barchielli A, et al. The Role of N-terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide and Echocardiography for Screening Asymptomatic Left Ventricular Dysfunction in a Population at High Risk for Heart Failure. The PROBE-HF Study. *Journal of Cardiac Failure*. 2009; 15 (5): 377-83.
- Bower JK, Lazo M, Matsushita K, et al. N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide (NT-proBNP) and Risk of Hypertension in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *American Journal of Hypertension*. 2015; 28 (10): 1262-6.
- Chazova IE, Zhernakova YuV, Oshchepkova EV, et al. Prevalence of risk factors for cardiovascular disease in the Russian population of patients with hypertension. *Cardiology* 2014; 10: 4-12. Russian (Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В., и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. *Кардиология* 2014; 10: 4-12.
- Diagnosis and treatment of hypertension. RMOAG /GFCF Russian recommendations (fourth revision). *J System Hypertension* 2010; 3: 5-26. Russian (Диагностика и лечение артериальной гипертензии. РМОАГ/ВНОК Российские рекомендации, (четвертый пересмотр). *Системные гипертензии* 2010; 3: 5-26).
- Hu W, Zhou PH, Zhang XB, et al. Plasma concentrations of adrenomedullin and natriuretic peptides in patients with essential hypertension. *Exp Ther Med*. 2015; 9 (5): 1901-8. Published online 2015 Mar 11. doi: 10.3892/etm.2015.2345.
- Galasko GIM, Lahiri A, Barnes SC, et al. What is the normal range for N-terminal pro-brain natriuretic peptide? How well does this normal range screen for cardiovascular disease? *Eur Heart J* 2005; 26: 2269-76.
- Lee KH, Kim JY, Koh SB, et al. N-Terminal Pro-B-type Natriuretic Peptide Levels in the Korean General Population. *Korean Circ J*. 2010; 40 (12): 645-50. Published online 2010 Dec 31. doi: 10.4070/kcj.2010.40.12.645
- Asferg CL, Nielsen SJ, Andersen UB, et al. Relative atrial natriuretic peptide deficiency and inadequate renin and angiotensin II suppression in obese hypertensive men. *Hypertension*. 2013; 62: 147-53. doi: 10.1161/Hypertens.111.00791 PMID: 23670298
- Fox ER, Musani SK, Bidulescu A, et al. Relation of obesity to circulating B-type natriuretic peptide concentrations in blacks: the Jackson Heart Study. *Circulation*. 2011; 124: 1021-7. doi: 10.1161/Circulationaha.110.991943 PMID: 21824924 (5).
- Seven E, Husemoen LLN, Ibsen H, et al. Higher Serum Concentrations of N-Terminal Pro-BType Natriuretic Peptide Associate with Prevalent Hypertension whereas Lower Associate with Incident Hypertension. *PLoS ONE*. 2015; 10 (2): e0117864. doi: 10.1371/journal.pone.0117864.
- Macheret F, Heublein D, Costello-Boerrigter LC, et al. Human hypertension is characterized by a lack of activation of the antihypertensive cardiachormones ANP and BNP. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60: 1558-65. doi: 10.1016/j.jacc.2012.05.049 PMID: 23058313.
- Jeppesen JL, Nielsen SJ, Torp-Pedersen C, et al. Genetic variation in the natriuretic peptide system, circulating natriuretic peptide levels, and blood pressure: an ambulatory blood pressure study. *Am J Hypertens*. 2012; 25: 1095-1000. doi: 10.1038/ajh.2012.96 PMID: 22785411.

**Министерство здравоохранения РФ, Российская академия наук, Всемирная Федерация Сердца, Департамент здравоохранения города Москвы, Министерство здравоохранения Московской области, Российское кардиологическое общество, Фонд содействия развитию кардиологии "Кардиопрогресс"**

## **V МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ КАРДИОЛОГОВ И ТЕРАПЕВТОВ 29-31 марта 2016г, г. Москва**

### **ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО**

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в V Международном Форуме кардиологов и терапевтов, который состоится 29-31 марта 2016г в г. Москве, в Новом здании Президиума Российской академии наук по адресу: Ленинский проспект, 32А; проезд: ст. метро "Ленинский проспект".

Научная программа Форума включает лекции, пленарные заседания, научные симпозиумы, секционные заседания, стендовые доклады и школы для практикующих врачей с участием российских и международных экспертов. По традиции, в рамках Форума будет организован симпозиум молодых ученых, в котором могут принять участие лица в возрасте до 35 лет.

Для официального участия специалистов в работе Форума будут изданы соответствующие приказы Департамента здравоохранения г. Москвы, Министерства здравоохранения Московской области, а также Министерства здравоохранения РФ.

Полная научная программа будет размещена на официальном сайте Форума ([www.cardioprogres.ru](http://www.cardioprogres.ru)) за 1 месяц до начала мероприятия.

Информация о Международном форуме кардиологов и терапевтов доступна на официальном сайте Форума [www.cardioprogres.ru](http://www.cardioprogres.ru), а также сайтах партнеров: [www.rosocardio.ru](http://www.rosocardio.ru), [www.rpcardio.ru](http://www.rpcardio.ru), [www.internist.ru](http://www.internist.ru), [www.bionika-media.ru](http://www.bionika-media.ru), [www.medvestnik.ru](http://www.medvestnik.ru), [www.pharmvestnik.ru](http://www.pharmvestnik.ru).

*Продолжение информации на стр. 79*

## ЗНАЧЕНИЕ СТИМУЛИРУЮЩЕГО ФАКТОРА РОСТА ST2 И NT-proBNP В ОЦЕНКЕ ПОСТИНФАРКТНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СЕРДЦА

Дылева Ю. А.<sup>1</sup>, Груздева О. В.<sup>1</sup>, Акбашева О. Е.<sup>2</sup>, Учасова Е. Г.<sup>1</sup>, Федорова Н. В.<sup>1</sup>, Чернобай А. Г.<sup>1</sup>, Каретникова В. Н.<sup>1,3</sup>, Косарева С. Н.<sup>1,3</sup>, Кашталап В. В.<sup>1,3</sup>, Федорова Т. С.<sup>2</sup>, Барбараш О. Л.

**Цель.** Определить содержание ST2 и NT-proBNP в сыворотке крови пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) в динамике госпитального периода и их взаимосвязь с адаптивным и дезадаптивным вариантами ремоделирования миокарда.

**Материал и методы.** Обследовано 87 пациентов (65 мужчин и 22 женщины) с ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST), из них 67 больных имели адаптивный, физиологический вариант, а 20 — дезадаптивный, патологический вариант ремоделирования миокарда (ДР). Средний возраст пациентов составил 59±8,36 лет. В контрольную группу вошли 30 человек. На 1-е и 12-е сутки ИМ в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом содержание ST2 и NT-proBNP с помощью тест-систем фирм Critical Diagnostics (США) и Biomedica (Словакия), соответственно. Статистический анализ данных проводился с помощью непараметрических критериев.

**Результаты.** На 1-е сутки госпитального периода ИМ концентрация ST2 и NT-proBNP увеличивалась по сравнению с контролем в 2,4 раза и в 4,5 раз, соответственно. При ДР содержание ST2 на 1-е сутки было в 1,5 раза выше, чем в группе адаптивного ремоделирования и в 5,3 раза выше в сравнении с группой контроля. На 12-е сутки в обеих группах наблюдалось снижение уровня маркера. Концентрация NT-proBNP не зависела от варианта постинфарктного ремоделирования и на 1-е сутки была повышена среди пациентов обеих групп в 1,8 раза по сравнению с группой контроля. Высокий уровень ST2 в 1-е сутки ИМ повышает риск развития ДР в 4,5 раза (ОШ=4,5, 95% ДИ=2,0-10,1, p=0,011, АУС составила 0,81, чувствительность — 78,7%, специфичность — 69,4%), в то время как повышение содержания NT-proBNP — лишь в 2,3 раза (ОШ=2,3, 95% ДИ=2,0-2,01, p=0,032, АУС составила 0,68, чувствительность — 69,5%, специфичность — 65,9%).

**Заключение.** Таким образом, при ИМ в 23% случаях развился вариант ДР. Высокий уровень стимулирующего фактора ST2 на 1-е сутки ИМ ассоциируется с развитием данного типа ремоделирования и позволяет прогнозировать риск его развития с большей чувствительностью и специфичностью по сравнению с NT-proBNP.

**Российский кардиологический журнал 2015, 12 (128): 63–71**  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-12-63-71>

**Ключевые слова:** постинфарктное ремоделирование, стимулирующий фактор роста ST2.

<sup>1</sup>ФГБУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАН, Кемерово; <sup>2</sup>ГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский универ-

ситет Минздрава России, Томск; <sup>3</sup>ГБОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия Минздрава России, Кемерово, Россия.

Дылева Ю. А.\* — к.м.н., м.н.с. лаборатории исследований гомеостаза отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, Груздева О. В. — к.м.н., зав. лабораторией исследований гомеостаза отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, Акбашева О. Е. — д.м.н., профессор кафедры биохимии и молекулярной биологии, Учасова Е. Г. — к.м.н., с.н.с. лаборатории исследований гомеостаза отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, Федорова Н. В. — аспирант, н.с. лаборатории патофизиологии мультифокального атеросклероза, Чернобай А. Г. — н.с., врач ультразвуковой диагностики лаборатории ультразвуковых и электрофизиологических методов диагностики, Каретникова В. Н. — д.м.н., зав. лабораторией патологии кровообращения отдела мультифокального атеросклероза, профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, Косарева С. Н. — аспирант кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, Кашталап В. В. — к.м.н., зав. лабораторией патофизиологии мультифокального атеросклероза отдела мультифокального атеросклероза, доцент кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, Федорова Т. С. — д.м.н., профессор кафедры биохимии и молекулярной биологии, Барбараш О. Л. — д.м.н., профессор, директор НИИ КПССЗ, зав. кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
 dyleva87@yandex.ru

АГ — артериальная гипертензия, ДИ — доверительный интервал, ДР — дезадаптивное ремоделирование, ИЛ — интерлейкин, ИМ — инфаркт миокарда, КДО — конечный диастолический объем, КДР — конечный диастолический размер, КСО — конечный систолический объем, СР — конечный систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ОСН — острая сердечная недостаточность, ОТС — относительная толщина стенки, ОШ — отношение шансов, ПЖ — правый желудочек, ПР — постинфарктное ремоделирование, ТЗЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Рукопись получена 15.10.2015

Рецензия получена 19.10.2015

Принята к публикации 26.10.2015

## SIGNIFICANCE OF STIMULATING GROWTH FACTOR ST2 AND NT-proBNP IN ASSESSMENT OF POSTINFARCTION REMODELING OF THE HEART

Dyleva Yu. A.<sup>1</sup>, Gruzdeva O. V.<sup>1</sup>, Akbasheva O. E.<sup>2</sup>, Uchasova E. G.<sup>1</sup>, Fedorova N. V.<sup>1</sup>, Chernobay A. G.<sup>1</sup>, Karetnikova V. N.<sup>1,3</sup>, Kosareva S. N.<sup>1,3</sup>, Kashtalap V. V.<sup>1,3</sup>, Fedorova T. S.<sup>2</sup>, Barbarash O. L.

**Aim.** To assess the levels of ST2 and NT-proBNP in serum of infarction patients (MI) in dynamics of hospital period and their relation with adaptive and desadaptive variants of myocardium remodeling.

**Material and methods.** Totally, 87 patients (65 men and 22 women) with MI with ST elevation (STEMI), of those 67 patients had adaptive, physiological variant, and 20 — desadaptive, pathological variant of myocardium remodeling (DR). Mean age of patients was 59±8,36 y. In control group entered 30 patients. At 1st and 12th day of MI we studied in blood serum via immune enzyme method the levels of ST2 and NT-proBNP with test-systems of Critical Diagnostics (USA) company and Biomedica (Slovak Resp.), respectively. Statistical analysis of the data was performed with non-parametric criteria.

**Results.** On the 1st day of hospitalization period of MI concentration of ST2 and NT-proBNP increased comparing with controls, 2.4 times and 4.5 times, respectively. In DR the level of ST2 on the 1st day was 1.5 times higher, than in the group of adaptive remodeling and 5.3 times higher comparing with the group of control. On the 12th day, in both groups there was decrease of marker level. Concentration of NT-proBNP did not relate on the type of post infarction remodeling and on the 1st day it was increased among the patients of both groups 1.8 times comparing with controls. High level of ST2 on the 1st day of MI increases the risk of DR 4.5 times (OR=4.5, 95% CI=2.0-10.1, p=0,011, АУС was 0,81, sensitivity — 78,7%, specificity — 69,4%), though the increase of NT-proBNP — just 2.3 times (OR=2.3, 95% CI=2.0-2.01, p=0,032, АУС was 0,68, sensitivity — 69,5%, specificity — 65,9%).

**Conclusion.** So, in MI in 23% cases there was DR variant. High level of ST2 stimulating factor on the 1st day of MI is associated with the development of this type of remodeling and makes to predict the risk with higher sensitivity and specificity comparing with NTproBNP.

**Russ J Cardiol 2015, 12 (128): 63–71**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-12-63-71>

Инфаркт миокарда (ИМ) сопровождается механической деформацией кардиомиоцитов, которая может иметь адаптивный и дезадаптивный характер, приводя к развитию хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1]. В современной кардиологии феномен ремоделирования миокарда рассматривается как сложный многоступенчатый процесс изменения структурно-геометрических характеристик левого желудочка (ЛЖ), проявляющийся в виде гипертрофии и дилатации камер сердца с развитием его систолической и диастолической дисфункции [2]. Традиционным показателем растяжения кардиомиоцитов, развития и прогрессирования ХСН является натрий-уретический пептид — NT-proBNP [3, 4]. Однако его широкое применение ограничивают биологическая вариация показателя, зависимость от пола, возраста, индекса массы тела пациента. Содержание NT-proBNP в сыворотке крови может изменяться и при других патологиях, например, при инфекционных заболеваниях, болезнях почек [4].

Более перспективным маркером раннего ремоделирования миокарда может быть новый, еще малоизученный — стимулирующий фактор роста ST2, экспрессирующийся на кардиомиоцитах, подвергающихся биомеханическому напряжению [5]. ST2 является представителем семейства рецепторов интерлейкина-1 (ИЛ-1). Главная его функция — потенцирование ИЛ-33, обладающего антигипертрофическим и антифиброзирующим влиянием на кардиомиоциты в условиях биомеханического растяжения. Однако резкое увеличение уровня ST2 в сыворотке крови при повреждении сопровождается ингибированием благоприятных антигипертрофических эффектов ИЛ-33 [6]. Изучение роли ST2 в госпитальном периоде при ИМ может иметь перспективный характер в отношении прогнозирования развития ремоделирования ЛЖ и ХСН в постинфарктном периоде.

Цель исследования — определить содержание ST2 и NT-proBNP в сыворотке крови пациентов с ИМ в динамике госпитального периода и их взаимосвязь с адаптивным и дезадаптивными вариантами ремоделирования миокарда (ДР).

### Материал и методы

Исследование выполнено на базе Научно-исследовательского института комплексных проблем сер-

**Key words:** postinfarction remodeling, stimulating growth factor ST2.

<sup>1</sup>Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo; <sup>2</sup>Siberian State Medical University (SSMU), Tomsk; <sup>3</sup>Kemerovo State Medical Academy of the Ministry of Health, Kemerovo, Russia.

дечно-сосудистых заболеваний. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом. Обязательным условием включения пациента в исследование явилось подписанное им информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения: наличие ИМ с подъемом сегмента ST в пределах 24 часов до поступления в клинику без возрастных ограничений.

Критерии исключения: ИМ, осложнившийся чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) или коронарное шунтирование, терминальная почечная недостаточность (СКФ <15 мл/мин.), сахарный диабет и диабетические комы в анамнезе, известная онкологическая патология, наличие других заболеваний, значимо сокращающих продолжительность жизни (в том числе — системные заболевания соединительной ткани), а также другие причины ремоделирования миокарда: злокачественная артериальная гипертензия (АГ), пороки сердца, кардиомиопатии, аритмии и др.

Диагноз ИМ с подъемом сегмента ST устанавливался согласно рекомендациям ВНОК (РКО) 2007 года:

- наличие болевого синдрома ангинозного характера за грудиной продолжительностью 20 и более минут;
- элевация сегмента ST на 0,1 мВ в двух и более смежных отведениях или появление полной блокады левой ножки пучка Гиса на ЭКГ;
- повышение уровня тропонина Т более 0,1 нг/мл.

Для верификации диагноза достаточным считали наличие как минимум двух критериев, обязательным из которых являлось повышение биохимических маркеров некроза миокарда. Класс тяжести ИМ оценивали по классификации Killip (1967).

В исследование включено 87 больных (65 мужчин и 22 женщины) с ИМпST, поступивших в стационар в течение 24 часов от начала клинических проявлений в период одного календарного года. Клинико-анамнестическая характеристика их представлена в таблице 1.

Среди пациентов преобладали мужчины, в анамнезе больных чаще фиксировали АГ, курение, стенокардию, отягощенную наследственность по сердечно-сосудистой патологии.

Лечение на госпитальном этапе проведено с учетом рекомендаций ВНОК (РКО) 2007. Пациентам

при отсутствии противопоказаний в период пребывания в стационаре была назначена комбинированная коронароактивная, антитромботическая терапия в соответствии со стандартной практикой (табл. 1). Статины принимали 58 (67%) человек. В качестве реперфузионной терапии у 97% пациентов применяли первичное ЧКВ на инфаркт-зависимой артерии, у 13% — системный тромболизис стрептокиназой в дозе 1,5 млн МЕ.

Всем больным на 10-12 сутки ИМ была выполнена эхокардиография на аппарате “АЛОКА  $\alpha$  — 10 ProSound” (Япония) в М- и В-режимах, импульсно-волновом, постоянно-волновом доплеровских режимах, в режиме цветного доплеровского картирования, в режиме тканевой доплерографии и в цветовом доплеровском М-режиме (Color M-mode) с использованием ультразвукового матричного датчика 2-4 МГц. Исследование выполнялось из стандартных позиций, в положении пациента на левом боку. Оценивались следующие показатели структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы: фракция выброса (ФВ), размер левого предсердия (ЛП), конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ, конечный систолический размер (КСР) ЛЖ, конечный диастолический объем (КДО) ЛЖ, конечный систолический объем (КСО) ЛЖ, размер межжелудочковой перегородки (МЖП), размер задней стенки ЛЖ. Рассчитывался индекс относительной толщины стенок (ОТС=(ТМЖП+ТЗЛЖ)/КДР ЛЖ). Все пациенты были разделены на группы адаптивного и ДР. Согласно национальным рекомендациям ВНОК (РКО) и ОССН по диагностике и лечению ХСН, адаптивным считается ремоделирование, при котором: 1) ФВ ЛЖ  $\geq 45\%$  и/или КДР ЛЖ  $< 5,5$ ; 2) ОТС = 0,3-0,45 см; 3) диастолическая дисфункция, в виде (ТМЖП+ТЗСЛЖ)=1,3-2,0 см и/или ТЗСЛЖ  $> 1,2$  и/или гипертрофический тип спектра трансмитрального доплеровского потока (ТМДП) — E/A = 1,1-2,0. В свою очередь, для ДР характерно: 1) ФВ ЛЖ  $\leq 45\%$  и/или КДР  $> 5,5$  см; 2) ОТС  $\leq 0,3$  см; 3) диастолическая дисфункция в виде (ТМЖП+ТЗСЛЖ)  $> 2,0$  см и/или E/A=1,1-2,0. Группу больных с адаптивным вариантом ремоделирования составили 67 больных, с дезадаптивным — 20 больных.

На 1-е и 12-е сутки ИМ в сыворотке крови определяли концентрацию стимулирующего фактора роста ST2 и NT-proBNP иммуноферментным методом с помощью тест-систем фирм Critical Diagnostics (США) и Biomedica (Словакия), соответственно. Контрольную группу составили 30 человек без заболеваний сердечно-сосудистой системы, сопоставимых по полу и возрасту с пациентами основной группы.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 6.1. и SPSS 17.0 for

Таблица 1

## Клинико-anamnestическая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатели	абс.	%
Пол мужской	65	75
Артериальная гипертензия в анамнезе	65	75
Курение	47	54
Отягощенный семейный анамнез ИБС	22	25
Гиперхолестеринемия	26	30
Клиника стенокардии до развития ИМ	30	34
ИМ в анамнезе	8	9
Острое нарушение мозгового кровообращения/ транзиторные ишемические атаки в анамнезе	6	7
Характеристики ИМ		
Q-образующий ИМ	65	75
Q-необразующий ИМ	22	25
Локализация ИМ		
Задняя стенка ЛЖ	44	51
Задняя стенка ЛЖ с захватом ПЖ	12	14
Передняя стенка ЛЖ	31	36
Осложнения госпитального периода ИМ		
Острая сердечная недостаточность (по Killip):		
I класс	67	77
II класс	18	21
III класс	1	1
IV класс	1	1
Желудочковая тахикардия	3	3
Фибрилляция предсердий	5	6
Атриовентрикулярная блокада III	3	3
Ранняя постинфарктная стенокардия	5	6
Рецидив ИМ	3	3
Сопутствующая патология		
Хронический бронхит	19	22
Язвенная болезнь в стадии ремиссии	17	20
Хронический пиелонефрит	20	23
Терапевтическое и хирургическое лечение пациентов		
$\beta$ -адреноблокаторы	82	94
иАПФ	69	79
Блокаторы $Ca^{2+}$ -каналов	60	69
Петлевые диуретики	34	39
Тиазидные диуретики	5	6
Спиронолактон	38	44
Нитраты	15	17
Аспирин	87	100
Гепарин	50	57
Клопидогрель	75	96
Статины	58	67
Тромболитическая терапия	11	13
Чрескожное коронарное вмешательство	84	97

**Сокращения:** ИБС — ишемическая болезнь сердца, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ЛЖ — левый желудочек.

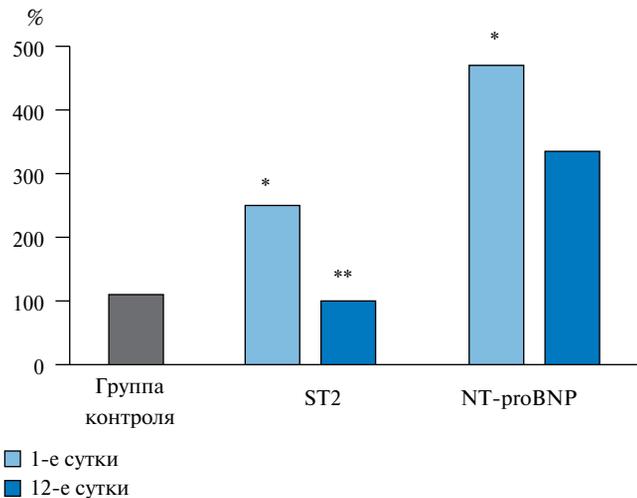
Windows. Результаты представлены в виде медианы (Me) и значений 25% и 75% квартилей (Q1;Q3). Использовали непараметрические критерии Манна-Уитни и Уилкоксона для количественных данных

Таблица 2

**Параметры структурно-функционального состояния миокарда у больных ИМпST в зависимости от варианта ПР, Ме [Q1;Q3]**

Параметры	Группа 1 (адаптивное ремоделирование) n=67	Группа 2 (деадаптивное ремоделирование) n=20	p
Фракция выброса, %	52,0 [48,0;59,0]	43,0 [35,0;45,0]	0,016
Конечный диастолический размер, см	5,4 [5,2;5,8]	6,1 [5,9;6,4]	0,023
Конечный систолический размер, см	3,9 [3,6;4,3]	5,0 [4,4;5,2]	0,021
Конечный диастолический объем, мл	147,0 [132,5;169,0]	176,5 [171,0;209,0]	0,031
Конечный систолический объем, мл	68,0 [58,0;83,5]	109,5 [88,0;124,0]	0,011
Левое предсердие, см	4,1 [3,8;4,3]	4,6 [4,0;4,7]	0,421
Правое предсердие, см	4,0 [3,8;4,4]	3,9 [3,7;4,5]	0,341
Правый желудочек, см	1,8 [1,8;1,8]	1,8 [1,8;2,0]	0,211
Межжелудочковая перегородка, см	1,1 [1,0;1,2]	1,10 [1,1;1,2]	0,029
Задняя стенка ЛЖ, см	1,1 [1,0;1,2]	1,1 [1,1;1,3]	0,137
Масса миокарда, г	277,2 [239,9;289,8]	318,9 [290,5;378,1]	0,027
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	146,9 [125,9;166,8]	159,8 [138,1;196,4]	0,204
E, см/с	56,0 [47,0;66,0]	46,0 [44,0;54,0]	0,087
A, см/с	68,5 [57,0;80,0]	65,0 [50,0;70,50]	0,133
E/A	0,7 [0,6;0,9]	0,7 [0,7;1,4]	0,099
Давление в легочной артерии, мм рт.ст.	25,0 [20,0;28,0]	29,5 [24,0;38,5]	0,251

**Сокращения:** E — максимальная скорость раннего наполнения трансмитрального кровотока, A — максимальная скорость предсердного наполнения трансмитрального кровотока, E/A — изменение отношения скорости раннего наполнения ЛЖ к скорости наполнения во время предсердной систолы.



**Рис. 1.** Концентрация стимулирующего фактора роста (ST2) и N-концевого мозгового натрий-уритического пептида (NT-проBNP) в сыворотке крови у пациентов на 1-е и 12-е сутки ИМ.

**Примечание:** \* — статистически значимые различия с группой контроля, (p≤0,05), \*\* — статистически значимые различия параметров на 12-е сутки, (p≤0,05).

с распределением, отличным от нормального. Для исследования зависимостей между переменными использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Анализ различия частот в двух независимых группах проводили при помощи точного критерия Фишера с двусторонней доверительной вероятностью. Значение уровня p менее 0,05 свидетель-

ствовало о статистической значимости. Выявление наиболее информативных показателей в оценке постинфарктного ремоделирования (ПР) с определением отношения шансов (ОШ) и 95%-го доверительного интервала (ДИ) проводили методом пошагового логистического регрессионного анализа и построением характеристической ROC-кривой с определением ее площади (AUC).

**Результаты**

На 1-е сутки госпитального периода ИМ концентрация ST2 (44,75 [24,90;93,56] нг/мл) была выше по сравнению с контрольной группой (18,81 [15,12;21,03] нг/мл) в 2,4 раза (p=0,002), содержание NT-проBNP (36,84 [24,09;89,26] фмоль/мл) превышало значения лиц контрольной группы (8,23 [5,61;11,12] фмоль/мл) в 4,5 раза (p=0,0001).

К 12-м суткам выявлено значимое снижение уровня ST2 в 2,5 раза (17,82 [15,30;23,25] нг/мл, p=0,001), в то время как уровень NT-проBNP статистически значимо не изменялся (рис. 1).

В зависимости от варианта ПР пациенты были разделены на две группы. В таблице 2 представлены результаты эхокардиографического исследования пациентов.

Как видно из представленных в таблице 2 данных, пациенты с ДР характеризовались более выраженным нарушением систолической и диастолической функции сердца, было отмечено увеличение линейных размеров полости ЛЖ. Так у пациентов 2-й группы

# St2 – новый маркер сердечной недостаточности и других сердечно-сосудистых заболеваний

ST2 (Growth STimulation expressed gene 2, Стимулирующий фактор роста, экспрессирующийся геном 2, так же известный как IL1RL1) — новый маркер, использующийся для прогнозирования и стратификации риска развития сердечной недостаточности (СН), прогнозирования неблагоприятных исходов и смерти пациентов с подтвержденным диагнозом СН, развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в будущем в популяции в целом, а так же для мониторинга и подбора наиболее эффективной терапии больных СН.

ST2 экспрессируется в сердце в ответ на патологические изменения, вызванные хроническими заболеваниями и/или острыми повреждениями. Он отражает ремоделирование желудочков и фиброз сердца. Для достижения наилучших результатов лечения пациентов с СН, ST2 может использоваться как отдельно, так и вместе с другими кардиомаркерами, такими как натрийуретические пептиды (BNP и NT-proBNP) и Тропонин I.

**С 2013 года ST2 вошел в перечень рекомендаций АСС/АНА GUIDELINE по ЛЕЧЕНИЮ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ в США, с 2014 года — в Китае, с 2015 — на территориях Вьетнама и Тайвани.**

В результате массовой апробации маркера ведущими кардиологами мира было показано, что:

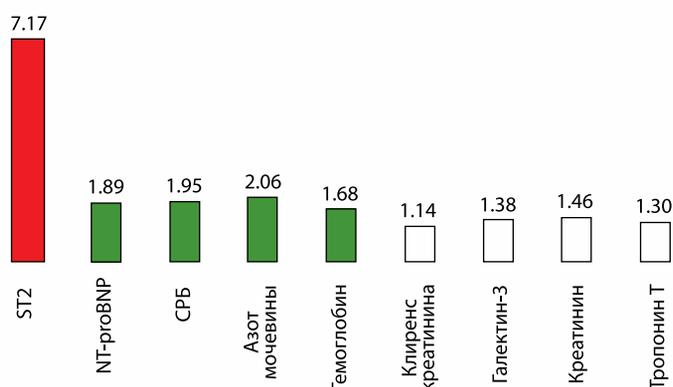
- ST2 является самым сильным прогностическим маркером СН
- В отличие от натрийуретических пептидов, уровень ST2 не зависит от таких факторов как ИМТ, пол, возраст, статус курения, наличие сопутствующих заболеваний (главным образом почечной дисфункции) и т.д. и имеет самую низкую среди основных кардиомаркеров внутри- и межиндивидуальную изменчивость.
- Выявление пациентов с повышенным ST2 в момент выписки из больницы позволяет существенно снизить риск регоспитализации и смерти, что также снижает нагрузку и затраты медицинских учреждений на лечение повторно обратившихся больных.
- Серийное измерение ST2 у больных СН позволяет увидеть ответ на выбранный курс терапии и при необходимости скорректировать лечение (замена препарата, увеличение дозы). Многие исследования подтверждают эффективность ST2-снижающей терапии (вопрос обсуждается).

## Рекомендации по использованию ST2:

- при ОСН — в момент госпитализации и при выписке.
- при ХСН — 1 раз в 3 месяца (или при каждом визите).

## Стратификация рисков смертности в течение 1 года

Rehman SU et al. Clinica Chimica Acta 2008



## ST2 и NT-proBNP при стратификации риска

Категория	Смертность	Уровень риска HR (95% CI)	p
ST2≤35 нг/мл NT-proBNP≤median	9,0%	1	NA
ST2≤35 нг/мл NT-proBNP>median	23,3%	2,87 (1,9-4,32)	<0,001
ST2>35 нг/мл NT-proBNP≤median	22,2%	2,70 (1,25-5,84)	0,0115
ST2>35 нг/мл NT-proBNP>median	38,9%	5,59 (3,61-8,66)	<0,001

Данные взяты из когорты амбулаторных пациентов с ХСН (исследование HF-ACTION, США)  
Значение median для NT-proBNP взято 852 пг/мл.  
Период наблюдения – 4 года. Felker M et al., in Press

ЗАО «БиоХимМак» предлагает уникальную тест-систему для определения ST2 производства Critical Diagnostics (США):

- **Высокочувствительный тест Presage ST2 – количественное определение концентрации sST2 методом ИФА.**

## ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ЗАКАЗА

Кат.номер	Производитель	Название
BC-1065E	Critical Diagnostics (США)	Presage® ST2 Assay, 96
BC-1066	Critical Diagnostics (США)	Presage® ST2 Control kit



ЗАО БиоХимМак

119991 Москва, Ленинские Горы, МГУ имени М.В. Ломоносова, д.1, стр. 11

телефон (495) 647-27-40, 939-10-60, факс (495) 939-09-97

e-mail: info@biochemmack.ru, www.biochemmack.ru



Таблица 3

Клинико-anamnestическая характеристика пациентов в зависимости от варианта ПР ЛЖ, n (%)

Показатели	Группа 1 (адаптивное ремоделирование) n=67	Группа 2 (деадаптивное ремоделирование) n=20	p
Пол мужской	49 (73,1%)	16 (80%)	0,54
Артериальная гипертензия в анамнезе	47 (70,1%)	18 (90%)	0,04
Курение	34 (50,7%)	13 (65%)	0,28
Отягощенный семейный анамнез ИБС	5 (7,5%)	0	0,21
Гиперхолестеринемия	6 (9%)	5 (25%)	0,03
Клиника стенокардии	20 (29,9%)	10 (50%)	0,04
ИМ в анамнезе	3 (4,5%)	5 (25%)	0,01
Острое нарушение мозгового кровообращения/транзиторные ишемические атаки в анамнезе	5 (7,5%)	1 (5%)	0,7
Чрескожное коронарное вмешательство в анамнезе до ИМ	3 (4,5%)	2 (10%)	0,35
Сахарный диабет/нарушенная толерантность к глюкозе в анамнезе	8 (11,9%)	5 (25%)	0,15
Характеристика ИМ			
Q-образующий ИМ	47 (70,1%)	18 (90%)	0,33
Q-необразующий ИМ	20 (29,9%)	2 (10%)	0,14
Локализация ИМ			
Задняя стенка ЛЖ	40 (59,7%)	4 (20%)	<0,01
Задняя стенка ЛЖ с захватом ПЖ	10 (14,9%)	2 (10%)	0,11
Передняя стенка ЛЖ	17 (25,4%)	14 (70%)	<0,01
Острая сердечная недостаточность (по Killip):			
I класс	58 (86,6%)	9 (45%)	<0,01
II класс	9 (13,4%)	9 (45%)	<0,01
III класс	0	1 (5%)	-
IV класс	0	1 (5%)	-
Нарушения ритма сердца			
Желудочковая тахикардия	3 (4,5%)	0	0,36
Фибрилляция предсердий	3 (4,5%)	2 (10%)	0,37
Атриовентрикулярная блокада III степени	2 (3%)	1 (5%)	0,29
Ранняя постинфарктная стенокардия	3 (4,5%)	2 (10%)	0,35
Рецидив ИМ	2 (3%)	1 (5%)	0,66
Остановка сердца	2 (3%)	0	-
Коронарное шунтирование	0	2 (10%)	-
Смерть	1 (1,5%)	0	-
Терапия в стационаре			
β-адреноблокаторы	66 (98,5%)	20 (100%)	0,58
иАПФ	54 (80,6%)	15 (75%)	0,59
БРАТ II	6 (9%)	0	-
Блокаторы Ca <sup>2+</sup> -каналов	46 (68,7%)	14 (70%)	0,91
Петлевые Диуретики	20 (29,9%)	14 (70%)	0,01
Тиазидные диуретики	2 (3%)	3 (15%)	0,04
Калий-сберегающие диуретики (спиронолактон)	24 (35,8%)	14 (70%)	0,01
Нитраты	8 (11,9%)	7 (35%)	0,02
Аспирин	67 (100%)	20 (100%)	-
Гепарин	35 (52,2%)	15 (75%)	0,07
Клопидогрель	65 (97%)	20 (100%)	0,99
Статины	47 (70,1%)	11 (55%)	0,21
Тромболитическая терапия	8 (11,9%)	3 (15%)	0,72
Чрескожное коронарное вмешательство	64 (95,5%)	20 (100%)	0,98

**Сокращения:** БРАТ II — блокаторы рецепторов ангиотензина-II, ИБС — ишемическая болезнь сердца, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ЛЖ — левый желудочек.

Таблица 4

## Содержание NT-proBNP и ST2 в сыворотке крови в зависимости от варианта ПР, Ме [Q1;Q3]

Параметры	Группа контроля	Адаптивное ремоделирование		Деадаптивное ремоделирование		p
		1-е сутки	12-е сутки	1-е сутки	12-е сутки	
	1	2	3	4	5	
ST2, нг/мл	18,81 [15,12;21,03]	65,51 [26,2;77,12]	26,01 [16,09;24,88]	99,92 [44,23;114,1]	26,15 [17,41;25,32]	p <sub>1,2</sub> =0,000 p <sub>1,4</sub> =0,000 p <sub>2,3</sub> =0,015 p <sub>4,5</sub> =0,001 p <sub>2,4</sub> =0,005
NT-proBNP, фмоль/мл	8,23 [5,61;11,12]	18,66 [5,7;42,4]	5,91 [3,26;13,33]	11,22 [8,63;21,06]	6,40 [6,05;23,61]	p <sub>1,2</sub> =0,001 p <sub>1,4</sub> =0,002 p <sub>2,3</sub> =0,000

значения КДР, КСР, КДО, КСО в 1,2, 1,3, 1,2, 1,6 раза, соответственно, были выше по сравнению с 1-й группой.

Аналогичная закономерность отмечалась и при анализе объемных характеристик ЛЖ, что демонстрировало прогрессирующую дилатацию его полости. У пациентов с ДР отмечалась тенденция к увеличению массы миокарда (ММ), которая в 1,2 раза была выше, чем у пациентов с адаптивным вариантом ремоделирования. ФВ ЛЖ, оцененная по методу Simpson, у пациентов 2-й группы характеризовалась более значимым снижением и была в 1,2 раза ниже, чем у пациентов 1-й группы (табл. 2).

У пациентов с вариантом ДР выявлено снижение отношения Е/А в группе, что свидетельствует о формировании диастолической дисфункции по типу нарушенной релаксации миокарда ЛЖ. Аналогичная ситуация наблюдалась и у пациентов в группе сравнения, т.е. выраженность этих изменений не зависела от варианта ремоделирования.

В исследуемой когорте больных с ИМ и вариантом ДР, по данным медицинской документации, чаще были распространены факторы риска ИБС по сравнению с адаптивным вариантом: АГ (90%), у 50% больных — клиника стенокардии до развития ИМ. Среди пациентов с ДР в 25% случаев ранее был диагностирован ИМ (табл. 3).

Q-образующий ИМ (90%) и передняя локализация (70%) чаще регистрировались среди пациентов с патологическим вариантом ремоделирования; Q-необразующий ИМ (29,9%) и задняя локализация (59,7%), напротив, — среди больных с физиологическим вариантом ремоделирования (29,9%). При этом I классу ОСН по классификации Killip чаще соответствовали пациенты с адаптивным ремоделированием (86,6%), в то время как больные с клиническими проявлениями ОСН различной степени тяжести (II-IV классы по Killip) преобладали в группе ДР (55%). При этом среди пациентов патологического варианта ПР нарушения ритма сердца регистрировались чаще.

Таблица 5

## Взаимосвязь NT-proBNP и ST2 с параметрами эхокардиографии

Параметры	ФВ%	КДО	КСО
ST2, нг/мл	R=-0,545 P=0,001	R=0,510 P=0,003	R=0,463 P=0,000
NT-proBNP, фмоль/мл	-	R=-0,514 P=0,010	-

**Сокращения:** КДО — конечный диастолический объем, КСО — конечный систолический объем, ФВ — фракция выброса.

Объем проводимой терапии в исследуемых группах не отличался, однако пациенты с ДР значимо чаще принимали петлевые, тиазидные, калийсберегающие диуретики и нитраты.

При оценке содержания в сыворотке крови стимулирующего фактора роста ST2 и NT-proBNP в зависимости от адаптивного или варианта ДР миокарда выявлены более высокие концентрации данных параметров в 1-е сутки ИМ в обеих группах по сравнению с группой контроля. Так уровень ST2 был повышен в 2,3 и 1,4 раза соответственно, NT-proBNP — в 3,5 и 5,3 раза, соответственно.

На 12-е сутки значимые изменения выявлены только при оценке динамики содержания ST2, для которого характерно снижение в обеих исследуемых группах (в 2,5 и 3,8 раза, соответственно), однако более выраженное среди пациентов с ДР. Снижение концентрации натрийуретического пептида было статистически незначимым.

При этом высокий уровень ST2, определяемый на 1-е сутки ИМ, ассоциировался с развитием патологического варианта ПР и был в 1,5 раза выше, чем в группе физиологического ремоделирования в отличие от NT-proBNP, концентрация которого была одинаковой в обеих группах на всем протяжении госпитального периода (табл. 4).

При проведении корреляционного анализа выявлены взаимосвязи между содержанием стимулирующего фактора роста ST2 и параметрами функцио-

нального состояния ЛЖ. Так обнаружены обратная корреляционная зависимость средней силы с ФВ ЛЖ и прямые зависимости средней силы с КДО и КСО (табл. 5). При этом уровень NT-proBNP обратно коррелировал только с величиной КДО.

С помощью логистического регрессионного анализа выявлено, что наибольшую ассоциацию с развитием ДР ЛЖ имеет содержание ST2, оцененного на 1-е сутки развития ИМ и увеличивает риск в 4,5 раза (ОШ =4,5, 95% ДИ =2,0-10,1,  $p=0,011$ , АУС составила 0,81, чувствительность — 78,7%, специфичность — 69,4%), в то время как уровень NT-proBNP был менее значим (ОШ =2,3, 95% ДИ =2,0-2,01,  $p=0,032$ , АУС составила 0,68) и не отличался высокой диагностической чувствительностью 69,5%, и специфичностью 65,9%.

Таким образом, острый период ИМ сопровождается повышением концентрации ST2 и NT-proBNP. При этом уровень стимулирующего фактора роста ST2 имеет более выраженный характер изменения на всем протяжении госпитального периода по сравнению с NT-proBNP. Увеличение концентрации ST2 на 1-е сутки ИМ взаимосвязано с особенностями нарушений структуры и функции ЛЖ и ассоциируется с ДР ПР, в то время как уровень NT-proBNP был менее значим.

### Обсуждение

По современным представлениям, ПР, сопровождающееся изменением структуры и геометрии желудочка, проявляется в виде гипертрофии и дилатации камер сердца с развитием систолической и диастолической дисфункции. Данный процесс может протекать по адаптивному или дезадаптивному варианту [1, 2]. Адаптивный или физиологический вариант предполагает отсутствие признаков СН и незначительное изменение структуры ЛЖ. Наличие указанных симптомов и прогрессирование СН определяют патологический вариант или ДР, который является ключевым моментом формирования и прогрессирования ХСН у пациентов, перенесших ИМ [1]. В настоящем исследовании практически у каждого пятого пациента с ИМпСТ в постинфарктном периоде зафиксирован вариант ДР.

Дезадаптивные последствия после ИМ нередко способствуют неблагоприятному течению заболевания и смертности больных. Несмотря на значительный прогресс в медикаментозной терапии, прогноз у таких больных все-таки остается неблагоприятным [7].

В настоящем исследовании среди пациентов с патологическим вариантом ПР чаще фиксировались нарушения ритма сердца: фибрилляция желудочков, атриовентрикулярная блокада III степени, ранняя постинфарктная стенокардия, а также рецидивы ИМ.

Ответной реакцией миокарда ЛЖ на гемодинамический стресс (и в процессе ПР ЛЖ) является секреция ряда гуморальных факторов, прежде всего NT-proBNP — показателя растяжения миокарда [5, 8]. При этом способность кардиомиоцитов нарабатывать NT-proBNP рассматривается как адаптивная реакция на повреждение. NT-proBNP является антагонистом ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, повышает натрий-урез и диурез, вызывает вазодилатацию, снижает пред- и пост-нагрузку на сердце, артериальное давление, обладает антиишемическим действием [9]. NT-proBNP является достаточно чувствительным к ишемии биологическим маркером, который секретируется при повреждении миокарда до появления в крови тропонинов и отражает выраженность нарушений структуры и функции миокарда [3].

Так, в настоящем исследовании уровень данного маркера был повышен в острый период ИМ. Нами показано, что на 1-е сутки ИМ концентрация NT-proBNP возрастает в 4,5 раза (рис. 1) и не снижается до контрольных значений к 12-м суткам. Результаты согласуются с экспериментальными данными, свидетельствующими о 5-ти кратном увеличении уровня транскрипции гена BNP у мышей при искусственно вызванном ИМ в течение последующих 48 часов, который оставался на высоком уровне в течение последующих 3-4 недель [10].

При делении пациентов на группы динамика уровня NT-proBNP характеризуется значимым снижением среди пациентов с адаптивным вариантом ремоделирования, при этом в группе ДР не выявлено значимой динамики.

В то же время Дядык А. И. и соавт. обнаружили статистически значимую связь уровня NT-proBNP с нарушениями структуры и функции ЛЖ в процессе его ПР. Содержание NT-proBNP было связано с формированием дилатации ЛЖ и его систолической дисфункцией, рассматриваемые как наиболее неблагоприятные факторы развития и прогрессирования СН (между индексом КСО ЛЖ и NT-proBNP ( $R=0,89$ ;  $p=0,00001$ ), между ФВ ЛЖ и NT-proBNP ( $R=-0,86$ ;  $p=0,00001$ ) [11]. Аналогичные результаты показывают и ряд других авторов [12, 13]. Однако в настоящем исследовании выявлена лишь обратная корреляция средней силы с КДО ( $R=-0,514$ ,  $p=0,010$ ).

В то же время более чувствительной была динамика стимулирующего фактора роста ST2, уровень которого резко повышался в 1-е сутки ИМ и снижался к 12-м суткам исследования. Повышение содержания ST2 может быть связано с увеличением его синтеза в кардиомиоцитах и фибробластах вследствие биомеханического напряжения [5]. Так результаты экспериментальных исследований показали, что в изолированных кардиомиоцитах, испытывающих механическую нагрузку, отмечено повышение синтеза ST2 [14]. Кроме того, концентрация стимулирую-

ющего фактора роста ST2 связана с функциональной активностью ЛЖ, величиной зоны некроза и является маркером ПР: у пациентов с СН нарушение передачи сигналов ST2 приводит к постепенному ремоделированию ткани миокарда [15]. Согласно данным исследований, уровни ST2 ассоциируются с тяжестью СН, независимо от риска, связанного с повышением уровня NT-proBNP и влияния других факторов риска (других биомаркеров) [16].

Так, уровень ST2 в нашем исследовании был значимо выше при ДР миокарда в 1-е сутки по сравнению с группой адаптивного ремоделирования. Вероятно, увеличение концентрации ST2 при ДР связано с повышением содержания растворимой формы маркера, образующейся при повреждении кардиомиоцитов. В то же время при ИМ происходит активация гуморального и клеточного звеньев иммунного ответа, являющегося необходимым условием для рубцевания зоны некроза и способствующего увеличению уровня ST2. Высокий уровень маркера может быть обусловлен также выраженной декомпенсацией гемодинамики и активацией провоспалительного статуса в условиях ишемии/реперфузии [6].

К 12-м суткам ИМ концентрация ST2 снижалась до уровня контрольных значений, при этом стирались различия между группами пациентов с адаптивным и ДР. Результаты согласуются с данными исследования Weinberg EO, et al. выполненном на экспериментальной модели ИМ (*in vivo*) у мышей линии C57/BL6J,

полученной путем перевязки коронарной артерии. В ходе этого исследования было показано, что максимальная индукция транскрипции ST2 в кардиомиоцитах происходит через 2 часа после ИМ, сохраняется в течение 9 часов и затем через 15 часов снижается [17].

Тип ДР характеризуется прогрессирующим увеличением размеров полости ЛЖ и толщины стенки. Подобные структурные перестройки влекут за собой изменение функциональных характеристик сердца: отмечается снижение сократительной способности миокарда и диастолической функции [15]. Так, нами обнаружены корреляции уровня ST2 с ФВ, КДО, КСО. Полученные данные согласуются с результатами крупномасштабных исследований, проведенных ранее по изучению ST2 при ОИМ, в которых выявлены корреляции с ФВ ЛЖ в ранние сроки после ИМ [13].

Таким образом, среди обследованных 87 пациентов дезадаптивный вариант ПР встречался в 23% случаях. Наиболее выраженной была динамика стимулирующего фактора ST2, уровень которого был резко повышен в 1-е сутки ИМ и снижался к 12-м суткам. ДР ассоциировалось с более высоким содержанием данного маркера, в отличие от NT-proBNP, концентрация которого не отличалась между группами. Согласно данным математического анализа, уровень ST2 на 1-е сутки ИМ позволяет прогнозировать риск развития ДР с более высокой чувствительностью и специфичностью по сравнению с NT-proBNP.

## Литература

- Opie LH, Commerford PJ, Gersh BJ, et al. Controversies in ventricular remodelling. *Lancet*. 2006; 367(9507): 356-67.
- Volkova II. Remodeling of the heart and blood vessels in ischemic heart disease. *Patologiya krovoobrascheniya i kardiokirurgiya*. 2010; 4: 96-9. Russian (Волкова И. И. Ремоделирование сердца и сосудов при ишемической болезни сердца. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2010; 4: 96-9).
- Barbarash OL, Usoltseva EN, Shafranskaya KS, et al. The ability to use N-terminal fragment brain natriuretic peptides as a marker of multifocal atherosclerosis in patients with myocardial infarction with ST-segment elevation. *Russ J Cardiol*. 2012; 3(95): 12-8. Russian (Барбараш О.Л., Усольцева Е.Н., Шафранская К.С. и др. Возможность использования N-терминального фрагмента мозгового натрий-уретического пептида как маркера мультифокального атеросклероза у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Российский кардиологический журнал*. 2012; 3(95): 12-8).
- Maries L, Manitu I. Diagnostic and prognostic values of B-type natriuretic peptides (BNP) and N-terminal fragment brain natriuretic peptides (NT-pro-BNP). *Cardiovasc J Afr*. 2013; 24(7): 286-9.
- Ciccione MM, Cortese F, Gesualdo, M et al. Novel Cardiac Bio-Marker: ST2: A Review. *Molecules*. 2013; 18: 15314-28.
- Felker GM, Fiuzat M, Thompson V, et al. Soluble ST2 in ambulatory patients with heart failure association with functional capacity and long-term outcomes. *Circulation: Heart Failure*. 2013; 6: 1172-9.
- Bokeriya LA, Bokeriya OL, Le TG. Electrophysiological remodeling in heart failure and various heart diseases. *Analy aritmologii*. 2010; 4: 41-8. Russian (Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Ле Т.Г. Электрофизиологическое ремоделирование миокарда при сердечной недостаточности и различных заболеваниях сердца. *Анналы аритмологии*. 2010; 4: 41-8).
- Braunwald E. Biomarkers in heart failure. *New Engl. J. Med*. 2008; 358: 2148-59.
- Mathewkutty S, Sethi SS, Aneja A, et al. Biomarkers after risk stratification in acute chest pain (from the BRIC Study). *Am. J. Cardiol*. 2013; 111(4): 493-8.
- He Q, Wang D, Yang X et al. Inducible regulation of human brain natriuretic peptide promoter in transgenic mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001; 280: 368-76.
- Dyadyk AI, Grin VK, Vorobev AS, et al. Evaluation of the activity of markers of myocardial stress in predicting the development of postinfarction remodeling of the left ventricle. *Ukrainskiy kardiologicheskij jurnal*. 2010; 5: 13-8. Russian (Дядык А. И., Гринь В.К., Воробьев А.С. и др. Оценка активности маркеров миокардиального стресса в прогнозировании развития постинфарктного ремоделирования левого желудочка сердца. *Украинский кардиологический журнал*. 2010; 5: 13-8).
- Khan SQ, Dhillon O, Kelly D. Plasma N-terminal B-type natriuretic peptide as an indicator of long-term survival after acute myocardial infarction: comparison with plasma midregional proatrial natriuretic peptide: The LAMP (Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide) Study. *J. Amer. Coll. Cardiol*. 2008; 51: 1857-64.
- Khan SQ, Quinn P, Davies JE, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is better than TIMI risk score at predicting death after acute myocardial infarction. *Heart*. 2008; 94: 40-3.
- Januzzi J.L.Jr. ST2 as a cardiovascular risk biomarker: from the bench to the bedside. *Journal of Cardiovascular Translational Research*. 2013; 6(4): 493-500.
- Weir RA, Miller AM, Murphy GE, et al. Serum soluble ST2: a potential novel mediator in left ventricular and infarct remodeling after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55(3):243-50.
- Januzzi J.L.Jr, Rehman S, Mueller T, et al. Importance of biomarkers for long-term mortality prediction in acutely dyspneic patients. *Clinical Chemistry*. 2010; 56(12): 1814-21.
- Weinberg EO, Shimp M, De Keulenaer GW, et al. Expression and regulation of ST2, an interleukin-1 receptor family member, in cardiomyocytes and myocardial infarction. *Circulation*. 2002; 106: 2961-6.

## РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ TOLL-ПОДОБНЫХ РЕЦЕПТОРОВ В РАЗВИТИИ ОСЛОЖНЕНИЙ АТЕРОСКЛЕРОЗА

Барбараш О. Л., Головкин А. С., Понасенко А. В., Кутихин А. Г., Жидкова И. И., Хуторная М. В., Салахов Р. Р., Барбараш Л. С.

**Цель.** Установить наличие ассоциаций между полиморфными вариантами генов Toll-подобных рецепторов с инфарктом миокарда (ИМ), острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС).

**Материал и методы.** В исследование включено 292 пациента с ИБС, с наличием в анамнезе перенесенных ИМ, ОНМК. Изучены ассоциации 8 полиморфных локусов 4 генов: *TLR1* (rs5743551 и rs5743611), *TLR2* (rs3804099 и rs5743708), *TLR4* (rs4986790 и rs4986791), *TLR6* (rs3775073 и rs5743810).

**Результаты.** Определена ассоциация аллеля С полиморфизма rs5743551 гена *TLR1* с повышенным риском более раннего начала ИБС (в возрасте моложе 55 лет). Гетерозиготный (A/G) генотип полиморфизма rs5743810 *TLR6* является протективным в отношении риска более раннего дебюта ИБС (в возрасте моложе 55 лет). Гетерозиготный (C/T) генотип полиморфизма rs5743551 гена *TLR1* ассоциирован с повышенным риском развития ОНМК у пациентов с ИБС. Выявлены ассоциации между полом, возрастом пациентов и сердечно-сосудистыми осложнениями по полиморфизмам генов TLRs: мужчины, больные ИБС, гомозиготные по минорному аллелю генотипа (C/C) полиморфизма rs3804099 гена *TLR2*, имеют сниженный риск развития ИМ независимо от возраста; гетерозиготный (C/T) генотип полиморфизма rs5743551 гена *TLR1* ассоциирован с увеличением риска развития ОНМК у пациентов с ИБС в возрасте старше 55 лет независимо от гендерных различий; гетерозиготный (T/C) генотип полиморфизма rs3775073 гена *TLR6* ассоциирован с повышенным риском развития ИМ в возрасте моложе 55 лет у пациентов с ИБС независимо от гендерных различий.

**Заключение.** Установлены ассоциации полиморфных вариантов генов Toll-подобных рецепторов с развитием осложнений атеросклероза (ОНМК, ИМ) у пациентов с ИБС.

Российский кардиологический журнал 2015, 12 (128): 72–79  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-12-72-79>

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, острое нарушение мозгового кровообращения, атеросклероз, Toll-подобные рецепторы, полиморфизм генов.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия.

Барбараш О. Л. — д.м.н., профессор, директор, Головкин А. С. — д.м.н., зав. отделом экспериментальной и клинической кардиологии, Понасенко А. В. — к.м.н., исполняющий обязанности зав. лабораторией геномной медицины отдела экспериментальной и клинической кардиологии, Кутихин А. Г. — м.н.с. лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной и клинической кардиологии, Жидкова И. И.\* — врач-кардиолог, аспирант, Хуторная М. В. — м.н.с. лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной и клинической кардиологии, Салахов Р. Р. — м.н.с. лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной и клинической кардиологии, Барбараш Л. С. — г.н.с., академик РАН.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
 Irina04046@yandex.ru

АГ — артериальная гипертензия, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИИ — ишемический инсульт, ИМ — инфаркт миокарда, ЛПС — липополисахарид, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОШ — отношение шансов, СЖК — свободные (насыщенные) жирные кислоты, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ФК — функциональный класс, ФР — факторы риска, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, АИС — информационный критерий Акаике (Akaike information criterion), HPS-70 — белки теплового шока-70, IL-6 — интерлейкин 6, IL-10 — интерлейкин 10, NF-kB — транскрипционный ядерный фактор, PAMPs — патоген-ассоциированные молекулярные “образы” (pathogen-associated molecular patterns), PRRs — “образы” патогенов (pattern recognition receptors), TLRs — Toll-подобные рецепторы (toll-like receptors), TNF $\alpha$  — фактор некроза опухоли  $\alpha$ .

Рукопись получена 20.11.2014  
 Рецензия получена 08.12.2014  
 Принята к публикации 15.12.2014

## THE ROLE OF TOLL-LIKE RECEPTORS POLYMORPHISM IN ATHEROSCLEROSIS COMPLICATIONS DEVELOPMENT

Barbarash O. L., Golovkin A. S., Ponasenko A. V., Kutikhin A. G., Zhidkova I. I., Khutornaya M. V., Salakhov R. R., Barbarash L. S.

**Aim.** To reveal the association of polymorphic types of Toll-like receptor genes with myocardial infarction (MI), stroke in patients with coronary heart disease (CHD).

**Material and methods.** Totally 292 patients studied, with CHD and anamnesis of stroke and/or MI. The association of 8 polymorphic loci of 4 genes were studied: *TLR1* (rs5743551 & rs5743611), *TLR2* (rs3804099 & rs5743708), *TLR4* (rs4986790 & rs4986791), *TLR6* (rs3775073 & rs5743810).

**Results.** The association of allele C of polymorphism rs5743551 gene *TLR1* is associated with higher risk of earlier CHD onset (younger than 55 y.o.). Heterozygous (A/G) genotype of polymorphism rs5743810 *TLR6* is protective against the risk of earlier CHD onset (younger than 55 y.o.). Heterozygous (C/T) genotype of polymorphism rs5743551 gene *TLR1* is associated with higher risk of stroke in CHD patients. The associations revealed with age, gender and cardiovascular complications by polymorphisms of TLR genes: males, having CHD, homozygous by minor allele (C/C) of polymorphism rs3804099 gene *TLR2*, have reduced risk of MI development not related to age; heterozygous (C/T) genotype of polymorphism

rs5743551 of gene *TLR1* is associated with the increased risk of stroke in CHD patients older than 55 y.o. not depending on gender; heterozygous (T/C) genotype of polymorphism rs3775073 gene *TLR6* is associated with increased risk of MI in younger than 55 y.o. patients with CHD not related to gender.

**Conclusion.** Some associations of polymorphic Toll-like receptors genes with the development of atherosclerosis complications (MI, stroke) in CHD are revealed.

Russ J Cardiol 2015, 10 (126): 72–79  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-10-72-79>

**Key words:** ischemic heart disease, stroke, atherosclerosis, Toll-like receptors, gene polymorphism.

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia.

Атеросклероз является мультифакториальным прогрессирующим заболеванием, которое сопровождается различными сердечно-сосудистыми осложнениями (ССО) — такими, как инфаркт миокарда (ИМ), транзиторная ишемическая атака (ТИА), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) [1]. В последние годы активно изучается роль локального (местного) и генерализованного воспаления в патогенезе атеросклероза, особое внимание уделяется воспалительному повреждению сосудистой стенки. Одновременно с этим имеются доказательства участия в патогенезе атеросклероза рецепторов врожденного иммунитета (Toll-подобных рецепторов, Toll-like receptors, TLRs). Развитие ИМ и ОНМК по ишемическому типу сопровождается повышением уровня циркулирующих маркеров иммунного ответа и воспаления: фактора некроза опухоли  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) и интерлейкина 10 (IL-10), а также уровня экспрессии белка теплового шока-70 (HSP-70), фибриногена, являющихся эндогенными лигандами для TLR4. При этом известно, что уровень экспрессии и функциональная активность Toll-подобных рецепторов на поверхности клеток являются генетически детерминированными [1].

Таким образом, общим звеном в патогенезе атеросклероза и связанных с ним ССО (ОНМК и ИМ) является хроническое воспаление с участием врожденного и адаптивного механизмов иммунной защиты. Вместе с тем, данные о роли полиморфизма генов Toll-подобных рецепторов в реализации ССО атеросклероза противоречивы и мало изучены.

Цель исследования — установить наличие ассоциаций между полиморфными вариантами генов Toll-подобных рецепторов с ИМ, ОНМК у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС).

### Материал и методы

В исследование включены 292 пациента с ИБС, проходивших подготовку к операции шунтирования коронарных артерий на базе НИИ КПССЗ г. Кемерово с 2011 по 2012гг. Все участники исследования принадлежали к русской этнической группе. Решение о включении больного в исследование осуществлялось после подписания информированного согласия. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Научно-исследовательского института.

Критериями включения в исследование были: наличие в анамнезе верифицированного диагноза ИБС, ОНМК, ИМ; принадлежность к русской национальности; проживание на территории Кемеровской области и наличие подписанного информированного согласия на проведение исследования. Критериями исключения являлись: злокачественные новообразования в анамнезе, сопутствующие аутоиммунные заболевания, острые инфекционные заболевания или обострение хронических, а также психические заболевания.

В исследование были включены 239 (81,85%) мужчин и 53 (18,15%) женщины, медиана возраста составила 58,00 [54,00;63,00] лет (от 40 до 70 лет включительно). Большинство пациентов имело традиционные факторы сердечно-сосудистого риска. Так, артериальная гипертензия (АГ) встречалась у 262 (89,73%) пациентов, перенесенный ИМ — у 224 (76,71%), курение в анамнезе — у 196 (67,12%) больных, дислипидемия — у 227 (77,74%) человек, ОНМК — у 31 (10,62%).

Согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов, стенокардия I-II ФК была выявлена у 175 (59,93%) пациентов, III-IV ФК — у 117 (40,07%). Дебют ИБС в возрасте раньше 40 лет был выявлен у 12 (4,10%) человек; в возрасте 40-50 лет — у 74 (25,30%) человек и в возрасте старше 50 лет — у 206 (70,50%) человек. Медиана длительности ИБС составила 3,00 [1,00;7,00] года.

Диагноз ИБС устанавливали на основании национальных клинических рекомендаций “Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST”, разработанных комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) по стабильной стенокардии (2008г), наличия ангинозных болей в грудной клетке, данных анамнеза, а также лабораторных и инструментальных методов обследования. Диагноз перенесенного ИМ устанавливался согласно критериям ВНОК: на основании клинических (синдрома болей в грудной клетке, возникших в покое, продолжительностью более 20 минут), электрокардиографических (ЭКГ), биохимических (повышения уровней биохимических маркеров некроза миокарда (сердечного тропонина Т и КК-МВ) в сыворотке крови) и данных анамнеза. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) по классификации Нью-Йоркской Ассоциации сердца ФК I-II выявлена у 210 (71,90%) человек, ФК III-IV — у 82 (28,10%) человек. Диагноз перенесенного ранее ОНМК устанавливался на основании данных анамнеза и медицинской документации.

Среди обследованных пациентов (292 человек) выделены группы в зависимости от перенесенных ИМ и ОНМК.

Первое деление на группы произвели в зависимости от наличия/отсутствия у пациента в анамнезе ИМ. По данному показателю в первую группу вошли 68 пациентов (47 (69,12%) мужчин и 21 (30,88%) женщины), в возрасте 59,00 [55,00;63,00] лет, не имевших в анамнезе ИМ. Во вторую группу с ИМ включены 224 человека (192 (85,71%) мужчины и 32 (14,29%) женщины), в возрасте 58,00 [53,00;62,00] лет.

Затем всех пациентов разделили на две группы по критерию принесенного ОНМК. В третью группу был включен 261 пациент (215 (82,38%) мужчин и 46 (17,62%) женщин), средний возраст 58,00 [53,00;62,00] года, не имевших на момент обследования ОНМК в анамнезе. Пациенты с перенесенным ОНМК вошли

Таблица 1

**Исходные клинико-anamnestические характеристики групп пациентов в зависимости от наличия в анамнезе ИМ**

	I группа, n= 68 (23,29%)	II группа, n=224 (76,71%)	p
Женщины, n (%)	21 (30,88)	32 (14,29)	0,042
Мужчины, n (%)	47 (69,12)	192 (85,71)	
Медиана возраста, лет	59,00 [55,00;63,00]	58,00 [53,00;62,00]	0,085
Медиана дебюта ИБС, лет	56,50 [50,00;61,00]	53,00 [48,00;58,00]	0,005
Медиана длительности ИБС, лет	2,00 [1,00;6,00]	3,00 [1,00;7,00]	0,196
Медиана SYNTAX, баллов	19,00 [13,00;27,00]	20,50 [14,00;27,00]	0,094
Медиана длительности АГ, лет	8,00 [3,00;15,00]	6,00 [2,00;6,50]	0,316
Стенокардия ФК I-II, n (%)	34 (50,00)	119 (53,13)	0,628
Стенокардия ФК III-IV, n (%)	34 (32,30)	105 (46,88)	
ХСН ФК I-II, n (%)	42 (61,76)	168 (75)	0,033
ХСН ФК II-III, n (%)	26 (38,24)	56 (25)	
С ОНМК, n (%)	9 (13,24)	22 (9,82)	0,922
С НУО, n (%)	24 (35,29)	63 (28,13)	0,187
С МФА, n (%)	57 (83,82)	196 (87,50)	0,437
С АГ, n (%)	63 (92,60)	199 (88,79)	0,365
С дислипидемией, n (%)	54 (79,41)	173 (77,23)	0,705
Курящие, n (%)	41 (60,30)	154 (68,75)	0,171

Таблица 2

**Исходные клинико-anamnestические характеристики групп пациентов в зависимости от наличия в анамнезе ОНМК**

Показатели, медиана	III группа, n=261 (89,38%)	IV группа, n= 31 (10,62%)	p
Женщины, n (%)	46 (17,62)	6 (19,35)	0,854
Мужчины, n (%)	215 (82,38)	25 (80,65)	
Медиана возраста, лет	58,00 [53,00;62,00]	60,00 [55,00;64,00]	0,269
Медиана дебюта ИБС, лет	53,00 [48,00;58,00]	54,00 [51,00;58,00]	0,511
Медиана длительности ИБС, лет	3,00 [1,00;7,00]	3,00 [1,00;7,00]	0,745
Медиана SYNTAX, баллов	19,50 [14,00;26,50]	20,50 [14,00;26,50]	0,885
Медиана длительности АГ, лет	8,00 [3,00;10,00]	7,00 [2,00;15,00]	0,908
Стенокардия ФК I-II, n (%)	135 (51,72)	18 (58,06)	0,851
Стенокардия ФК III-IV, n (%)	126 (48,28)	13 (41,94)	
ХСН ФК I-II, n (%)	188 (72,03)	22 (70,97)	0,613
ХСН ФК II-III, n (%)	73 (27,97)	9 (29,03)	
С ИМ, n (%)	202 (77,39)	22 (70,97)	0,922
С НУО, n (%)	77 (29,50)	10 (32,26)	0,754
С МФА, n (%)	226 (86,59)	27 (87,10)	0,753
С АГ, n (%)	233 (89,27)	29 (93,55)	0,582
С дислипидемией, n (%)	207 (79,31)	20 (64,52)	0,061
Курящие, n (%)	172 (65,90)	24 (77,42)	0,197

в четвертую группу: 31 мужчина (25 (80,65%) и 6 женщин (19,35%), средний возраст пациентов составил 60,00 [55,00;64,00] года. Сочетание ИМ и ОНМК выявлено у 24 (10,71%) человек, однако отдельной группы не выделено, т.к. данная выборка не репрезентативна. В таблицах 1 и 2 представлены общие клинико-anamnestические характеристики обследованных пациентов.

Для проведения исследования выделяли геномную ДНК методом фенол-хлороформной экстракции с протеиназой K по модификации Smith, et al. из цельной

венозной крови. Генотипирование проводили по технологии Taqman с использованием флуоресцентно-меченных зондов производства Applied Biosystems (США). Концентрации и качественные характеристики выделенной ДНК проверяли с использованием спектрофотометра NanoDrop-2000 (TFS, США). Тремя основными критериями для выбора однонуклеотидных полиморфизмов были: частота минорного аллеля  $\geq 5\%$  в русской популяции согласно HarMap; предполагаемые или доказанные на молекулярном уровне функциональные последствия, малое количество или отсутст-

Таблица 3

## Связь аллельных локусов генов Toll-подобных рецепторов с риском развития ОНМК и дебютом ИБС

rs5743551 гена <i>TLR1</i> , n=290						
Модели наследования	Генотипы	III группа	IV группа	ОШ (95% ДИ)	p	AIC
Кодоминантная	T/T	175 (67,6%)	15 (48,4%)	1,00	0,092	200,6
	C/T	76 (29,3%)	15 (48,4%)	2,37 (1,10-5,13)		
	C/C	8 (3,1%)	1 (3,2%)	1,44 (0,17-12,43)		
Доминантная	T/T	175 (67,6%)	15 (48,4%)	1,00	0,033	198,8
	C/T-C/C	84 (32,4%)	16 (51,6%)	2,28 (1,07-4,86)		
Рецессивная	T/T-C/T	251 (96,9%)	30 (96,8%)	1,00	0,98	203,4
	C/C	8 (3,1%)	1 (3,2%)	1,03 (0,12-8,56)		
Овердоминантная	T/T-C/C	183 (70,7%)	16 (51,6%)	1,00	0,031	198,7
	C/T	76 (29,3%)	15 (48,4%)	2,33 (1,09-4,97)		
Лог-аддитивная	–	–	–	1,81 (0,97-3,38)	0,067	200
rs5743551 <i>TLR1</i> , n=290						
Модели наследования	Генотипы	Дебют ИБС после 55 лет	Дебют ИБС до 55 лет	ОШ (95% ДИ)	p	AIC
Кодоминантная	T/T	78 (68,40%)	109 (61,90%)	1,00	0,023	248,7
	C/T	35 (30,70%)	58 (33,00%)	1,22 (0,64-2,33)		
	C/C	1 (0,90%)	9 (5,10%)	11,69 (1,35-101,38)		
Доминантная	T/T	78 (68,40%)	109 (61,90%)	1,00	0,2	252,7
	C/T-C/C	36 (31,60%)	67 (38,10%)	1,50 (0,81-2,78)		
Рецессивная	T/T-C/T	113 (99,10%)	167 (94,90%)	1,00	0,0073	247,1
	C/C	1 (0,90%)	9 (5,10%)	10,96 (1,28-93,98)		
Овердоминантная	T/T-C/C	79 (69,30%)	118 (67,00%)	1,00	0,81	254,3
	C/T	35 (30,70%)	58 (33,00%)	1,08 (0,57-2,04)		
Лог-аддитивная	–	–	–	1,71 (1,01-2,90)	0,046	250,3
rs5743810 <i>TLR6</i> , n=291						
Модели наследования	Генотипы	Дебют ИБС после 55 лет	Дебют ИБС до 55 лет	ОШ (95% ДИ)	p	AIC
Кодоминантная	G/G	40 (35,10%)	83 (46,90%)	1,00	0,12	252
	A/G	61 (53,50%)	67 (37,90%)	0,52 (0,27-0,99)		
	A/A	13 (11,40%)	27 (15,20%)	0,90 (0,35-2,32)		
Доминантная	G/G	40 (35,10%)	83 (46,90%)	1,00	0,084	251,3
	A/G-A/A	74 (64,90%)	94 (53,10%)	0,59 (0,32-1,07)		
Рецессивная	G/G-A/G	101 (88,60%)	150 (84,80%)	1,00	0,59	254
	A/A	13 (11,40%)	27 (15,20%)	1,27 (0,53-3,08)		
Овердоминантная	G/G-A/A	53 (46,50%)	110 (62,10%)	1,00	0,039	250,1
	A/G	61 (53,50%)	67 (37,90%)	0,53 (0,29-0,97)		
Лог-аддитивная	–	–	–	0,80 (0,51-1,25)	0,31	253,3

вие исследований по определению роли влияния данных полиморфизмов на ОНМК и ИМ.

Для выбора полиморфизмов использовались базы данных NCBI dbSNP; SNPinfo. Исследовали 8 аллельных вариантов 4 генов системы TLRs: *TLR1* (rs5743551 и rs5743611), *TLR2* (rs3804099 и rs5743708), *TLR4* (rs4986790 и rs4986791), *TLR6* (rs3775073 и rs5743810). Анализ ассоциаций проводился с учетом поправки на пол и возраст (моложе и старше 55 лет).

Математическая обработка количественных показателей проводилась с использованием статистического пакета программы Statistica® for Windows 6.0, (StatSoftInc., США). Две независимые группы по признаку сравнивались с помощью U-критерия Манна-Уитни. Анализ качественных данных (соответствие распределения аллелей закону Харди-Вайн-

берга, частота генотипов и гаплотипов, анализ ассоциаций) произведен при помощи интерактивной программы SNPStats (Institut Català d'Oncologia; Universidad Autònoma de Barcelona, Испания).

Распределение частот генотипов во всех группах соответствовало равновесию Харди-Вайнберга (Hardy-Weinberg equilibrium, HWE) с критическим значением вероятности отвергнуть верную нулевую гипотезу об отсутствии данного равновесия при  $p=0,05$ . Расчет показателей отношения шансов (ОШ) с 95%-ми доверительными интервалами (ДИ) для групп и подгрупп проводился по всем пяти моделям наследственности (кодоминантной, доминантной, рецессивной, овердоминантной и лог-аддитивной). Релевантность моделей наследственности для каждого конкретного полиморфизма оценивалась

**Таблица 4**  
**Связь аллельных локусов генов Toll-подобных рецепторов с риском развития ИМ, ОНМК (с поправкой на возраст)**

rs5743551 гена <i>TLR1</i> , n=290					
Возраст	Генотипы	III группа	IV группа	ОШ (95% ДИ)	р
Старше 55 лет	T/T	112 (69,56)	11 (47,83)	1,00	0,043
	C/T	44 (27,33)	11 (47,83)	2,55 (1,03-6,30)	
	C/C	5 (3,11)	1 (4,35)	2,03 (0,22-19,05)	
Моложе 55 лет	T/T	63 (64,29)	4 (50)	1,00	0,33
	C/T	32 (32,65)	4 (50)	1,97 (0,46-8,39)	
	C/C	3 (3,06)	–	–	
rs3775073 гена <i>TLR6</i> , n=291					
Возраст	Генотипы	I группа	II группа	ОШ (95% ДИ)	р
Старше 55 лет	T/T	14 (30,43)	41 (29,71)	1,00	0,89
	T/C	24 (52,18)	70 (50,72)	0,92 (0,42-2,01)	
	C/C	8 (17,39)	27 (19,57)	1,06 (0,38-2,94)	
Моложе 55 лет	T/T	12 (54,54)	24 (28,24)	1,00	0,047
	T/C	7 (31,82)	41 (48,23)	3,17 (1,08-9,27)	
	C/C	3 (13,64)	20 (23,53)	3,43 (0,84-14,07)	

**Таблица 5**  
**Связь аллельных локусов Toll-подобных рецепторов с риском развития ИМ (с поправкой на пол)**

rs3804099 гена <i>TLR2</i> , n=291					
Пол	Генотипы	I группа	II группа	ОШ (95% ДИ)	р
Женщины	T/T	9 (42,86)	8 (25,81)	1,00	0,31
	C/T	7 (33,33)	15 (48,38)	2,82 (0,74-10,72)	
	C/C	5 (23,81)	8 (25,81)	2,30 (0,51-10,33)	
Мужчины	T/T	14 (29,79)	92 (47,92)	1,00	0,011
	C/T	21 (44,68)	75 (39,06)	0,52 (0,25-1,11)	
	C/C	12 (25,53)	25 (13,02)	0,27 (0,11-0,67)	

по информационному критерию Акаике (Akaike information criterion, AIC), за наиболее релевантную модель принималась та, для которой значение AIC было наименьшим. За референтный генотип принимался гомозиготный генотип с большей частотой. Критическое значение вероятности отвергнуть верную нулевую гипотезу об отсутствии влияния полиморфизма на риск развития заболевания — р принималось  $\leq 0,05$ . Для предотвращения влияния эффекта множественных сравнений использован критерий перестановок (permutation test).

**Результаты**

В результате анализа клинико-анамнестических данных определена достоверная разница в дебюте ИБС у пациентов без ИМ и с ИМ [56;50 [50,00;61,00] против 53,00 [48,00;58,00] лет,  $p=0,005$ ]. Пациенты с ИМ имели более ранний возраст дебюта ИБС, по сравнению с пациентами без такового. Полученные данные приведены в таблице 1.

Аллель С полиморфизма rs5743551 гена *TLR1* статистически значимо ассоциирован с повышенным риском более раннего начала ИБС (в возрасте моложе 55 лет) в соответствии с лог-аддитивной моделью наследования (ОШ=1,71; 95% ДИ=1,01-2,90,  $p=0,046$ ). Гетерозиготный (A/G) генотип полиморфизма rs5743810 *TLR6* статистически значимо ассоциирован со сниженным риском более раннего дебюта ИБС (в возрасте моложе 55 лет) в соответствии с овердоминантной моделью наследования (ОШ=0,53; 95% ДИ=0,29-0,97,  $p=0,039$ ) (табл. 3).

С повышенным риском развития ОНМК выявлена статистически значимая ассоциация гетерозиготного генотипа (C/T) полиморфизма rs5743551 гена *TLR1* в соответствии с овердоминантной моделью наследования (ОШ=2,33; 95% ДИ=1,09-4,97,  $p=0,031$ ) у пациентов с ИБС (табл. 3).

Дальнейший анализ по возрастным подгруппам (моложе и старше 55 лет) позволил обнаружить ассоциацию гетерозиготного (C/T) генотипа полиморфизма rs5743551 гена *TLR1* с увеличением риска развития ОНМК у пациентов с ИБС в возрасте старше 55 лет (ОШ=2,55; 95% ДИ=1,03-6,30,  $p=0,043$ ) независимо от гендерных различий (табл. 4).

Анализ генных ассоциаций показал статистически достоверную ассоциацию гетерозиготного (T/C) генотипа полиморфизма rs3775073 гена *TLR6* с повышенной вероятностью развития ИМ в возрасте моложе 55 лет (ОШ=3,17; 95% ДИ=1,08-9,27,  $p=0,047$ ) у пациентов с ИБС независимо от гендерных различий (табл. 4).

Гомозиготный (C/C) генотип *TLR2* в позиции rs3804099 был статистически значимо ассоциирован со снижением риска развития ИМ у мужчин с ИБС (ОШ=0,27; 95% ДИ=0,11-0,67,  $p=0,011$ ) независимо от возраста (табл. 5).

Достоверной ассоциативной связи между гаплотипами, содержащим восемь минорных аллелей локусов *TLR1* (rs5743551 и rs5743611), *TLR2* (rs3804099 и rs5743708), *TLR4* (rs4986790 и rs4986791), *TLR6* (rs3775073 и rs5743810), и повышением риска развития ИМ не установлено.

**Обсуждение**

Одним из важных свойств иммунной системы является способность к распознаванию чужеродных веществ и развитию воспалительных реакций в ответ на их воздействие. Эта функция осуществляется благодаря взаимодействию врожденного и приобретенного компонентов иммунитета. Механизмы врожденной защиты представляют собой разнообразные комплексы и их молекулы, рецепторы, которые присутствуют на различных клетках и выполняют одинаковые функции [1]. Таким образом, врожденный иммунитет обеспечивает специфическое распознавание патогенов с помощью ограниченного числа генетически

запрограммированных рецепторов, воспринимающих “образы” патогенов (pattern recognition receptors PRRs), взаимодействующих с патоген-ассоциированными молекулярными “образами” (pathogen-associated molecular patterns PAMPs) — такими, как ДНК и РНК бактерий и вирусов, липополисахариды бактериальной стенки [1]. В настоящее время известно несколько семейств сигнальных PRRs, локализующихся как в цитозоле, так и на мембранах клетки, однако наибольший интерес в изучении уделяется Toll-подобным рецепторам. Они необходимы для быстрого распознавания инфекционных патогенов (вирусов, бактерий, грибов) посредством экзогенных лигандов с последующей активацией защитных механизмов, а также реализации асептического воспаления за счет эндогенных лигандов (модифицированных ЛПНП, свободных жирных кислот (СЖК), HPS-70, фибриногена, фибронектина). Большинство TLRs экспрессируются как на поверхности иммунно-компетентных клеток, так и на эндотелии сосудов, кардиомиоцитах. В результате активации TLRs происходит индукция синтеза провоспалительных цитокинов и интерферонов, обеспечивающих реализацию реакций врожденного иммунитета, а также осуществляется экспрессия молекул, которые приводят к активации Т-лимфоцитов (развитие адаптивного иммунного ответа) [1].

Эпидемиологические и клинические данные показывают, что хроническое воспаление и инфекция увеличивают риск ИБС и атеросклероза, а также связанных с ними ССО — таких, как инсульт и ИМ [2].

На сегодняшний день известны 13 TLR, из них у человека определено 11, однако их роль в патологии сердечно-сосудистых, особенно цереброваскулярных, заболеваний остается недостаточно изученной [1].

TLR3 распознает вирусную двухцепочечную РНК; TLR4 связывает эндотоксин липополисахарида (ЛПС) грамотрицательных бактерий и является главным рецептором врожденного иммунитета, активация которого сопровождается экспрессией генов цитокинов и других сигнальных пептидов; TLR5 распознает бактериальные белки жгутиков; TLR7, TLR8, TLR9 — нуклеиновые кислоты. Локусы TLR10/TLR1/TLR6 расположены на одной хромосоме, в связи с этим данный комплекс обуславливает иммунный ответ родственных генов. Это означает, что TLR6 может иметь близкую генетическую связь с TLR1, TLR10, которые могут повлиять на передачу сигнала многих TLRs. Так, например, рецептор TLR2 уникален своей способностью образовывать гетеродимеры с TLR1, TLR6 на поверхности цитоплазматической мембраны. Гетеродимер TLR2-TLR6 распознает диацилированные липопептиды грамположительных бактерий и микоплазм, а TLR2-TLR1 — триацилированные липопептиды грамотрицательных бактерий и микоплазм. Гомодимеры TLR1, TLR2 и TLR6 сами функционально

неактивны. Такая особенность рецептора TLR2 обеспечивает широкий диапазон распознавания патоген-ассоциированных молекулярных паттернов, TLR10 может образовывать гетеродимеры с TLR1 или TLR2, но его лиганд в настоящее время неизвестен; TLR11 распознает молекулы уропатогенных бактерий [1].

Атеросклероз крупных сосудов в 70% случаев является наиболее частой причиной ишемического инсульта (ИИ) и ИМ, а процесс воспаления сосудистой стенки — атрибутом всех стадий развития атеросклероза — от его инициации, прогрессирования и перехода атеросклеротической бляшки в нестабильное состояние. Ишемическое событие в миокарде или головном мозге является дополнительным стимулом для активации локального и системного воспаления [1,2].

Так, например, в исследовании Скворцовой В. И. и др. [1] показано, что уровень экспрессии TLR4 на моноцитах достоверно повышается у больных с ИМ и ИИ, начиная с 1-х суток заболевания по сравнению с таковым у пациентов контрольной группы ( $p < 0,05$ ) и к 14 суткам коррелирует с тяжестью состояния больных ИИ ( $r = 0,8$ ;  $p < 0,05$ ). При повреждении ткани миокарда и головного мозга значительно повышается концентрация HSP-70, фибриногена, фибронектина, являющихся эндогенными лигандами для TLR4. Это свидетельствует о сходных механизмах реализации ишемического повреждения миокарда и головного мозга [3]. В кардиомиоцитах наиболее выражен уровень экспрессии TLR2, TLR4. Увеличение уровня циркулирующих TLR2 или TLR4-положительных моноцитов наблюдается при нестабильной стенокардии, остром ИМ и ХСН [4]. У больных с ИМ с подъемом сегмента ST повышенная экспрессия на моноцитах TLR4 является независимым предиктором 30-ти дневных основных неблагоприятных клинических исходов [5]. Oyama JI, et al. [6] продемонстрировали, что после преходящей ишемии (1 ч окклюзии коронарной артерии и 24 ч реперфузии) TLR4-дефицитные мыши имели значительно меньшую зону повреждения при ИМ более, чем в 50% случаев по сравнению с контрольными мышами. Кроме того, у TLR4-дефицитных мышей отмечалась сниженная продукция молекул воспаления (TNF $\alpha$ , интерлейкина 6 (IL-6)) и снижение нейтрофильной инфильтрации. Кардиопротекторное действие также наблюдалось у мышей, дефицитных по TLR2 [6]. Высокая экспрессия TLR4 способствует системной продукции цитокинов при ИМ. Kim SC, et al. [7] измерен уровень белка провоспалительных цитокинов в миокарде и сыворотке крови после ишемического повреждения и показано увеличение его сывороточных уровней (IL-6, TNF $\alpha$ ) в ответ на 1 ч ишемии и 2 ч реперфузии в естественных условиях и у мышей, дефицитных по сигнализации TLR4. Блокирование экспрессии TLR4 на моноцитах приводило к значительному снижению системного воспаления [7].

Изменения в геноме человека могут определять различный характер течения воспалительного ответа и специфических иммунных реакций. Например, гены *TLRs* могут отвечать за способность рецепторов распознавать соответствующие лиганды. Reismann P, et al. [8] не выявили ассоциаций минорных аллелей полиморфизмов rs4986790 (Asp299Gly) и rs4986791 (Thr399Ile) гена *TLR4* с атеросклеротическим инсультом. Аналогичные результаты были получены Norata GD, et al. [9]: показано, что минорные аллели данных полиморфизмов гена *TLR4* не имели связи с повышенным риском инсульта после введения поправки на возраст и пол. В исследовании Park HJ, et al. [10] минорные аллели полиморфизмов rs3804099 (Asn199Asn) и Ser450Ser гена *TLR2* не имели связи с развитием ИИ, но авторы предположили их роль в повышении тяжести данного заболевания. В 2010г Yuan M, et al. [11] в своем исследовании подтвердили полученные ранее результаты об отсутствии связи минорных аллелей полиморфных вариантов Asp299Gly и Thr399Ile гена *TLR4* и риском ИИ в китайской популяции. В исследовании Ameziane N, et al. [12] аллель G полиморфизма Asp299Gly гена *TLR4* ассоциирован с более низким риском развития острых коронарных событий. В исследовании Hernesniemi J, et al. в 2006 году ассоциации аллеля G полиморфизма rs4986790 гена *TLR4* с риском ИМ обнаружено не было [13]. Zee RY, et al. сообщили об отсутствии ассоциаций аллеля G полиморфизма Asp299Gly гена *TLR4* с риском атеросклероза, ИМ и инсульта [14]. Balistreri CR, et al. не обнаружили никаких ассоциаций между минорными аллелями полиморфизмов Arg677Trp и rs5743708 (Arg753Gln) гена *TLR2* и ИМ [15]. Различия в полученных результатах исследований могут быть связаны с тем, что средний возраст пациентов в исследованиях Balistreri CR и Ameziane N в среднем составлял 41-48 лет, а в других исследованиях был значительно выше.

Таким образом, накопленные знания по полиморфизмам генов *TLR* и их связи с ОНМК и ИМ имеют противоречивый характер. В данном исследовании нами был впервые проведен комплексный генетический анализ по 8 полиморфизмам генов — рецепторов врожденного иммунитета — с поправками на пол и возраст.

В нашем исследовании гетерозиготный (Т/С) генотип полиморфизма rs3775073 гена *TLR6* был статистически значимо ассоциирован с повышенным риском развития ИМ в возрасте моложе 55 лет у пациентов с ИБС (ОШ=3,17; 95% ДИ=1,08-9,27, p=0,047) независимо от гендерных различий. Гомозиготный (С/С) генотип rs3804099 гена *TLR2* был статистически значимо ассоциирован со снижением риска развития ИМ у мужчин, больных ИБС (ОШ=0,27; 95% ДИ=0,11-0,67, p=0,011) независимо от пола. Других статистически значимых результатов определения

ассоциаций минорных аллелей полиморфизмов генов *TLR1* (rs5743551 и rs5743611), *TLR2* (rs5743708), *TLR4* (rs4986790 и rs4986791), *TLR6* (rs5743810) с ИМ выявлено не было. Полученные данные согласуются с результатами исследований таких авторов, как Hernesniemi J, et al. [13], Zee RY, et al. [14], Balistreri CR, et al. [15]. Установлено, что *TLR1* и *TLR2* связаны с активацией воспалительных реакций в центральной нервной системе (клетках микроглии, глии, нейронах, астроцитах), а также моноцитах периферической крови [1]. В полученных результатах проведенного исследования гетерозиготный (С/Т) генотип полиморфизма rs5743551 *TLR1* статистически значимо ассоциирован с повышением риска развития ОНМК в соответствии с овердоминантной моделью наследования (ОШ=2,33; 95% ДИ=1,09-4,97, p=0,031) у пациентов с ИБС. Дальнейший анализ по возрастным подгруппам позволил обнаружить ассоциацию гетерозиготного (С/Т) генотипа полиморфизма rs5743551 *TLR1* с увеличением риска развития ОНМК у пациентов с ИБС в возрасте старше 55 лет (ОШ=2,55, 95% ДИ=1,03-6,30, p=0,043) независимо от гендерных различий. Других статистически значимых результатов по определению ассоциаций минорных аллелей полиморфизмов генов *TLR1* (rs5743611), *TLR2* (rs3804099 и rs5743708), *TLR4* (rs4986790 и rs4986791), *TLR6* (rs3775073 и rs5743810) и ОНМК выявлено не было. Полученные данные согласуются с результатами других исследований, в частности, Norata GD, et al. [9], Park HJ, et al. [10], Yuan M, et al. [11], Zee RY, et al. [14].

Аллель С полиморфизма rs5743551 гена *TLR1* статистически значимо ассоциирован с повышенным риском более раннего начала ИБС (в возрасте моложе 55 лет) в соответствии с лог-аддитивной моделью наследования (ОШ=1,71; 95% ДИ=1,01-2,90, p=0,046). Гетерозиготный (А/Г) генотип полиморфизма rs5743810 *TLR6* статистически значимо ассоциирован со сниженным риском более раннего дебюта ИБС (в возрасте моложе 55 лет) в соответствии с овердоминантной моделью наследования (ОШ=0,53; 95% ДИ=0,29-0,97, p=0,039).

Других статистически значимых результатов анализа минорных аллелей полиморфизмов генов *TLR1* (rs5743611), *TLR2* (rs3804099 и rs5743708), *TLR4* (rs4986790, rs4986791), *TLR6* (rs3775073) и раннего (до 55 лет) или позднего (старше 55 лет) дебюта ИБС не выявлено. Таким образом, определение минорного аллеля С полиморфизма rs5743551 гена *TLR1* может стать возможным маркером, увеличивающим риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

### Заключение

Определена ассоциация аллеля С полиморфизма rs5743551 гена *TLR1* с повышенным риском более ран-

него начала ИБС (в возрасте моложе 55 лет). Гетерозиготный (A/G) генотип полиморфизма rs5743810 *TLR6* является протективным в отношении риска более раннего дебюта ИБС (в возрасте моложе 55 лет). Гетерозиготный (C/T) генотип полиморфизма rs5743551 гена *TLR1* ассоциирован с повышенным риском развития ОНМК у пациентов с ИБС. Выявлены ассоциации между полом, возрастом пациентов и сердечно-сосудистыми осложнениями по полиморфизмам генов *TLRs*: мужчины, больные ИБС, гомозиготные по минорному

аллелю генотипа (C/C) полиморфизма rs3804099 гена *TLR2*, имеют сниженный риск развития ИМ независимо от возраста; гетерозиготный (C/T) генотип полиморфизма rs5743551 гена *TLR1* ассоциирован с увеличением риска развития ОНМК у пациентов с ИБС в возрасте старше 55 лет независимо от гендерных различий; гетерозиготный (T/C) генотип полиморфизма rs3775073 гена *TLR6* ассоциирован с повышенным риском развития ИМ в возрасте моложе 55 лет у пациентов с ИБС независимо от гендерных различий.

### Литература

- Skvortcova VI, Shurdumova MH, Konstantinova EV. Value of Toll-like receptors in the development of ischemic injury. *Zhurn nevrologii i psikiatrii im SS Korsakova* 2010; 4(2): 12-17. Russian (Скворцова В.И., Шурдумова М.Х., Константинова Е.В. Значение Toll-подобных рецепторов в развитии ишемического повреждения. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2010; 4(2): 12-17).
- Alekperov JeZ, Nadzharov RN. Modern concepts of the role of inflammation in atherosclerosis. *Kardiologija* 2010; 6: 88-91. Russian (Алекперов Э.З., Наджаров Р.Н. Современные концепции о роли воспаления при атеросклерозе. *Кардиология* 2010; 6: 88-91).
- Guo J, Wang SB, Yuan TY, et al. Coptisine protects rat heart against myocardial ischemia/reperfusion injury by suppressing myocardial apoptosis and inflammation. *Atherosclerosis* 2013; 231: 384-91.
- Foldes G, von Haehling S, Okonko DO, et al. Fluvastatin reduces increased blood monocyte Toll-like receptor 4 expression in whole blood from patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2008; 124: 80-5.
- Sheu JJ, Chang LT, Chiang CH, et al. Prognostic value of activated toll-like receptor-4 in monocytes following acute myocardial infarction. *Int Heart J* 2008; 49: 1-11.
- Oyama JI, Blais CX, Liu X et al. Reduced myocardial ischemia-reperfusion injury in Toll-like receptor 4-deficient mice. *Circulation* 2004; 109(6): 784-89.
- Kim SC, Ghanem AH, Stapel H et al. Toll-like receptor 4 deficiency: smaller infarcts, but nogain in function. *BMC Physiology* 2007; 7: 5.
- Reismann P, Lichy C, Rudofsky G, et al. Lack of association between polymorphisms of the toll-like receptor 4 gene and cerebral ischemia. *J Neurol* 2004; 251(7): 853-58.
- Norata GD, Garlaschelli K, Ongari M, et al. Effect of the Toll-like receptor 4 (TLR-4) variants on intima-media thickness and monocyte-derived macrophage response to LPS. *J Intern Med* 2005; 258(1): 21-7.
- Park HJ, Kim SK, Yun DH, et al. Association of toll-like receptor 2 polymorphisms with National Institute of Health Stroke Scale scores of ischemic stroke patients. *J Mol Neurosci* 2012; 46(3): 536-40.
- Yuan M, Xia J, Ma L, et al. Lack of the Toll-like receptor 4 gene polymorphisms Asp299Gly and Thr399Ile in a Chinese population. *Int J Neurosci* 2010; 120(6): 415-20.
- Ameziane N, Beillat T, Verpillat P, et al. S. Association of the Toll-like receptor 4 gene Asp299Gly polymorphism with acute coronary events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 61-64.
- Hernesniemi J, Lehtimäki T, Rontu R, et al. Toll-like receptor 4 polymorphism is associated with coronary stenosis but not with the occurrence of acute or old myocardial infarctions. *Scand J Clin Lab Invest* 2006; 66(8): 667-75.
- Zee RY, Hegener HH, Gould J, et al. Toll-like receptor 4 Asp299Gly gene polymorphism and risk of atherothrombosis. *Stroke* 2005; 36: 154-57.
- Balistreri CR, Candore G, Mirabile M, et al. TLR2 and age-related diseases: potential effects of Arg753Gln and Arg677Trp polymorphisms in acute myocardial infarction. *Rejuvenation Res* 2008; 11(2): 293-96.

**Регистрация.** Регистрационные взносы для участия делегатов в работе V Международного форума кардиологов и терапевтов не требуются. При этом все зарегистрированные делегаты получают портфель

участника также без оплаты. Регистрационную форму необходимо выслать в Оргкомитет до 3 марта 2016г по электронному адресу: [registraciya.cardio@gmail.com](mailto:registraciya.cardio@gmail.com).

### РЕГИСТРАЦИОННАЯ ФОРМА

#### V МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ КАРДИОЛОГОВ И ТЕРАПЕВТОВ Москва, 29-31 марта 2016г

Пожалуйста, заполняйте форму печатными буквами

Фамилия \_\_\_\_\_ Имя \_\_\_\_\_

Отчество \_\_\_\_\_ Должность \_\_\_\_\_

Ученая степень \_\_\_\_\_ Ученое звание \_\_\_\_\_

Место работы \_\_\_\_\_

Полный адрес места работы, включая почтовый индекс \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ Домашний адрес с индексом \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Телефон: \_\_\_\_\_ служебный, с кодом города \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ домашний, с кодом города \_\_\_\_\_

Факс с кодом города \_\_\_\_\_ E-mail \_\_\_\_\_

Просьба поставить отметку в соответствующих квадратах:

Нуждаетесь ли Вы в гостинице:  да  нет

Тип номера:  одноместный  одно место в двухместном номере

Дата приезда \_\_\_\_\_ Дата отъезда \_\_\_\_\_

*Продолжение информации на стр. 125*

## ОСОБЕННОСТИ РАННЕГО ПОСТИНФАРКТНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ЛЕВЫХ ОТДЕЛОВ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ХОБЛ ЛЕГКОЙ И СРЕДНЕЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

Поликутина О. М.<sup>1</sup>, Слепынина Ю. С.<sup>1</sup>, Баздырев Е. Д.<sup>1</sup>, Васютинская Е. Г.<sup>2</sup>, Каретникова В. Н.<sup>1</sup>, Барбараш О. Л.<sup>1</sup>

**Цель.** Изучение раннего постинфарктного ремоделирования левых отделов сердца у пациентов с ИМнСТ и сопутствующей ХОБЛ легкой и средней степени тяжести.

**Материал и методы.** В исследование включено 82 пациента с ИМнСТ и сопутствующей ХОБЛ легкой и средней степени тяжести, 107 с ИМнСТ без ХОБЛ. Выполнялась спирометрия с бронходилатационной пробой, ЭхоКГ.

**Результаты.** В подостром периоде ИМнСТ у пациентов с сопутствующей ХОБЛ изменения левых отделов сердца характеризуются большей дилатацией, худшим соотношением между систолической функцией и геометрией ЛЖ, большей распространенностью дезадаптивных вариантов ремоделирования миокарда. В этой же группе чаще выявляется диастолическая дисфункция левого желудочка с преобладанием ее высоких степеней.

**Заключение.** Особенности постинфарктного ремоделирования миокарда у пациентов с ХОБЛ могут являться важными составляющими неблагоприятного прогноза.

Российский кардиологический журнал 2015, 12 (128): 80–85  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-12-80-85>

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда с подъемом ST, хроническая обструктивная болезнь легких, раннее постинфарктное ремоделирование, коморбидная патология.

<sup>1</sup>ФГБУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАН, Кемерово; <sup>2</sup>ГКБ №3 им. М. А. Подгорбунского, Кемерово, Россия.

Поликутина О. М.\* — к.м.н., зав. лабораторией ультразвуковых и электрофизиологических методов исследования, Слепынина Ю. С. — н.с. лаборатории ультразвуковых и электрофизиологических методов исследования, Баздырев Е. Д. — к.м.н., н.с. лаборатории патофизиологии мультифокального атеросклероза, Васютинская Е. Г. — к.м.н., врач-пульмонолог высшей категории, Каретникова В. Н. — д.м.н., профессор, с.н.с. лаборатории патофизиологии мультифокального атеросклероза, Барбараш О. Л. — д.м.н., профессор, директор.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
 ompol@rambler.ru

АГ — артериальная гипертензия, ГХС — гиперхолестеринемия, ДДЛЖ — диастолическая функция левого желудочка, ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИДИР — интегральный диастолический индекс ремоделирования, ИММЛЖ — индекс массы миокарда ЛЖ, ИМТ — индекс массы тела, ИМ — инфаркт миокарда, ИМнСТ — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ИОЛП — индекс объема левого предсердия, ИДИР — интегральный диастолический индекс ремоделирования, ИСИР — интегральный систолический индекс ремоделирования, ИСДиаст — индекс сферичности диастолический, ИССист — индекс сферичности систолический, КАГ — коронароангиография, КДИ — конечно-диастолический индекс, КСИ — конечно-систолический индекс, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МЖП — межжелудочковая перегородка, ММЛЖ — масса миокарда ЛЖ, МС ЛЖ — миокардиальный стресс ЛЖ, ОСН — острая сердечная недостаточность, ОТС — относительная толщина стенок ЛЖ, ПЖ — правый желудочек, ППТ — площадь поверхности тела, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ЭхоКГ — эхокардиография, ФВ — фракция выброса левого желудочка, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство,  $A_m$  — максимальная скорость позднего диастолического наполнения,  $a_m$  — максимальная скорость позднего диастолического движения фиброзного кольца митрального клапана, DT — время замедления раннего диастолического потока,  $E_m$  — максимальная скорость раннего диастолического наполнения,  $e_m$  — максимальная скорость раннего диастолического движения фиброзного кольца митрального клапана, IVRT — время изоволюмической релаксации левого желудочка,  $Vp_m$  — скорость распространения диастолического потока в ЛЖ.

Рукопись получена 12.05.2014  
 Рецензия получена 03.06.2014  
 Принята к публикации 10.06.2014

## SPECIFICS OF THE LEFT HEART CHAMBERS EARLY POST INFARCTION REMODELING IN COMORBID COPD OF MILD AND MODERATE SEVERITY

Polikutina O. M.<sup>1</sup>, Slepynina Yu. S.<sup>1</sup>, Bazdyrev E. D.<sup>1</sup>, Vasyutinskaya E. G.<sup>2</sup>, Karetnikova V. N.<sup>1</sup>, Barbarash O. L.<sup>1</sup>

**Aim.** To study early post infarction remodeling of the left heart chambers in STEMI patients with COPD comorbidity of mild and moderate severity.

**Material and methods.** Totally, 82 STEMI patients included, with COPD of mild and moderate severity, 107 STEMI without COPD. Spirometry was performed with bronchodilation test, and EchoCG.

**Results.** In subacute period of STEMI, in patients with comorbid COPD the changes of the heart show more dilation, worse relation of systolic function and geometry of the LV, higher prevalence of desadaptation variants of myocardial remodeling. In this group more common diastolic dysfunction of the left ventricle with predominance of its higher grades.

**Conclusion.** Specifics of post infarction remodeling of myocardium in COPD can be important for adverse outcomes.

Russ J Cardiol 2015, 12 (128): 80–85  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-12-80-85>

**Key words:** ST elevation myocardial infarction, chronic obstructive pulmonary disease, early post infarction remodeling, comorbid pathology.

<sup>1</sup>Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo;  
<sup>2</sup>M.A. Podgorbunsky City Clinical Hospital №3, Kemerovo, Russia.

В настоящее время проблема коморбидности хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) приобретает особую актуальность. Крупные эпидемиологиче-

ские исследования продемонстрировали, что у больных ХОБЛ риск сердечно-сосудистой смертности повышен в 2-3 раза, а риск развития инфаркта миокарда (ИМ) при наличии обструктивной болезни

легких достигает 25% [1, 2]. Кроме того, среди пациентов с ХОБЛ регистрируется большая летальность при ИМ [3, 4].

Определение прогноза у пациентов с ИМ требует учета большого количества факторов. Ранние изменения геометрии миокарда после перенесенного инфаркта имеют важное прогностическое значение, а постинфарктное ремоделирование левого желудочка (ЛЖ) является одним из основных звеньев патогенеза хронической сердечной недостаточности (ХСН) [5]. Особого внимания заслуживает тот факт, что большая часть изменений ЛЖ, имеющих неблагоприятные отдаленные последствия, формируется на ранних стадиях ИМ.

Несмотря на большой объем накопленных данных по вопросам постинфарктного ремоделирования, многие аспекты этой проблемы остаются недостаточно изученными. Так, до настоящего времени окончательно не изучено влияние премоорбидного состояния миокарда на процесс ремоделирования, в частности, у пациентов с сопутствующей ХОБЛ. В то же время изучение особенностей структурных постинфарктных изменений миокарда у пациентов с патологией легких представляется достаточно актуальным в связи с возрастающей распространенностью ХОБЛ и ее патогенетической связью с ИБС.

Целью нашего исследования явилось изучение особенностей раннего постинфарктного ремоделирования левых отделов сердца у пациентов с ИМпСТ и сопутствующей ХОБЛ.

### Материал и методы

Исследование проведено на базе Кемеровского кардиологического диспансера и НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН. Протокол исследования одобрен Локальным этическим Комитетом. Всеми пациентами подписано информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения: ИМпСТ и наличие ХОБЛ легкой и средней степеней тяжести, подтвержденной результатами спирометрии с бронходилатационной пробой на 10-14 сутки течения ИМ; ИМпСТ без патологии легких в анамнезе. Диагноз ИМпСТ устанавливался согласно рекомендациям ВНОК 2007 года.

Критерии исключения: возраст старше 75 лет, класс Killip 3 и 4, ХОБЛ 3 и 4 степени тяжести, сахарный диабет, значимые нарушения ритма и проводимости, наличие клинически значимых сопутствующих заболеваний, неспособность выполнить протокол спирометрического исследования, отказ пациента. В исследование также не включали пациентов с ИМ, явившимся осложнением чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) или коронарного шунтирования.

В исследование включено 189 пациентов с диагнозом ИМпСТ, госпитализированных в Кемеровский кардиологический диспансер с 2010 по 2012гг. На 10-14 сутки ИМ на основании результатов спирометрии с бронходилатационной пробой формировались изучаемые группы: 1-ю группу составили пациенты с ИМпСТ и сопутствующей ХОБЛ легкой и средней степени тяжести — 82 (43,4%) человека, 2-ю группу — пациенты ИМпСТ без ХОБЛ — 107 (56,6%) человек.

Исследуемые группы не различались по основным клинико-анамнестическим характеристикам (табл. 1).

Основные характеристики ИМ и лечение на стационарном этапе также не выявили значимых различий между группами (табл. 2).

На 10-12 сутки от развития ИМ всем больным проведена спирометрия с выполнением бронходилатационного теста. Диагноз и степень тяжести ХОБЛ верифицировали в соответствии с критериями GOLD, 2011 [6]. 1 стадия ХОБЛ диагностирована у 11 (13,4%) пациентов, 2 стадия — у 71 (86,6%).

Эхокардиография (ЭхоКГ) выполнялась на 10-12 сутки от развития ИМ на аппарате “АЛОКА ALPHA 10” (Япония). Определялись стандартные линейные и объемные показатели в систолу и диастолу, фракция выброса (ФВ, %) ЛЖ оценивалась по методу Simpson.

При выполнении доплерографии трансмитрального кровотока определялись: максимальная скорость раннего диастолического наполнения ( $E_m$ ); максимальная скорость позднего диастолического наполнения ( $A_m$ ); отношение  $E_m/A_m$ ; время изоволюмической релаксации ЛЖ ( $IVRT_{лж}$ ); время замедления раннего диастолического потока ( $DT_{лж}$ ).

В режиме тканевой импульсно-волновой доплерографии оценивался характер движения фиброзного кольца митрального клапана в диастолу и определялись: максимальная скорость раннего диастолического движения фиброзного кольца митрального клапана ( $e_m$ ); максимальная скорость позднего диастолического движения фиброзного кольца митрального клапана ( $a_m$ );  $e_m/a_m$ ;  $E_m/e_m$ ; скорость распространения диастолического потока в ЛЖ ( $Vp_m$ );  $E_m/Vp_m$ .

На основании проведенных измерений рассчитаны следующие показатели [7-10]: индекс объема левого предсердия (ИОЛП):  $ИОЛП = \text{объем ЛП} / \text{ППТ}$ , где ППТ — площадь поверхности тела; конечно-диастолический индекс (КДИ):  $КДИ = \text{КДО} / \text{ППТ}$ ; конечно-систолический индекс (КСИ):  $КСИ = \text{КСО} / \text{ППТ}$ ; систолический индекс сферичности (ИСс):  $ИСс = \text{КСР} / \text{Лс}$ ; диастолический индекс сферичности (ИСд):  $ИСд = \text{КДР} / \text{Лд}$ ; интегральный систолический индекс ремоделирования (ИСИР):  $ИСИР = \text{ФВ} / \text{ИСд}$ ; интегральный диастолический индекс ремоделирования (ИДИР):  $ИДИР = \text{DT}_{лж} / \text{ИСд}$ ; относитель-

**Таблица 1**  
**Клинико-anamnestические характеристики больных ИМпST с наличием и отсутствием ХОБЛ**

Показатель	ИМпST с ХОБЛ	ИМпST без ХОБЛ	p
Мужчин, %	64 (78,1)	88 (82,2)	0,4714
Женщин, %	18 (21,9)	19 (17,8)	0,4714
Средний возраст, лет	59 (52-64)	54 (51-63)	0,2086
Средний возраст мужчин, лет	58,5 (52-64)	54 (51-62,5)	0,0962
Средний возраст женщин, лет	60,5 (52-63)	58 (53-68)	0,4611
Факт курения, %	55 (67,1)	60 (56,1)	0,2457
Индекс курения, пачка/лет	38 (22,5-67,5)	30 (20-42)	0,0072
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,8 (22,9-31,3)	30 (26,3-32,4)	0,0485
ИМТ >25, %	53 (64,6)	92 (85,9)	0,0005
АГ в анамнезе, %	67 (81,7)	85 (79,4)	0,6935
Стенокардия в анамнезе, %	26 (31,7)	37 (34,6)	0,6756
ХСН в анамнезе, %	9 (10,9)	16 (14,9)	0,4212
ГХС в анамнезе, %	17 (20,7)	23 (21,5)	0,8940
β-блокаторы амбулаторно, %	19 (23,1)	32 (29,9)	0,2977
иАПФ амбулаторно, %	29 (35,4)	42 (39,3)	0,5840
Статины амбулаторно, %	8 (9,7)	12 (11,2)	0,7397
Аспирин амбулаторно, %	13 (15,9)	17 (15,8)	0,9851
Нитраты амбулаторно, %	5 (6,1)	9 (8,4)	0,5502
Диуретики амбулаторно, %	9 (10,9)	11 (10,3)	0,8943

**Сокращения:** АГ — артериальная гипертензия, ГХС — гиперхолестеринемия, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИМТ — индекс массы тела, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

**Таблица 2**  
**Характеристики ИМ и лечение на госпитальном этапе**

Параметры	ИМпST с ХОБЛ	ИМпST без ХОБЛ	p
Q — ИМ, %	70 (85,4)	94 (87,9)	0,6173
Не Q — ИМ, %	12 (14,6)	13 (12,1)	0,6173
Передний ИМ, %	36 (43,9)	49 (45,8)	0,7950
Задний ИМ, %	35 (42,7)	40 (37,4)	0,4614
Задний ИМ с вовлечением ПЖ, %	5 (6,1)	15 (14)	0,0817
Циркулярный ИМ, %	6 (7,3)	3 (2,8)	0,1512
ОСН Killip I, %	71 (86,6%)	97 (90,6%)	0,3777
II	11(13,4%)	10 (9,4%)	0,3777
ЧКВ, %	77 (93,9)	100 (93,5)	0,9011
Аспирин, %	72 (87,8)	97 (90,7)	0,5210
β-блокаторы, %	75 (91,5)	104 (97,2)	0,0986
иАПФ, %	70 (85,4)	93 (86,9)	0,7670
Статины, %	49 (59,7)	67 (62,6)	0,6854
Антагонисты Ca, %	46 (56,1)	67 (62,6)	0,3676
Диуретики, %	35 (42,7)	39 (36,4)	0,3802

**Сокращения:** ИМ — инфаркт миокарда, ОСН — острая сердечная недостаточность, ПЖ — правый желудочек, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, Q-ИМ — Q-образующий ИМ, не Q-ИМ — Q-необразующий ИМ.

ная толщина стенок ЛЖ (ОТС ЛЖ):  $ОТС\ ЛЖ = (ТМЖПд + ТЗСЛЖд)/КДР$ ; масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ):  $ММЛЖ = 1,04 [(КДР + ТМЖПд + ТЗСЛЖд)^3 - КДР^3] - 13,6$ ; индекс массы миокарда

ЛЖ (ИММЛЖ):  $ИММЛЖ = ММЛЖ/ППТ$ , нормативными значениями ИММЛЖ считали:  $<125\ г/м^2$  у мужчин и  $<110\ г/м^2$  у женщин; миокардиальный стресс ЛЖ (МС ЛЖ):  $МС\ ЛЖ = 0,334 * САД * КСР / ТЗСЛЖс * (1 + ТЗСЛЖс / КСР)$ ;

Диастолическая функция (ДДЛЖ) определялась на основании следующих критериев: 0 степень (нормальная диастолическая функция) —  $E/A_M > 1$ ,  $DT_{ЛЖ} = 150-200\ мс$ ,  $IVRT_{ЛЖ} < 100\ мс$ ,  $e_m > 8\ см/с$ ,  $Vp_{ЛЖ} > 50\ см/с$ ; I степень (замедленного расслабления) —  $E/A_M < 1$ ,  $DT_{ЛЖ} > 200\ мс$ ,  $IVRT_{ЛЖ} > 100\ мс$ ,  $e_m < 8\ см/с$ ,  $Vp_{ЛЖ} > 50\ см/с$ ; II степень (псевдонормальный тип) —  $E/A_M > 1$ ,  $DT_{ЛЖ} = 150-200\ мс$ ,  $IVRT_{ЛЖ} < 100\ мс$ ,  $e_m < 7\ см/с$ ,  $Vp_{ЛЖ} < 45\ см/с$ ; III степень (рестриктивный тип) —  $E/A_M > 2$ ,  $DT_{ЛЖ} < 150\ мс$ ,  $IVRT_{ЛЖ} < 60\ мс$ ,  $e_m < 7\ см/с$ ,  $Vp_{ЛЖ} < 45\ см/с$ ;

Определялся тип ремоделирования миокарда ЛЖ. Ремоделирование считали адаптивным при ФВ ЛЖ  $\leq 45\%$  и/или КДР ЛЖ  $> 5,5\ см$ , ИСс ЛЖ  $> 0,70$  и/или ОТС ЛЖ  $> 0,30$  и  $< 0,45$  в сочетании с диастолической дисфункцией (ДД) I степени или ДД II степени.

Ремоделирование считали дезадаптивным при ФВ ЛЖ  $\leq 45\%$  и/или КДР ЛЖ  $> 5,5\ см$ , ИСс ЛЖ  $> 0,80$  и/или ОТС ЛЖ  $\leq 0,30$ , в сочетании с ДД I степени или ДД III степени.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы SPSS Statistics 20 (США). Характер распределения количественных показателей оценен с помощью критерия Шапиро-Уилка. Так как распределение исследуемых количественных признаков отличалось от нормального, результаты представлены в виде медианы и межквартильного размаха (Ме, 25-й и 75-й процентиля). Для сравнения количественных признаков между 2-мя независимыми группами применяли непараметрический U-критерий Манна-Уитни; для сравнения соотношения частот встречаемости признаков в независимых группах — критерий Пирсона  $\chi^2$ . Различия считались достоверными при значении  $p < 0,05$ .

**Результаты**

При оценке структурно-функциональных изменений сердца на 10-14 день от развития ИМпST у больных с сопутствующей ХОБЛ зарегистрирована значимо меньшая толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) как в систолу, так и в диастолу. Толщина задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ) была сопоставима в обе фазы сердечного цикла в 1 и 2 группах наблюдения. Наличие у больных с ХОБЛ меньшей толщины стенок ЛЖ подтверждают и расчетные значения. Так, ОТС ЛЖ в 1-й группе составила — 0,31, во 2-й — 0,34,  $p = 0,0302$  (табл. 3).

При рассмотрении значений КДИ, КСИ, ИОЛП выявлено, что группа больных ИМпST в сочетании с ХОБЛ характеризуется значимо большей дилатацией как левого предсердия (ЛП),

так и ЛЖ. В этой же группе значения ИММ ЛЖ были выше (табл. 3).

Структурно-геометрические параметры продемонстрировали большую “сферификацию” сердца у больных ИМпСТ в сочетании с ХОБЛ. Выявлены значимо более высокие значения ИСс ЛЖ в группе с ХОБЛ, что указывает на нарушение формы ЛЖ во время сокращения и потерю им эллипсоидной формы.

Фракция изгнания ЛЖ в группе пациентов с сопутствующей ХОБЛ оказалась значимо ниже. Интегральный систолический индекс ремоделирования, рассчитанный для оценки выраженности нарушения систолической функции миокарда в зависимости от особенностей его геометрии, имел более низкие значения у больных 1-й группы наблюдения. Этот факт позволяет предположить, что более выраженное снижение фракции изгнания ЛЖ у пациентов с ХОБЛ обусловлено особенностями геометрии и более выраженной “сферификацией” ЛЖ.

В группе пациентов с ХОБЛ также регистрировались большие значения показателя миокардиального стресса, который испытывает ЛЖ во время своей работы.

Далее выявлено, что в 1-й группе пациентов диастолическая дисфункция ЛЖ (ДДЛЖ) встречается значимо чаще — у 80 (97,6%) человек против 89 (83,2%),  $p=0,0276$ . Пациенты с ХОБЛ значимо чаще имели II степень ДДЛЖ (псевдонормальный трансмитральный кровоток) — 35 (42,7%) против 30 (28,1%),  $p=0,0376$  и III степень ДДЛЖ (рестриктивный трансмитральный кровоток) — 8 (9,8%) против 3 (2,8%),  $p=0,0433$ . Количество пациентов с I степенью ДДЛЖ (замедленное расслабление ЛЖ) было сопоставимо в обеих группах: ИМпСТ с ХОБЛ — 37 (45,1%), ИМпСТ без ХОБЛ — 56 (52,3%),  $p=0,3277$  (рис. 1).

Таким образом, в группе ИМпСТ с ХОБЛ регистрировалось значимо меньшее количество пациентов с нормальной диастолической функцией ЛЖ, а преобладающими вариантами ДДЛЖ у больных с ХОБЛ явились псевдонормализация трансмитральных потоков (II степень) и рестриктивный тип ДДЛЖ (III степень).

Деадаптивное ремоделирование зарегистрировано в группе с ХОБЛ у 39 (47,6%) пациентов, в группе без ХОБЛ — у 18 (16,8%),  $p=0,0000$ .

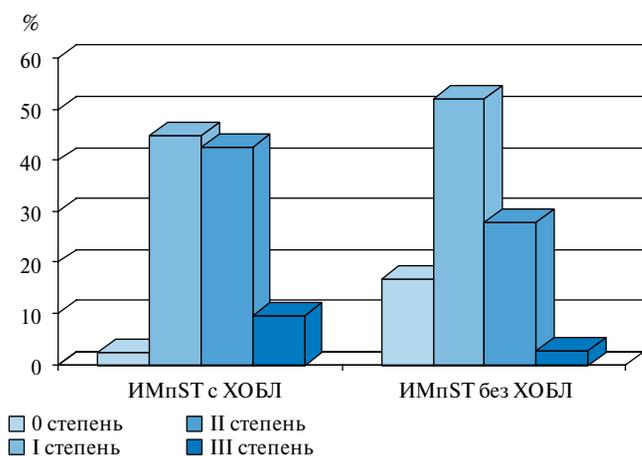
Соотношение пиков скоростей потоков в диастолу на митральном клапане в режиме импульсно-волнового доплера не показало существенных различий между группами. Соотношение  $E_m/A_m$  в группе пациентов с ХОБЛ превышало 1, что может быть признаком псевдонормализации потоков. По данным, измеренным в режиме тканевого доплера, значения соотношения пиковых скоростей движения кольца митрального клапана в раннюю и позднюю диастолу также не выявили различий между груп-

Таблица 3

**Особенности структурно-функциональных изменений левых отделов сердца у больных ИМпСТ в зависимости от наличия ХОБЛ**

Показатель	ИМпСТ с ХОБЛ	ИМпСТ без ХОБЛ	p
МЖПсист, см	1,1 (1,0-1,2)	1,2 (1,0-1,3)	0,0082
МЖПдиаст, см	1,0 (0,8-1,0)	1,0 (0,9-1,1)	0,0261
ЗСЛЖ сист., см	1,1 (1,0-1,2)	1,2 (1,1-1,3)	0,1268
ЗСЛЖ диаст, см	0,95 (0,9-1,1)	0,9 (0,9-1,0)	0,9426
КДИ ЛЖ, мл/м <sup>2</sup>	93,16 (76,65-111,71)	75,40 (68,83-89,48)	0,0002
КСИ ЛЖ, мл/м <sup>2</sup>	44,08 (28,67-53,24)	34,65 (25,40-41,31)	0,0000
ЛП, мл	44 (33-59)	43 (32-51)	0,1246
ИОЛП, мл/м <sup>2</sup>	22,3 (17,8-29,5)	21,3 (16,6-27,2)	0,0329
ИСсист	0,56 (0,52-0,60)	0,52 (0,48-0,57)	0,0055
ИСдиаст	0,71 (0,64-0,82)	0,68 (0,64-0,74)	0,0722
ИСИР	66,35 (56,77-81,98)	76,27 (69,67-87,07)	0,0002
ИДИР	314,98 (278,40-371,01)	306,00 (259,20-336,63)	0,1414
ИММ ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	143,51 (113,21-162,45)	134,48 (110,17-156,66)	0,0349
ОТС	0,31 (0,20-0,37)	0,34 (0,30-0,38)	0,0302
ФВ, %	50 (42-55)	54 (46-60)	0,0038
МС ЛЖ, г/см <sup>2</sup>	174,00 (159,41-190,38)	161,09 (146,12-185,97)	0,0108

**Сокращения:** ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка, ИДИР — интегральный диастолический индекс ремоделирования, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИОЛП — индекс объема левого предсердия, ИСсист — индекс сферичности систолический, ИСдиаст — индекс сферичности диастолический, ИСИР — интегральный систолический индекс ремоделирования, КДИ — конечно-диастолический индекс, КСИ — конечно-систолический индекс, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МЖП — межжелудочковая перегородка, МС — миокардиальный стресс, ОТС — относительная толщина стенок, ФВ — фракция выброса.



**Рис. 1.** Диастолическая дисфункция ЛЖ у пациентов с ИМпСТ в зависимости от наличия ХОБЛ.

пами, однако в группе пациентов с ХОБЛ соотношение  $e_m/a_m$  было менее 1, что также может свидетельствовать в пользу псевдонормализации трансмитрального потока.

Скорость распространения раннего трансмитрального потока ( $V_{p_m}$ ), которая определяется собственно состоянием ЛЖ и оценивает не только его продольную функцию, но также и его “раскручива-

**Таблица 4**  
**Параметры диастолической функции ЛЖ**  
**в режиме импульсно-волнового и тканевого доплера**

Показатель	ИМпСТ с ХОБЛ	ИМпСТ без ХОБЛ	p
$E_m/A_m$	1,11 (0,76-1,39)	0,89 (0,70-1,26)	0,1254
$Vp_m$ , см/с	35 (33-42)	41 (38-50)	0,0000
$E_m/Vp_m$	1,58 (1,29-2,86)	1,40 (1,20-1,64)	0,0007
$E_m/e_m$	8,42 (6,60-12,75)	7,86 (6,46-10,27)	0,0447
$e_m/a_m$	0,80 (0,72-0,94)	0,80 (0,68-1,20)	0,9081
Диастолическая функция ЛЖ			
0-норма	2 (2,4%)	18 (16,8%)	0,0016
1 степень	37 (45,1%)	56 (52,3%)	0,3277
2 степень	35 (42,7%)	30 (28,1%)	0,0376
3 степень	8 (9,8%)	3 (2,8%)	0,0433

**Сокращения:**  $E_m$  — максимальная скорость раннего диастолического наполнения,  $A_m$  — максимальная скорость позднего диастолического наполнения,  $e_m$  — максимальная скорость раннего диастолического движения фиброзного кольца митрального клапана,  $Vp_m$  — скорость распространения диастолического потока в ЛЖ,  $a_m$  — максимальная скорость позднего диастолического движения фиброзного кольца митрального клапана.

ние” во время диастолы, была снижена в обеих группах наблюдения. Однако,  $Vp_m$  продемонстрировала значимо большую степень снижения в группе больных ИМпСТ с ХОБЛ (табл. 4). Значения отношения  $E/Vp_m$ , косвенно указывающие на повышение конечно-диастолического давления в ЛЖ, были выше у пациентов с сопутствующей ХОБЛ. На более высокое давление наполнения ЛЖ у больных с ХОБЛ указывают и значимо большие значения отношения  $E_m/e_m$  в этой группе наблюдения.

Несмотря на то, что в 1-й группе наблюдения медианы значений  $E/Vp_m$ ,  $E_m/e_m$  находятся в так называемой “серой” зоне, по совокупности признаков можно сделать вывод о большем давлении наполнения ЛЖ.

Таким образом, изменения левых отделов сердца у пациентов с ИМпСТ и сопутствующей ХОБЛ характеризовались преобладанием их дилатации и худшим соотношением между систолической функцией и геометрией ЛЖ, что нашло свое отражение в преобладании дезадаптивного ремоделирования. Больные с сочетанной патологией показали высокую распространенность диастолической дисфункции ЛЖ с преобладанием ее высоких степеней.

**Обсуждение**

По определению Pfeffer MA (1985г) ремоделирование — это структурно-геометрические изменения ЛЖ, включающие процессы дилатации и гипертрофии, приводящие к изменению его геометрии и нарушению систолической и диастолической функции [11]. Термин “постинфарктное ремоделирование” обозначает структурно-геометрические изменения миокарда, происходящие после ИМ

в процессе адаптации к новым условиям функционирования [12].

В нашем исследовании выявлено, что больные ИМпСТ в сочетании с ХОБЛ 1-2 стадий характеризуются большей дилатацией левых отделов сердца и худшей фракцией изгнания ЛЖ. Тенденция к дилатации ЛЖ может рассматриваться как одна из неблагоприятных особенностей постинфарктного ремоделирования при ХОБЛ. Однако, нельзя исключить и тот факт, что подобные изменения сердца возникли еще до индексного события и еще более усугубились во время ИМ.

В ряде публикаций неоднократно указывалось на увеличение объемов левых отделов сердца у больных с ХОБЛ как в сочетании с ИБС, так и без патологии сердечно-сосудистой системы [13]. В частности, обращает на себя внимание увеличение ИОЛП, что, скорее всего, является следствием и предполагает большую степень систолической и диастолической дисфункции ЛЖ, его сниженный комплаенс и ригидность стенок. В свою очередь, ремоделирование предсердий может способствовать развитию многих осложнений в постинфарктном периоде и, прежде всего, — наджелудочковых аритмий.

При оценке раннего постинфарктного ремоделирования важное значение имеет расчет дополнительных индексированных показателей ЭхоКГ, изменение которых является более ранним индикатором дисфункции миокарда, в то время как общепринятые показатели гемодинамики остаются неизменными.

Фракция изгнания ЛЖ до настоящего времени используется в практике врача как единственный общепринятый показатель, характеризующий сократительную функцию миокарда. Однако, он практически не отражает функциональное состояние ЛЖ в зависимости от выраженности его ремоделирования и, как показали некоторые исследования, имеет низкую корреляцию с функциональным классом хронической сердечной недостаточности [14].

В последнее время все большее внимание привлекают к себе показатели, характеризующие форму ЛЖ в зависимости от фазы сердечного цикла (ИСс, ИСд), систолическую функцию ЛЖ в зависимости от его геометрии (ИСИР, ИДИР), а также характеризующие силу напряжения миокарда (МС). Эти показатели продемонстрировали свою значимость у пациентов со стабильной стенокардией, с постинфарктным кардиосклерозом в зависимости от функционального класса ХСН и показали связь не только с ФВ ЛЖ и его диастолической функцией, а также с клиническим статусом пациентов и количеством повторных госпитализаций в течение 1 года. При этом более ранние изменения выявлялись среди показателей, характеризующих геометрические изменения ЛЖ во время систолы (ИСс, ИСИР, МСс), в то время как показатели, характеризующие

геометрическую форму и выраженность диастолической дисфункции, изменялись при прогрессировании заболевания [14].

Подобные изменения значений индексов сферичности и интегральных индексов сферичности продемонстрированы в нашем исследовании. Так, систолический индекс сферичности в группе с ХОБЛ имел значимо более высокие значения, что говорит о потере ЛЖ эллипсоидной формы во время систолы. Значения ИСИР, напротив, были меньше у пациентов 1-й группы наблюдения, что демонстрирует худшее соотношение сократительной способности ЛЖ и его геометрической формы.

Не менее важным показателем ремоделирования миокарда является ММЛЖ, в т.ч. ее индексированные значения. Увеличение ММЛЖ является независимым прогностическим фактором общей смертности, внезапной смерти, развития основных сердечно-сосудистых событий и госпитальных исходов [15]. Verdecchia P, et al. показали, что увеличение ИММЛЖ на каждые  $39 \text{ г/м}^2$  увеличивает риск развития основных сердечно-сосудистых осложнений на 40% [16].

В нашем исследовании ИММЛЖ у больных с ХОБЛ значимо превышал значения этого показателя пациентов 2-й группы. При этом повышенные

значения ИММЛЖ сочетались с более низкими значениями ОТС ЛЖ, что характерно для дезадаптивного типа ремоделирования ЛЖ, которое характеризуется дилатацией полостей и высоким миокардиальным стрессом. При таком типе ремоделирования ЛЖ не способен сдерживать миокардиальный стресс, что приводит к дальнейшей дилатации полостей и формированию своеобразного порочного круга. Увеличенный МС не только ведет к увеличению потребности миокарда в кислороде, но и, как следствие, может провоцировать приступы стенокардии.

Таким образом, наличие сопутствующей ХОБЛ у пациентов с ИмпСТ оказывает негативное влияние на процессы постинфарктного ремоделирования миокарда в подостром периоде ИМ за счет усугубления систолической дисфункции ЛЖ, дилатации левых отделов сердца и ассоциируется с дезадаптивными вариантами структурно-геометрической перестройки ЛЖ.

Особенности постинфарктного ремоделирования миокарда при наличии коморбидной патологии могут являться важными составляющими неблагоприятного прогноза после инфаркта миокарда, и их детальное изучение является актуальным направлением научно-практической деятельности.

## Литература

- Sode BF, Dahl M, Nordestgaard B. Myocardial infarction and other co-morbidities in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a Danish Nationwide Study of 7.4 million individuals. *European Heart Journal* 2011; 32: 2365-75.
- Feary J, Rodrigues L, Smith C, et al. Prevalence of major comorbidities in subjects with COPD and incidence of myocardial infarction and stroke: a comprehensive analysis using data from primary care. *Thorax*. 2010; 65: 956-62.
- Polikutina OM, Slepynina YS, Bazdyrev ED, et al. Prevalence and significance of chronic obstructive pulmonary disease in patients with myocardial infarction segment elevation ST. *Clinical Medicine* 2013; 4: 24-8. Russian (Поликутина О.М., Слепынина Ю.С., Баздырев Е.Д. и др.). Распространенность и значимость хронической обструктивной болезни легких у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Клиническая медицина* 2013; 4: 24-8).
- Salisbury A, Reid K, Spertus J. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on post-myocardial infarction outcomes. *Am. J. Cardiol.* 2007; 99: 636-41.
- Sabbah H, Goldstein S. Ventricular remodeling: consequences and therapy. *Eur. Heart J.* 1993; 14: 2429.
- Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (revised 2011). Lane. from English. ed. A. S. Belevsky. Moscow.: Russian Respiratory Society; 2012. Russian (Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011г). Пер. с англ. под ред. А.С. Белевского. М.: Российское респираторное общество; 2012).
- Rybakova MK, Alekhine MN, Mitkov VV. A practical guide to ultrasound. Echocardiography. Edition 2. Vidar-M; 2008. Russian (Рыбакова М.К., Алевин М.Н., Митьков В.В.) Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Эхокардиография. Издание 2-е. Видар-М; 2008).
- Vasyuk YA, Kozina AA, Yushchuk EN, et al. Features diastolic function and left ventricular remodeling in patients with hypertension and coronary artery disease. *Heart Failure* 2003; 4:190-2. Russian (Васюк Ю.А., Козина А.А., Ющук Е.Н. и др. Особенности диастолической функции и ремоделирования левого желудочка у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью. *Сердечная недостаточность* 2003; 4: 190-2).
- Tkachenko SB, Beresten NF. Tissue Doppler imaging of the myocardium. М.: Real Time; 2006. Russian (Ткаченко С.Б., Берестень Н.Ф. Тканевое доплеровское исследование миокарда. М.: "Реал Тайм"; 2006).
- Mareev VY, Agueyev FT, Arutyunov GP, et al. National recommendations for diagnosis and treatment of chronic heart failure (fourth revision). *Heart failure* 2013; 14 (81). Russian (Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). *Сердечная Недостаточность* 2013; 14 (81)).
- Pfeffer MA, Pfeffer JM. Ventricular enlargement and reduced survival after myocardial infarction. *Circulation* 1987; 75 (4): 93-7.
- Martin G, Norman S. Left ventricular remodeling after myocardial infarction. *Circulation* 2000; 101: 2981-7.
- Frolov AG, Nekrasov AA, Kuznetsov AN, et al. Predictors of myocardial infarction and features postinfarction remodeling in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clinical Medicine* 2011; 4: 66-9. Russian (Фролов А.Г., Некрасов А.А., Кузнецов А.Н. и др. Предикторы развития инфаркта миокарда и особенности постинфарктного ремоделирования у больных с хронической обструктивной болезнью легких. *Клиническая медицина* 2011; 4: 66-9).
- Kazakovtseva TA, Shostak TA. Is there an alternative ejection fraction in the instrumental assessment of the severity of chronic heart failure in patients with postinfarction cardioclerosis? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2010; 6: 329-32. Russian (Казакотцева Т.А., Шостак Т.А. Есть ли альтернатива фракции выброса в инструментальной оценке тяжести хронической сердечной недостаточности у больных с постинфарктным кардиосклерозом? *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2010; 6: 329-32).
- Foppa M., Duncan B., Rohde L. Echocardiography-based left ventricular mass estimation. How should we define hypertrophy? *Cardiovascular Ultrasound* 2005; 3: 17.
- Verdecchia P, Carini G, Circo A, et al. Left ventricular mass and cardiovascular morbidity in essential hypertension: the MAVI study. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 38: 1829-35.

## АССОЦИИАЦИИ МЕЖДУ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ИХ ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ СМЕРТНОСТИ ОТ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ВСЕХ ПРИЧИН СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ 55 ЛЕТ И СТАРШЕ

Шальнова С. А., Капустина А. В., Туаева Е. М., Баланова Ю. А., Муромцева Г. А., Имаева А. Э., Деев А. Д.

**Цель.** Изучить ассоциации между ишемической болезнью сердца (ИБС) и артериальной гипертензией (АГ) в популяции мужчин и женщин 55 лет и старше и оценить их вклад в смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и всех причин.

**Материал и методы.** Результаты получены в рамках проспективного исследования, включающего 1871 человек (отклик составил 64%), москвичей, в возрасте 55 лет и старше, участников когортного исследования "Стресс, старение и здоровье". В ходе исследования изучались социально-демографические характеристики, регистрировались антропометрические показатели и ЭКГ в покое, измерялось артериальное давление (АД). Эпидемиологический диагноз ИБС устанавливался с помощью кардиологического вопросника Роуза и показателей ЭКГ, закодированных по Миннесотскому коду (МК). Среднее время наблюдения составило 4,7 лет. Всего зарегистрировано 332 случая смерти, в том числе 197 — от ССЗ. Статистический анализ проводился с помощью статистического пакета SAS.

**Результаты.** В ходе анализа выявлены высоко достоверные положительные ассоциации частоты повышенного ( $\geq 140/90$  мм рт.ст.) и высокого ( $160/95$  мм рт.ст.) АД, распространенности АГ с ИБС различной степени выраженности, которые увеличиваются с возрастом, не зависят от образования и более выражены у мужчин. При однофакторном регрессионном анализе при коррекции на возраст и пол достоверная взаимосвязь со смертностью от всех причин отмечается только с оИБС (ОШ 1,86; 95% ДИ 1,42-2,46,  $p=0,0001$ ), в то время как с вИБС такой связи выявлено не было (ОШ 1,20; 95% ДИ 0,91-1,58,  $p=0,194$ ); обнаружены значительно менее выраженные ассоциации со смертностью повышенного и высокого уровней АД (ОШ 1,33; 95% ДИ 1,04-1,63) и (ОШ 1,33; 95% ДИ 1,06-1,67), соответственно, при этом гипертензия не имела самостоятельного вклада в смертность (ОШ 1,13; 95% ДИ 0,87-1,48,  $p=0,36$ ). Аналогичные ассоциации были найдены для смертности от ССЗ. При совместном анализе взаимосвязи между смертностью и оИБС в сочетании с различными уровнями АД отмечается высоко достоверное увеличение смертности от всех причин у лиц с ИБС, вклад высокого уровня АД существенно слабее. Со смертностью от ССЗ достоверно ассоциируются только оИБС и высокое АД, тогда как повышенный уровень АД потерял самостоятельное значение ( $p=0,09$ ).

**Заключение.** В возрасте 55 лет и старше АГ достоверно ассоциируется с ИБС, увеличивая распространенность от 65% при отсутствии ИБС до 81% у лиц с ИБС. Вместе с тем при коррекции на пол и возраст только наличие ИБС бесспорно и достоверно увеличивает риск смерти от ССЗ и всех причин,

тогда как из различных величин АД только высокий уровень положительно ассоциируется со смертностью от всех причин.

Российский кардиологический журнал 2015, 12 (128): 86–90

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-12-86-90>

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, смертность от всех причин, смертность от ССЗ.

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

Шальнова С. А.\* — д.м.н., профессор, руководитель отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, Капустина А. В. — с.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, Туаева Е. М. — аспирант отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, Баланова Ю. А. — к.м.н., в.н.с. лаборатории экономического анализа эпидемиологических исследований и профилактических технологий отдела эпидемиологии, Муромцева Г. А. — к.б.н., в.н.с. отдела хронических неинфекционных заболеваний, Имаева А. Э. — к.м.н., с.н.с. лаборатории экономического анализа эпидемиологических исследований и профилактических технологий отдела эпидемиологии, Деев А. Д. — к.ф.м.н., руководитель лаборатории медицинской биостатистики.

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

[sshalnova@gnicprn.ru](mailto:sshalnova@gnicprn.ru)

ИБС — ишемическая болезнь сердца, АГ — артериальная гипертензия, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ЭКГ — электрокардиограмма, АД — артериальное давление, ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, АГП — антигипертензивные препараты, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, МК — Миннесотский код, ОР — отношение рисков, оИБС — определенная ИБС, вИБС — возможная ИБС.

Рукопись получена 14.09.2015

Рецензия получена 01.10.2015

Принята к публикации 08.10.2015

## ASSOCIATIONS OF ISCHEMIC HEART DISEASE AND ARTERIAL HYPERTENSION, AND THEIR IMPORTANCE FOR MORTALITY FROM CARDIOVASCULAR CAUSES AND ALL CAUSES, OF PEOPLE AGED MORE THAN 55 YEARS OLD

Shalnova S. A., Kapustina A. V., Tuaeve E. M., Balanova Yu. A., Muromtseva G. A., Imaeva A. E., Deev D. A.

**Aim.** To study the associations between ischemic heart disease (IHD) and arterial hypertension (AH) in population of men and women 55 years old and more and to estimate the impact to mortality from cardiovascular diseases (CVD) and all causes.

**Material and methods.** The results obtained under the circumstances of prospective study that included 1871 persons (response was 64%), Moscow citizens, with the age 55 y. and older, participants of the cohort study "Stress, ageing and health". During the study the demographic data was collected, anthropometric parameters and resting ECG, blood pressure (BP). Epidemiologic diagnosis of IHD was set with the Rose Questionnaire and ECG parameters, coded by Minnesota code (MC). Mean time of observation was 4,7 years. Totally 332 lethal cases registered, including 197 — from CVD. Statistical analysis was done with SAS software.

**Results.** During the analysis we found highly significant positive correlations of prevalence of raised ( $\geq 140/90$  mmHg) and high ( $160/95$  mmHg) BP, prevalence of AH with IHD of various severity that increase with the age, do not depend on education level and are more prominent in men. In monofactorial regression analysis, by correction for age and sex, the significant relation is found only for mortality from all causes only with definite IHD (dIHD) (OR 1,86; 95% CI 1,42-2,46,  $p=0,0001$ ), though in probable IHD there is no such relation (OR 1,20; 95% CI 0,91-1,58,  $p=0,194$ ); there were much less prominent associations with mortality of the raised and high BPs (OR 1,33; 95% CI 1,04-1,63) and (OR 1,33; 95% CI 1,06-1,67), respectively, and hypertension did not influence mortality on its own (OR 1,13; 95% CI 0,87-1,48,  $p=0,36$ ). Same associations were found for the mortality from CVD. In combined analysis of mortality and dIHD together with different BP levels there was

highly significant increase of mortality from all causes in IHD patients, and impact of high BP is much weaker. With the mortality from CVD there is only association of dIHD and high BP, but raised BP loses its own significance.

**Conclusion.** At the age 55 y. and older, AH is definitely associated with IHD, increasing the prevalence from 65% in non-IHD to 81% in dIHD. However, while corrected by sex and age, only presence of IHD strictly and significantly increases the risk of CV death and from all causes, while among various BP levels just the high level positively associates with all-causes mortality.

В многочисленных эпидемиологических и клинических исследованиях показано, что стойкое повышение артериального давления (АД) является важнейшим фактором риска развития и прогрессирования ишемической болезни сердца (ИБС), что влечет за собой риск возникновения кардиоваскулярных последствий. Однако правильное и интенсивное воздействие на уровень АД позволяет предупредить такие серьезные осложнения, как мозговой инсульт, инфаркт миокарда (ИМ), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и смерть [1, 2].

В свою очередь ИБС является частой причиной инвалидизации и смертности в любом возрасте. По данным различных исследований, распространенность ИБС варьирует в зависимости от популяции от 5,6% до 42% и увеличивается с возрастом [3, 4].

Сочетание артериальной гипертензии (АГ) и ИБС является наиболее частой патологией в пожилом возрасте. Так, на эпидемиологическом этапе исследования Премьера, которое проводилось у больных АГ (средний возраст — 57 и 60 лет; мужчины и женщины), ИБС встречалась у 76% и 60%, соответственно [5]. В настоящее время исследований, в том числе и отечественных, посвященных АГ и ИБС среди пожилого населения достаточно мало. Вместе с тем, учитывая увеличение продолжительности жизни и накопление доли пожилого населения, эта информация становится весьма актуальной.

Целью настоящего исследования стало изучение ассоциаций различных форм ИБС и уровней АД и АГ у населения в возрасте 55 лет и старше, а также влияние названных показателей на смертность.

### Материал и методы

Настоящая работа является частью проспективного исследования “Стресс, старение и здоровье” (Stress, Aging and Health in Russia — SAHR), выполненного на базе ГНИЦ профилактической медицины Минздрава России (ГНИЦПМ) при участии Института Демографических Исследований Макса Планка (Росток, Германия) и Университета Дьюка (Дарем, США) с июня 2006г по май 2011гг (продолжительность исследования — 5 лет).

Исследование проводилось на представительной выборке, сформированной случайно из неорганизованного населения г. Москвы, обследованного ранее

**Russ J Cardiol 2015, 12 (128): 86–90**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-12-86-90>

**Key words:** ischemic heart disease, arterial hypertension, all-causes mortality, CV mortality.

National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health, Moscow, Russia.

в разные годы сотрудниками ГНИЦПМ. Всего обследовано 1876 человек, отклик составил 64%. Исследование было одобрено независимым этическим комитетом ГНИЦПМ и Экспертным Советом университета Дьюка. Все участники исследования перед включением подписывали информированное согласие.

Обследование включало опрос по стандартной анкете, разработанной специалистами отдела эпидемиологии ГНИЦПМ с участием международных экспертов, состоящей из 12 модулей, содержащих социально-демографическую информацию, поведенческие привычки, анамнез заболеваний и пр. Подробный протокол исследования “Стресс, старение и здоровье” был опубликован ранее [6].

Измерение АД проводилось с помощью автоматического тонометра Omron HEM-712. Уровень АД оценивался двукратно с интервалом примерно 2–3 минуты, в анализ включалось среднее значение из двух измерений.

Для анализа выделяли группы лиц с высоким уровнем АД, значение которого составило 160/95 мм рт.ст. и выше, а также с повышенным уровнем АД, уровень которого был равен 140/90 мм рт.ст. и выше.

Диагноз АГ ставился при показателях систолического или диастолического АД 140/90 мм рт.ст. и выше, а также при нормальных цифрах АД, достигнутых на фоне приема антигипертензивных препаратов (АГП) в течение последних двух недель.

Для выявления ИБС была использована стандартная анкета, разработанная Лондонской школой гигиены, позволяющая обнаружить стенокардию напряжения и перенесенный ИМ (вопросник ВОЗ — Rose), а также данные ЭКГ. ЭКГ регистрировалась в покое, лежа на спине, в 12-ти стандартных отведениях со скоростью протяжки бумаги 25 мм сек, с последующим кодированием по Миннесотскому коду.

В таблице 1 представлены критерии определенной ИБС (оИБС) и возможной ИБС (вИБС), которые были разработаны при участии зарубежных экспертов и неоднократно использовались в отечественных и зарубежных исследованиях [7, 8].

Для анализа зависимости образовательного статуса и изучаемых показателей выборка была разделена на три группы: лица с образованием ниже среднего, со средним, в том числе средним специальным, и образованием выше среднего.

Смертность изучалась с помощью стандартных методов, в рамках постоянно действующего регистра смерти. Среднее время наблюдения составило 4,7 лет. На первое января 2014г зарегистрировало 332 случая смерти, в том числе 197 — от сердечно-сосудистых причин.

Статистический анализ данных проводился с помощью системы статистического анализа и доставки информации — SAS (Statistical Analysis System). Применялись методы как стандартной описательной статистики — вычисление средних, стандартных отклонений и стандартных ошибок, квинтилей и ранговых статистик), так и известные критерии значимости:  $\chi^2$ , t-критерии Стьюдента, F-критерий Фишера. Кроме того, были использованы методы аналитической статистики: дисперсионно-ковариационный анализ в версии процедур SAS PROC GLM (обобщенный линейный анализ),

метод логистической регрессии (PROC LOGISTIC). Изучение смертности проводилось с использованием метода пропорционального риска (Кокса). Анализ проводился при коррекции переменных на пол и возраст и стратификации на образование. Статистическая обработка полученных данных была выполнена в лаборатории биостатистики ГНИЦПМ.

**Результаты**

В исследование было включено 1871 человек. Среди обследованной когорты преобладали женщины — 52,2%. В таблице 2 представлены некоторые социально-демографические характеристики обследованной выборки в зависимости от наличия ИБС.

Общая распространенность ИБС в данной возрастной категории составляет более, чем у половины населения, чаще выявляется у женщин и составляет 59,6% против 56,8% у мужчин. При этом, каждая пятая женщина и каждый четвертый мужчина имели признаки оИБС (p<0,004). Различия в распространенности возможной ИБС были выражены менее — 36,0% у женщин и 34,3% — у мужчин.

Частота оИБС увеличивалась с возрастом от 18,6% до 33,4%, в то время как распространенность вИБС в средней и старшей возрастных группах была одинакова. У лиц с низким образовательным уровнем достоверно чаще выявлялась как возможная, так и оИБС. Напротив, наименьшая частота этих форм ИБС отмечена у населения с образованием выше среднего.

В таблице 3 представлены ассоциации наличия ИБС, уровней АД и АГ в изучаемой популяции. Так, высокое значение АД у мужчин без ИБС встречается в 1,7 раза чаще, чем у женщин, а у больных с оИБС этот же уровень выявляется в 1,4 раза чаще. Иначе говоря, с увеличением тяжести ИБС увеличивается и частота различных форм АГ. Так, частота высокого АД колебалась от 22,5% у лиц без ИБС до 34,6% (p=0,0001) у больных с оИБС, а частота повышенного АД увеличивалась от 48% до 60% (p=0,0006). Распространенность АГ варьировала от 65% до 81%, соответственно, (p=0,0001). Прием АГП также растет при увеличении выраженности ИБС (от 66,5% до 77,3%), соответственно.

Результаты анализа, проведенного с использованием логистической регрессии, подтвердили полученные ассоциации между оИБС и уровнями АД (табл. 4). После коррекции по полу и возрасту, оказалось, что не только АГ значимо ассоциируется с оИБС, но также

**Таблица 1**

**Критерии эпидемиологического диагноза ИБС с приоритетом**

Форма ИБС	Критерии, источник
<i>Определенная ИБС</i>	
Перенесенный крупноочаговый ИМ (QCS Major)	МК: 111 по 127
Стенокардия напряжения	Алгоритм по вопроснику ВОЗ
Ишемические изменения на ЭКГ без ГЛЖ	МК: 41,2 и/или 51,2 без 31, 33
Нарушения ритма и проводимости	МК: 61, 62, 71, 83
<i>Возможная ИБС</i>	
ИМ в анамнезе	Алгоритм по вопроснику ВОЗ
Ишемия с ГЛЖ	МК: 41,2,3 и/или 51,2,3 с 31, 33
Возможный ИМ	МК: 131 по 137

**Таблица 2**

**Распространенность различных форм ИБС в зависимости от пола, возраста и образования**

	Нет ИБС		Возможная ИБС		Определенная ИБС	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
<b>Пол</b>						
Мужчины	387	43,2	307	34,3	201	22,5
Женщины	369	37,8	351	36,0	256	26,2
Всего	756	40,4	658	35,3	457	24,4
<b>Возраст</b>						
55-64 лет	336	53,1	179	28,3	118	18,6
65-74 лет	292	37,7	304	38,8	187	23,9
старше 75 лет	128	28,1	175	38,5	152	33,4
<b>Образование</b>						
ниже среднего	60	29,3	86	42,0	59	28,8
среднее	249	38,3	230	35,4	171	26,3
выше среднего	447	44,0	342	33,7	227	22,3

**Таблица 3**

**Ассоциации между уровнем АД и наличием ИБС, % (M±m/абс)**

	Нет ИБС			Возможная ИБС			Определенная ИБС		
	мужчины	женщины	всего	мужчины	женщины	всего	мужчины	женщины	всего
Высокое АД (≥160/95), %	109 (28,2)	61 (16,5)	170 (22,5)	106 (34,5)	83 (23,7)	189 (28,7)	84 (41,8)	74 (28,9)	158 (34,6)
Повышенное АД (≥140,90 мм рт.ст.), %	213 (55)	150 (40,7)	363 (48,0)	177 (57,7)	181 (51,6)	358 (54,4)	138 (68,7)	139 (54,3)	277 (60,6)
Гипертония	65,4 (3,3)	63,6 (2,9)	64,7 (2,3)	78,2 (3,0)	72,0 (2,7)	75,3 (2,0)	84,3 (3,4)	79,4 (2,8)	80,8 (2,2)
Прием АГП	63,0 (3,0)	77,7 (2,9)	69,3 (2,0)	64,4 (3,8)	73,5 (3,6)	66,9 (2,5)	70,8 (4,7)	81,5 (3,3)	77,3 (2,7)

и доля принимающих АГП в 1,7 (ОШ) раза выше, чем у тех, кто имеет ИБС [95% ДИ: 1,29-2,19].

Таким образом, в популяции мужчин и женщин 55 лет и старше выявляются достоверные положительные ассоциации между уровнем АД, АГ и тяжестью ИБС. Данные ассоциации значимо увеличиваются с возрастом (ОШ 1,33; 95% ДИ 1,07-1,65), при этом они менее выражены у женщин (ОШ: 1,04; 95% ДИ 1,03-1,06).

Относительный риск смертности от ССЗ и всех причин оценивался после коррекции на пол и возраст и стратификации по уровню образования. Анализ проводился последовательно с каждым из изучаемых показателей отдельно (табл. 5).

Риск умереть от ССЗ в два раза выше у лиц с диагнозом оИБС, по сравнению с теми, у кого не было этой патологии ( $p < 0,0001$ ). Это относится и к общей смертности (ОР=1,9,  $p < 0,0001$ ). Сходные тенденции, но статистически незначимые, были обнаружены и в отношении вИБС. Высокий и повышенный уровни АД достоверно, хотя и не столь выражено как оИБС, повышают риск смерти. Включение в анализ АГ не дает значимого увеличения риска смертности по сравнению с лицами, которые имели нормальные показатели АД.

Учитывая, что вИБС и АГ не ассоциируются со смертностью в нашей выборке, был проведен последовательный анализ вклада в смертность оИБС в сочетании с высоким и повышенным уровнями АД (табл. 6). Одновременный анализ оИБС и повышенного уровня АД (Модель 1), а также с высоким уровнем АД (Модель 2) показал существенный вклад ИБС в смертность как от ССЗ, так и от всех причин. В свою очередь, повышенный уровень АД продемонстрировал достоверную, но слабую взаимосвязь только с общей смертностью, а высокое АД было слабо связано и с общей смертностью, и со смертностью от ССЗ.

### Обсуждение

АГ рассматривается как основной фактор риска, влияющий на развитие ССЗ и их осложнений в трудоспособном возрасте. Многие исследователи придерживаются мнения, что АГ играет такую же негативную прогностическую роль и среди пожилых больных [9].

В настоящее время представительных данных по распространенности ИБС и сердечно-сосудистых факторов риска, таких как АГ, и их взаимосвязи в пожилом возрасте явно недостаточно, несмотря на то, что ССЗ, в том числе ИБС, остаются в наше время важнейшей причиной смертности лиц в возрасте 65 лет и старше.

Распространенность ИБС в пожилом возрасте весьма разнообразна. В нашем исследовании, проведенном среди населения 55 лет и старше, общая распространенность ИБС составила 56% у мужчин и 63% — у женщин. Возможно, такая высокая распространенность объясняется различием критериев ИБС, используемых в исследованиях. Так, в небольшом исследовании финнов старше 65 лет, живущих в сельской местности, распро-

страненность ИБС оценивается с помощью критериев, весьма близких к нашим. Обнаружено, что частота ИБС, включающая стенокардию напряжения, ИМ, операции реваскуляризации или ишемические изменения на ЭКГ, составила 34,4% у мужчин и 42% у женщин [10].

В обоих исследованиях показана более низкая распространенность ИБС у мужчин пожилого возраста, которая, вероятно, связана с более высокой заболеваемостью и смертностью от ИБС среди лиц мужского пола среднего возраста. К тому же, ранее было замечено, что ИБС по природе протекает более тяжело у мужчин, чем у женщин, у них чаще в анамнезе ИМ или типичная стенокардия напряжения. Кроме того, среди женского населения определено меньше курящих и бросивших курить, что способствует большей продолжительности жизни. [11]

Как в большинстве других исследований, нами выявлено, что распространенность оИБС достоверно увеличивается с возрастом от 18,6% в молодой возраст-

Таблица 4

**Ассоциации между оИБС, уровнями АД, наличием и лечением АГ среди москвичей 55 лет и старше (однофакторный анализ)**

Показатель	ОШ	95,5% ДИ	p
Высокий уровень АД	1,63	1,29; 2,05	0,0001
Повышенный уровень АД	1,47	1,18; 1,82	0,0006
АГ	1,68	1,29; 2,19	0,0001
Прием АГП	1,72	1,29; 2,17	0,0001

Таблица 5

**Риск смерти у пожилых при коррекции на пол и возраст в зависимости от наличия и отсутствия АГ и ИБС (однофакторный анализ)**

Показатель	Смертность от ССЗ			Смертность от всех причин		
	ОР	95% ДИ	p	ОР	95% ДИ	p
Определенная ИБС	2,05	1,44; 2,93	0,0001	1,86	1,42; 2,46	0,0001
Возможная ИБС	1,14	0,79; 1,64	0,4993	1,20	0,91; 1,58	0,1937
Высокий уровень АД	1,46	1,09; 1,96	0,0122	1,33	1,06; 1,67	0,0143
Повышенный уровень АД	1,35	1,01; 1,82	0,0448	1,30	1,04; 1,63	0,0229
Гипертония	1,35	0,93; 1,96	0,1177	1,13	0,87; 1,48	0,3603

Таблица 6

**Относительный риск смертности от ССЗ и всех причин у больных с оИБС в зависимости от уровня АД**

Показатель	Смертность от ССЗ			Смертность от всех причин		
	ОР	95% ДИ	p	ОР	95% ДИ	p
Модель <sup>1</sup>						
Определенная ИБС	1,87	1,41; 2,50	0,0001	1,66	1,32; 2,08	0,0001
Повышенный уровень АД	1,29	0,96; 1,74	0,095	1,26	1,00; 1,58	0,047
Модель <sup>2</sup>						
Определенная ИБС	1,85	1,39; 2,47	0,0001	1,65	1,32; 2,07	0,0001
Высокий уровень АД	1,36	1,01; 1,83	0,040	1,27	1,01; 1,60	0,040

Примечание: <sup>1</sup> — повышенный уровень АД (АД  $\geq 140/90$  мм рт.ст.), <sup>2</sup> — высокий уровень АД (АД  $\geq 160/95$  мм рт.ст.).

ной группе до 33,4% в самой старой. В свою очередь, в ИБС сначала растет, затем остается на одном уровне и даже несколько снижается. Подобные ассоциации отмечаются практически во всех исследованиях [12, 13].

Взаимосвязь АГ и ИБС хорошо изучена. Первыми связь АД с развитием ИБС описали Kagan A, et al. в 1959г по результатам Фремингемского исследования. За время проспективного 6-летнего наблюдения было выявлено, что число новых случаев ИБС было существенно выше среди лиц с определенно высоким уровнем АД по сравнению с пограничным и нормальным [14]. В нашем исследовании распространенность АГ у лиц с оИБС достигала 84,1% у мужчин и 79,7% у женщин, что согласуется с результатами исследования Reibis R, et al., где частота АГ в популяции пациентов с ИБС старше 55 лет составляла 87% [15].

Результаты нашего исследования также свидетельствуют о сильной взаимосвязи эпидемиологического диагноза оИБС (наиболее выраженная форма, близкая к клиническому диагнозу) и смертности от ССЗ и всех причин. В возрасте 55 лет и старше больные ИБС умирают в 2 раза чаще, чем их сверстники, не имеющие данного диагноза. В то же время независимого вклада АГ в смертность выявлено не было: для смертности от ССЗ  $p=0,12$ , а для общей смертности  $p=0,36$ , тогда как наличие повышенного АД увеличивает смертность примерно на 35%-30% ( $p=0,04$ ), а высокого АД — на 30%-45% ( $p=0,01$ ). Это не удивительно, поскольку еще с конца 80-х — начала 90-х годов прошлого века известно, что показатели сердечно-сосудистого риска для АГ с возрастом снижаются, а некоторые авторы рассматривают гипертонию как не более, чем слабый предиктор смертности или вообще не считают предик-

тором в возрасте 65 и старше [16, 17]. Интересные данные приводят Casiglia E, et al., которые провели анализ популяционного проспективного исследования CASTEL, включавшего пожилых лиц 65 лет и старше. Авторы делают заключение, что пожилые имеют другую модель сердечно-сосудистого риска сравнительно с молодыми. Наличие АГ не предсказывает ни смертность от ИБС, ни смертность от инсульта. Кроме того, мужчины и женщины имеют различный профиль риска из-за поло-специфической восприимчивости к факторам риска. Подобный феномен может просто означать, что пожилых можно рассматривать как выживших в популяции с высокой смертностью, как указали авторы в “популяции, где высокая смертность уже оставила свой след, устранив тех, кто имел худший профиль риска” [18].

### Заключение

1. Получены достоверные положительные ассоциации между повышенным АД, АГ и ИБС различной степени выраженности;
2. Больные с диагнозом оИБС умирают в два раза чаще, чем их сверстники, не имеющие данного диагноза;
3. Отмечается относительно слабое влияние повышенного АД на риск смерти. Лишь повышенные уровни АД независимо увеличивают риск смерти от ССЗ и всех причин, наличие АГ не ассоциируется со смертностью в этом возрасте;
4. При сочетании оИБС и повышенного уровня АД отмечается слабо значимый эффект последнего по отношению к смертности от всех причин, а высокий уровень АД достоверно ассоциируется со смертностью от ССЗ и всех причин.

### Литература

1. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, et al. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 2006; 47: 846-53.
2. Mukete BN, Cassidy M, Ferdinand KC, et al. Long-term Anti-hypertensive Therapy and Stroke Prevention. A Meta-analysis. *Am. J. Cardiovasc Drugs*. 2015; 15(4): 243-57.
3. Franklin SS, Wong ND. Hypertension and Cardiovascular Disease: Contributions of the Framingham Heart Study GLOBAL HEART, 2013; 8 (1): 49-54.
4. Mandal S, Saha JB, Mandal SC, et al. Prevalence of ischemic heart disease among urban population of Siliguri, West Bengal. *Indian J of community Medicine*. 2009; 34(1): 19-23.
5. Shalnova SA, Deev AD, Karpov YuA. Arterial hypertension and coronary heart disease in real-world cardiology practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2006; 1: 73-80. Russian (Шальнова С.А., Деев А.Д., Карпов Ю.А. Артериальная гипертония и ишемическая болезнь сердца в реальной практике врача-кардиолога. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2006; 1: 73-80).
6. Shkolnikova M, Shalnova S, Shkolnikov V. SAHR//BMCPublicHealth 2009, 9: 293.
7. Abernathy JR, Thorn D, Trobaugh GB, et al. Prevalence of ischemic resting and stress electrocardiographic abnormalities and angina among 40- to 59-year-old men in selected U.S. and U.S.S.R. populations. *Circulation*. 1988; 77: 270-8.
8. Shalnova SA, Deev AD, Kapustina AV, et al. Coronary heart disease in persons older than 55 years. Prevalence and prognosis. *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2014; 13, 4: 21-8. Russian (Шальнова С.А., Деев А.Д., Капустина А.В. и др. Ишемическая болезнь сердца у лиц 55 лет и старше. Распространенность и прогноз. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2014; 13, 4: 21-8).
9. Denardo SJ, Gong Y, Nichols WW, et al. Blood pressure and outcomes in very old hypertensive coronary artery disease patients: an INVEST substudy. *Am J Med*. 2010 Aug; 123(8): 719-26.
10. Ahto M, Soaho R, Puoujoki H, et al. Prevalence of coronary heart disease, associated manifestations and electrocardiographic findings in elderly Finns. *Age and Ageing* 1998; 27: 729-37.
11. Shalnova SA, Deev AD, Oganov RG. Smoking prevalence in Russia. Data from national representative sample. *Disease prevention and health promotion*, 1998; 3: 9-12. Russian (Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. Распространенность курения в России. Результаты обследования национальной представительной выборки населения. Профилактика заболеваний и укрепление здоровья, 1998; 3: 9-12).
12. Mandal S, Saha JB, Mandal SC, et al. Prevalence of ischemic heart disease among urban population of Siliguri, West Bengal. *Indian J of community Medicine*. 2009; 34(1): 19-23.
13. McLean G, Gunn J, Wyke S, et al. The influence of socioeconomic deprivation on multimorbidity at different ages: a cross-sectional study. *Br J Gen Pract*. 2014 July; 64(624): e440-7.
14. Kagan A, Gordon T, Kannel WB, et al. Proceedings of the Council for High Blood Pressure Research. New York, NY: American Heart Association; 1959: 53e81.
15. Reibis R, Treszl A, Wegscheider K, et al. Disparity in risk factor pattern in premature versus late-onset coronary artery disease: a survey of 15,381 patients. *Vasc. Health Risk Manag*. 2012; 8: 473-81.
16. Tate RB, Manfreda J, Cuddy TE. The effect of age on risk factors for ischemic heart disease: the Manitoba Follow-Up Study, 1948–1993. *Ann Epidemiol* 1998; 8: 415-21.
17. Langer RD, Ganiats TG, Barrett-Connor E. Factors associated with paradoxical survival at higher blood pressures in the very old. *Am J Epidemiol* 1991; 134: 29-38.
18. Casiglia E, Mazza A, Tikhonoff V, et al. Weak effect of hypertension and other classic risk factors in the elderly who have already paid their toll. *Journal of Human Hypertension*. 2002; 16: 21-31. DOI: 10.1038/sj/jhh/1001288.

## ПРОБЛЕМА ЛЕКАРСТВЕННОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ В КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: ЧТО ДОЛЖЕН УЧИТЫВАТЬ ВРАЧ?

Тарловская Е. И.<sup>1</sup>, Козиолова Н. А.<sup>2</sup>, Чесникова А. И.<sup>3</sup>

В статье представлен обзор данных, доступных отечественных и зарубежных источников, в отношении лекарственного взаимодействия и выбора лекарственных препаратов с учетом этих данных. Представлены данные, касающиеся статинов, антагонистов рецепторов ангиотензина II, ацетилсалициловой кислоты и антагонистов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Основным итогом представленного обзора литературы является заключение о том, что врачи в своей практической деятельности должны учитывать возможность лекарственного взаимодействия и обращать внимание на этот раздел в инструкции лекарственных препаратов и на соответствующих электронных ресурсах, адреса которых представлены в статье.

**Российский кардиологический журнал 2015, 12 (128): 91–101**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-12-91-101>

**Ключевые слова:** лекарственное взаимодействие, статины, антагонисты рецепторов ангиотензина II, валсартан, аспирин, клопидогрель, ингибиторы АПФ.

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО Нижегородская государственная медицинская академия, Нижний Новгород; <sup>2</sup>ГБОУ ВПО Пермский государственный медицинский университет им. ак. Е.А. Вагнера, Пермь; <sup>3</sup>ГБОУ ВПО Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия.

Тарловская Е. И.\* — д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней, Козиолова Н. А. — д.м.н., профессор, главный внештатный терапевт МЗ Пермского края, зав. кафедрой внутренних болезней, Чесникова А. И. — д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней с основами физиотерапии №1.

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

АГ — артериальная гипертония, АРА — антагонисты рецепторов ангиотензина II, АСК — ацетилсалициловая кислота, ДЛЖ — дилатация ЛЖ, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, иСУР3А4 — ингибиторы цитохрома СУР3А4, ИМ — инфаркт миокарда, ЛС — лекарственное средство, ЛВ — лекарственное взаимодействие, НПВС — нестероидные противовоспалительные средства, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ЦОГ-1 — циклооксигеназа-1.

Рукопись получена 26.11.2015

Рецензия получена 30.11.2015

Принята к публикации 04.12.2015

## AN ISSUE OF DRUG INTERACTION IN CARDIOLOGICAL PRACTICE: WHAT SHALL PHYSICIAN BE AWARE OF?

Tarlovskaya E. I.<sup>1</sup>, Koziolova N. A.<sup>2</sup>, Chesnikova A. I.<sup>3</sup>

The article focuses on the results of data review obtained from accessible local and international sources concerning drug interaction and selection of drugs taking these data into account. The data provided on statins, angiotensine II receptors antagonists, acetylsalicylic acid and renin-angiotensin-aldosterone system.

The key result of the review is conclusion that physicians in their practical work must be aware of possible drug interaction and pay attention to this part of drug sheet or on electronic sources, the links provided in the article.

**Russ J Cardiol 2015, 12 (128): 91–101**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-12-91-101>

Проблема лекарственного взаимодействия (ЛВ) в кардиологической практике давно вышла за рамки теоретических знаний и перешла в практическую плоскость. Этому способствовало распространение коморбидной патологии у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, что привело к увеличению частоты назначения лекарственных препаратов.

Так, при изучении распространенности и риска ЛВ, связанных с системой цитохромов Р450, у госпитализированных пожилых больных (принимающих 5 и более препаратов) было показано, что при приеме 5 препаратов риск ЛВ составил около 50%. Прием дополнительного препарата увеличивает риск ЛВ на 12% [1].

По данным ряда авторов, нежелательные явления, связанные с ЛВ, являются причиной госпитализации

**Key words:** drug interaction, statins, angiotensine II receptor antagonists, valsartan, aspirin, clopidogrel, ACE inhibitor.

<sup>1</sup>Nizhny Novgorod State Medical Academy of the Ministry of Health, Nizhny Novgorod; <sup>2</sup>E. A. Wagner Perm State Medical University of the Ministry of Health, Perm; <sup>3</sup>Rostov State Medical University of the Ministry of Health, Rostov-na-Donu, Russia.

в 16,6% всех поступлений в стационар [2]. У пациентов, принимающих более 6 лекарственных средств (ЛС), ЛВ являлись причиной нежелательных явлений в 59,1% от всех выявленных событий [3]. При анализе эпидемиологических исследований в базе данных PubMed and ScienseDirect был выявлен ряд факторов риска развития ЛВ в клинической практике [4]: пожилой возраст, дети до 5 лет, женский пол, хроническая болезнь почек, онкологические заболевания, сердечно-сосудистые заболевания, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), артериальная гипертония (АГ).

В кардиологической практике при анализе лечения 1574 пациентов с АГ старше 30 лет, получающих антигипертензивную терапию в комбинации с дру-

Таблица 1

Лекарственные препараты в зависимости от влияния на цитохром 3A4

Препараты субстраты	Препараты-ингибиторы	Препараты-индукторы
<b>Очень низкая биодоступность (&lt;10%)</b> Ловастатин, Симвастатин	Блокаторы кальциевых каналов <ul style="list-style-type: none"> <li>• Дилтиазем</li> <li>• Верапамил</li> <li>• Мибефрадил</li> </ul> Антиаритмические препараты <ul style="list-style-type: none"> <li>• Амiodарон</li> </ul> Сердечные гликозиды <ul style="list-style-type: none"> <li>• Дигоксин</li> </ul> Противогрибковые препараты <ul style="list-style-type: none"> <li>• Кетоконазол</li> <li>• Итраконазол</li> <li>• Флуконазол</li> </ul> Макролиды <ul style="list-style-type: none"> <li>• Кларитромицин</li> <li>• Эритромицин</li> </ul> Трициклические антидепрессанты <ul style="list-style-type: none"> <li>• Нефазодон</li> <li>• Венлафаксин</li> <li>• Флувоксамин</li> <li>• Флуоксетин</li> <li>• Серталиин</li> </ul> Гормональные препараты <ul style="list-style-type: none"> <li>• Даназол</li> <li>• Кортикостероиды</li> </ul> Иммунодепрессанты <ul style="list-style-type: none"> <li>• Такролимус</li> </ul> Снотворные средства <ul style="list-style-type: none"> <li>• Мидазолам</li> </ul> Грейпфрутовый сок Ранолазин	Противозлепептические средства <ul style="list-style-type: none"> <li>• Фенитоин</li> <li>• Карбамазепин</li> </ul> Снотворно-седативные средства <ul style="list-style-type: none"> <li>• Фенобарбитал</li> <li>• Барбитураты</li> </ul> Гормональные препараты <ul style="list-style-type: none"> <li>• Дексаметазон</li> <li>• cyclophosphamide</li> </ul> Блокаторы протонной помпы <ul style="list-style-type: none"> <li>• Омепразол</li> <li>• Трава Зверобой</li> </ul>
<b>Низкая биодоступность (10-30%)</b> Аторвастатин, Фелодипин		
<b>Средняя биодоступность (30-70%)</b> Амiodарон, Лосартан, Дилтиазем, Нифедипин, Силденафил, Диазепам		
<b>Высокая биодоступность (&gt;70%)</b> Амлодипин, Дексаметазон, Хинидин		

гими препаратами, было найдено, что от 23% до 48% больных АГ были угрожаемы по развитию неблагоприятных ЛВ, а у 55-84% больных был высокий риск. Как возраст ( $p=0,0007$ ), так и число антигипертензивных и других препаратов ( $p<0,0001$ ) явились предикторами высокой частоты развития неблагоприятных ЛВ [5].

При ЛВ выделяют следующие типы: фармацевтическое (физико-химические реакции), фармакокинетическое (изменение концентрации ЛС), фармакодинамическое (изменение механизма действия ЛС на уровне молекул-мишеней) [6].

Наибольшее значение для клинической практики имеет фармакокинетическое взаимодействие, связанное с системой цитохромов P450, с системой Р-гликопротеина и прямые конфликты механизмов действия лекарственных препаратов [6].

Цитохром P450 — это ферментативная система, обеспечивающая метаболизм ксенобиотиков в организме человека, имеющая свое представительство в тонком кишечнике, в печени, в легких и головном мозге. В метаболизме лекарственных препаратов принимают участие, в основном, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4. Все цито-

хромы индуцируются и ингибируются различными лекарственными препаратами. Если препарат является индуктором, он интенсифицирует работу цитохрома и метаболизм ЛС усиливается, концентрация препаратов снижается и, соответственно, снижается клиническая эффективность. Например, уменьшается антигипертензивный эффект и у пациента повышается риск развития гипертонического криза или уменьшается антикоагулянтный эффект и у больного сохраняется высокий риск тромбоэмболических осложнений.

Возможен и другой сценарий ЛВ: если пациент, постоянно принимающий определенный препарат, начинает принимать дополнительное ЛС, ингибирующее работу цитохромов, метаболизм других ЛС замедлится, повысится их концентрация в крови и могут возникнуть нежелательные побочные эффекты.

Р-гликопротеин — это транспортный белок, обеспечивающий выведение ксенобиотиков или продуктов их метаболизма из организма. Эта система представлена в энтероцитах, гепатоцитах, эпителиоцитах проксимальных почечных канальцев, эндотелиоцитах гисто-гематических барьеров [7].

Она также может быть индуцирована или ингибирована лекарственными препаратами, что ускоряет или замедляет выведение других лекарственных препаратов из организма с соответствующими последствиями.

Прогнозирование клинически значимого ЛВ во время разработки ЛС является большой проблемой для фармацевтической промышленности и регулирующих органов. Первые публикации Food and Drug Administration (FDA) по ЛВ *in vitro* и *in vivo* представлены в руководствах 1997 и 1999гг. В настоящее время FDA продолжает свои усилия по оценке методов для изучения ЛВ и обновляет рекомендации относительно проведения исследований по ЛВ препаратов. Для информации о потенциальном ЛВ FDA был создан веб-сайт (<http://www.fda.gov/cder/drug/drugInteractions/default.htm>). Кроме того, раздел по ЛВ с 2008г стал обязательным в инструкциях лекарственных препаратов.

До 60% лекарственных препаратов метаболизируются цитохромом 3А4 (табл. 1) [8-10]. Чем ниже биодоступность препарата субстрата, тем выше его концентрация в крови при ингибировании СYP3A4 и выше риск негативных реакций. Например, симвастатин имеет очень низкую биодоступность и при совместном приеме с верапамилом концентрация симвастатина может возрасти в 3,9 раза, с эритромицином — в 5 раз.

Описано 10-20 кратное повышение концентрации в крови ловастатина и симвастатина, аторвастатина в 2-4 раза вследствие ЛВ препаратов с ингибиторами СYP3A4 (иСYP3A4) [11]. По данным других авторов, при одновременном приеме верапамила, эритромицина и статинов их концентрация в крови возрастала примерно в 3 раза, тогда как при сочетании аторвастатина с противогрибковым препаратом итраконазолом возрастали и уровень концентрации в крови, и период полувыведения статина, более чем в 2 раза [11]. При взаимодействии с дигоксином, который является ингибитором белка Р-гликопротеина, концентрация статинов также возрастала. Особо следует отметить тот факт, что при взаимодействии статинов и варфарина наблюдается повышение содержания в крови одновременно обоих препаратов, при этом МНО также повышается, что требует более частого его контроля.

Повышение концентрации аторвастатина, симвастатина и ловастатина на фоне сопутствующего назначения иСYP3A4 может приводить к развитию диффузной миалгии, повышению уровня креатинфосфокиназы, тяжелой дегенерации скелетных мышц (рабдомиолиз), острой почечной недостаточности. Фармакокинетическая реакция в большинстве случаев запускается непосредственно после приема двух взаимодействующих препаратов. Возможно клиническое проявление ЛВ только после длительного



**ЗДОРОВЫЕ** сосуды  
**здоровое СЕРДЦЕ**



**Достижение в ОДИН ШАГ целевого уровня ХС ЛНП у 82% больных с гиперхолестеринемией – на стартовой дозе 10 мг<sup>1</sup>**



**Выраженный липидмодулирующий эффект – снижает ХС ЛНП и, при этом, повышает ХС ЛВП эффективнее других статинов<sup>1</sup>**



реклама

Таблица 2

## Лекарственные препараты в зависимости от влияния на цитохром 2С9

Препараты субстраты	Препараты-ингибиторы	Препараты-индукторы
Кандесартан	Амиодарон	Алкоголь
Ирбесартан	Статины (аторвастатин,	Фенобарбитал
Лосартан	симвастатин, флувастатин, ловастатин)	Рифампицин
Варфарин	Кларитромицин	Карбамазепин
НПВС (диклофенак, ибупрофен, напроксен)	Эритромицин	
Розувастатин	Флуконазол	
Флувастатин	Флуоксетин	
Гексобарбитал	Циметидин	
	Метронидазол	

приема препаратов. Например, только длительный прием иСУР3А4 на фоне лечения статинами может привести к рабдомиолизу [12].

Интересны данные ретроспективного анализа данных за период 2003-2010гг в отношении частоты токсических эффектов у 140000 пациентов старше 65 лет, длительно принимающих статины, после совместного использования с кларитромицином (n=72591) или эритромицином (n=3267), по сравнению с азитромицином (n=68478). Наиболее часто назначаемым статином у этих пациентов был аторвастатин (73%), реже использовались симвастатин и ловастатин. Основные конечные критерии оценки: случаи госпитализации по поводу рабдомиолиза и острого поражения почек в течение 30 дней после назначения антибиотиков [13]. По сравнению с азитромицином, совместное назначение статинов с кларитромицином или эритромицином приводило к повышению риска госпитализации по поводу рабдомиолиза. Увеличение абсолютного риска госпитализации по поводу рабдомиолиза составило 0,02% (95% ДИ 0,01-0,03%), а относительный риск составил 2,17 (95% ДИ 1,04-4,53); абсолютный риск развития острого поражения почек — 26% (95% ДИ 0,58-1,95%), относительный риск — 78% (95% ДИ 1,49-2,14); абсолютный риск летальности по всем причинам — 0,25% (95% ДИ 0,17-0,33%), относительный риск — 56% (95% ДИ 1,36-1,80). Основной причиной неблагоприятных реакций, по данным ретроспективного анализа и мнению авторов ЛВ, является то, что статины метаболизируются в организме с помощью СУР3А4. Кларитромицин и эритромицин являются иСУР3А4, при совместном приеме резко повышается концентрация статинов в крови, усиливается токсичность, вызывая эффект, сравнимый с острой передозировкой. Авторы считают, что в случае необходимости применения кларитромицина или эритромицина у пациентов, получающих статины, следует обеспечивать профилактику повышения токсичности статинов: 1) отменить статины на время антибактериальной терапии; 2) более тщательно мониторировать нежелательные явления; использовать альтернативные антибактериальные препараты, которые не взаимодействуют со статинами (азитромицин).

В связи с имеющимися данными фармацевтическая компания Пфайзер, еще в 2007г выпустила информационное письмо для специалистов “Важные новые советы при назначении аторвастатина (Lipitor)”, в котором содержались указания на проблему ЛВ аторвастатина и на возможность значимого повышения концентрации препарата при одновременном приеме лекарств — иСУР3А4. Было указано на опасность увеличения риска побочных эффектов. Дозы аторвастатина должны быть ограничены при совместном приеме с рядом препаратов. Например, с кларитромицином (не более 20 мг) [14].

При лечении ишемической болезни сердца у ВИЧ-инфицированных пациентов необходимо учитывать Рекомендации Международного общества по борьбе со СПИДом, в которых указано, что при назначении гиполипидемических препаратов необходимо учитывать возможные ЛВ. На фоне применения ингибиторов протеаз концентрация симвастатина и ловастатина существенно увеличивается, что может привести к развитию рабдомиолиза, следовательно, эти препараты не рекомендуются к применению у ВИЧ-инфицированных больных. В меньшей степени увеличивается концентрация аторвастатина, поэтому препарат может использоваться, но в меньших дозах. Правастатин является препаратом первой линии в терапии гиперлипидемий у пациентов с ВИЧ-инфекцией, поскольку он не метаболизируется СУР3А4. Флувастатин расщепляется СУР2С9 и может использоваться как средство второй линии. Розувастатин минимально метаболизируется цитохромом Р450, но его концентрация, тем не менее, повышается на фоне терапии ингибиторами протеаз. Поэтому его доза должна ограничиваться до 10 мг [15].

С другой стороны, розувастатин лишь на 10% метаболизируется СУР2С9, поэтому безопасен для пациентов, получающих иСУР3А4 (табл. 2) [16, 17]. Большая часть (90 %) розувастатина существует в организме в неизменном виде и не метаболизируется цитохромами [17].

В связи с этим в инструкцию к препарату внесены данные о том, что розувастатин не ингибирует и не индуцирует изоферменты цитохрома Р450. Розу-

Таблица 3

**Взаимодействие аторвастатина с различными лекарственными препаратами**

Статины	Препарат взаимодействия	Тяжесть побочного эффекта/ Вероятность развития	Степень риска
Аторвастатин	Кларитромицин	Тяжелый/Определенный	Очень высокая (риск миопатии)
Аторвастатин	Флюконазол	Тяжелый/Возможный	Высокая (риск миопатии)
Аторвастатин	Циклоспорин	Умеренный/Возможный	Высокая (случаи рабдомиолиза)
Аторвастатин	Варфарин	Тяжелый/Возможный	Высокая (случаи рабдомиолиза)
Аторвастатин	Верапамил	Умеренный/Определенный	Высокая
Аторвастатин	Дилтиазем	Тяжелый/Возможный	Высокая (риск миопатии или рабдомиолиза)
Аторвастатин	Амиодарон	Тяжелый/Возможный	Очень высокая (случаи рабдомиолиза)
Аторвастатин	Дигоксин	Умеренный/Определенный	Высокая (снижение уровня дигоксина на 80%)
Аторвастатин	Колхицин	Тяжелый/Возможный	Очень высокая (случаи рабдомиолиза)

Примечание: Franco D, Hennaoy Y, Monsalve M, et al., Farm Hosp. 2013;37(6):539-57.

Таблица 4

**Статины: лекарственное взаимодействие**

Препарат	Аторвастатин	Симвастатин	Розувастатин
<b>Блокаторы кальциевых каналов</b>			
• Мибефрадил	+	+	-
• Дилтиазем	+	+	-
• Верапамил	+	+	-
• Амлодипин	+	+	-
<b>Противогрибковые препараты</b>			
• Кетоконазол	+	+	-
• Итраконазол	+	+	-
• Флуконазол	+	+	-
• Циклоспорин	+	+	+
<b>Макролиды</b>			
• Кларитромицин	+	+	-
• Эритромицин	+	+	-
<b>Сердечные гликозиды</b>			
• Дигоксин	+	+	-
<b>Антиаритмические препараты</b>			
• Амиодарон	+	+	-
• Дронедарон	+	+	-
• Фенофибрат	-	-	-
• Варфарин	+	+	+

вастатин является слабым субстратом изоферментов. Не наблюдалось клинически значимого взаимодействия между розувастатином и ингибиторами CYP2C9, CYP3A4, CYP2A6 (флуконазолом, кетоконазолом, итраконазолом). Взаимодействия между препаратами, связанного с метаболизмом, опосредованным цитохромом P450, не ожидается [18].

Низкая липофильность розувастатина обуславливает крайне ограниченное проникновение во внепеченочные ткани, меньший риск миотоксичности. Розувастатин в исследованиях продемонстрировал крайне благоприятный профиль безопасности даже в высоких дозах и даже у пожилых коморбидных пациентов [19].

Если мы обратимся к инструкции к аторвастатину, то в разделе о ЛВ мы читаем: “поскольку аторваста-

Таблица 5

**Лекарственные препараты в зависимости от влияния на Р-гликопротеин**

Препараты-субстраты	Препараты-индукторы	Препараты-ингибиторы
Термисартан	Дексаметазон	Дилтиазем
Верапамил	Рифампин	Макролиды
Дилтиазем	Трава Зверобой	Амиодарон
Амиодарон		Антифунгинальные
Аторвастатин		Противовирусные
Ловастатин		Циклоспорин
Симвастатин		Ранолозин
Дигоксин		

тин метаболизируется изоферментом CYP3A4, совместное применение препарата с ингибиторами данного изофермента может приводить к увеличению концентрации аторвастатина в плазме крови. При одновременном применении аторвастатина и эритромицина (500 мг 4 раза/сут.) или кларитромицина (500 мг 2 раза/сут.), которые ингибируют CYP3A4, наблюдалось повышение концентрации аторвастатина в плазме крови. При одновременном применении с эритромицином  $C_{max}$  аторвастатина увеличивается на 40%. Совместное применение аторвастатина в дозе 40 мг с дилтиаземом в дозе 240 мг приводит к увеличению концентрации аторвастатина в плазме крови. При применении дигоксина в комбинации с аторвастатином в дозе 80 мг/сут. концентрация дигоксина увеличивалась примерно на 20%. Пациентам, получающим дигоксин в сочетании с аторвастатином, требуется клинический контроль” [20].

Интересные данные представлены в официальной публикации Испанского научного общества клинических фармакологов [21]. Целью данного исследования было проведение структурированного обзора медикаментозного взаимодействия статинов и установление рамки клинического применения, учитывая риски развития побочных эффектов. Был проведен анализ данных из открытых источников о ЛВ

Таблица 6

**Клинически значимые взаимодействия со статинами (Clinically Significant Statin)**

Взаимодействующий препарат	Результаты и механизм взаимодействия	Рекомендации, комментарии
Амиодарон	Повышенный риск для миопатии/острого некроза скелетных мышц из-за уменьшенного метаболизма аторвастатина, ловастатина и симвастатина.	Не превышайте 40 мг ловастатина или 20 мг симвастатина. Рассмотрите ограничивающую дозу аторвастатина. Амиодарон может потенциально уменьшить их метаболизм. Рассмотрите использование правастатина или розувастатина.
Блокаторы кальциевых каналов	<b>Амлодипин.</b> Повышенный риск для миопатии/острого некроза скелетных мышц из-за уменьшенного метаболизма симвастатина. <b>Дилтиазем/Верапамил.</b> Повышенный риск для миопатии/острого некроза скелетных мышц из-за подавления метаболизма аторвастатина, ловастатина и симвастатина. <b>Амлодипин, дилтиазем и верапамил</b> — иCYP3A4, дилтиазем также ингибирует систему P-гликопротеида.	Не превышайте ловастатин 20 мг или симвастатин 10 мг с верапамилом или дилтиаземом. Не превышайте симвастатин 20 мг с амлодипином. Рассмотрите ограничение дозы аторвастатина при приеме с дилтиаземом или верапамилом. Рассмотрите использование правастатина, розувастатина или флувастатина.
Дигоксин	Повышается концентрация дигоксина на 20% при приеме с аторвастатином 80 мг. Небольшое повышение (~0,3 нг/мл) плазменной концентрации дигоксина при приеме с симвастатином. Аторвастатин и симвастатин ингибируют P-гликопротеин.	Мониторите уровень дигоксина при иницировании, и после изменения дозы при приеме вместе с аторвастатином и симвастатином. Правастатин и розувастатин, вероятно, не влияют на концентрацию дигоксина.
Макролиды (klarитромицин, эритромицин)	Повышенный риск для миопатии/острого некроза скелетных мышц из-за подавления метаболизма аторвастатина, ловастатина и симвастатина. Эти макролиды — иCYP3A4.	Ловастатин и симвастатин должны быть отменены во время лечения этими макролидами. Не превышайте дозу аторвастатина 20 мг при приеме с klarитромицином. Осторожное дозирование с эритромицином. Используйте азитромицин, если лечение макролидным антибиотиком неизбежно. Не превышайте дозу правастатина 40 мг с klarитромицином. Используйте розувастатин или флувастатин у пациентов, которые требуют частого или длительного лечения с klarитромицином или эритромицином.
Ранолозин	Повышенный риск для миопатии/острого некроза скелетных мышц из-за подавления метаболизма аторвастатина, ловастатина и симвастатина. Ранолозин ингибирует CYP3A4. Ранолозин — умеренный ингибитор P-гликопротеина.	Не превышайте дозу симвастатина 20 мг. Рассмотрите сокращение дозы аторвастатина и ловастатина.
Тикагрелор	Повышенный риск для миопатии/острого некроза скелетных мышц из-за ингибирования метаболизма симвастатина (вероятно ловастатин).	Не превышайте дозу 40 мг симвастатина и ловастатина.
Варфарин	Потенциальное увеличение МНО из-за ингибирования метаболизма варфарина и нарушения транспорта.	Мониторите МНО при начале приема и повышении дозы статинов. Аторвастатин — менее вероятное взаимодействие.

различных статинов. Было отмечено, что наиболее существенным является лекарственное взаимодействие статинов с макролидами, следствием которого являлось повышение концентрации статинов в плазме и, соответственно, повышение риска развития миотоксичности. Эритромицин повышал максимальную концентрацию аторвастатина на 37,7%, симвастатина — в 3-4 раза. Имеются данные о случаях рабдомиоза, вызванного взаимодействием симвастатина и klarитромицина, ловастатина и эритромицина, klarитромицина и азитромицина. Представлены также данные о случаях миопатии и рабдомиоза при совместном применении симваста-

тина или аторвастатина вместе с итроконазолом, флюконазолом, кетоконазолом. Взаимодействие аторвастатина с различными ЛС представлено в таблице 3 [21].

ЛВ трех основных статинов представлено в таблице 4 [22].

Кроме того, аторвастатин, симвастатин и ловастатин являются субстратами для системы P-гликопротеина и препараты-ингибиторы (дилтиазем, амиодарон) могут способствовать повышению концентраций указанных статинов в плазме крови (табл. 5) [23].

Таким образом, для того, чтобы свести к минимуму ЛВ при назначении статинов наиболее рацио-

Таблица 7

Сравнительная фармакокинетика АРА

Препараты	БД, %	Связь с белками, %	T <sub>max</sub> , ч	T <sub>1/2</sub> , ч	Метаболизм, %
Лосартан	33	99	1-2	2 (6-7)	+ с участием цитохрома P450 (E3174*)
Валсартан	23	94-97	2-4	6-7	Нет клинически значимых ЛВ
Ирбесартан	60-80	96	1,5-2	11-15	+20% с участием цитохрома P450
Эпросартан	13	98	1-2	5-9	Нет клинически значимых ЛВ
Кандесартан	42	>99	4	9	+100% с участием цитохрома P450 (CV11974*)
Телмисартан	42-58	>98	0,5-1	24	+12%

нальным выбором является розувастатин, особенно в тех ситуациях, когда пациент нуждается в интенсивной терапии статинами и/или получает много других ЛС (табл. 6).

Как уже отмечалось, очень высок риск ЛВ у пожилых пациентов с АГ и ХСН. При приеме в среднем 4-х антигипертензивных препаратов риск клинически значимых взаимодействий может повышаться до 90% [24]. Большую проблему составляет ЛВ антигипертензивных препаратов и нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). При совместном приеме риск может составлять до 76% [25]. Кроме того, при одновременном применении ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), диуретиков и НПВС высок риск развития острой почечной недостаточности (до 31%) [26].

Таким образом, важно при оценке антигипертензивных препаратов учитывать риск ЛВ. При назначении нескольких препаратов преимущества имеют лекарства с минимальным ЛВ. Среди антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА) только два препарата не вступают в ЛВ: валсартан и эпросартан (табл. 7) [27].

Другие препараты, например лозартан — имеет среднюю биодоступность и метаболизируется СУР3А4. Препараты-ингибиторы СУР3А4 (табл. 1), например, блокаторы кальциевых каналов (дилтиазем, верапамил, нитрендипин, исрадипин, нифедипин) могут способствовать значимому повышению концентрации лозартана в плазме крови. Кандесартан, ирбесартан и лозартан метаболизируются СУР2С9 (табл. 2), препараты-ингибиторы (аторвастатин, флувастатин, ловастатин, симвастатин) также могут способствовать повышению концентраций АРА в плазме крови и избыточной гипотонии. Таким образом, в ситуации с повышенным риском ЛВ наиболее целесообразно назначение валсартана или эпросартана.

Другим примером неблагоприятного ЛВ является взаимодействие аспирина и иАПФ, обусловленное противоположным действием препаратов на синтез простагландинов. Ацетилируя активные центры циклооксигеназы — 1 (ЦОГ-1), аспирин блокирует

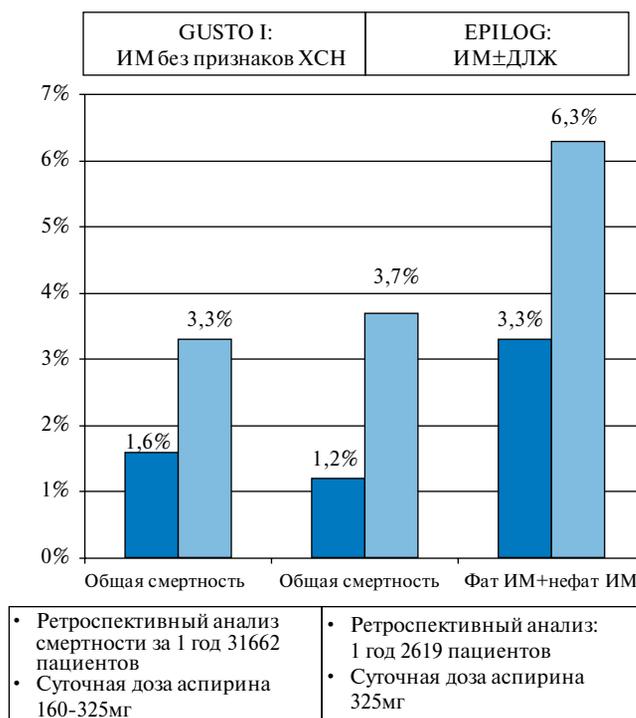


Рис. 1. Негативное взаимодействие аспирина и иАПФ в исследованиях пациентов с ИМ.

транспорт арахидоновой кислоты — субстрата для синтеза простагландинов и тромбоксанов. Блокируя ЦОГ-1, аспирин одновременно блокирует образование тромбоксана и простагландинов I2 и E2.

Известно, что эффекты иАПФ частично реализуются через систему простагландинов I2 и E2, высвобождающихся под действием брадикинина, содержание которого увеличивается в результате подавления его инактивации в условиях блокады АПФ. Таким образом, аспирин может нивелировать вазодилатирующие эффекты иАПФ. Хорошим примером является острый тест с каптоприлом, перед которым в течение 7 дней пациенты получали либо аспирин (75 мг),



# Валз

валсартан

# Валз Н

валсартан/гидрохлоротиазид



- В** Высокая антигипертензивная эффективность<sup>1,2</sup>
- В** Доказанная органопротекция<sup>1</sup>
- В** Улучшение прогноза жизни больных АГ<sup>1</sup>



1. Карпов Ю.А., Гендлин Г.Е. // Атмосфера. Новости кардиологии. 2012. 2:27-31.  
2. Марцевич С.Ю. и соавт. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2012. 8(1): 17-22.

либо плацебо. Метод контроля сосудистого тонуса — плетизмография. Было обнаружено, что у пациентов, получавших плацебо, артериальная дилатация на фоне каптоприла составила +18%, а венозная +7,6%. У пациентов, предварительно получавших аспирин, артериальная дилатация отсутствовала, а венозная составила всего +2%. Авторы делают вывод, что у пациентов с ХСН даже низкие дозы аспирина ингибируют как острую артериальную, так и венозную дилатацию в ответ на каптоприл. Этот эффект аспирина может снизить долгосрочные клинические преимущества иАПФ [28]. Последствия сочетанного применения аспирина и иАПФ были проанализированы в 11 крупных рандомизированных исследованиях. Но ни одно из этих исследований не было посвящено изучению взаимодействия аспирина и иАПФ, а результаты ретроспективных анализов носили неоднозначный и противоречивый характер [29].

Данные о негативном взаимодействии аспирина и иАПФ были опубликованы после исследования CONSENSUS II, в котором принимали участие 6090 больных острым инфарктом миокарда (ИМ). Исследование было прекращено досрочно, так как в/в введение эналаприлата с последующим приемом препарата внутрь не имело, по сравнению с плацебо, преимуществ в отношении снижения общей смертности, но при вторичном анализе в зависимости от вида терапии (монотерапия эналаприлом или эналаприл+аспирин) было показано, что риск смерти был выше у пациентов, получавших комбинацию препаратов на 30-е сутки (+30% против -10%) и через 6 месяцев (+23% против -14%). Достоверные различия в показателе общей смертности между группами пациентов, принимавших комбинацию препаратов или один эналаприл, были обнаружены только к концу исследования (p=0,047) [30]. Похожие результаты продемонстрировали исследования HOPE и HOPE-TOO, включающие пациентов высокого риска: у пациентов, получавших аспирин и рамиприл, снижение риска было значимо меньшим, чем у пациентов, получавших только рамиприл (15% против 41%) [31].

В исследовании SOLVD-Treatment комбинация аспирина и эналаприла повышала риск смерти (+13,5%), тогда как монотерапия эналаприлом снижала риск смерти (-20,5%) [32].

В исследованиях GUSTO-I (ИМ без признаков ХСН) и EPILOG ((ИМ±дилатация ЛЖ (ДЛЖ)) у пациентов, получающих аспирин и иАПФ, смертность по любой причине была выше, чем у пациентов, получающих только аспирин (рис. 1) [33-35].

Более того, в исследовании МОСНА было показано, что ацетилсалициловая кислота (АСК) существенно уменьшает положительное влияние карведилола на динамику фракции выброса левого желудочка

(ФВ ЛЖ) пациентов с систолической ХСН. Конкретный механизм, лежащий в основе этого взаимодействия, неизвестен [36].

Однако в ряде мета-анализов не было подтверждено негативное взаимодействие аспирина и иАПФ [37-39].

Несколько позднее появились результаты исследований, оценивающих влияние различных вариантов антитромботической терапии на прогноз пациентов с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ. Так, в исследовании WATSN изучали влияние варфарина, аспирина и клопидогреля. В группе варфарина было зафиксировано статистически значимое снижение числа госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН на 27% по сравнению с группой аспирина [40].

В ретроспективном наблюдении в течение  $39 \pm 14$  мес за пациентами ( $n=580$ ), выписанными после госпитализации по поводу декомпенсации ХСН, со сниженной ФВ ЛЖ ( $26 \pm 9\%$ ) изучали влияние аспирина, клопидогреля и варфарина на сердечно-сосудистую смертность и госпитализации по поводу декомпенсации ХСН. Было показано снижение риска СС смерти у пациентов, получающих клопидогрель, в сравнении с пациентами, принимавшими аспирин или варфарин, на 43,4% ( $OR=0,566$ , 95% ДИ 0,332-0,964,  $p=0,036$ ) [41]. Кроме того, было показано, что взаимодействие аспирина и иАПФ является дозозависимым [42].

Было проведено единственное исследование, специально спланированное для выявления потенциальных различий зофеноприла и рамиприла в отношении ЛВ с аспирином у пациентов с острым ИМ после успешной реперфузии, у которых появились клинические симптомы тяжелой СН или ЭхоКГ-признаки систолической ДЛЖ (ФВ ЛЖ  $<40\%$ ). В этом исследовании эффективность зофеноприла при сочетании с аспирином была выше, чем рамиприла с аспирином, что указывает на важные клинические последствия для будущего использования иАПФ у пациентов с ДЛЖ или явной СН [43].

Взаимодействие аспирина и АРА было оценено во вторичном анализе исследования CHARM, включавшем 7 599 пациентов, 55,9% из которых получали аспирин и кандесартан. Было показано, что нет существенной модификации эффективности и безопасности кандесартана со стороны аспирина у больных с ХСН [44].

Если обратиться к инструкции препарата аспирин-кардио, то обращает на себя внимание, что в разделе ЛВ указано, что “одновременное назначение АСК в высоких дозах может ослаблять действие ЛС (при необходимости одновременного назначения АСК с перечисленными препаратами следует рассмотреть вопрос о необходимости коррекции дозы перечисленных ниже средств): любые диуретики, при совместном применении с АСК в высоких дозах

**ВСЬ МИР ДЛЯ ВАШЕГО СЕРДЦА!**



- **КЛОПИДОГРЕЛ** в монотерапии на **14,9%** эффективнее Аспирина снижает риск развития повторных атеротромботических событий (инфаркт миокарда, ишемический инсульт) и сердечно-сосудистой смерти у больных ИБС<sup>1</sup>
- **КЛОПИДОГРЕЛ** в составе двойной антиагрегантной терапии на **28%** эффективнее монотерапии Аспирином снижает риск развития инсульта у больных с фибрилляцией предсердий, которые не могут принимать антикоагулянты<sup>2,3</sup>
- **КЛОПИДОГРЕЛ** в отличие от Аспирина имеет лучший профиль безопасности со стороны желудочно-кишечного тракта<sup>4</sup>



1. Peter A. Ringleb et al/American Association 2004; 35:528-532. 2. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ/Российский кардиологический журнал №4; 2012 3. Effect of Clopidogrel Added to Aspirin in patient with Arterial Fibrillation// N Engl J Med 2009; 360:2066-78 4. CAPRIE Steering Committee/Lancet 1996; 348: 1329-39

вызывают снижение СКФ в результате снижения синтеза простагландинов в почках; при назначении иАПФ отмечается дозо-зависимое снижение скорости клубочковой фильтрации в результате ингибирования простагландинов, обладающих сосудорасширяющим действием, соответственно ослабление гипотензивного действия”. Кроме того, противопоказанием к применению препарата аспирина-кардио является ХСН III-IV ФК, выраженная почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) [45].

В инструкции к препарату клопидогрель указано, что в клинических исследованиях не было выявлено клинически значимого нежелательного взаимодействия клопидогреля с иАПФ, диуретиками,  $\beta$ -адреноблокаторами, блокаторами медленных кальциевых каналов, гиполипидемическими средствами, коронарными вазодилататорами [46].

Таким образом, негативное взаимодействие аспирина и иАПФ, по-видимому, существует. По крайней мере, есть пациенты, для которых это клинически значимо — пациенты с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ. В связи с этим для пациента с ХСН ишемической этиологии со сниженной ФВ ЛЖ и синусовым ритмом врач должен, прежде всего, оценить пользу/риск антитромботической терапии. В рекомендациях ОССН (2012г) отмечено, что убедительных данных о целесообразности применения антиагрегантов для лечения систолической ХСН нет. Назначение аспирина достоверно увеличивает число госпитализаций, связанных с декомпенсацией ХСН [47]. Поэтому, если пациенту с ХСН ишемической этиологии с точки зрения врача необходимы иАПФ и антитромбоцитарные препараты, то более целесообразно назначить клопидогрель. В клинических рекомендациях отмечается, что антиагреганты с другим механизмом действия (тиклопидин, клопидогрель) не ослабляют эффектов иАПФ в той же степени, что и аспирин [47]. Если врач не считает возможным отказаться от аспирина, то необходимо назначать АСК в рекомендованных дозах (не более 1 мг/кг), а также в этом случае целесообразно заменить иАПФ на АРА. По мне-

нию экспертов ОССН, при необходимости использования аспирина теоретически более оправданным выглядит его сочетание с АРА (а не с иАПФ), хотя контролируемых клинических исследований, подтверждающих это положение, нет [47].

Что же делать практическому врачу, чтобы снизить риск ЛВ? Прежде всего, внимательно читать инструкции к лекарственным препаратам и выбирать внутри класса лекарств препараты с минимальными наклонностями к взаимодействию. Проверить наличие ЛВ для любого препарата можно, используя следующий ресурс в интернете [http://www.drugs.com/drug\\_interactions.php](http://www.drugs.com/drug_interactions.php).

В реальной клинической практике имеет большое значение возможность замены оригинального препарата генерическим, что повышает доступность современной терапии для пациентов. Однако в этом случае практический врач должен быть уверен, что лечение будет достаточно эффективным и безопасным. Что надо знать о генерике для того, чтобы оценить его качество? Желательно получить ответ на 4 вопроса [48]:

1. Производство ЛС стандартизовано согласно правилам Good Manufacturing Practice (GMP)?
2. Каковы данные биоэквивалентности (здоровые добровольцы, однократный прием)?
3. Регистрация в странах с эффективной контрольно-разрешительной системой?
4. Доказана ли терапевтическая эквивалентность (пациенты, длительный прием)?

Препараты Лопирел (клопидогрель), Розарт (розувастатин), Валз (валсартан) производятся на предприятиях фармацевтической компании Actavis, расположенных в Европейском Союзе, обладающими сертификатами GMP. Для всех препаратов выполнены исследования биоэквивалентности [49-51] и исследования терапевтической эквивалентности [52-54]. Препараты зарегистрированы в странах с эффективной контрольно-разрешительной системой. Таким образом, генерические препараты Лопирел, Розарт, Валз можно считать качественными генерическими препаратами и рекомендовать для широкой кардиологической практики.

## Литература

1. Doan J, Zakrzewski-Jakubiak H, Roy J, et al. Prevalence and risk of potential cytochrome P450-mediated drug-drug interactions in older hospitalized patients with polypharmacy. *Ann Pharmacother*. 2013 Mar; 47(3):324-32.
2. Thong BY, Tan TC. Epidemiology and risk factors for drug allergy. *Br J Clin Pharmacol*. 2011 May;71(5):684-700.
3. Pirmohamed M, James S, Meakin S, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18820 patients. *BMJ* 2004; 329(7456):15-9.
4. Wu D, Mansoor G, Kempf Ch. Clinical attributes, treatment, and control in hypertension (CATCH)—a French and Italian longitudinal patient database study. *Clinical Hypertension* 2015;21:18.
5. Carter BL, Lund BC, Hayase N, et al. The extent of potential antihypertensive drug interactions in a Medicaid population. *Am J Hypertens* 2002;15(11):953-7.
6. Clinical pharmacology: textbook for universities. Ed. Kukes VG. GEOTAR-Media; 2009. Russian (Клиническая фармакология. Учебник для вузов. Под ред. В. Г. Кукеса. 4-е издание. ГЭОТАР-Медиа; 2009).
7. Tashenova AI. Transport system of P glycoprotein and pharmacokinetics of drugs. *Biomedicine* 2010; 4: 24-32. Russian (Ташенова А. И. Транспортная система гликопротеина P и фармакокинетика лекарственных средств. Биомедицина 2010, 4:24-32).
8. Jacobson TA. Comparative pharmacokinetic interaction profiles of pravastatin, simvastatin, and atorvastatin when coadministered with cytochrome P450 inhibitors. *Am J Cardiol* 2004; 94:1140-6.
9. Williams D, Feely J. Pharmacokinetic pharmacodynamic drug interactions with HMG-CoA reductase inhibitors. *Clin Pharmacokinet* 2002; 4:343-70.
10. FDA Centers for Drug Evaluation and Research and Center for Biologics Evaluation and Research. Guidance for industry. Drug interaction studies — study design, data analysis, implications for dosing, and labeling recommendations. Draft guidance. February 2012. [http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance/Comp\\_Liance\\_Regulatory\\_Information/Guidances/UCM292362.pdf](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance/Comp_Liance_Regulatory_Information/Guidances/UCM292362.pdf). (Accessed March 15, 2012).
11. Kobalava JD. Clinical aspects of drug interactions in cardiology. *Practical angiology*. Online resource. 01.10.2015. Russian (Кобалава Ж. Д. Клинические аспекты проблемы

- лекарственных взаимодействий в кардиологии. Практическая ангиология. Интернет ресурс. 01.10.2015) <http://www.healthua.org/issues/angio/1.html> .
12. Shitara Y, Sugiyama Y. Pharmacokinetic and pharmacodynamic alterations of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors: drug-drug interactions and interindividual differences in transporter and metabolic enzyme functions. *Pharmacol Ther*. 2006 Oct;112(1):71-105
  13. Concurrent Macrolide Antibiotic May Increase Statin Toxicity. *Ann Intern Med*. <https://medicoblog.wordpress.com/2013/06/23/concurrent-macrolide-antibiotic-may-increase-statin-toxicity/> Дата обращения: 10.10.2015.
  14. IMPORTANT NEW PRESCRIBING ADVICE FOR ATORVASTATIN (Lipitor), 3 December 2007, Medical Information Pfizer Limited Walton Oaks Dorking Road Tadworth Surrey KT207NS United Kingdom
  15. Chauvin B, Drouot S, Barraill-Tran A, et al. Drug-drug interactions between HMG-CoA reductase inhibitors (statins) and antiviral protease inhibitors. *Clin Pharmacokinet*. 2013 Oct;52(10):815-31.
  16. Neuvonen PJ. Drug interactions with HMG-CoA reductase inhibitors (statins): the importance of CYP enzymes, transporters and pharmacogenetics. *Curr Opin Investig Drugs*. 2010 Mar;11(3):323-32.
  17. Neuvonen PJ, Niemi M, Backman JT. Drug interactions with lipid-lowering drugs: mechanisms and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther* 2006;80:565-81.
  18. <http://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=&If=&TradeNmR=%D0%9A%D1%80%D0%B5%D1%81%D1%82%D0%BE%D1%80&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0&isND=-1&regtype=&order=RegDate&orderType=desc&pageNum=1>
  19. Calza L, Manfredi R, Colanelli V. Efficacy and safety of atazanavir-ritonavir plus abacavir-lamivudine or tenofovir-emtricitabine in patients with hyperlipidaemia switched from a stable protease inhibitor-based regimen including one thymidine analogue. *AIDS Patient Care STDS*. 2009 Sep;23(9):691-7.
  20. <http://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=&If=&TradeNmR=%D0%9B%D0%B8%D0%BF%D1%80%D0%B8%D0%BC%D0%B0%D1%80&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0&isND=-1&regtype=&order=RegDate&orderType=desc&pageNum=1>.
  21. Franco D, Henao Y, Monsalve M, et al. Interactions of lipid lowering agents: an approach to establish and assess its clinical relevance. *Farm Hosp*. 2013; 37 (6): 539-57.
  22. Gotto AM, Toth PP. Comprehensive management of high risk cardiovascular patients. PI detail-document #280405. Pharmacist's letter -Prescriber's letter. <http://medical.dentalebooks.com/31682/comprehensive-management-of-high-risk-cardiovascular-patients.html>. Дата обращения 10.10.2015.
  23. Holtzman CW, Wiggins BS, Spinler SA. Role of pglycoprotein in statin drug interactions. *Pharmacotherapy* 2006; 26:1601-7.
  24. Bacic-Vrca V, Marusic S, Erdeljić V, et al. The incidence of potential drug–drug interactions in elderly patients with arterial hypertension. *Pharm World Sci* 32(6): 815-21.
  25. Villa J, Cano A, Franco D, et al. Clinical relevance of drug interactions between nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) and antihypertensives. *Aten Primaria* 2014; 46(9):464-74.
  26. Lapi F, Azoulay L, Yin H, et al. Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: nested case-control study. *BMJ* 2013 Jan 8; 346:e8525.
  27. Drug Interactions Checker. [http://www.drugs.com/drug\\_interactions.php](http://www.drugs.com/drug_interactions.php). Дата обращения 10.10.2015.
  28. MacIntyre IM, Jhund PS, McMurray JJ. Aspirin inhibits the acute arterial and venous vasodilator response to captopril in patients with chronic heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005;19(4):261-5.
  29. Syvolap VV, Kolesnik YM. Antiplatelet therapy and chronic heart failure. *Internal medicine* 2007;6(6). Russian (B. В. Сыволоп, М. Ю. Колесник. Антитромбоцитарная терапия и хроническая сердечная недостаточность. *Внутренняя медицина* 2007; 6(6)).
  30. Nguyen KhN, Aursnes I, Kjekshus J. Interaction between enalapril and aspirin on mortality after acute myocardial infarction: subgroup analysis of the cooperative new Scandinavian enalapril Survival study II (CONSENSUS II). *Am J Cardiol* 1997;79:115-9.
  31. Bosch J, Lonn E, et al. Long-term effects of ramipril on cardiovascular events and on diabetes: results of the HOPE study extension.HOPE/HOPE-TOO Study Investigators. *Circulation* 2005; 112(9):1339-46.
  32. Al-Khadra AS, Salem DN, Rand WM, et al. Antiplatelet agents and survival: a cohort analysis from studies of left ventricular dysfunction (SOLVD) trial. *J Am Coll Cardiol* 1999;5.
  33. Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries (GUSTO) Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;329:673-82.
  34. The EPILOG Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularisation. *N Engl J Med* 1997;336:1689-96.
  35. Peterson JG, Topol EJ, Sapp SK, et al. Evaluation of the effects of aspirin combined with angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with coronary artery disease. *Am J Med* 2000;109: 371-7.
  36. Lindenfeld J, Robertson AD, Lowes BD, et al. Aspirin impairs reverse myocardial remodeling in patients with heart failure treated with beta-blockers. MOCHA (Multicenter Oral Carvedilol Heart failure Assessment) Investigators. *J Am Coll Cardiol*. 2001;12(7):1950-6.
  37. Latini R, Tognoni G, Maggioni AP, et al. Clinical effects of early angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment for acute myocardial infarction are similar in the presence and absence of aspirin. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1801-7.
  38. Flather MD, Yusuf S, Kober L, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. *Lancet* 2000;355:1575-81.
  39. Teo KK, Yusuf S, Pfeffer M, et al. Effects of long-term treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors in the presence or absence of aspirin: a systematic review. *Lancet* 2002;360:1037-42.
  40. Massie BM, Krol WF, Ammon SE, et al. The Warfarin and Antiplatelet Therapy in Heart Failure Trial (WATCH): rationale, design, and baseline patient characteristics trial. *Journal of Cardiac Failure* 2004;10: 101-2.
  41. Kozdağ G, Yılmaz M, Ertuş G, et al. Aspirin, clopidogrel, and warfarin use and outcomes in a cohort of 580 patients discharged after hospitalization for decompensated heart failure. *Heart Vessels* 2012;27(6):568-75.
  42. Guazzi M, Brambilla R, Reina G, et al. Aspirin-angiotensin-converting enzyme inhibitor coadministration and mortality in patients with heart failure: a dose-related adverse effect of aspirin. *Arch Intern Med* 2003; 163(13):1574-9.
  43. Borghi C, Ambrosioni E, Novo S, et al. Comparison between zofenopril and ramipril in combination with acetylsalicylic acid in patients with left ventricular systolic dysfunction after acute myocardial infarction: results of a randomized, double-blind, parallel-group, multicenter, European study (SMILE-4). *Clin Cardiol* 2012; 35 (7):416-23.
  44. Chang SM, Granger CB, Johansson PA, et al. CHARM Investigators. Efficacy and safety of angiotensin receptor blockade are not modified by aspirin in patients with chronic heart failure: a cohort study from the Candesartan in Heart failure--Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur J Heart Fail*. 2010 Jul;12(7):738-45
  45. <http://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=&If=&TradeNmR=%D0%90%D1%81%D0%BF%D0%B8%D1%80%D0%B8%D0%BD+%D0%BA%D0%B0%D1%80%D0%B4%D0%B8%D0%BE&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0&isND=1&regtype=&order=RegDate&orderType=desc&pageNum=1>
  46. <http://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=&If=&TradeNmR=%D0%9F%D0%BB%D0%B0%D0%B2%D0%B8%D0%BA%D1%81&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0&isND=1&regtype=&order=RegDate&orderType=desc&pageNum=1>
  47. National guidelines PRAS, CSC and REMOT for the diagnosis and treatment of chronic heart failure (fourth revision). *Heart failure* 2013; 7:81-94. Russian (Национальные рекомендации ОССН, ПКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). *Сердечная недостаточность* 2013; 7:81-94).
  48. Tarlovskaya EI. Generic medicines in real clinical practice. *Hypertension* 2009;4(15): 512-515. Russian. (Тарловская Е.И. Генерики в реальной клинической практике. *Артериальная гипертония* 2009;4(15): 512-5).
  49. <http://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=&If=&TradeNmR=%D0%92%D0%B0%D0%BB%D0%B7&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0&isND=-1&regtype=&order=RegDate&orderType=desc&pageNum=1>
  50. <http://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=&If=&TradeNmR=%D0%A0%D0%BE%D0%B7%D0%B0%D1%80%D1%82&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0&isND=1&regtype=&order=RegDate&orderType=desc&pageNum=1>
  51. <http://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=&If=&TradeNmR=%D0%9B%D0%BE%D0%BF%D0%B8%D1%80%D0%B5%D0%BB&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0&isND=1&regtype=&order=RegDate&orderType=desc&pageNum=1>
  52. Tarlovskaya EI, Nechaeva GI, Malchikova SV, et al. Forecasting of the influence of original and generic rosuvastatin on direct medical costs in secondary prevention in patients with chronic forms of coronary artery disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2015;4: 29-38. Russian (Тарловская Е. И. Нецаева Г. И., Мальчикова С. В., Семенкин А. А. Прогнозирование влияния оригинального и генерического розувастатина на прямые медицинские затраты при вторичной профилактике у пациентов с хроническими формами ИБС. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2015;4: 29-38).
  53. Lozovskaya A. Antiplatelet therapy: present and future. *Effective pharmacotherapy, cardiology and angiology* 2011; 3. Russian (Лозовская А. Антиагрегантная терапия: настоящее и будущее. *Эффективная фармакотерапия, кардиология и ангиология* 2011; 3).
  54. Martsevich SYu, Lukin YU, Dmitrieva NA, et al. Comparative study of the efficacy and tolerability of generic and original drugs valsartan in monotherapy or in combination with hydrochlorothiazide and bisoprolol in patients with arterial hypertension of 1-2 degrees and metabolic syndrome. *Rational pharmacotherapy in cardiology*, 2012; 8(1): 17-22. Russian (Марцевич С. Ю., Лукина Ю. В., Дмитриева Н. А. и соавт. Сравнительное изучение эффективности и переносимости дженерического и оригинального препаратов валсартана в виде монотерапии или в комбинации с гидрохлоротиазидом и бисопрололом у больных артериальной гипертонией 1-2 степени и метаболическим синдромом. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*, 2012; 8(1): 17-22).

## ДОСТИЖЕНИЕ КОНТРОЛЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ ПЕРИНДОПРИЛА АРГИНИНА И АМЛОДИПИНА

Крючкова О. Н., Ицкова Е. А., Лутай Ю. А., Турна Э. Ю., Костюкова Е. А.

**Цель.** Оценка возможности повышения эффективности контроля артериальной гипертензии (АГ) при использовании фиксированной комбинации периндоприла аргинина и амлодипина.

**Материал и методы.** Обследовано 52 больных (27 мужчин и 25 женщин в возрасте 40-63 лет) с АГ 2-3 степени. Всем пациентам проводилось суточное мониторирование артериального давления (СМАД) с анализом следующих параметров: среднесуточных показателей АД, скорости утреннего подъема систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД), а также вариабельность (ВАР) Рс АД (ВАР РсАДд, ВАР РсАДн).

Критериями включения в исследование были недостаточный контроль артериальной гипертензии на фоне приема свободных комбинаций ингибитора АПФ или блокатора рецепторов ангиотензина II и диуретика или блокатора кальциевых каналов. Для контроля АГ всем больным, включенным в исследование, использовалась фиксированная комбинация периндоприла аргинин/амлодипин в стартовой дозе 10/5 мг (Престанс, "Лаборатории Сервье", Франция) с последующим возможным повышением дозы до 10 мг периндоприла аргинина и 10 мг амлодипина.

**Результаты.** На фоне проводимой терапии у 84,6% пациентов было достигнуто "целевое" значение АД. Среднесуточные значения САД уменьшились с 139,29±1,7 до 121,17±1,26 мм рт.ст. ( $p < 0,05$ ), ДАД снизилось с 84,49±2,06 до 73,14±1,4 ( $p < 0,05$ ), АД ср уменьшилось с 102,09±1,49 до 87,96±1,12 ( $p < 0,05$ ). Суточные значения вариабельности САД достоверно снизились с 15,28±0,72 до 10,21±0,42 ( $p < 0,05$ ), ДАД с 13,46±0,72 до 10,72±0,31 ( $p < 0,001$ ). Показатели скорости утреннего подъема (СУП) после проведенного лечения также снизились. До лечения СУП САД составляла (26±4,23 мм рт.ст./ч), на фоне терапии — (16,3±4,03 мм рт.ст./ч,  $p < 0,01$ ); аналогично СУП ДАД снизилась с (24,7±2,35 мм рт.ст./ч) до (12±1,61 мм рт.ст.,  $p < 0,01$ ).

**Заключение.** Перевод больных с ранее неконтролируемой АГ на фоне свободных комбинаций антигипертензивных препаратов на лечение фиксированной комбинацией периндоприла аргинина/амлодипина (Престанс) способствовал повышению эффективности контроля АГ. Применение фиксированной комбинации периндоприла аргинина/амлодипина у 84,6% больных АГ способствовало достижению целевых уровней АД. Достигнутый эффективный контроль АД сопровождался, по данным СМАД, достоверным снижением средних показателей АД в дневное и ночное время суток, вариабельности и скорости утреннего

подъема АД. Использование исследуемого препарата характеризовалось хорошей переносимостью и высокой приверженностью пациентов к лечению.

**Российский кардиологический журнал 2015, 12 (128): 102–106**  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-12-102-106>

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, фиксированная антигипертензивная комбинация, периндоприла аргинин, амлодипин.

Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО Крымский Федеральный университет им. В. И. Вернадского, Симферополь, Республика Крым, Россия.

Крючкова О. Н. — д.м.н., профессор кафедры терапии и семейной медицины, Ицкова Е. А. — к.м.н., доцент кафедры терапии и семейной медицины, Лутай Ю. А. — к.м.н., ассистент кафедры терапии и семейной медицины, Турна Э. Ю. — к.м.н., ассистент кафедры терапии и семейной медицины, Костюкова Е. А.\* — к.м.н., ассистент кафедры терапии и семейной медицины.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
 elenakostyukova@rambler.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, БКК — блокатор кальциевых каналов, БРА — блокатор рецепторов ангиотензина, ВАР — вариабельность, ДАД — диастолическое артериальное давление, ESH/ESC — Европейское Общество Гипертензии/Европейское Общество Кардиологов, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, РсАД — пульсовое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, СМАД — суточное мониторирование АД, СрАД — среднее АД, СУП — скорость утреннего подъема, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Рукопись получена 26.11.2015  
 Рецензия получена 30.11.2015  
 Принята к публикации 04.12.2015

## ACHIEVEMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION CONTROL VIA APPLICATION OF PERINDOPRIL ARGININE AND AMLODIPINE COMBINATION

Kryuchkova O. N., Itskova E. A., Lutay Yu. A., Turna E. Yu., Kostyukova E. A.

**Aim.** Evaluation of the opportunity to improve efficacy of arterial hypertension (AH) control using fixed combination of perindopril arginine and amlodipine.

**Material and methods.** Totally, 52 patients (27 men and 25 women, age 40-63 y.o.) studied, with AH 2-3 stage. All patients underwent 24-hour blood pressure monitoring (ABPM) with analysis of the data obtained: mean 24-hour pressure, velocity of morning hypertension onset for systolic BP (sBP) and diastolic BP (dBP), and variability of (Var) of PsBP (Var PsBPs, Var PsBPd).

The inclusion criteria was non-sufficient control of blood pressure on the intake of voluntary combinations of ACE inhibitor and angiotensin II receptor blocker and diuretic or calcium channel blocker. For BP control, to all patients we prescribed fixed combination perindopril arginine/amlodipine with start dosage 10/5 mg (Prestance, "Les Laboratoires Servier", France) with further possibility to increase dosage to 10 mg of perindopril arginine and amlodipine.

**Results.** At the background of therapy provided, 84,6% of patients reached "target" BP. Mean 24-hour sBP decreased from 139,29±1,7 to 121,17±1,26 mmHg ( $p < 0,05$ ), dBP decreased from 84,49±2,06 to 73,14±1,4 ( $p < 0,05$ ), mean BP decreased from 102,09±1,49 to 87,96±1,12 ( $p < 0,05$ ). 24-hour variability of sBP significantly reduced from 15,28±0,72 to 10,21±0,42 ( $p < 0,05$ ), dBP from 13,46±0,72 to 10,72±0,31 ( $p < 0,001$ ). Parameters of morning onset (MO) after the

treatment also decreased. Before treatment MO sBP was (26±4,23 mmHg/hour), with the therapy — (16,3±4,03 mmHg/hour,  $p < 0,01$ ); also, MO dBP decreased from 24,7±2,35 mmHg/hour to 12±1,61 mmHg hour,  $p < 0,01$ ).

**Conclusion.** Replacement of therapy for non-controlled AH with voluntary combinations of antihypertensive medications by fixed combination of perindopril arginine/amlodipine (Prestance) facilitated the effectiveness of AH control. Usage of the fixed combination of perindopril arginine/amlodipine in 84,6% helped to reach target values of BP. The effectiveness of BP control achieved, followed with ABPM data of 24-hour BP values decrease during the day and night, variability and velocity of morning BP onset. Usage of the drug studied showed good tolerability and high adherence of patients to treatment.

**Russ J Cardiol 2015, 12 (128): 102–106**  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-12-102-106>

**Key words:** arterial hypertension, fixed combination of antihypertensives, perindopril arginine, amlodipine.

S.I. Georgievsky Medical Academy V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Republic Crimea, Russia.

Сердечно-сосудистые заболевания являются наиболее частой причиной смертности в большинстве развитых стран. Наибольший вклад в развитие новых случаев ишемической болезни сердца и мозгового инсульта вносит артериальная гипертензия (АГ), которая является одним из наиболее распространенных заболеваний [1-5].

Результаты ряда наблюдательных исследований продемонстрировали, что степень повышения артериального давления (АД) находится в независимой непрерывной связи с частотой неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и терминальной стадией хронической болезни почек [6, 7]. В этой связи эффективный контроль АГ с достижением целевых показателей АД рассматривается как важнейший подход в улучшении кардиоваскулярного прогноза. В Российской Федерации повышение АД наблюдается более чем у 40% взрослого населения, при этом принимают антигипертензивную терапию менее чем 60% больных, а целевые уровни АД достигаются только в 21,5% случаев [1, 8].

Рекомендации ESH/ESC 2013г по лечению АГ рассматривают использование рациональных комбинаций антигипертензивных препаратов как важнейший фактор повышения эффективности контроля АГ и подчеркивают, что применение комбинированной терапии показано большинству пациентов с АГ [9].

В качестве наиболее рациональных предложены комбинации ингибитора ангиотензин превращающего фермента (иАПФ) или блокатора рецепторов ангиотензина II (БРА) и диуретика или блокатора кальциевых каналов (БКК), а также комбинация тиазидного диуретика и БКК [9, 10]. При этом подчеркивается, что наибольшей доказательной базой как в отношении эффективности лечения АГ, так и улучшения прогноза, обладает комбинация периндоприла аргинина и амлодипина. Результаты исследования ASCOT доказали, что применение данной комбинации ассоциируется со снижением риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с АГ и сопутствующими факторами риска [1, 2, 4, 5, 8, 9, 11-13].

В рекомендациях ESH/ESC 2013г, как и в предыдущих, поощряется применение комбинаций из фиксированных доз двух антигипертензивных препаратов в одной таблетке, что может способствовать улучшению контроля АГ [9]. Компоненты таких препаратов подобраны таким образом, что воздействуют на различные звенья патогенеза АГ, способствуя повышению антигипертензивного эффекта. У большинства фиксированных комбинированных препаратов существует несколько оптимальных различных дозировок, что позволяет индивидуализировать лечение пациента. Многочисленные исследования доказали, что при использовании фиксированных комбинаций повышается приверженность больного к лечению, что

обусловлено как удобством в использовании препарата, так и повышением эффективности контроля АД и, соответственно, улучшением качества жизни пациента [1, 2, 4, 6, 9, 11, 12, 14].

Целью нашего исследования была оценка возможности повышения эффективности контроля АГ при использовании фиксированной комбинации периндоприла аргинина и амлодипина (Престанс, “Лаборатории Сервье”, Франция) у больных с АГ.

### Материал и методы

Под наблюдением находилось 52 больных гипертонической болезнью, из них 27 мужчин и 25 женщин в возрасте 40-63 лет (средний возраст — 54,9 года). Исследование было проведено в кардиологическом отделении клинической больницы №7 г. Симферополь.

Критериями включения в исследование были: недостаточный контроль АГ на фоне приема свободных комбинаций иАПФ или БРА и диуретика или БКК. В исследование были включены 44 больных с АГ II степени и 8 пациентов с АГ III степени. Длительность АГ составила  $14,7 \pm 3,1$  года. Из сопутствующей патологии наблюдались: компенсированный сахарный диабет 2 типа у 6 (11,5%) пациентов, ожирение — у 22 (42,3%) больных, сердечная недостаточность II ФК — у 42 пациентов (80,7%), атеросклероз периферических, в том числе сонных, артерий — у 11 (21,2%) больных.

Включенным в исследование больным назначалась фиксированная комбинация периндоприла аргинина/амлодипин в стартовой дозе 10/5 мг (Престанс) с последующим возможным повышением дозы до 10 мг периндоприла аргинина и 10 мг амлодипина. У 48 больных в лечении также был использован аторвастатин в дозе 10-20 мг и у 29 пациентов — ацетилсалициловая кислота в дозе 75-100 мг.

Наблюдение проводили в течение 12 недель. В ходе 4 визитов (2, 4, 8 и 12 недели) оценивали динамику АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС), переносимость проводимого лечения. Анализировали жалобы, данные анамнеза и клинического осмотра, наличие факторов сердечно-сосудистого риска (сахарный диабет, курение, гиперхолестеринемия, повышенная масса тела, отягощенная наследственность, малоподвижный образ жизни), появление нежелательных явлений на фоне лечения.

До включения в исследование и через 12 недель всем пациентам проводилось суточное мониторирование артериального давления (СМАД) на аппарате типа АВРМ — 04 “Cardiospy” фирмы Labtech (Венгрия) с использованием стандартной методики оценки. Анализировали следующие параметры СМАД: средние значения систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД) и среднего АД (СрАД) за сутки, в дневное (САДд, ДАДд, СрАДд) и ночное

**Таблица 1**

**Показатели СМАД до лечения и на фоне терапии Престансом**

Показатели СМАД	До лечения	На фоне лечения
САД	139,29±1,7	121,17±1,26*
САДд	142,13±1,72	126,16±1,27*
САДн	132,3±2,5	116,74±1,73*
ДАД	84,49±2,06	73,14±1,4*
ДАДд	87,23±1,87	76,15±1,39*
ДАДн	78,37±2,49	69,24±1,68*
СрАД	102,09±1,49	87,96±1,12*
СрАДд	105,14±1,69	92,39±1,11*
СрАДн	95,05±2,17	82,24±1,38*

Примечание: \* —  $p < 0,05$  по отношению к показателям до лечения.

**Таблица 2**

**Вариабельность АД до лечения и на фоне терапии**

	До лечения	На фоне терапии
ВАР САД сутки	15,28±0,72	10,21±0,42***
ВАР САД день	17±1,24	12,34±0,68***
ВАР САД ночь	11,48±0,93	9,83±0,74
ВАР ДАД сутки	13,46±0,72	10,72±0,31***
ВАР ДАД день	15,1±0,83	9,52±0,68***
ВАР ДАД ночь	8,53±0,82	6,73±0,59**
ВАР PsАД сутки	11,62±0,41	9,3±0,37*
ВАР PsАД день	10,71±0,81	8,53±0,19
ВАР PsАД ночь	7,8±0,81	5,42±0,64*

Примечание: \* —  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,005$ , \*\*\* —  $p < 0,001$ .

(САДн, ДАДн, СрАДн) время, скорость утреннего подъема (СУП), а также вариабельность (ВАР) САД и ДАД и ВАР пульсового АД (ВАР PsАДд, ВАР PsАДн). В эти же сроки проводилось исследование общего и биохимического анализа крови, общего анализа мочи, протеинурии.

Данные обработаны с помощью статистической программы Statistica 99 (StatSoft, США). Статистическая обработка результатов исследования проводилась по методу Стьюдента.

**Результаты и обсуждение**

У всех больных, включенных в исследование, офисное АД на фоне использования различных свободных комбинаций превышало уровень 140/90 мм рт.ст. и составляло, в среднем в группе, 169,7/99,8 мм рт.ст.

Исходная терапия наиболее часто (27 (51,9%) больных) была представлена свободной комбинацией иАПФ и диуретика: эналаприл, рамиприл, периндоприл или лизиноприл в комбинации у 19 больных с гидрохлортиазидом и у 8 — с индапамидом. У 14 (30,4%) больных использовалась свободная комбинация иАПФ и БКК (у 11 больных применялся амлодипин и у 3 — нитрендипин). Реже стартовая терапия

была представлена комбинацией БРА (вальсартан, лозартан) и диуретика (гидрохлортиазид) — 7 больных; или комбинацией БРА и амлодипина (4 пациента). Анализ распределения факторов риска показал, что низкая физическая активность отмечалась у 34 пациентов (65,3%), окружность талии превышала 102 см у 9 (17,3%) мужчин и 88 см — у 14 (26,9%) женщин. Курили 36 (69,2%) пациентов, отягощенная наследственность была выявлена у 22 (42,3%). Сахарный диабет в анамнезе отмечали 6 (11,5%) больных, нарушения липидного обмена (гиперхолестеринемия более 4,5 ммоль/л) были выявлены у 47 обследованных (90,3%).

В клинической картине у больных преобладали жалобы на головную боль (92,4%), одышку (84,7%), головокружение (78,0%), повышенную утомляемость (72,9% пациентов), раздражительность (69,1%), шум и звон в ушах (53,2%), эмоциональную лабильность (44,3%), нарушения сна (37,8%), шаткость при ходьбе (19,9%), сердцебиение (11,0%), загрудинную боль (10,6%).

Применение Престанса в дозе 10/5 мг позволило уже в течение двух недель снизить АД до уровня менее 140/90 мм рт.ст. у 21 (40,3%) больного и к концу 4-й недели — у 28 (53,8%) пациентов. У больных, которые не достигли целевого уровня АД, в дальнейшем использовался Престанс в дозе 10/10 мг, что позволило к концу 12-й недели лечения достигнуть контроля АД у подавляющего большинства пациентов (у 44 (84,6%) больных). Офисное АД к концу 12-й недели лечения в среднем в группе наблюдения составляло 134,2/86,4 мм рт.ст. ЧСС не претерпела значительных изменений на протяжении периода лечения.

На фоне проводимого лечения было выявлено достоверное ( $p < 0,05$ ) уменьшение частоты жалоб на головокружения (78,0% — до лечения, 54,8% — на фоне терапии), головную боль (92,4% — до лечения; 78,1% — на фоне терапии), шум и звон в ушах (до лечения — 53,2%, на фоне терапии — 28,2%). Частота остальных жалоб после проводимого лечения также снизилась ( $p > 0,05$ ).

При анализе данных СМАД, нами было выявлено, что использование Престанса в течение 12 недель сопровождалось антигипертензивным эффектом, как в дневное, так и в ночное время (табл. 1).

До лечения среднесуточные показатели САД и ДАД составляли (139,29±1,7 мм рт.ст.) и (84,49±2,06 мм рт.ст.), через 12 недель лечения эти показатели статистически достоверно ( $p < 0,001$ ) снизились и составили (121,17±1,26 мм рт.ст.) и (73,14±1,4 мм рт.ст.), соответственно. Наблюдалась аналогичная динамика среднесуточных показателей в дневное и ночное время. Так, САДд до лечения составляло (142,13±1,72 мм рт.ст.) и ДАДд до лечения — (87,23±1,87 мм рт.ст.). На фоне терапии отмечалось достоверное снижение САДд

на 16 мм рт.ст. ( $126,16 \pm 1,27$  мм рт.ст.,  $p < 0,05$ ) и ДАД — на 11 мм рт.ст. — ( $76,15 \pm 1,39$  мм рт.ст.,  $p < 0,05$ ).

Ночные показатели САД на фоне лечения снизились на 16 мм рт.ст.: до лечения —  $132,3 \pm 2,51$  мм рт.ст., через 12 недель терапии —  $116,74 \pm 1,73$  мм рт.ст.,  $p < 0,001$ ; ДАДн уменьшилось на 9 мм рт.ст. (до лечения —  $78,37 \pm 2,49$  мм рт.ст.), через 12 недель терапии —  $69,24 \pm 1,68$  мм рт.ст. ( $p < 0,001$ ).

Среднее АД на фоне изучаемой фиксированной антигипертензивной комбинации характеризовалось также достоверным снижением среднесуточных, среднедневных и средненочных показателей. Так, СрАД за сутки до лечения составило  $102,09 \pm 1,49$  мм рт.ст., в дневное время —  $105,14 \pm 1,69$  мм рт.ст., в ночное время —  $95,05 \pm 2,17$  мм рт.ст., на фоне использования Престанса составило за сутки  $87,66 \pm 1,13$  мм рт.ст. ( $p < 0,001$ ), в дневное время —  $92,39 \pm 1,11$  мм рт.ст. ( $p < 0,001$ ) и в ночное время —  $82,24 \pm 1,38$  мм рт.ст. ( $p < 0,001$ ).

Фиксированная комбинация периндоприла аргинина и амлодипина эффективно снижала скорость утреннего подъема САД и ДАД. До лечения СУП САД составляла  $26 \pm 4,23$  мм рт.ст./ч, на фоне терапии —  $16,3 \pm 4,03$  мм рт.ст./ч ( $p < 0,01$ ); аналогично СУП ДАД снизилась с  $24,7 \pm 2,35$  мм рт.ст./ч до  $12 \pm 1,61$  мм рт.ст. ( $p < 0,01$ ). Гипотонические эпизоды на фоне лечения, по данным СМАД, не наблюдались.

На фоне лечения наблюдалось достоверное снижение большинства показателей ВАР АД (табл. 2).

Так, ВАР САД за сутки на фоне терапии составила  $10,21 \pm 0,42$  мм рт.ст., что на 5 единиц ниже показателя до лечения —  $15,28 \pm 0,72$  мм рт.ст. ( $p < 0,001$ ). В дневное время суток ВАР САД также достоверно ( $p < 0,001$ ) снизилась: до лечения —  $17 \pm 1,24$  мм рт.ст., на фоне терапии —  $12,34 \pm 0,68$  мм рт.ст. В ночное время прослеживалась аналогичная тенденция динамики показателя ВАР САД:  $11,48 \pm 0,93$  мм рт.ст. и  $9,83 \pm 0,74$  мм рт.ст. ( $p = 0,067$ ), соответственно.

Улучшение контроля АД при использовании Престанса сопровождалось также достоверным уменьшением показателей variability диастолического АД. В целом за сутки ВАР ДАД снизилась на фоне лечения на 3 единицы: до лечения ВАР ДАД составляла  $13,46 \pm 0,72$  мм рт.ст., через 12 недель —  $10,72 \pm 0,31$  мм рт.ст. ( $p = 0,002$ ). Наблюдалось статистически значимое снижение ВАР ДАД в дневное и ночное время: днем до лечения ВАР

ДАД составляла  $15,1 \pm 0,83$  мм рт.ст., на фоне лечения —  $9,52 \pm 0,68$  ( $p = 0,002$ ); в ночное время —  $8,53 \pm 0,82$  мм рт.ст. и  $6,73 \pm 0,59$  мм рт.ст. ( $p = 0,015$ ), соответственно.

Использование фиксированной комбинации периндоприла аргинина и амлодипина ассоциировалось с достоверным ( $p < 0,05$ ) снижением изменчивости параметров PsАД. За сутки variability PsАД до лечения составила  $11,62 \pm 0,41$  мм рт.ст., на фоне терапии —  $9,3 \pm 0,37$  мм рт.ст. ( $p = 0,021$ ). В период сна отмечалось достоверное ( $p = 0,027$ ) снижение ВАР PsАД с  $7,8 \pm 0,81$  мм рт.ст. до  $5,42 \pm 0,64$  мм рт.ст. В период бодрствования также наблюдалось снижение ВАР PsАД, однако разница с исходными показателями до лечения была недостоверна ( $p > 0,05$ ).

Анализ общего и биохимического анализа крови, общего анализа мочи через 12 недель лечения показал достоверное снижение уровня холестерина ( $p < 0,05$ ) и тенденцию к снижению показателей креатинина. Остальные исследуемые лабораторные показатели существенно не изменились.

Большинство больных, включенных в исследование, отмечали хорошую переносимость проводимого лечения. Серьезных нежелательных явлений, потребовавших отмены препарата, в проведенном исследовании не наблюдалось. Также наблюдалась высокая приверженность к лечению: через 12 недель наблюдения регулярный прием препарата сохранили 49 из 52 больных.

### Заключение

1. Перевод больных с ранее неконтролируемой АД на фоне свободных комбинаций антигипертензивных препаратов на лечение фиксированной комбинацией периндоприла аргинина/амлодипина (Престанс) способствовал повышению эффективности контроля АД.

2. Применение Престанса у 84,6% больных АД способствовало достижению целевых уровней АД.

3. Достигнутый эффективный контроль АД сопровождался, по данным СМАД, достоверным снижением средних показателей АД в дневное и ночное время суток, variability и скорости утреннего подъема АД.

4. Использование исследуемого препарата характеризовалось хорошей переносимостью и высокой приверженностью пациентов к лечению.

### Литература

1. Diagnostics and treatment of arterial hypertension. Clinical practice guidelines. The Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow, 2013. [http://www.gipertonik.ru/files/recommendation/Recommendations\\_hypertension.docx](http://www.gipertonik.ru/files/recommendation/Recommendations_hypertension.docx). (Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения РФ. Москва, 2013. [http://www.gipertonik.ru/files/recommendation/Recommendations\\_hypertension.docx](http://www.gipertonik.ru/files/recommendation/Recommendations_hypertension.docx).)
2. Sirenko Yu. Dihydropyridine calcium antagonists — a new reserve to reduce the risk of complications in arterial hypertension. *Arterial hypertension* 2010; 1(9): 47-52. Russian

- (Sirenko Yu. N. Dihydropyridine calcium antagonists — a new reserve to reduce the risk of complications in arterial hypertension. *Arterial hypertension* 2010; 1(9): 47-52).
3. Palatini P. Role of elevated heart rate in the development of cardiovascular disease in hypertension. *Hypertension* 2011; 58: 745-50.
4. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903.

5. Meurin P. The ASCOT trial: clarifying the role of ACE inhibition in the reduction of cardiovascular events in patients with hypertension. *American Journal of Cardiovascular Drugs* 2006; 6: 327-34.
6. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Blood pressure and cardiovascular disease in the Asia Pacific region. *J Hypertens* 2003; 21: 707-16.
7. Brown DW, Giles WH, Greenlund KJ. Blood pressure parameters and risk of total stroke, NHANES II mortality study. *Am J Hypertens* 2007; 20: 338-41.
8. Karpov YA, Deev AD, et al. Uncontrolled arterial hypertension — new possibilities in solving the problems of increasing the effectiveness of treatment. *Cardiology* 2012; 2: 29-35. Russian (Карпов Ю. А., Деев А. Д. и др. Неконтролируемая артериальная гипертония — новые возможности в решении проблемы повышения эффективности лечения. *Кардиология* 2012; 2: 29-35.
9. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 31: 1281-357.
10. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 EOH/EOK guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur. Heart J* 2013; 34 (28): 2159-219.
11. Gradman A, Basile J, Carter B, et al. Combination therapy in hypertension. *Journal of the American Society of Hypertension* 2010; 4: 42-50.
12. Bahl VK, et al. Management of hypertension with the fixed combination of perindopril and amlodipine in daily clinical practice. Results from the STRONG prospective, Observational, Multicenter Study. *Cardiovasc Drug* 2009; 9: 136-42.
13. Girish MP, Bahl V, Jadhav U, et al. Blood pressure control of fixed dose, perindopril/amlodipine combination treatment in hypertensive patients uncontrolled on monotherapy or on two drug combination therapy. *J Hypertens* 2010; 28 (E-suppl. A): e98 [Abstract].
14. Kjeldsen S, Jamerson K, Bakris G, et al. Predictors of blood pressure response to intensified and fixed combination treatment of hypertension: the ACCOMPLISH study. *Blood Pressure* 2008; 17: 7-17.

#### ВНИМАНИЮ АВТОРОВ!

Поскольку журнал переводит свой архив и текущие номера на новую издательскую платформу, просим каждого автора зарегистрировать свои данные на сайтах:

**ResearcherID** — <http://www.researcherid.com/Home.action>

ResearcherID позволяет решить проблему распознавания автора в рамках исследований научного сообщества. Каждому члену присваивается уникальный идентификатор, что позволит исследователям управлять списками их публикаций, отслеживать статистику цитирования и индекс Хирша, выявлять потенциальных партнеров для сотрудничества и избежать неверной идентификации автора. В дополнение, ваша информация ResearcherID интегрируется в *Web of Science* и совместима с ORCID, позволяя вам продемонстрировать публикации от одного аккаунта.

Поиск на ресурсе позволяет найти партнеров для сотрудничества, пересмотреть список публикаций и изучить, как исследование используется по всему миру.

**ORCID** — <http://orcid.org/>

ORCID предоставляет постоянный числовой идентификатор, который отличает вас от любого другого исследователя и, благодаря интеграции в ключевые исследования рабочих процессов — таких, как рукопись и предоставление гранта, поддерживает автоматизированные каналы связи между вами и вашей профессиональной деятельностью, гарантируя, что ваша работа признана.

#### УВАЖАЕМЫЕ АВТОРЫ!

Всем, кто ожидают публикацию в журнале “Кардиоваскулярная терапия и профилактика” и в “Российском кардиологическом журнале” в 2016 году (т.е. имеется подтверждение, что статья принята к печати, но в текущем году не будет опубликована), необходимо сделать подписку на 2016 год на указанный журнал (можно одну на весь авторский коллектив). Подписку можно оформить — <http://roscardio.ru/ru/subscription.html>

**Издательство журнала не рассылает авторские экземпляры ни в бумажном, ни в электронном виде. По дополнительному запросу авторов мы можем передавать авторские экземпляры через нашу редакцию в ГНИЦ ПМ.**

#### УВАЖАЕМЫЕ АВТОРЫ!

**В 2016 году Российский кардиологический журнал принимает для публикации англоязычные статьи** — как оригинальные, так и переводы уже напечатанных статей. Англоязычная часть журнала будет выходить 4 раза в год, размещаться в системе РИНЦ, Scopus и других системах, куда входит журнал. Приглашаем авторов!

## АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ АНТИАНГИНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Гапеева К. О., Чесникова А. И.

**Цель.** Оценка эффективности применения различных схем антиангинальной терапии у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) и частыми обострениями хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

**Материал и методы.** В исследование включены 60 пациентов с ИБС и ХОБЛ с частыми обострениями ( $\geq 2$  раз за год). Все пациенты в качестве антиангинального препарата получали ингибитор  $I_1$ -каналов — ивабрадин (Кораксан). С учетом второго антиангинального препарата пациенты были разделены на две группы: 1-ю группу составили 30 больных, которые, помимо базисной терапии ИБС и ХОБЛ, получали Кораксан в комбинации с триметазидином (Предуктал МВ); 2-ю группу — 30 больных с включением в схему лечения нитратов пролонгированного действия. Всем пациентам в динамике определяли клинический статус ИБС, проводили холтеровское мониторирование ЭКГ, эхокардиографическое и лабораторные исследования. Длительность наблюдения — 6 месяцев.

**Результаты.** В результате сравнительного анализа продемонстрировано достоверно более выраженное уменьшение количества стенокардических болей в сутки и частоты применения нитратов короткого действия ( $p < 0,05$ ), улучшение функционального класса (ФК) стенокардии у больных, получавших Кораксан в комбинации с Предукталом МВ. К концу периода наблюдения в 1-й группе 20% пациентов имели I ФК стенокардии, 53,3% — II ФК, 26,7% — III ФК. У пациентов 2-й группы I ФК встречался в 6,7% случаев, II ФК — в 33,3%, III ФК — в 60%. Анализ результатов суточного мониторирования ЭКГ выявил уменьшение в 4,7 раз количества желудочковых и в 4,5 раза наджелудочковых экстрасистол на фоне длительного приема Кораксана и Предуктала МВ, достоверно менее выраженная динамика отмечалась у пациентов 2-й группы. Только в группе пациентов, получавших Кораксан в комбинации с Предукталом МВ, отмечалось улучшение не только систолической, но и диастолической функции левого желудочка.

**Заключение.** У больных с ИБС и ХОБЛ с частыми обострениями наиболее рациональным является применение антиангинальной терапии, включающей Кораксан в сочетании с Предукталом МВ, которая не только обеспечивает выраженное уменьшение клинических симптомов, улучшение качества жизни, но и способствует снижению риска развития нарушений ритма сердца, улучшению систолической и диастолической функции левого желудочка, тем самым предупреждая развитие сердечно-сосудистых осложнений.

**Российский кардиологический журнал** 2015, 12 (128): 107–113  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-12-107-113>

**Ключевые слова:** антиангинальная терапия, ишемическая болезнь сердца, хроническая обструктивная болезнь легких, ивабрадин, триметазидин, нитраты.

ГБОУ ВПО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия.

Гапеева К. О. — аспирант кафедры внутренних болезней №1, Чесникова А. И.\* — д.м.н., профессор, профессор кафедры внутренних болезней №1.

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

ДИ — доверительный интервал, ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИКДО — индекс конечно-диастолического объема, ИКСО — индекс конечно-систолического объема, ИММ ЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИНО — индекс нагрузки объемом, КСО — конечно-систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, МС — миокардиальный стресс, НРС — нарушение ритма сердца, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ПУВ — показатель ударного выброса, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХМ ЭКГ — холтеровское мониторирование электрокардиограммы, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиографическое исследование,  $\beta$ -АБ —  $\beta$ -адреноблокаторы, GOLD — Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких,  $V_e/V_A$  — отношение максимальных скоростей потоков раннего и позднего диастолического наполнения.

Рукопись получена 26.11.2015

Рецензия получена 30.11.2015

Принята к публикации 04.12.2015

## EFFICACY ANALYSIS OF DIFFERENT ANTIANGINAL REGIMENS IN ISCHEMIC HEART DISEASE WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Galeeva K. O., Chesnikova A. I.

**Aim.** Assessment of effectiveness of different treatment regimens application for angina in coronary heart disease patients (CHD) with frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

**Material and methods.** Totally, 60 patients included, with CHD and COPD, with frequent exacerbations (2 and more per year). All patients received ivabradine, the  $I_1$ -channels inhibitor (Coraxan). Taken the second antianginal drug, patients were selected into 2 groups: 1st group consisted of 30 patients, receiving together with basic CHD and COPD therapy Coraxan with trimetazidine (Preductal MB), 2nd group — 30 patients with inclusion of prolonged nitrates. All patients were monitored for clinical picture of CHD, Holter ECG, echocardiography and laboratory studies. Follow-up period — 6 months.

**Results.** After comparative analysis, there was demonstrated significantly more prominent decrease of anginal attacks per day and times of short nitrates be taken ( $p < 0,05$ ), improvement of functional class (FC) of angina in patients receiving Coraxan with Preductal MB. By the end of follow-up, in the 1st group 20% of patients had I FC of angina, 53,3% — II FC, 26,7% — III FC. Patients from 2nd group had I GC in 6,7% cases, II FC — 33,3%, III — 60%. Holter monitoring analysis revealed the decrease 4,7 times the quantity of ventricular and 4,5 times supraventricular

extrasystoles at the background of long-term intake of Coraxan and Preductal MB, significantly less prominent dynamics was shown in the 2nd group. Only in the group of Coraxan with Preductal MB, there was improvement of systolic and diastolic function of the left ventricle.

**Conclusion.** In CHD and COPD patients with common exacerbations it is feasible to apply antianginal therapy that includes Coraxan and Preductal MB, and that not only facilitates prominent decrease of clinical symptoms, improvement of life quality, but also helps to reduce heart rhythm disorders, improves systolic and diastolic left ventricle function, hence preventing cardiovascular complications.

**Russ J Cardiol** 2015, 12 (128): 107–113

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-12-107-113>

**Key words:** antianginal therapy, ischemic heart disease, chronic obstructive pulmonary disease.

Rostov State Medical University of the Healthcare Ministry, Rostov-na-Donu, Russia.

В современной клинической медицине проблема коморбидности является наиболее актуальным аспектом, требующим индивидуального подхода к назначению рациональных схем медикаментозного лечения больных. Наличие сочетанной патологии обуславливает тяжесть течения заболевания и, нередко, потенцирование патологических процессов. Актуальность проведения научно-исследовательского поиска в области максимально эффективных методов лечения значительно возрастает при наличии патологий с медико-социальной значимостью, обуславливающих, прежде всего, высокую заболеваемость, смертность и стойкую утрату трудоспособности. Среди хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) ишемическая болезнь сердца (ИБС) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) занимают лидирующие позиции по вкладу в неблагоприятную эпидемиологическую обстановку. Так, ИБС является ведущей причиной смертности и заболеваемости как среди болезней системы кровообращения [1], так и в общей структуре ХНИЗ [2]. Статистические данные по болезням органов дыхания также позволяют оценивать ХОБЛ как наиболее значимое заболевание в структуре заболеваемости и смертности [3]. Важно отметить, что и ИБС и ХОБЛ значительно снижают качество жизни пациентов и ограничивают их социальную активность.

Прогрессирование заболеваний, с одной стороны, способствует потенцированию патогенетических процессов с развитием необратимого ремоделирования сердца и легких и формированием хронической недостаточности их функций, а, с другой стороны, ограничивает назначение необходимой медикаментозной терапии.

Одной из актуальных задач клинической практики является поиск оптимальной антиангинальной терапии у больных ИБС на фоне частых обострений ХОБЛ. В соответствии с современными рекомендациями по диагностике и лечению стабильной ИБС (рекомендации Европейского общества кардиологов 2013г), к антиангинальным препаратам 1-й линии относятся  $\beta$ -адреноблокаторы ( $\beta$ -АБ). Важно подчеркнуть, что  $\beta$ -АБ являются группой лекарственных средств, реализующих свое действие на уровне патогенетического процесса хронической ишемии миокарда, снижая гиперактивность симпатoadренальной системы, одного из ключевых механизмов развития и прогрессирования ИБС. Более того,  $\beta$ -АБ имеют широкую доказательную базу, основанную на результатах крупномасштабных исследований, достоверного снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти у пациентов, перенесших инфаркт миокарда [4, 5]. Вместе с тем у больных ХОБЛ  $\beta$ -АБ могут оказывать констриктивное действие на гладкую мускулатуру бронхов, т.е. являются триггерным фактором в прогрессировании бронхооб-

струкции, что затрудняет их применение у больных ХОБЛ с частыми обострениями.

В связи с вышеизложенным целью настоящего исследования являлась оценка эффективности применения различных схем антиангинальной терапии у больных с ИБС и ХОБЛ с частыми обострениями.

### Материал и методы

В исследование включены 60 пациентов с ИБС и ХОБЛ. На момент включения все пациенты находились на стационарном лечении в пульмонологическом отделении областной больницы по поводу обострения ХОБЛ. Учитывая клинические особенности включенных в исследование пациентов, наличие синусового ритма и ЧСС  $>70$  уд. в минуту, в качестве антиангинального препарата больные получали ингибитор  $I_f$ -каналов — ивабрадин (Кораксан, “Лаборатории Сервье”, Франция) в дозе 5-7,5 мг 2 раза в день. Для реализации поставленных задач все пациенты были разделены на 2 группы, ранжирование которых проводилось случайным выбором с учетом назначения второго антиангинального препарата. Первую группу пациентов составили 30 больных, которым к назначенному лечению был добавлен триметазидин (Предуктал МВ, “Лаборатории Сервье”, Франция) в дозе 35 мг 2 раза в день, вторую группу — 30 пациентов, в схему лечения которых были включены нитраты пролонгированного действия с индивидуальным подбором суточной дозы препарата. Необходимо отметить, что кроме назначенных препаратов всем пациентам проводилась стандартная терапия ИБС, включавшая антиагреганты, статины и блокаторы РААС. В период обострения заболевания и при дальнейшем наблюдении проводилось соответствующее лечение ХОБЛ.

Критериями включения в исследование являлось наличие стенокардии напряжения II-III ФК в сочетании с ХОБЛ II-III стадии с частыми обострениями ( $\geq 2$  раз за год), а также информированного согласия пациентов на участие в исследовании. Стенокардия напряжения устанавливалась на основании подтвержденного диагноза ИБС из первичной медицинской документации. Диагностику и комплексную оценку тяжести ХОБЛ проводили в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ХОБЛ (2014) и Глобальной инициативой по ХОБЛ (GOLD, 2014). [6].

В 1-й группе пациентов было 66,6% мужчин и 33,4% женщин, средний возраст —  $58,9 \pm 2,3$  лет. В состав 2-й группы вошли 63,3% мужчин и 36,7% женщин, средний возраст —  $60 \pm 1,2$  лет. Следует отметить, что группы больных были сопоставимы по полу, возрасту, процентному соотношению II и III ФК стенокардии, а также тяжести ХОБЛ.

С целью оценки эффективности назначенной комбинированной антиангинальной терапии всем

пациентам до начала приема препаратов и через 6 месяцев наблюдения проводили клинические, лабораторные и инструментальные исследования (электрокардиографическое исследование (ЭКГ), холтеровское мониторирование (ХМ) ЭКГ, эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование, определение показателей липидного спектра крови и др.). Для характеристики клинического статуса ИБС определяли количество приступов стенокардии в сутки, частоту применения нитратов короткого действия, ФК стенокардии напряжения.

С целью выявления нарушений ритма сердца (НРС) и проводимости, оценки ишемических изменений в динамике проводили ХМ ЭКГ с помощью трехканального кардиомонитора “Миокард-Холтер” (ООО “НИМП ЕСН”, г. Саров), а также ЭКГ (электрокардиограф “Луч”, ОАО “Монитор”, Ростов-на-Дону).

Эхокардиографическое исследование было выполнено на ультразвуковом аппарате MyLab70 (“Esaote”, Италия) с использованием трансторакальных датчиков 3,5/5,0 МГц, одномерного режима, импульсно-волнового доплеровского режима и цветного картирования. В динамике оценивали толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП), задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ), индексированный показатель массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), объемные показатели и их индексированные значения (конечный систолический объем (ИКСО), конечный диастолический объем (ИКДО)), индекс нагрузки объемом (ИНО), показатель ударного выброса (ПУВ), миокардиальный стресс (МС), фракцию выброса (ФВ) ЛЖ, трансмитральный диастолический поток по отношению максимальных скоростей потоков наполнения ЛЖ ( $V_{EMK}/V_{AMK}$ ).

На проведение исследования получено разрешение независимого этического комитета.

Статистический анализ и обработка данных выполнялись с помощью программного обеспечения “Microsoft Excel 7.0” и “Statistica for Windows 8.0” и в R (версия 3.2, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). В качестве описательных статистик использовались медианы и квартильный размах: Me ( $Q_1 - Q_3$ ). Для тестирования различий между двумя изучаемыми группами по количественным и порядковым показателям использовался непараметрический тест Манна-Уитни. Сравнение повторных измерений осуществлялось с помощью теста Вилкоксона. Для определения доверительного интервала и получения точечной оценки медианных различий между группами использовалась процедура Ходжеса-Лемана. Различия признавались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты

Анализ результатов исследования с высокой статистической достоверностью позволил установить

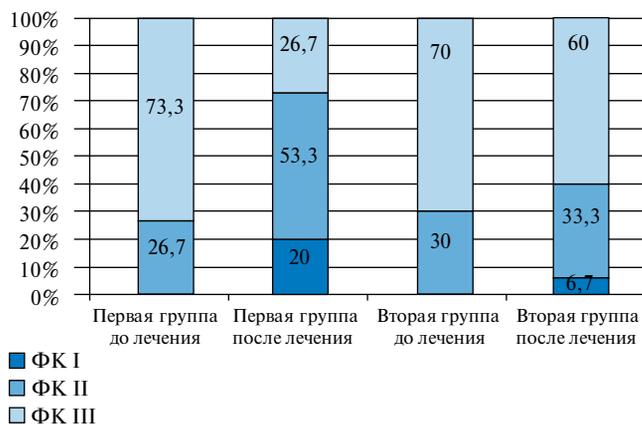


Рис. 1. Динамика ФК стенокардии напряжения через 6 месяцев лечения.

клиническую эффективность антиангинальной терапии у больных обеих групп. Так, количество стенокардических болей у пациентов первой группы до назначенного лечения составляло 4,3 (2,2-4,6) эпизодов в сутки, тогда как спустя 6 месяцев после постоянного приема Кораксана и Предуктала МВ частота приступов снизилась до 2,8 (2,6-3,0) в сутки ( $p \leq 0,0001$ ). В группе пациентов, получавших Кораксан и нитраты, также отмечалось достоверное уменьшение числа эпизодов стенокардии с 4,7 (3,8-4,9) до 3,8 (2,2-4,0) в сутки ( $p \leq 0,024$ ). Вместе с тем необходимо отметить, что степень снижения частоты приступов стенокардии была достоверно более выраженной на фоне применения Кораксана и Предуктала МВ ( $p < 0,05$ ).

Критерием клинической эффективности выбранных схем терапии также являлась оценка кратности необходимости использования нитратов короткого действия в сутки с целью купирования приступов стенокардии. Статистический анализ полученных данных позволил установить высокодостоверное снижение потребности в применении нитратов короткого действия у больных обеих групп. Так, пациенты первой группы до назначенной терапии использовали нитраты короткого действия 3,8 (2,3-3,9) раз в сутки, а спустя 6 месяцев после постоянного приема Кораксана и Предуктала МВ необходимость купирования болей уменьшилась до 1,9 (1,2-2,0) раз в сутки ( $p \leq 0,0001$ ). У пациентов второй группы также отмечено достоверное снижение потребности в нитратах короткого действия — с 4,3 (3,8-4,5) до 3,3 (2,6-3,8) раз в сутки ( $p \leq 0,03$ ). Однако достоверно в большей степени уменьшилось применение нитратов для купирования приступов на фоне терапии, включавшей Кораксан с Предукталом МВ.

Большой интерес вызвал анализ динамики ФК стенокардии напряжения на фоне проводимой терапии у больных 1-й и 2-й групп, которые определяли с помощью нагрузочных проб (рис. 1). Важно отметить, что установлены достоверные отличия в динамике ФК

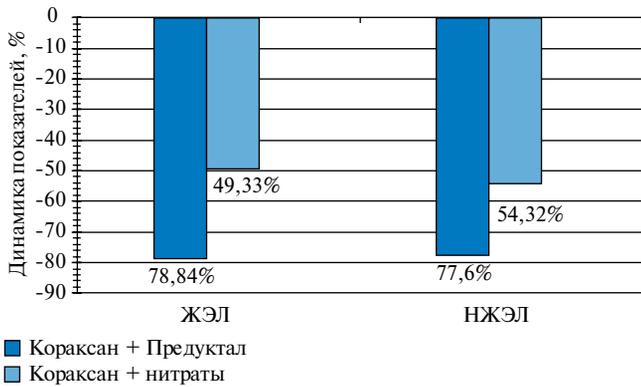


Рис. 2. Динамика количества экстрасистол у пациентов первой и второй группы через 6 месяцев лечения.

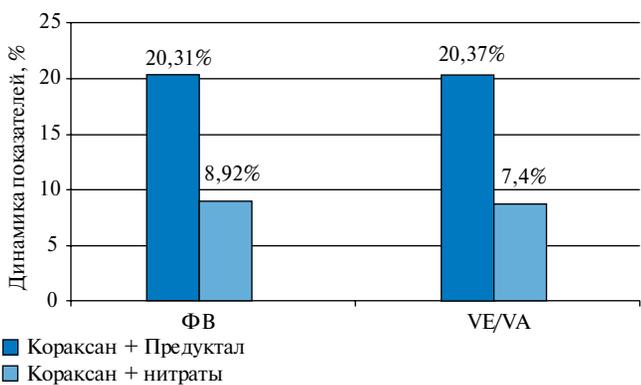


Рис. 3. Динамика показателей систолической и диастолической функции левого желудочка через 6 месяцев лечения.

стенокардии в сравниваемых группах больных. При включении в исследование в 1-й группе у 26,7% больных определяли стенокардию напряжения II ФК, у 73,3% пациентов — III ФК. К концу периода наблюдения в этой группе 20% пациентов имели I ФК стенокардии, 53,3% — II ФК, 26,7% — III ФК.

Менее выраженная положительная динамика ФК стенокардии наблюдалась у пациентов, получавших в составе антиангинальной терапии нитраты. До назначения антиангинальных препаратов 2-ю группу составляли 30,0% больных со стенокардией II ФК и 70,0% — III ФК. Через 6 месяцев лечения в 6,7% случаев регистрировался I ФК стенокардии напряжения, в 33,3% — II ФК, в 60% — III ФК.

Особого внимания заслуживает сравнительный анализ результатов суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру. Так, установлено статистически значимое урежение ЧСС в различные периоды суток у больных обеих групп, что, конечно, обусловлено применением ингибитора If-каналов Кораксана у всех больных, включенных в исследование. Вместе с тем выявлены отличия в динамике эктопических стимулов наджелудочкового и желудочкового характера через 6 месяцев лечения у пациентов 1-й и 2-й групп.

Анализ динамики количества экстрасистол у больных 1-й группы выявил уменьшение в 4,7 раз желудочковых экстрасистол (с 950,00 (204,00-1206,00) до 201,00 (100,00-500,00),  $p < 0,0001$ ) и в 4,5 раза — наджелудочковых экстрасистол с 500,00 (171,00-859,00) до 112,00 (54,00-300,00),  $p < 0,0001$ ) на фоне длительного приема Кораксана и Предуктала МВ. В группе больных, получавших Кораксан в комбинации с нитратами, также отмечалось достоверное уменьшение числа желудочковых экстрасистол — с 900,00 (228,00-1300,00) до 456,00 (234,00-829,00),  $p = 0,028$ ) и наджелудочковых — с 567,00 (188,00-859,00) до 259,00 (126,00-435,00),  $p = 0,039$ ). Вместе с тем сравнительный анализ статистической разницы изучаемых показателей до и после лечения позволил судить о достоверно более выраженном уменьшении количества экстрасистол при применении Кораксана в комбинации с Предукталом МВ (рис. 2).

Особое внимание в работе было уделено оценке влияния антиангинальной терапии на структурно-функциональные показатели сердца. Как показали результаты исследования, у больных 1-й и 2-й группы через 6 месяцев лечения отмечалось достоверное уменьшение индексированных объемных (ИКДО, ИКСО) и линейных (ИКСП, ИКДР) показателей, однако достоверной разницы в степени снижения анализируемых показателей у пациентов групп сравнения не выявлено.

Важно отметить достоверное улучшение систолической функции ЛЖ у пациентов 1-й группы и 2-й группы через 6 месяцев лечения (рис. 3). Так за период наблюдения у пациентов 1-й группы ФВ ЛЖ увеличилась с 51,00 (49,00-54,00) % до 64,00 (62,00-67,00) % ( $p < 0,0001$ ), т.е. на 20,3%. У больных 2-й группы также установлено статистически значимое повышение ФВ ЛЖ, но с меньшим приростом данного показателя. При включении в исследование ФВ ЛЖ определялась в диапазоне 51,00 (50,00-53,00) %, а через 6 месяцев приема Кораксана в комбинации с нитратами — 56,00 (53,00-58,00) % ( $p = 0,002$ ), т.е. показатель увеличился на 8,9%. Следует подчеркнуть, что достоверно в большей степени отмечалось улучшение сократительной функции ЛЖ у пациентов, принимавших Кораксан и Предуктал МВ ( $p = 0,0023$ ).

Анализ влияния антиангинальной терапии на показатели диастолической функции ЛЖ позволил выявить достоверные отличия у пациентов групп сравнения. Заслуживает внимания статистически значимая положительная динамика показателей, характеризующих диастолическую функцию ЛЖ, у пациентов, получавших антиангинальную терапию с Предукталом МВ. Так, у пациентов 1-й группы показатель  $V_{E_{МК}} / V_{A_{МК}}$  за 6 месяцев лечения увеличился на 20,4% (с 0,86 (0,70-0,94) до 1,08 (0,83-1,20),  $p = 0,017$ ). Вместе с тем у пациентов 2-й группы на фоне антиангинальной терапии, включавшей

# ОТВЕТЕЙТЕ НА ЗОВ СЕРДЦА!



\* Не предназначен для купирования приступов 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: триметазидин дигидрат 35,0 мг. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ\***, длительная терапия ишемической болезни сердца; профилактика приступов стабильной стенокардии в составе моно- или комбинированной терапии. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ\***, Взрослые, по 1 таблетке 2 раза в сутки, утром и вечером, за прием пищи. Продолжительность лечения определяется врачом. Пациенты с легкой недостаточностью функции почек (Кл. 30-60 мл/мин) суточная доза составляет 35 мг (1 таблетка) утром до времени завтрака. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ\***, Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата; болезнь Паркинсона, симптомы паркинсонизма, тремор, синдром «беспокойных ног» и другие состояния с нарушением двигательных функций; тяжелая почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин), или та отсутствия достаточного количества клиренсов данных пациентов до 38 лет; назначение препарата не рекомендуется. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ\***, Предуктал® МВ не предназначен для купирования приступов стенокардии и не показан для начального курса терапии нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда на догоспитальном этапе или в первые дни госпитализации. В случае развития приступа стенокардии следует пересмотреть и адаптировать лечение (лекарственную терапию или проведение процедуры ревазодилатации). Предуктал® МВ может вызывать или усугублять симптомы паркинсонизма (тремор, акинезию, повышение тонуса), поэтому следует проводить регулярное наблюдение пациентов, особенно пожилого возраста. Могут отмечаться случаи падений, связанные с неустойчивостью в позе Ромберга и чувствительностью походки или выраженным снижением АД, особенно у пациентов, принимающих гипотензивные препараты. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ\***, **БЕРЕМЕННОСТЬ И ПЕРИОД КОРМЛЕНИЯ ГРУДЬЮ\***, Не рекомендуется применять препарат Предуктал® МВ во время беременности. Не следует применять препарат Предуктал® МВ во время грудного вскармливания. **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ АВТОТРАНСПОРТОМ И ВЫПОЛНЯТЬ РАБОТЫ, ТРЕБУЮЩИЕ ВЫСОКОЙ СКОРОСТИ ПСИХОМОТОРНЫХ РЕАКЦИЙ\***, Наблюдались случаи головокружения и сонливости, что может повлиять на способность к управлению автотранспортом и выполнению работ, требующих повышенной скорости физической и психической реакции. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ\***, Частое: боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, рвота, астения, головкружение, головная боль, кожная сыпь, зуд, крапивница. Редко: падение сердечного ритма, экстрастиольная тахикардия, выраженное снижение АД, артериальная гипотензия, которая может сопровождаться общей слабостью, головокружением или потерей равновесия, особенно при одновременном приеме гипотензивных препаратов, нарушении крови и коже лица. Мучительной частоты: запор, симптомы паркинсонизма (тремор, акинезия, повышение тонуса), неустойчивость в позе Ромберга и «шаткость» походки, синдром «беспокойных ног», другие состояния с нарушением двигательных функций, обычно обратимые после прекращения терапии, нарушение сна (бессонница, сонливость), острый гиперкальциемический синдром, острая гиперкальциемическая энцефалопатия, гипонатриемия, тромбоцитопеническая пурпура, гепатит. **ПЕРЕДОЗИРОВКА\***, **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА\***, Триметазидин предотвращает снижение внутрисердечной концентрации аденозинтрифосфата (АТФ) путем сохранения энергетического метаболизма клеток в состоянии покоя. Триметазидин не оказывает прямого воздействия на показатели гемодинамики. **ФОРМА ВЫПУСКА\***, Таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 35 мг. По 30 таблеток в блистер (ПВХ/Al). 2 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. При расфасовке (упаковке) производится на розничном предприятии ООО «Сервис». По 30 таблеток в блистер (ПВХ/Al). 2 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. Упаковка для стационаров: по 30 таблеток в блистер (ПВХ/Al). 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.

СМОТРИТЕ ПОЛНУЮ ИНФОРМАЦИЮ О ПРЕПАРАТЕ В ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.

Регистрационное удостоверение: П N013215/01 от 29.12.2010

нитраты, достоверной динамики показателей диастолической функции ЛЖ не отмечалось ( $p=0,98$ ), (рис. 3).

### Обсуждение

В эпоху высокой распространенности ХНИЗ и факториального окружения современного больного медикаментозное лечение пациентов должно быть основано на достижении улучшения качества жизни и прогноза. Необходимость эффективного контроля патогенетических процессов в условиях наличия сочетанной патологии диктует необходимость поиска наиболее рациональных и максимально эффективных схем медикаментозного лечения.

Результаты проведенного исследования продемонстрировали возможности эффективной антиангинальной терапии при ограничении в выборе  $\beta$ -АБ у больных с ИБС и ХОБЛ с частыми обострениями. Выбор схем лечения был направлен на решение задачи исследования, касающейся сравнения эффективности двух схем антиангинальной терапии.

Ишемия миокарда является результатом сложного многофакторного патофизиологического процесса, в котором, наряду с обструкцией коронарных артерий, значимую роль играют такие факторы как повышенная частота сердечных сокращений, воспаление, эндотелиальная, микрососудистая дисфункция и др. В связи с этим при лечении больных ИБС применяют комбинации препаратов с разными механизмами действия. Назначение ивабрадина (Кораксана) всем пациентам обосновано с точки зрения коррекции ишемии не только путем урежения ЧСС и снижения потребности миокарда в кислороде, но и за счет увеличения диастолического компонента сердечного цикла и увеличения коронарного кровотока. Кроме того, ЧСС-урежающий эффект Кораксана очень важен для пациентов с ХОБЛ, у которых высок процент развития синусовой тахикардии в условиях длительного приема бронходилататоров и, как правило, ЧСС  $>70$  уд./мин.

Наиболее важным являлся выбор второго компонента в схеме лечения больных ИБС. Как известно, действие триметазидина (Предуктал МВ) направлено на улучшение метаболизма и утилизации кислорода в сердечной мышце и создание условий максимальной перфузии ишемизированного миокарда. Метаболическая миокардиальная цитопротекция является базовым направлением лечения пациентов со стабильной ИБС вне зависимости от механизма развития ишемии миокарда.

Необходимо подчеркнуть, что значимость проведенного исследования заключается не только в представлении результатов, свидетельствующих об уменьшении клинических симптомов ИБС на фоне ХОБЛ, но и в реализации максимального протективного действия на сердечную мышцу.

Особый интерес представляют данные, демонстрирующие антиаритмический эффект, установленный в двух группах исследования. Реализация полученного действия препаратов многокомпонентна. С одной стороны, безусловно, значительный вклад в снижение количества эктопических стимулов создает улучшение перфузии сердечной мышцы, т.е. в условиях лучшего коронарного кровотока происходит электрическая стабилизация ишемизированного, гибернирующего миокарда, что клинически проявляется в виде уменьшения частоты экстрасистолии. С другой стороны, важно обратить внимание, что достоверно более выраженное действие как в отношении снижения числа наджелудочковых, так и желудочковых, экстрасистол было отмечено в группе пациентов, принимающих Кораксан в сочетании с Предукталом МВ.

В настоящее время имеются ограниченные данные, свидетельствующие о возможной антиаритмической активности триметазидина. Анализ данных литературы позволил установить, что стабилизация электрической активности кардиомиоцитов на фоне применения триметазидина реализуется, главным образом, с помощью снижения потенциала действия клетки сердца и пиковой амплитуды кальциевого тока, а также уменьшения клеточного ацидоза. Применение триметазидина способствовало значительному снижению различных проявлений тахикардий. Ярким примером эффективности применения триметазидина является исследование EMIP-FR, проведенное в группе пациентов с ОИМ без и с медикаментозной реваскуляризацией миокарда. Одним из главных выводов проведенного исследования явилось то, что триметазидин достоверно значительно снижает риск развития фатальных аритмий и сердечно-сосудистых осложнений [7].

В то же время, реализация антиаритмического действия Предуктала МВ может быть объяснена улучшением метаболического состояния миокарда, подвергающегося хронической ишемии. Известно, что положительное влияние Предуктала МВ связано, прежде всего, с улучшением обмена глюкозы, наряду со снижением активности жирных кислот и продуктов анаэробного гликолиза, которые оказывают повреждающее действие на сердечную мышцу, приводя к усугублению патологического процесса. Важно отметить, что применение Предуктала МВ наряду со снижением внутриклеточной концентрации жирных кислот, позволяет осуществлять их включение в мембрану кардиомиоцита, оказывая мембраностабилизирующий эффект с проявлением электрической стабильности клетки. Необходимо подчеркнуть, что улучшение метаболических процессов миокарда значительно повышает уровень аденозинтрифосфата, что создает оптимальные условия для реализации энергетических процессов кардиомиоцитов в условиях ишемии.

Таким образом, результаты проведенного исследования продемонстрировали сочетанный эффект реализации антиаритмического действия изучаемых препаратов, который заключается в улучшение метаболического статуса ишемизированного миокарда и стабилизации электрической активности мембранного потенциала.

Одной из главных задач лечения пациентов с ИБС является профилактика развития хронической сердечной недостаточности (ХСН), снижения риска формирования систолической и диастолической дисфункции сердечной мышцы. Ряд проведенных исследований демонстрирует необходимость дополнительного включения триметазидина в схему лечения ХСН для улучшения систолической и диастолической функции миокарда ЛЖ [8]. Мета-анализ эффективности применения триметазидина у пациентов с ИБС и ХСН, основанный на данных одиннадцати рандомизированных клинических исследований, показал, что при добавлении к стандартной терапии триметазидина ФВ ЛЖ повышалась в среднем на 6,88% (95% ДИ: 5,50–8,25), а КСО ЛЖ снижалось в среднем на 11,58 мл (95% ДИ: 5,79–17,37). Показано также улучшение диастолической функции миокарда ЛЖ по данным ЭхоКГ [9].

Важно отметить, что известны данные, свидетельствующие и о положительном действии ивабрадина (Кораксана) на диастолическую и систолическую функцию миокарда ЛЖ у пациентов с ИБС [10]. Авторы исследования объясняют полученные резуль-

таты эффектами ивабрадина, связанными со снижением гипоксии миокарда, увеличением биодоступности оксида азота и ангиогенеза.

В ходе проведенного нами исследования установлено значительное улучшение и диастолической и систолической функции ЛЖ в группе пациентов, принимавших Кораксан и Предуктал МВ, что, очевидно, обусловлено потенцированием действия двух препаратов. По-видимому, необходима метаболическая модуляция в реализации наиболее эффективного протективного действия.

### Заключение

Выбор схемы антиангинальной терапии является одним из главных критериев эффективности лечения пациентов с ИБС, особенно в клинических ситуациях, требующих индивидуального подхода к назначению терапии. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что у больных с ИБС и ХОБЛ с частыми обострениями наиболее рациональным является применение антиангинальной терапии, включающей Кораксан в сочетании с Предукталом МВ, которая не только обеспечивает выраженное уменьшение клинических симптомов, улучшение качества жизни, но и способствует снижению риска развития нарушений ритма сердца, улучшению систолической и диастолической функции ЛЖ, тем самым предупреждая развитие сердечно-сосудистых осложнений.

### Литература

1. Shal'nova SA, Konradi AO, Karpov JuA, et al. Analysis of mortality from cardiovascular disease in 12 regions of the Russian Federation participating in the study, "Epidemiology of cardiovascular disease in various regions of Russia." *Russ J Cardiol* 2012; 5(97): 6-12. Russian (Шальнова С. А., Конради А. О., Карпов Ю. А. и др. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании "Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России". *Российский кардиологический журнал* 2012; 5(97): 6-12).
2. Global strategy for the diagnosis, treatment and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (revision 2011). Ed. Belevsky AS. M.: Russian Respiratory Society 2012: p. 86. Russian (Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 г). Пер. с англ. под ред. А. С. Белевского. М.: Российское респираторное общество 2012: p. 86).
3. Flynn BC, Vernick WJ, Ellis JE.  $\beta$ -Blockade in the perioperative management of the patient with cardiac disease undergoing non-cardiac surgery. *Br. J. Anaesth.* 2011; 107: 113-5.
4. Fleischmann KE, Beckman JA, Buller CE, et al. 2009 ACCF/AHA focused update on perioperative beta blockade: a report of the American college of cardiology foundation/American heart association task force on practice guidelines. *Circulation.* 2009;120(21):21-3.
5. Onay-Besikci A, zkan SA. Trimetazidine Revisited: A Comprehensive Review of the Pharmacological Effects and Analytical Techniques for the Determination of Trimetazidine. *Cardiovascular Therapeutics.* 2008; 26(2): 147-65.
6. Global strategy for the diagnosis, treatment and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (revision 2014). Ed. Belevsky AS. M.: Russian Respiratory Society 2014: p. 92. Russian (Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2014 г). Пер. с англ. под ред. А. С. Белевского. М.: Российское респираторное общество 2014: p. 92).
7. Astashkin EI. Correction of the energy metabolism in the myocardium — a new trend in the treatment of cardiovascular diseases. *Heart and metabolism.* 2008; 21: 1-3. Russian (Асташкин Е. И. Коррекция энергетического обмена в миокарде — новое направление в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. *Сердце и метаболизм.* 2008; 21: 1-3.)
8. Shilov AM, Osija AO, Eremina IV, et al. The possibility of using drugs with metabolic oriented (trimetazidine) in the treatment of chronic heart failure. *RMJ.* 2010; 25: 1493-9. Russian (Шилов А. М., Осия А. О., Еремина И. В. и др. Возможности применения препаратов с метаболической направленностью (триметазидин) при лечении хронической сердечной недостаточности. *РМЖ.* 2010; 25: 1493-9.)
9. Hu B, Li W, Xu T, et al. Evaluation of Trimetazidine in Angina Pectoris by Echocardiography and Radionuclide Angiography: A Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials. *Clin. Cardiol.* 2011; 34 (6): 395-400.
10. Fang Y, Debonne M, Vercauteren M, et al. Heart rate reduction induced by the if current inhibitor ivabradine improves diastolic function and attenuates cardiac tissue hypoxia. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2012;59(3):260-7.

**СИМПАТИЧЕСКАЯ ДЕНЕРВАЦИЯ ПОЧЕЧНЫХ АРТЕРИЙ: ПРОШЛОЕ, НАСТОЯЩЕЕ, БУДУЩЕЕ**Шугушев З. Х.<sup>1,2</sup>, Мелешкевич Т. А.<sup>2</sup>, Лукашова М. Е.<sup>2</sup>, Лучина Е. И.<sup>2</sup>, Максимкин Д. А.<sup>1,2</sup>

Представлен анализ современных исследований, показывающих эффективность процедуры симпатической ренальной денервации у больных с артериальной гипертензией. Обозначены перспективы использования данного метода, в том числе и у больных сахарным диабетом, легочной гипертензией и нарушениями ритма сердца.

врач-эндокринолог отделения эндокринологии, Лучина Е. И. — врач-эндокринолог отделения эндокринологии, Максимкин Д. А.\* — к.м.н., ассистент кафедры сердечно-сосудистой хирургии, врач по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению отделения рентгенхирургических методов диагностики и лечения.

**Российский кардиологический журнал 2015, 12 (128): 114–118**<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-12-114-118>

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): danmed@bk.ru

**Ключевые слова:** симпатическая ренальная денервация, артериальная гипертензия, сахарный диабет.

АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИР — инсулинорезистентность, АД — артериальное давление, ВАД — вариабельность артериального давления, ДПА — денервация почечных артерий, РЧА — радиочастотная абляция, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ЛПОНП — липопротеиды очень низкой плотности, СД — сахарный диабет, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

<sup>1</sup>Российский университет дружбы народов, Москва; <sup>2</sup>Негосударственное учреждение здравоохранения — Центральная клиническая больница №2 им. Н. А. Семашко ОАО "РЖД", Москва, Россия.

Рукопись получена 11.07.2014

Рецензия получена 24.07.2014

Принята к публикации 31.07.2014

Шугушев З. Х. — д.м.н., зав. кафедрой сердечно-сосудистой хирургии ФПКМР, зав. отделением рентгенхирургических методов диагностики и лечения, Мелешкевич Т. А. — к.м.н., зав. отделением эндокринологии, Лукашова М. Е. —

**SYMPATHIC DENERVATION OF RENAL ARTERIES: PAST, PRESENT AND FUTURE**Shugushev Z. Kh.<sup>1,2</sup>, Meleshkevich T. A.<sup>2</sup>, Lukashova M. E.<sup>2</sup>, Luchina E. I.<sup>2</sup>, Maksimkin D. A.<sup>1,2</sup>

The analysis presented of recent studies that show efficacy of the procedure of sympathetic renal denervation in arterial hypertension. Future of the method is sketched, including diabetic patients, pulmonary hypertension patients and cardiac rhythm disorders.

**Key words:** sympathetic renal denervation, arterial hypertension, diabetes mellitus.

<sup>1</sup>Peoples' Friendship University of Russia, Moscow; <sup>2</sup>N.A. Semashko Central Clinical Hospital №2 of "RGD", Moscow, Russia.

**Russ J Cardiol 2015, 12 (128): 114–118**<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-12-114-118>

Артериальная гипертензия (АГ) на сегодняшний день представляет собой одно из наиболее распространенных хронических заболеваний в мире. Общеизвестно, что тяжелая АГ, резистентная к гипотензивной терапии, ассоциирована с развитием серьезных сердечно-сосудистых осложнений, а также может привести к почечной недостаточности [1-3].

Учитывая, что в пожилом возрасте повышение уровня АД на каждые 20 мм рт.ст. для систолического АД или на 10 мм рт.ст. для диастолического, связано с более чем двукратным повышением смертности от ишемической болезни сердца (ИБС) и от других сосудистых причин [13], представляется очень важным, на современном этапе развития кардиологии, найти безопасный и эффективный способ лечения АГ.

По результатам исследования GBD2000 (Global Burden Disease 2000 Study), АГ явилась причиной смерти 7,6 миллиона человек и причиной потери трудоспособности у 92 миллионов человек в 2000г [4]. Предполагается, что подобная тенденция роста числа заболевших, приведет к увеличению числа больных с неконтролируемой АГ до 1,56 миллиарда человек к 2025г [5].

Более чем у 90% больных невозможно установить точную причину возникновения АГ. Тем не менее, ведущими в патогенезе заболевания являются два основных механизма: активация симпатической нервной системы (СНС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), а непосредственными причинами повышения АД при активации СНС являются увеличение общего периферического сосудистого сопротивления и, в меньшей степени, — сердечного выброса. Активация РААС способствует высвобождению ренина в почках и образованию ангиотензина II, который усиливает секрецию норадреналина в симпатических нервных окончаниях.

Несмотря на международные рекомендации, основанные на результатах многочисленных плацебо-контролируемых рандомизированных исследований, тщательно разработанную стратегию медикаментозного лечения, достичь целевых уровней АД удается лишь у 25-40% пациентов [6-10]. Причина этого кроется в самых различных факторах — социальных, экономических, личностных [11, 12].

ниях и реактивность адренергических рецепторов. Агонисты адренорецепторов стимулируют рост и размножение гладкомышечных клеток сосудов, а также способствуют их ремоделированию и снижению растяжимости. Эти изменения обеспечивают стойкое повышение общего периферического сосудистого сопротивления, характерное для эссенциальной гипертензии.

Колебания активности симпатической нервной системы под действием стрессов и других причин являются одним из факторов, определяющих вариабельность АД, т.е. колебания АД, превышающие физиологические значения. Чрезмерный симпатoadrenalовый ответ приводит к повышению ВАД, которое считают фактором риска сердечно-сосудистых осложнений. Гиперактивность СНС вносит вклад в развитие не только АГ, но и ее осложнений [14].

Учитывая современные возможности электрофизиологии и эндоваскулярных методов лечения, представляется целесообразным, поиск возможностей целенаправленного воздействия на структуры симпатической нервной системы почек, которая играет одну из ведущих ролей в формировании АГ и ее осложнений.

Одним из таких методов является транскатетерная симпатическая денервация почечных артерий (ДПА), которая активно изучается в исследованиях и внедряется в клиническую практику.

Первые данные о проведении ДПА датируются 1924г, когда был применен метод хирургической симпатэктомии в лечении злокачественной АГ, однако операция сопровождалась высокой летальностью и тяжелыми осложнениями в отдаленном периоде — такими, как ортостатическая гипотония, вплоть до потери сознания, нарушения функции кишечника и тазовых органов. Вероятнее всего, причиной этого было полное выключение симпатической стимуляции почек и других органов, что приводило к дисбалансу нервной регуляции. Поскольку симпатические нервные волокна, иннервирующие почку, проходят непосредственно в стенке главной почечной артерии и прилежат к ней, то с помощью катетерной радиочастотной абляции (РЧА) прицельное разрушение волокон в почечных артериях не приводит к нарушению иннервации органов брюшной полости и нижних конечностей. Кроме того, разрушая лишь небольшую часть нервных окончаний в почечных артериях, почки не лишаются нервной регуляции [11, 13].

Как только появились первые работы, описывающие технологию ДПА, сразу же несколько Start Up в США поспешили воплотить ее в реальную практику. Однако пионером в этой области следует считать компанию “Medtronic” с их системой для ДПА — “SYMPPLICITY”.

Система катетерной денервации “Simplicity Catheter System” включает следующие компоненты: катетер-электрод специальной формы с управляемым дистальным сегментом и генератор электромагнитного излучения, позволяющий наносить радиочастотные импульсы с максимально эффективной и безопасной частотой. Для проведения ДПА используется стандартная эндоваскулярная техника доступа через бедренную артерию, что облегчает ее применение. Продолжительность процедуры в среднем около 40 минут [15].

Первые клинические исследования, проведенные с применением системы “SYMPPLICITY” у человека, продемонстрировали снижение симпатической активности после билатеральной почечной РЧА. Были получены данные о снижении уровня экскреции норадреналина на 48 и 75% (для левой и правой почки), что сопровождалось одномоментным уменьшением активности ренина с 0,30 до 0,15 мг/л/ч и повышением ренина во внутривисцеральном кровотоке от 719 до 1126 мл/мин [11].

В многоцентровых исследованиях SYMPPLICITY HTN-1 (n=45) и SYMPPLICITY HTN-2 (n=106) показано, что радиочастотная симпатическая ДПА способствовала прогрессирующему и стабильному снижению системного АД. После процедуры офисное АД снижалось в среднем на 20/10, 24/11, 25/11, 23/11, 26/14 и 32/14, 24/19 мм рт.ст. через 1, 3, 6, 12, 18, 24 и 36 месяцев, соответственно. Результат оказался эффективнее применения многокомпонентных схем гипотензивных препаратов. В исследования включались пациенты только с резистентной АГ, принимавшие до процедуры, в среднем, 4,7 препарата [16]. Рефрактерной, или резистентной к лечению, считали АГ, при которой изменение образа жизни и рациональная комбинированная терапия с применением адекватных доз не менее трех гипотензивных препаратов, включая диуретик, не приводит к достижению целевого уровня АД менее 140/90, при исключении вторичного характера АГ [6, 7].

Следует заметить, гипотензивный эффект после ДПА был длительным и стабильным. Осложнения вмешательства ложных аневризм бедренной артерии наблюдались у 1,9% больных, что сравнимо с числом ятрогенных осложнений (0,8-2,2%) при вмешательствах подобного рода, описанных в литературе [17].

Несмотря на многообещающие и перспективные результаты исследований SYMPPLICITY HTN-1 и SYMPPLICITY HTN-2, не следует забывать, что в дизайне этих исследований были свои недостатки. К примеру, SYMPPLICITY HTN-1 — это не слепое исследование, без группы сравнения, что не позволяет полностью исключить эффект плацебо, а также ошибки при выборе показаний к данному методу лечения. Исследование SYMPPLICITY HTN-2 было

рандомизированным, но не слепым, поэтому эффект плацебо также нельзя полностью исключить. В дополнение, всегда остается вероятность Хоторнского эффекта. Кроме того, измерение норадреналина в почечных артериях, а также определение симпатической активности нервов в мышцах, представляет собой достаточно трудоёмкий и сложный инвазивный процесс, поэтому данные параметры не изучались у пациентов в исследовании SYMPLICITY HTN-2. Следовательно, нельзя с точностью установить, может ли активность симпатической нервной системы на этапе рандомизации предопределить ответ на данную терапию. К тому же, в данные исследования включались пациенты только с нормальной функцией почек (скорость клубочковой фильтрации была у них более 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>).

Большое количество разногласий, касающихся эффективности метода симпатической ДПА, внесли результаты исследования SYMPLICITY HTN-3.

В исследование было включено 535 пациентов с рефрактерной АГ. SYMPLICITY HTN-3 является наиболее серьезным исследованием с четкой рандомизацией и соответствием контрольной группы. В качестве первичной конечной точки выступало изменение значений офисного систолического АД, по сравнению с начальным уровнем, в течение 6 месяцев. Оценка вторичной конечной точки проводилась по изменению результатов суточного мониторинга АД в течение 6 месяцев. Безопасность лечения оценивали по частоте побочных эффектов через 1 месяц после проведения процедуры и в течение последующих 6 месяцев.

Несмотря на высокий уровень безопасности метода, в основной группе не получено данных об устойчивом снижении систолического уровня АД. Результаты исследования стали неожиданностью для исследователей и практикующих врачей, так как в предыдущем исследовании SYMPLICITY HTN-2 были получены положительные результаты в отношении этого параметра [15, 18].

На наш взгляд, появление противоречивых результатов, в первую очередь, заставляет задуматься о методологических недостатках дизайна предыдущих исследований и учитывать это при планировании новых исследований, но ни в коем случае не дискредитировать данный метод лечения, особенно в настоящее время, когда появляются другие системы для выполнения ДПА, а также изучаются новые точки приложения данного метода.

Примером тому является система “Vessix Vascular” (фирмы “Boston Scientific”), представляющая собой биполярный радиочастотный баллонный катетер, который раздувается под давлением в 3 атм., что позволяет избежать баротравмы, а также обеспечить наилучшее расположение в просвете артерии во время проведения процедуры. Смещенные пары электродов располага-

ются по спирали, тем самым увеличивая площадь воздействия на стенку артерии. Электроды из чистого золота улучшают тепловую и электрическую проводимость, а также обладают высокой рентгеноконтрастностью. Специальная программа мониторинга работы системы позволяет контролировать повышение температуры в зоне абляции, и при достижении порогового значения в 68<sup>0</sup>С автоматически отключает подачу энергии. Передача тепловой энергии происходит от катетера к адвентиции артерии, на глубину не более 3-4 мм — в зону, где находятся афферентные и эфферентные нервные волокна. К тому же, баллонный катетер доступен в нескольких размерах, что облегчает выполнение процедуры с учетом анатомических особенностей каждого пациента, а работа в биполярном режиме устраняет необходимость заземления [19].

Первая постмаркетинговая наблюдательная клиническая программа по применению данной системы у 146 больных резистентной АГ — REDUCE-HTN — показала хорошие результаты со значительным снижением среднего офисного САД на 28,4 мм рт.ст. и ДАД — на 11 мм рт.ст. через 12 месяцев после ДПА. Однако исследование было не рандомизированным и, следовательно, эта информация требует дальнейшего изучения [19].

В настоящее время на рынке также представлены системы для ДПА “Mercator Vascular Dynamics”, “ROX Medical”, “Recor Medical” и др., требующие детального изучения в ходе клинических исследований.

Заслуживает отдельного внимания потенциальное влияние ДПА на метаболизм глюкозы, а также инсулинорезистентность (ИР). Общеизвестным является факт того, что симпатическая нервная система играет существенную роль в патогенезе ИР. Катехоламины стимулируют гликогенолиз и гликогеногенез в печени, а также ингибируют высвобождение инсулина из бета-клеток поджелудочной железы, одновременно нарушая периферическую утилизацию глюкозы скелетными мышцами. В жировых клетках стимуляция бета-рецепторов приводит к down-регуляции инсулиновых рецепторов и снижению транспорта глюкозы внутрь клетки. ИР, в свою очередь, приводит к разрушению триглицеридов и выходу свободных жирных кислот. Как следствие этого, в печени ускоряется синтез триглицеридов и их конвертация в липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП). Свободные жирные кислоты еще более угнетают высвобождение инсулина из бета-клеток и усугубляют нарушение толерантности к глюкозе [20-22].

Как было показано Jamerson KA, et al., даже у здоровых лиц рефлекторное повышение симпатической активности может привести к острой ИР в мускулатуре предплечья [23]. Повышенная активация симпатической нервной системы вызывает развитие ИР [24], метаболического синдрома [25], а также связана

Таблица 1

## Ближайшие и средне-отдалённые результаты исследования

Показатель	Основная группа (n=37)				Контрольная группа (n=13)			
	1 месяц	p	3 месяца	p	1 месяц	p	3 месяца	p
САД мм рт.ст.	-28±2 (-15%)	<0,001	-32±4 (-18%)	<0,001	-8±6 (-4%)	0,192	-5±5 (-3%)	0,494
ДАД мм рт.ст.	-10±2 (-10%)	<0,001	-12±2 (-12%)	<0,001	-4±4 (-4%)	0,154	-3±3 (-3%)	0,277
ЧСС в мин	-3/3±1,5 (-5%)	0,078	-3,4±1,5 (-5%)	0,082	-3,0±2 (-4%)	0,366	-0,1±2 (-1%)	0,763
ИМТ кг/м <sup>2</sup>	0,1±0,9 (0%)	0,686	-0,1±0,8 (0%)	0,725	0,5±1,9 (2%)	0,357	0,5±2,0 (2%)	0,244
Глюкоза крови натощак мг/дл	-8,9±2,7 (-8%)	0,043	-9,4±3,3 (-8%)	0,039	3,9±7,4 (3%)	0,402	0,9±4,8 (1%)	0,847
Гликированный гемоглобин, %	-0,2±0,1 (-3%)	0,067	-0,1±0,4 (-2%)	0,413	0,1±0,2 (2%)	0,111	0,1±0,1 (2%)	0,832
Инсулин, мЕд/мл	-8,7±3,3 (-42%)	0,036	-11,6±2,8 (-56%)	0,006	6,4±6,1 (43%)	0,129	0,5±1,5 (4%)	0,984
С-пептид, нг/мл	-2,0±0,6 (-38%)	0,006	-2,3±0,6 (-44%)	0,002	0,2±0,6 (6%)	0,699	0,2±0,2 (6%)	0,776
НОМА-IR	-3,1±0,9 (-52%)	0,008	-3,7±0,9 (-62%)	0,001	2,1±1,4 (43%)	0,085	0,3±0,7 (6%)	0,734

с центральным ожирением и риском развития сахарного диабета (СД) [26].

Взяв за основу данные о влиянии симпатической нервной системы на метаболизм, Mahfoud F, et al. высказали предположение, что уменьшение симпатической активности посредством ДПА может оказать благоприятное воздействие на обмен глюкозы у больных АГ [27]. В связи с чем они провели пилотное исследование, в которое включили 50 больных, среди которых 37 больным была выполнена двухсторонняя чрескожная ДПА. Контрольную группу составили 13 человек. Обе группы были сопоставимы по полу, возрасту и сопутствующим заболеваниям. Пациенты принимали, в среднем,  $5,6 \pm 0,2$  гипотензивных препаратов. Все получали диуретики, а 14 больных (28%) принимали антагонисты альдостерона. У 20 (40%) больных был установлен диагноз сахарный диабет (СД) 2 типа, в соответствии с рекомендациями American Diabetes Association (ADA) за 12 месяцев до включения в исследование. 16 больных получали сахароснижающую терапию: метформин (n=15), гликлазид (n=5) или оба препарата. В течение всего исследования, а также во время последующего наблюдения, сахароснижающая терапия не менялась. Наблюдение проводилось в обеих группах через 1 и 3 месяца после проведения ДПА, соответственно, (табл. 1).

Как видно из представленных данных, через 3 месяца после проведения денервации, отмечалось статистически достоверное снижение уровня глюкозы крови натощак, инсулина, С-пептида, а также сопровождалось значительным улучшением чувствительности тканей к инсулину, по сравнению с контрольной группой [27]. Полученные результаты еще раз доказывают существенное влияние симпатической нервной системы на развитие ИР, а также подтверждают, что ДПА может стать первым нефармакологическим методом лечения ИР у больных АГ.

В настоящее время проходит многоцентровое рандомизированное проспективное исследование

DERENEDIAB (Renal Denervation in Diabetic Nephropathy), целью которого является изучение эффективности ДПА в комбинации со стандартной медикаментозной терапией у больных сахарным диабетом, осложненным диабетической нефропатией и протеинурией, по сравнению с традиционной схемой лечения. Окончательный сбор данных должен быть завершен к апрелю 2015г.

Изменение центральной симпатической активности посредством ДПА открывает также новые возможности в лечении больных аритмиями сердца. Если аритмии возникают в контексте АГ и хронической сердечной недостаточности (ХСН), можно предположить, что почки вносят существенный вклад в активность центральной симпатической нервной системы. При этих состояниях симпатическая иннервация почек — это терапевтическая мишень, которая требует пристального внимания и дальнейшего изучения.

В настоящее время имеются лишь единичные работы, указывающие на эффективность метода симпатической ДПА у больных аритмиями [28, 29], однако крупных исследований, доказывающих влияние повышенной симпатической активности почек на развитие аритмий у пациентов с АГ и/или с ХСН в настоящее время нет, что также представляет большой научный интерес.

В литературе также описаны исследования, в которых показано, что симпатическая ДПА приводит к уменьшению гипертрофии левого желудочка, а также улучшает работу сердца у больных резистентной АГ [30, 31].

Witkowski A, et al. в своих работах показали положительное влияние ДПА на ночное апноэ, гликемический профиль и уровень АД у больных резистентной АГ [32].

Относительно недавно проведено исследование на небольшой когорте пациентов с использованием радиочастотной ДПА для лечения первичной легочной гипертензии, резистентной к традиционной

терапии. Результаты показывают значительное снижение давления в легочной артерии — с 55 мм рт.ст. до 36 мм рт.ст., в среднем, и уменьшение легочного сосудистого сопротивления с 1800 до 760дин, соответственно. На сегодняшний день это одни из лучших показателей, которых удалось добиться в лечении легочной гипертензии [33].

### Литература

1. Timofeeva TN, Deev AD, Shalnova SA, et al. Analytic certificate on arterial hypertension epidemiology in 2008 and its changes from 2003 to 2008 according to three monitor studies. Moscow: Ministry of Public Health and Social Development of Russian Federation; 2009. p.3. Russian (Тимофеева Т.Н., Деев А.Д., Шальнова С.А. и др. Аналитическая справка об эпидемиологической ситуации по АГ в 2008 году и ее динамике с 2003 по 2008 год по трем проведенным мониторингам. М.: Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации; 2009. с. 3).
2. Stokes J, Kannel W, Wolf P, et al. Blood pressure as risk factor for cardiovascular disease. The Framingham Study — 30 years of follow-up. *Hypertension* 1989; 13(Suppl.1): 13-8.
3. Shalnova SA, Deev AD, Oganov RG. Factors affecting cardiovascular mortality in Russian population. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2005; 4(1): 4-9. Russian (Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2005; 4(1): 4-9).
4. Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A. International Society of Hypertension. Global burden of blood-pressure-related disease 2001. *Lancet* 2008; 371(9623): 1513-8.
5. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365(9455): 217-23.
6. Erdine S, Ari O, Zanchetti A, et al. ESH-ESC guidelines for the management of hypertension. *Herz* 2006; 31(4): 331-8.
7. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Hypertension* 2007; 25(6): 1105-87.
8. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *Hypertension* 2009; 27(11): 2121-58.
9. Cutler JA, Sorlie PD, Wolz M, et al. Trends in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control rates in United States adults between 1988-1994 and 1999-2004. *Hypertension* 2008; 52(5): 818-27.
10. Falaschetti E, Chaudhury M, Mindell J, et al. Continued improvement in hypertension management in England: results from the Health Survey for England 2006. *Hypertension* 2009; 53(3): 480-6.
11. Howes F, Hansen E, Williams D, et al. Barriers to diagnosing and managing hypertension — a qualitative study in Australian general practice. *Aust Fam Physician* 2010; 39(6): 511-6.
12. Howes F, Hansen E, Nelson M. Management of hypertension in general practice — a qualitative needs assessment of Australian. *Gps Aust Fam Physician* 2012; 41(5): 317-23.
13. Drexel T, Stefan C, et al. Renal denervation. *Anadolu Kardiyol Derg* 2014; 14(0): doi:10.5152/akd.2014.5294.
14. Эссенциальная артериальная гипертензия (гипертоническая болезнь). <http://www.cardio-portal.ru/giperten/essen.html>.
15. Medtronic Releases Results of SYMPPLICITY HTN-3. <http://phoenix.corporate-ir.net/phoenix.zhtml?c=251324&p=irol-newsArticle&ID=1913401&highlight=> (March 29, 2014).
16. Esler MD, Krum H, Sobotka PA. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376(9756): 1903-09.
17. Krum H, Barman N, Schlaich M, et al. Symplicity HTN-1 Study. *Hypertension* 2011; 57: 911-7.
18. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al. A Controlled Trial of Renal Denervation for Resistant Hypertension. *N Engl J Med* 2014; 370: 1393-401.
19. PRNewswire — Patients treated with the Boston Scientific (NYSE: BSX) Vessix™ Renal Denervation System experienced a significant and sustained reduction in blood pressure, according to new data presented today at the Transcatheter Cardiovascular Therapeutics: TCT Conference in San Francisco, Oct 28, 2013.
20. Modan M, Halkin H, Almog S, et al. Hyperinsulinemia: a link between hypertension, obesity and glucose intolerance. *J Clin Invest* 1985; 75: 809-17.
21. Briganti EM, Shaw JE, Chadban SJ, et al. Untreated hypertension among Australian adults: the 1999-2000 Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study (AusDiab). *Med J Aust* 2003; 179(3): 135-9.
22. Huggett RJ, Scott EM, Gilbey SG, et al. Impact of type 2 diabetes mellitus on sympathetic neural mechanisms in hypertension. *Circulation* 2003; 108: 3097-101.
23. Jamerson KA, Julius S, Gudbradson T, et al. Reflex sympathetic activation induces acute insulin resistance in the human forearm. *Hypertension* 1999; 17: 1153-60.
24. Masuo K, Mikami H, Ogihara T, et al. Sympathetic nerve hyperactivity precedes hyperinsulinemia and blood pressure elevation in a young non obese Japanese population. *Am J Hypertens* 1997; 10: 77-83.
25. Grassi G, Dell'Oro R, Quarti-Trevano F, et al. Neuroadrenergic and reflex abnormalities in patients with metabolic syndrome. *Diabetologia* 2005; 48: 1359-65.
26. Grassi G, Dell'Oro R, Facchini A, et al. Effect of central and peripheral body fat distribution on sympathetic and baroreflex function in obese normotensives. *J Hypertens* 2004; 22: 2363-9.
27. Mahfoud F, Schlaich M., Kindermann I. et al. Effect of Renal Sympathetic Denervation on Glucose Metabolism in Patients With Resistant Hypertension: A Pilot Study. *Circulation* 2011; 123: 1940-6.
28. Ukena C, Mahfoud F, Linz D, et al. Potential role of renal sympathetic denervation for the treatment of cardiac arrhythmias. *EuroIntervention* 2013; 9: 110-6.
29. Pokushalov E, Romanov A, Corbucci G, et al. A randomized comparison of pulmonary vein isolation with versus without concomitant renal artery denervation in patients with refractory symptomatic atrial fibrillation and resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 1163-1170.
30. Brandt MC, Mahfoud F, Reda S, et al. Renal sympathetic denervation reduces left ventricular hypertrophy and improves cardiac function in patients with resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 901-9.
31. Cuspidi C, Sala C, Negri F, et al. Prevalence of left ventricular hypertrophy in hypertension: an updated review of echocardiographic studies. *Hum Hypertens* 2012; 26(6): 343-9.
32. Witkowski A, Prejbisz A, Florczak E, et al. Effects of renal sympathetic denervation on blood pressure, sleep apnea course, and glycemic control in patients with resistant hypertension and sleep apnea. *Hypertension* 2011; 58: 559-65.
33. Chen SL, Zhang FF, Xu J, et al. Pulmonary artery denervation to treat pulmonary arterial hypertension: the single-center, prospective, first-in-man pad-1 study (first-in-man pulmonary artery denervation for treatment of pulmonary artery hypertension). *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 1092-100.

## СЕРДЕЧНЫЕ ТРОПОНИНЫ В ВЫЯВЛЕНИИ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ, ПОДВЕРГАЮЩИХСЯ ХИМИОТЕРАПИИ

Крикунова О. В.<sup>1</sup>, Васюк Ю. А.<sup>1</sup>, Висков Р. В.<sup>2</sup>, Крикунов П. В.<sup>1</sup>, Иванова С. В.<sup>1</sup>, Коник В. А.<sup>2</sup>

На сегодняшний день химиотерапия — один из самых надёжных и проверенных методов лечения злокачественных опухолей и заболеваний крови. Однако клинический эффект химиопрепаратов не всегда сопоставим с их профилем безопасности. Эти факты служат бесспорными доказательствами необходимости всестороннего изучения проблем, связанных с побочными реакциями химиопрепаратов, и, в частности, их кардиотоксичности, то есть обратимого и/или необратимого повреждения кардиомиоцитов. На настоящий момент самыми чувствительными и специфичными маркерами альтерации клеток миокарда являются сердечные тропонины Т и I. В соответствии с этим, основными целями статьи стали анализ литературных данных по вопросу использования сердечных тропонинов для выявления кардиотоксичности различных химиопрепаратов у пациентов с онкологическими заболеваниями и привлечение внимания исследователей к разработке этого перспективного направления. В статье приведен обзор ключевых пунктов дизайна всех, доступных на сегодняшний день, исследований по заданной тематике, представлен обобщенный анализ их результатов, выполнен сводный анализ Российских и Европейских рекомендаций на предмет упоминаний применения тропониновых тестов у онкологических пациентов.

**Российский кардиологический журнал 2015, 12 (128): 119–125**  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-12-119-125>

**Ключевые слова:** тропонин, кардиотоксичность, химиотерапия.

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова Минздрава России, Москва; <sup>2</sup>Городская клиническая больница им. Ф. И. Иноземцева, Москва, Россия.

Крикунова О. В.\* — к.м.н., ассистент кафедры клинической функциональной диагностики, Васюк Ю. А. — профессор, д.м.н., зав. кафедрой клинической функциональной диагностики, Висков Р. В. — к.м.н., заместитель главного врача по медицинской части, Крикунов П. В. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней с/ф, Иванова С. В. — к.м.н., доцент кафедры клинической функциональной диагностики, Коник В. А. — к.м.н., заведующий отделением анестезиологии и реанимации для пациентов с острым инфарктом миокарда.

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

ВГН — верхняя граница нормы, ВПР — время изоволюмического расслабления, ЗСН — застойная сердечная недостаточность, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ЛЖ — левый желудочек, МАИР — международное агентство по изучению рака, ОР — относительный риск, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССС — сердечно-сосудистые события, сТн — сердечный тропонин, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ЭхоКГ — эхокардиография, ESMO — Европейское общество медицинской онкологии, RUSSCO — Российское общество онкологических терапевтов.

Рукопись получена 15.11.2015  
 Рецензия получена 17.11.2015  
 Принята к публикации 24.11.2015

## CHEMOTHERAPY CARDIOTOXICITY SCREENING WITH CARDIAC TROPONINS

Krikunova O. V.<sup>1</sup>, Vasyuk Yu. A.<sup>1</sup>, Viskov R. V.<sup>2</sup>, Krikunov P. V.<sup>1</sup>, Ivanova S. V.<sup>1</sup>, Konik V. A.<sup>2</sup>

Recently, chemotherapy is one of the most trustworthy methods for treatment of malignant tumors and blood pathology. However clinical effect of the drugs not always matches with safety. These facts play as a solid evidence for the necessity of studying the problems related to side effects of the drugs, and, particularly, of cardiotoxicity, as reversible and/or irreversible damage of cardiomyocytes. Currently, the most sensitive and specific markers of myocardium cells are troponins T and I. According with this, the main aims of this article are analysis of literary data for the problem of cardiac troponins application as cardiotoxicity revealing in oncology patients, and summon of more attention to this direction of science. The article provides a collection of the key points of all available studies at the moment,

shows generalized analysis, analyses also the Russian and European Guidelines from the point of view related to troponins tests in oncology patients.

**Russ J Cardiol 2015, 12 (128): 119–125**  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-12-119-125>

**Key words:** troponin, cardiotoxicity, chemotherapy.

<sup>1</sup>A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (MSUMD), Moscow; <sup>2</sup>F. I. Inozemtsev City Clinical Hospital, Moscow, Russia.

На сегодняшний день химиотерапия — один из самых надёжных и проверенных методов лечения злокачественных опухолей и заболеваний крови. Применение химиопрепаратов существенно увеличило ожидаемую продолжительность жизни онкологических больных. По данным Международного агентства по изучению рака (МАИР), число живущих в течение 5 лет онкологических пациентов в мире к 2005г составило 24,5 млн. человек. Вместе с тем, клинический эффект химиопрепаратов не всегда сопоставим с их профилем безопасности. Эти факты

служат бесспорными доказательствами необходимости всестороннего изучения проблем, связанных с побочными реакциями химиопрепаратов, и, в частности, их кардиотоксичности.

Кардиотоксичность — термин, который включает в себя различные нежелательные сердечно-сосудистые явления на фоне лекарственной терапии онкологических больных. Согласно классификации Suter и Ewert все химиопрепараты по повреждающему действию на сердечную и сосудистую системы делятся на два типа. К первому типу относятся препараты,

вызывающие необратимую дисфункцию миокарда за счет гибели кардиомиоцитов. Ко второму типу — средства, прием которых сопровождается обратимой дисфункцией кардиомиоцитов за счет повреждения митохондрий и белковых структур.

Как известно, на настоящий момент самыми чувствительными и специфичными маркерами повреждения кардиомиоцитов являются сердечные тропонины Т и I, концентрации которых в крови в случае обратимой или необратимой альтерации клеток миокарда превышают установленный порог — 99-й перцентиль верхней границы нормы (ВГН). Измерение концентраций сердечных тропонинов Т и I в крови основано на иммунохимической реакции. Весь процесс определения этих концентраций автоматизирован и доступен в большинстве стационарных и амбулаторных лабораторий.

В связи с вышеизложенным, основными целями нашей статьи стали: анализ литературных данных по вопросу использования сердечных тропонинов для выявления кардиотоксичности различных химиопрепаратов у пациентов с онкологическими заболе-

ваниями и привлечение внимания исследователей к разработке этого перспективного направления.

### Потенциальные кардиотоксические агенты и типы их действия на сердечно-сосудистую систему

Связь химиотерапии с кардиотоксичностью впервые была описана в 1967г. Кардиотоксичностью обладают такие группы лекарственных препаратов как антрациклины, алкилирующие агенты, антимаболиты и др. Нежелательными последствиями химиотерапии для сердечно-сосудистой системы являются ишемия (при использовании антимаболитов, алкилирующих средств), эндомиокардиальный фиброз и кардиомиопатии (антрациклины), перикардит (алкилирующие агенты, например, циклофосфамид) и различные виды аритмий (например, паклитаксел) (табл. 1). Кардиотоксичность часто ограничивает использование этих препаратов в лечении [1, 2].

### Возможности сердечных тропонинов в выявлении кардиотоксичности

Проблема применения сердечных тропонинов в выявлении кардиотоксичности изучена недоста-

Таблица 1

Потенциальные кардиотоксические агенты (адаптировано: Adamcova M, et al. [3], Drug Saf, 2005; 4(3):457-72)

Класс препаратов	Препараты	Относительная частота токсичности препаратов	Тип кардиотоксичности: 1. Острая (аритмии) 2. Подострая (миокардит/перикардит) 3. Хроническая (ЗСН) 4. Отсроченная (ЗСН)
Антрациклины	доксорубин	+++	ЗСН (тип 3 и 4)
	даунорубин	+++	
	эпирубин	++	
Антрахиноны	митоксантрон	++	Миокардит, ЗСН
	пиксантрон	?	
Моноклональные антитела	трастузумаб (анти-HER)	++	ЗСН
	бевацизумаб (анти-VEGF)	?	ЗСН?
	ритуксимаб (анти-CD20)	?	Ишемия
Алкилирующие препараты	циклофосфамид	++	Миокардит, ЗСН
	ифосфамид	++	Миокардит, ЗСН
	цисплатин	++	Миокардит, ишемия
Антиметаболиты	5-флуорацил	++	Ишемия
	цепецитабин	+	ЗСН
	цитарабин	+	Ишемия
Антимикротубулиновые агенты	паклитаксел	+	ЗСН
	алкалоиды барвинка	+(+)	
β2-адреномиметики (бронходилататоры, токолитики)	фенотерол сальбутамол тербуталин	++	Ишемия
Другие	пентостатин	++	Ишемия, ЗСН
	иматиниб	++(+)	ЗСН
	кокаин		Ишемия, ЗСН

**Примечание:** относительная частота токсичности препаратов: + — редко, ++ — часто, +++ — очень часто.

**Сокращение:** ЗСН — застойная сердечная недостаточность.

Таблица 2

## Клинические исследования сердечных тропонинов в качестве маркеров кардиотоксичности химиопрепаратов

Автор, год	Общее количество пациентов (n), нозология	Тип сТн (I/T)	Время измерений сТн	Процент пациентов с сТн > ВГН	Комментарии
Cardinale D, et al., 2000 [4]	204 со злокачественными новообразованиями в продвинутой стадии	I	Перед и сразу же после каждого цикла высокодозовой химиотерапии и через 12, 24, 36 и 72 ч	32%	В 53% случаев сТн повышался сразу после введения препаратов, в 9% случаев — через 12 ч, в 19% — через 24 ч, в 7% — через 36 ч и в 12% — через 72 ч. В группе с сТн ≥ВГН наблюдалось более выраженное стойкое снижение ФВ ЛЖ в сравнении с группой с сТн<ВГН. Уровни сТн обратно коррелировали с ФВ ЛЖ ( $r=-0,87$ , $p<0,0001$ ).
Cardinale D, et al., 2002 [5]	211 женщин с раком молочной железы	I	Перед и сразу же после каждого цикла высокодозовой химиотерапии и через 12, 24, 36 и 72 ч	33%. Процент увеличивался от цикла к циклу	В группе с сТн ≥ ВГН наблюдалось прогрессивное снижение ФВ ЛЖ в сравнении с группой с сТн<ВГН. В группе с сТн≥ВГН уровни сТн и количество тропонин-позитивных пациентов обратно коррелировали с ФВ ЛЖ ( $r=-0,92$ , $p<0,0001$ и $r=-0,93$ , $p<0,0001$ , соответственно).
Sandri MT, et al., 2003 [6]	179 пациентов с новообразованиями высокой степени злокачественности	I	Перед и сразу же после каждого цикла высокодозовой химиотерапии и через 12, 24, 36 и 72 ч	32%. Процент увеличивался от цикла к циклу	Процент пациентов с сТн≥ВГН во всех 6-ти временных точках был примерно одинаков (за исключением измерения до начала первого курса химиотерапии (сТн был <99-го перцентиля ВГН у всех пациентов) и измерения через 72 ч (% был несколько ниже)). У пациентов с сТн≥ВГН отмечалось среднее снижение ФВ ЛЖ на 18%. У пациентов сТн<ВГН ФВ ЛЖ в среднем снизилась на 2,5% ( $p<0,001$ ).
Auner HW, et al., 2003 [7]	78 пациентов с онкогематологическими заболеваниями	T	В первые 48 ч от начала терапии, затем каждые 48 ч на протяжении всего курса лечения	15%	Первое повышение сТн наблюдалось в среднем на 18-й день лечения (разброс — 4-35 день). Пиковые уровни сТн — в среднем на 21,5 день (разброс — 6-35 день) после начала лечения. В 63% циклов высокие концентрации сТн сохранялись на протяжении 3-х дней терапии. Значимое снижение ФВЛЖ у пациентов с сТн≥ВГН наблюдалось чаще, чем у больных с сТн<ВГН (10% в сравнении с 2%, $p=0,017$ ).
Cardinale D, et al., 2004 [8]	703 пациента с раком	I	Перед и сразу же после каждого цикла высокодозовой химиотерапии и через 12, 24, 36 и 72 ч после нее ("ранний" сТн), через 1 мес. после последнего курса химиотерапии ("поздний" сТн)	30%	Пиковые концентрации сТн у 33% пациентов определялись сразу после курса лечения, у 22% — через 12 ч у 8% — через 24 ч, у 24% — через 36 ч и у 13% — через 72 ч. Обнаружено три типа динамики сТн: 1) сТн<ВГН во всех точках (группа сТн -/-) — 70% пациентов; 2) "ранний" сТн≥ВГН, "поздний"<ВГН (группа сТн +/-) — 21%; 3) "ранний" и "поздний" сТн ≥ВГН (группа сТн +/-) — 9%. В группе сТн -/- не наблюдалось достоверного снижения ФВ ЛЖ, а частота неблагоприятных ССС =1% (срок наблюдения 20±13 месяцев). Частота ССС в группе сТн +/- была 84%, в группе сТн +/--37%, $p<0,001$ , также в этих группах наблюдалась корреляция уровней маркера с величиной снижения ФВ ЛЖ ( $r=0,78$ , $p<0,0001$ для пациентов обеих групп ( $n=208$ ); $r=0,92$ , $p<0,0001$ для группы сТн +/- ( $n=63$ )).
Lipshultz SE, et al., 2004 [9]	158 детей с острым лимфобластным лейкозом: 76 получали лечение доксорубицином (группа Д), 82 — дексозаксаном и доксорубицином (группа Д+Д)	T	До начала терапии, ежедневно во время нее и после завершения терапии	35%: 50% из группы Д и 21% из группы Д+Д	Дексозаксан снижал частоту повышения сТн у пациентов, получающих лечение доксорубицином. После завершения терапии сТн оставался повышенным (>0,01 нг/мл) у 38% детей из группы Д и 17% — из группы Д+Д.

Таблица 2. Продолжение

Автор, год	Общее количество пациентов (n), нозология	Тип сТн (I/T)	Время измерений сТн	Процент пациентов с сТн > ВГН	Комментарии
Kilickap S, et al., 2005 [10]	41 пациент с раком крови или с другой тяжелой злокачественной опухолью без ССЗ в анамнезе, получавший лечение антрациклинами	T	Перед началом лечения, после первого и после последнего циклов химиотерапии	перед началом лечения у 2%, после первого цикла — у 4,9%, после последнего — у 34,1%	Наличие повышения уровня сТн увеличивало риск развития диастолической сердечной недостаточности: у молодых пациентов (≤44 лет) с сТн>ВГН наблюдалось двукратное снижение отношения пиков Е/А в сравнении с пациентами с нормальным уровнем сТн (21% в сравнении с 43%, соответственно); у всех пациентов с повышенным уровнем сТн вне зависимости от возраста наблюдалось увеличение ВПР.
Cardinale D, et al., 2006 [11]	473 пациента с раком различной локализации	I	Перед и сразу же после каждого цикла высокодозовой химиотерапии, через 12, 24, 36 и 72 ч после нее и перед назначением эналаприла/плацебо и через 2, 3, 6, и 12 мес	24% (114 пациентов); у 44% из 114 пациентов сТн оставался повышенным даже спустя месяц после окончания химиотерапии	Назначение эналаприла (в дозировке 2,5 мг/сут. с постепенным увеличением ее до 20 мг/сут. в течение 1 месяца) пациентам с онкологическими заболеваниями и уровнем сТн>ВГН на фоне химиотерапии значительно снижало риск развития дисфункции ЛЖ в течение последующего года наблюдения (ОР — 0,015 в сравнении с группой плацебо; абсолютное снижение ФВЛЖ на 10% и более было отмечено у 43% пациентов группы плацебо, в группе эналаприла значимое снижение ФВ отсутствовало (0% случаев).

**Сокращения:** ВГН — верхняя граница нормы, ВПР — время изоволюмического расслабления, ОР — относительный риск, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССС — сердечно-сосудистые события, сТн — сердечный тропонин, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

точно. Нами было найдено всего 8 работ, касающихся этого вопроса и проведенных в соответствии с основными требованиями к организации научных исследований (табл. 2).

Детальный анализ этих работ показал, что уровни сердечных тропонинов после лечения кардиотоксическими препаратами пациентов с различными онкологическими заболеваниями превышали 99-й перцентиль ВГН примерно в трети случаев [4-11]. У некоторых пациентов (33-53 %) это повышение содержания маркера в крови происходило сразу после введения химиопрепарата, у остальных — в течение последующих 72-х часов [4, 8]. У трети всех больных с увеличенными уровнями сердечных тропонинов это повышение сохранялось даже через месяц после окончания лечения, именно у таких пациентов наблюдалась самая высокая частота сердечно-сосудистых событий (до 84 % в течение первого года после полного курса лечения) и максимальное снижение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) [8]. Вместе с тем стоит отметить, что любое повышение уровня сердечных тропонинов, возникшее на фоне любого курса химиотерапии, являлось фактором риска развития необратимого или выраженного снижения ФВ ЛЖ [4, 6] и/или преждевременной смерти [7]. У пациентов с уровнем сердечного тропонина менее 99-го перцентилля ВГН и ранним снижением ФВ ЛЖ на фоне химиотерапии в последующем часто

наблюдалось значительное улучшение или полное восстановление систолической функции сердца [4, 5]. И, наконец, сердечный тропонин оказался полезен при выборе адъювантной терапии: назначение эналаприла пациентам с онкологическими заболеваниями и концентрацией маркера >99-го перцентилля ВГН на фоне химиотерапии значительно снижало риск развития дисфункции ЛЖ в течение последующего года наблюдения [11].

Несмотря на очевидную нехватку объективной информации по применению сердечных тропонинов для диагностики кардиотоксичности и относительную дороговизну методики, современные рекомендации Европейского Общества Медицинской Онкологии (ESMO), Российского общества онкологов-химиотерапевтов (RUSSCO) предусматривают использование тропониновых тестов у пациентов, имеющих факторы риска кардиотоксичности, особенно при лечении антрациклинами (табл. 3, 4, рис. 1) [12, 13].

Как видно из алгоритма диагностики и лечения кардиотоксичности, предложенного к использованию Европейским и Российским онкологическими сообществами (рис. 1), применение тропонинового теста позволяет существенно снизить частоту эхокардиографических обследований у пациентов с нормальным уровнем этого маркера в крови, то есть у больных с низким риском развития необратимой дисфункции ЛЖ.

Таблица 3

**Упоминания сердечных тропонинов в ESMO по кардиоваскулярной токсичности, индуцированной химиопрепаратами, таргетными препаратами и лучевой терапией (2012) [12]**

Рекомендации по диагностике	Уровень доказательности <sup>†</sup>	Класс рекомендаций <sup>†</sup>
При наличии выраженной кардиотоксичности возможно ожидать повышение уровней сердечных биомаркеров, таких как тропонин и мозговой натрий-уретический пептид (BNP), а также маркера повреждения почек — нейтрофильного глюкозаминидазо-ассоциированного липокалина. Имеются веские факты, полученные в ходе клинических исследований, о пользе упомянутых маркеров в обследовании онкологических больных, однако четкие доказательства преимуществ рутинного мониторинга этих маркеров в профилактике кардиотоксичности на сегодняшний день отсутствуют, что, в свою очередь, говорит о необходимости дальнейших проспективных исследований этого вопроса.	II	C
Вероятно, определение концентраций сердечного тропонина I или BNP позволяет выявить пациентов группы риска в отношении кардиотоксичности, особенно в случае использования препаратов I типа* (таких, как антрациклины). Измерение исходного уровня маркеров и периодические определения их концентраций на фоне лечения (в каждом цикле терапии) может выявить группу пациентов, которым необходимо дальнейшее более глубокое кардиологическое обследование.	II	C
Рекомендации по лечению	Уровень доказательности <sup>†</sup>	Класс рекомендаций <sup>†</sup>
У пациентов с субклиническими проявлениями кардиотоксичности (диагностированной, в том числе, по повышению уровня сердечного тропонина) на фоне использования препаратов I типа* назначение иАПФ (эналаприла) может быть полезно для профилактики ассоциированных сердечных событий и предотвращения снижения ФВ ЛЖ.	I	B

**Примечание:** \* — по классификации Suter и Ewer [14], <sup>†</sup> — описание уровней доказательности и классов рекомендаций см. в таблице 4.

Таблица 4

**Уровни доказательности и классы рекомендаций, используемые ESMO [12]**

Уровни доказательности	
I	Доказательства получены в результате, по крайней мере, одного крупного рандомизированного контролируемого исследования с хорошей методологической достоверностью (низкой ошибкой выборки) или на основании мета-анализа однородных, хорошо спланированных рандомизированных исследований.
II	Доказательства получены в результате небольших рандомизированных исследований или большого рандомизированного исследования с возможной ошибкой выборки (с низкой методологической достоверностью) или на основании мета-анализа таких исследований или мета-анализа неоднородных исследований.
III	Доказательства получены в результате проспективных когортных исследований.
IV	Доказательства получены в результате ретроспективных когортных исследований или исследований случай-контроль.
V	Доказательства получены в результате исследований без групп контроля, единичных клинических наблюдений или основываются на мнении экспертов.
Классы рекомендаций	
A	Убедительное доказательство того, что метод полезен и эффективен. Метод настоятельно рекомендуется.
B	Убедительное или средне-убедительное доказательство того, что метод эффективен. Клиническая польза метода ограничена. Метод обычно рекомендуется.
C	Недостаточные доказательства эффективности или пользы, которые не перевешивают риски или вред (затраты, побочные эффекты и др.). На усмотрение врача.
D	Средне-убедительное доказательство неэффективности метода или неблагоприятного исхода. Метод обычно не рекомендуется.
E	Убедительное доказательство неэффективности метода или неблагоприятного исхода. Метод не рекомендуется.

Оптимальные сроки определения сердечных тропонинов для диагностики кардиотоксичности в действующих на сегодняшний момент тематических руководствах не указаны [11, 12], тогда как в 2010г предлагалось оценивать концентрацию биомаркеров до лечения, а также периодически во время и после терапии (для тропонина I — по окончании инфузии препарата, через 12, 24, 36, 72 часа и через 1 месяц после введения (уровень доказательности III, класс рекомендаций C) [15]. С учетом дизайна уже прове-

денных исследований и данных о кинетике сердечных тропонинов у онкологических больных, мы, в свою очередь, можем лишь предположить, что столь частое определение этих маркеров все же не имеет смысла, и, вероятно, достаточно выполнить тропониновый тест до начала лечения и через 72 ч после введения химиопрепаратов. Также, основываясь на опыте использования сердечного тропонина T при повреждениях миокарда другой этиологии, можно прогнозировать его включение в рекомендации

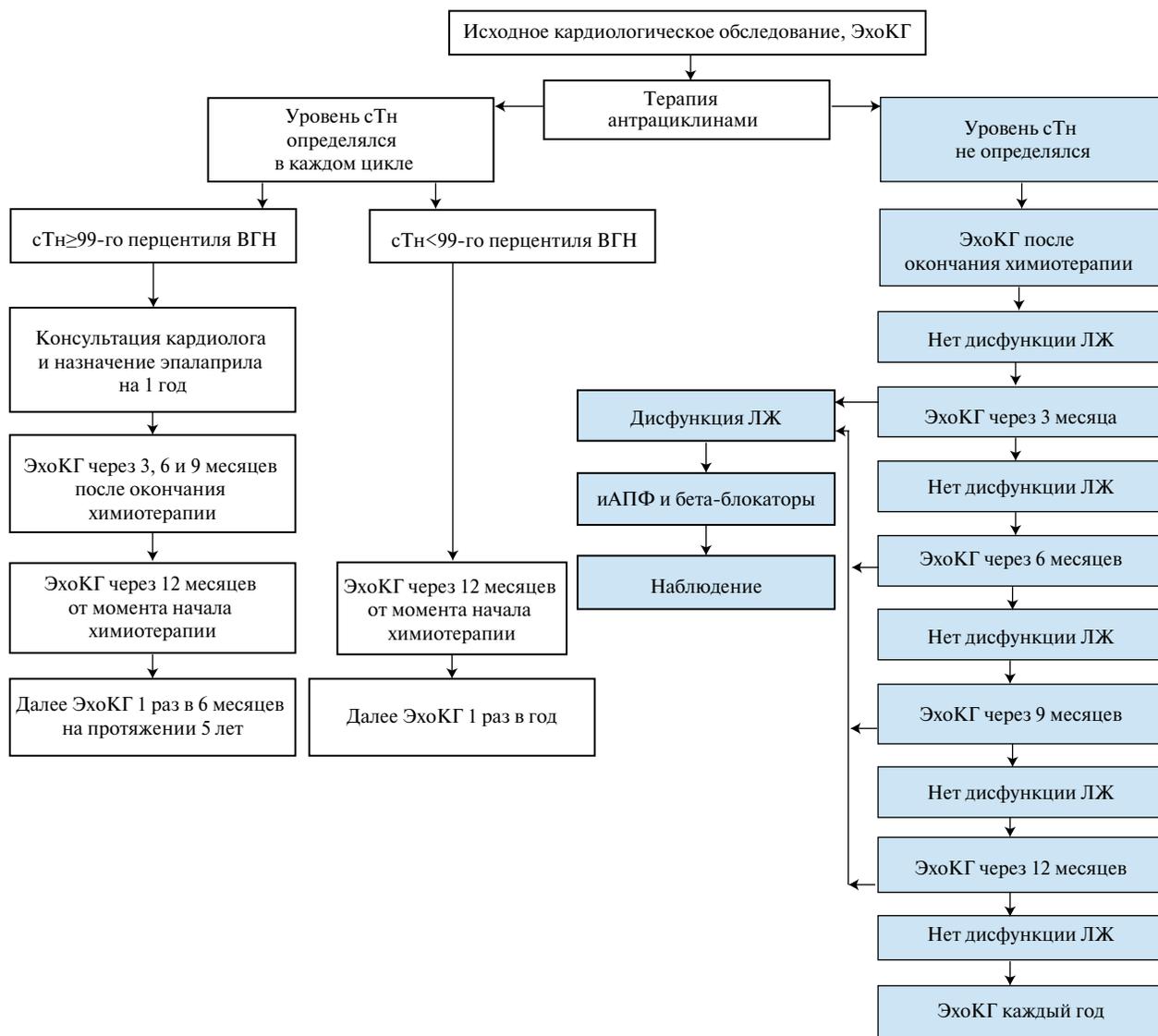


Рис. 1. Примерный алгоритм диагностики и лечения кардиотоксичности на фоне терапии антрациклинами, согласно рекомендациям ESMO, 2012г [12] и RUSSCO, 2013г [13].

Сокращения: иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, сТн — сердечный тропонин, ЭхоКГ — эхокардиография.

по диагностике кардиотоксичности, индуцированной химиопрепаратами (после дополнительных исследований).

Таким образом, установлены следующие факты, связанные с применением тропониновых тестов у онкологических пациентов, принимающих химиопрепараты:

Повышение уровней сердечных тропонинов в крови наблюдается примерно у трети пациентов, получающих лечение кардиотоксическими химиопрепаратами.

У некоторых пациентов (33-53 %) повышение уровня маркера происходит сразу после введения химиопрепарата, у остальных — в течение последующих 72-х часов.

Любое повышение уровня сердечных тропонинов, возникшее на фоне любого курса химиотерапии,

является фактором риска развития необратимого или выраженного снижения ФВ ЛЖ и/или преждевременной смерти.

Оптимальные сроки определения сердечных тропонинов для диагностики кардиотоксичности в действующих на сегодняшний момент тематических руководствах не указаны, тогда как в 2010г предлагалось оценивать концентрацию биомаркеров до лечения, а также периодически во время и после терапии (для тропонина I — по окончании инфузии препарата, через 12, 24, 36, 72 ч и через 1 месяц после введения (III, С).

У пациентов с субклиническими проявлениями кардиотоксичности (диагностированной, в том числе, по повышению уровня сердечного тропонина) на фоне использования препаратов, вызывающих развитие необратимых повреждений сердца, назначе-

ние иАПФ (эналаприла) может быть полезно для профилактики ассоциированных сердечных событий и предотвращения снижения ФВ ЛЖ (I, B).

Как видно, все перечисленные выше тезисы имеют невысокий уровень доказательности. Однако 2015г ознаменовался выходом целого ряда маломасштабных исследований кардиотоксичности у онкологических больных [16-19], в экспериментах на животных [20, 21]. По нашему мнению, проведение дополнительных науч-

ных экспериментов, а также организация крупномасштабного международного исследования в этом направлении приведет к оптимизации алгоритмов ведения обширной популяции онкологических больных во время и после курсов химиотерапии, а именно, позволит снизить частоту эхокардиографических и других дорогостоящих обследований, не всегда доступных в рутинной клинической практике, и выявить категории больных, нуждающихся в адьювантной терапии.

### Литература

- Pai VB, Nahata MC. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: incidence, treatment and prevention. *Drug Saf.* 2000; 22: 263-302.
- Volovchenko AH, Gilyarov MYu, Sirkin AL. Causes for elevated troponin level unrelated to acute coronary syndrome and heart failure. *Cardiology and cardiovascular surgery* 2012; 3: 18-25. Russian (Воловченко А. Н., Гиляров М. Ю., Сыркин А. Л. Причины повышения уровня тропонина, не связанные с острым коронарным синдромом и сердечной недостаточностью. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия* 2012, 3: 18-25).
- Adamcova M, Sterba M, Simunek T, et al. Troponin as a marker of myocardial damage in drug-induced cardiotoxicity. *Drug Saf.* 2005; 4(3): 457-72.
- Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A, et al. Left ventricular dysfunction predicted by early troponin I release after high-dose chemotherapy. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 36: 517-22.
- Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A, et al. Myocardial injury revealed by plasma troponin I in breast cancer treated with high-dose chemotherapy. *Ann Oncol.* 2002; 13: 710-5.
- Sandri MT, Cardinale D, Zorzino L, et al. Minor increases in plasma troponin I predict decreased left ventricular ejection fraction after high-dose chemotherapy. *Clin Chem.* 2003;49: 248-52.
- Auner HW, Tinchon C, Linkesch W, et al. Prolonged monitoring of troponin T for the detection of anthracycline cardiotoxicity in adults with hematological malignancies. *Ann Hematol.* 2003; 82: 218-20.
- Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation* 2004; 109: 2749-2754.
- Lipshultz SE, Rifai N, Dalton VM, et al. The effects of dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin-treated children with acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 2004; 351: 145-52.
- Klickap S, Barista I, Akgul E, et al. cTnT can be a useful marker for early detection of anthracycline cardiotoxicity. *Ann Oncol.* 2005; 16: 798-804.
- Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, et al. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation* 2006; 114: 2474-81.
- Curigliano G, Cardinale D, Suter T, et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology* 2012; 23: 155-66.
- Task force of Russian Society of Clinical Oncology (RUSSCO). Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: RUSSCO Clinical Practice Guidelines. <http://www.rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2-07.pdf> (2014) (Рабочая группа Российского общества онкологов-химиотерапевтов (RUSSCO). Практические рекомендации: кардиоваскулярная токсичность, индуцированная химиотерапией и таргетными препаратами, версия 2014. <http://www.rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2-07.pdf> (2014)).
- Suter TM, Ewer MS. Cancer drugs and the heart: importance and management. *Eur Heart J.* 2012. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehs181>
- Bovelli D, Plataniotis G, Roila F. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO clinical practice guidelines. *Annals of Oncology* 2010; 21: 277-82.
- Pun SC, Nguyen A, Ades S, et al. Predictive value of high-sensitivity cardiac troponin T, troponin I, NT-proBNP and high-sensitivity CRP in the detection of myocardial injury following anthracycline-based chemotherapy. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 65: 10.
- Bulten BF, Verberne HJ, Bellersen L, et al. Relationship of promising methods in the detection of anthracycline-induced cardiotoxicity in breast cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2015; 76: 957-67.
- Putt M, Hahn VS, Januzzi JL, et al. Longitudinal Changes in Multiple Biomarkers Are Associated with Cardiotoxicity in Breast Cancer Patients Treated with Doxorubicin, Taxanes, and Trastuzumab. *Clin Chem.* 2015; 61(9): 1164-72.
- de Azambuja E, Amez L, Diaz M, et al. Cardiac assessment of early breast cancer patients 18 years after treatment with cyclophosphamide-, methotrexate-, fluorouracil- or epirubicin-based chemotherapy. *Eur J Cancer.* 2015; 51(17): 2517-24.
- Mladenka P, Filipicky T, Rha M, et al. The relationship of oxidative stress markers and parameters of myocardial function in a rat model of cardiotoxicity. *Free Radic Biol Med.* 2014; 75: 42.
- Manno RA, Grassetti A, Oberio G, et al. The minipig as a new model for the evaluation of doxorubicin-induced chronic toxicity. *J Appl Toxicol.* 2015. doi: 10.1002/jat.3266. [Epub ahead of print].

**V МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ КАРДИОЛОГОВ И ТЕРАПЕВТОВ. Выставка.** Для производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования будут организованы: сателлитные симпозиумы; выставка лекарственных препаратов, современного медицинского оборудования, специализированных изданий, изделий медицинского назначения.

**E-mail** для заявки на участие в научной программе: [programma.cardio@gmail.com](mailto:programma.cardio@gmail.com)

**E-mail** для заявки на участие в выставке: [vistavka.cardio@gmail.com](mailto:vistavka.cardio@gmail.com)

**Проживание.** Проживание иногородних участников планируется в ближайших к месту проведения Форума гостиницах “Спутник”, “Салют” и др. **Официальным**

**туроператором** (бронирование гостиниц, организация трансфера и культурная программа) является компания ДМС. По вопросам бронирования гостиницы, трансфера и культурной программы обращаться к Смирновой Надежде тел: +74956643024, +7 929 9606092, +7 903 1079716, e-mail: [NSmirnova@d-m-c.ru](mailto:NSmirnova@d-m-c.ru).

**Бронирование номеров будет осуществляться только для тех участников Форума, которые оплатили стоимость брони.**

**Свидетельства с кредитными часами.** По завершению Форума все зарегистрированные участники получают индивидуальные свидетельства в рамках непрерывного медицинского образования Минздрава РФ с 15 кредитными часами.

*Продолжение информации на стр. 128*

## СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ЖИДКОЙ ЭМБОЛИЗИРУЮЩЕЙ СИСТЕМЫ ПРИ ДИСТАЛЬНОЙ ПЕРФОРАЦИИ КОРОНАРНОЙ АРТЕРИИ

Краснов А. Ю.<sup>1</sup>, Белоконов О. С.<sup>1</sup>, Фаянс И. В.<sup>1</sup>, Боева О. И.<sup>2</sup>

Российский кардиологический журнал 2015, 12 (128): 126–128  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-12-126-128>

**Ключевые слова:** перфорация коронарной артерии, эмболизация, n-бутиловый цианоакрилат.

<sup>1</sup>ГБУЗ СК Ставропольская краевая клиническая больница, Ставрополь, <sup>2</sup>ГБОУ ВПО Ставропольский государственный медицинский университет Минздрава России, Ставрополь, Россия.

Краснов А. Ю. — врач-хирург отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения, Белоконов О. С. — врач-хирург отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения, Фаянс И. В. — зав. отделением

рентгенохирургических методов диагностики и лечения, Боева О. И.\* — д.м.н., профессор кафедры клинической физиологии и кардиологии с курсом интроскопии.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
 box0271@mail.ru

ПКА — перфорация коронарной артерии, ПМЖА — передняя межжелудочковая артерия.

Рукопись получена 11.08.2014  
 Рецензия получена 20.08.2014  
 Принята к публикации 27.08.2014

## THE CASE OF SUCCESSFUL APPLICATION OF EMBOLIZING SYSTEM IN DISTAL PERFORATION OF CORONARY ARTERY

Krasnov A. Yu.<sup>1</sup>, Belokon O. S.<sup>1</sup>, Fayans I. V.<sup>1</sup>, Boeva O. I.<sup>2</sup>

Russ J Cardiol 2015, 12 (128): 126–128  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-12-126-128>

**Key words:** perforation of coronary artery, embolization, n-butyl cyanoacrylate.

<sup>1</sup>Stavropol Regional Clinical Hospital, Stavropol, <sup>2</sup>Stavropol State Medical University of the Ministry of Health, Stavropol, Russia.

Перфорация коронарных артерий (ПКА) — грозное осложнение чрескожных коронарных вмешательств, требующее в ряде случаев применения активной лечебной стратегии (восстановление активности свертывающей системы, длительное раздувание баллонного катетера, стентирование) вплоть до открытого хирургического вмешательства [1, 2]. Альтернативные методы лечения включают транскатетерную эмболизацию при помощи тромбогенных агентов, например, микроспиралей, поливинилалкоголя, коллагена, аутогенных тромбов, стерильного синтетического клея и др. [3, 4]. Клинический опыт применения различных эмболизатов при ПКА довольно ограничен ввиду потенциального риска повреждения миокарда [5]. Представляем случай успеш-

ного лечения ПКА с помощью жидкой эмболизирующей системы, содержащей n-бутиловый цианоакрилат.

У пациента 51 года с диагнозом “Ишемическая болезнь сердца. Нестабильная стенокардия II В. Постинфарктный кардиосклероз” при срочной мультипроекционной коронароангиографии выявлена тотальная окклюзия передней межжелудочковой артерии (ПМЖА) в проксимальной трети, стеноз правой коронарной артерии до 99% в проксимальной трети (рис. 1, 2). Выполнено экстренное стентирование правой коронарной артерии в зоне поражения стентом Endeavor Resolute. Этапное стентирование ПМЖА проведено на 6-е сутки. Интраоперационная антикоагулянтная терапия: тикагрелор 180 мг *per os*, интегрилин 8 мл болюсом с последующим непрерывным капельным введением со скоростью 2 мкг/кг/мин, гепарин 5000 ЕД внутривенно капельно. Произведена пункция лучевой артерии справа. По проводнику в просвет аорты введен проводниковый катетер модификации XB 4,0 и установлен в ствол левой коронарной артерии. Дистальное окклюзии заведён коронарный проводник диаметром 0,356 мм HI TORQUE Pilot 50, по которому доставлен коронарный монорельсовый баллонный катетер и произведена предилатация окклюзированного сегмента ПМЖА с давлением раздувания до 10 атмосфер. После смены баллонного катетера, в ПМЖА поэтапно имплантированы стенты Xience PRIME размером 2,5×23, 2,5×18 и 3,0×33 мм (рис. 3).



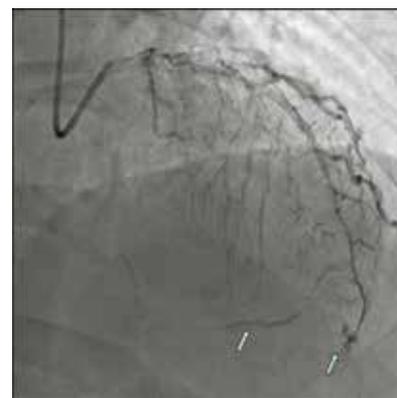
Рис. 1. Окклюзия ПМЖА в проксимальной трети (указано стрелкой).



**Рис. 2.** Критический стеноз проксимальной трети правой коронарной артерии.



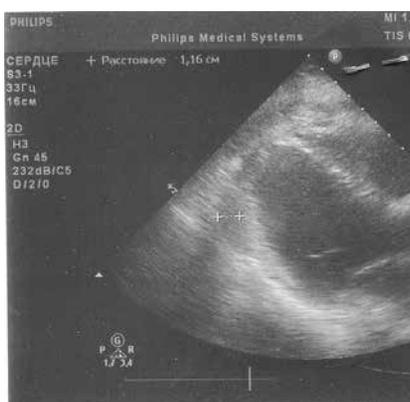
**Рис. 3.** ПМЖА после имплантации стентов Xience PRIME размером 2,5x23, 2,5x18 и 3,0x33 мм.



**Рис. 4.** Экстравазальное истечение контрастного вещества.



**Рис. 5.** Окклюзированный участок ПМЖА после эмболизации.



**Рис. 6.** Скопление жидкости в области заднебоковой стенки левого желудочка с локальной сепарацией листков перикарда до 12 мм.



**Рис. 7.** Контрольная коронароангиография через 6 месяцев после вмешательства. Окклюзия ПМЖА в дистальной трети.

На контрольных коронарограммах визуализирована струя экстравазации контрастного вещества в полость перикарда из септальной артерии диаметром 1,3 мм, отходящей от дистальной трети ПМЖА (рис. 4). Диагностирована ПКА типа III по Ellis. Протромбиновое время — 17,8 сек; тромбиновое время — нет коагуляции. Прекращена антикоагулянтная терапия. Произведено внутривенное введение 30 мг протамина сульфата. На фоне выраженной гипокоагуляции многократное раздувание баллонного катетера с прекращением кровотока в перфорированной артерии до 5 минут не привело к остановке кровотечения. При увеличении времени прекращения кровотока рецидивировали эпизоды ишемии миокарда.

Учитывая факт выполнения вмешательства по поводу окклюзии сосуда, дистальную локализацию разрыва и невозможность его “пломбирования” при помощи стента вследствие незначительного диаметра сосуда, принято решение о проведении эмболизации дистальной трети ПМЖА в области отхождения септальной ветви. С этой целью впервые была использована нейрорадиологическая смесь TRUFILL® n-BCA (n-бутиловый цианокрилат, этиодизированное масло, танталовый порошок) (Codman and Shurtleff Inc., USA), применяемая в настоя-

щее время для лечения церебральных артериовенозных мальформаций [5]. Эмболизирован участок ПМЖА длиной 15 мм. На контрольной коронарограмме дистальнее данного участка кровотоки отсутствовали, струя экстравазации не визуализировалась (рис. 5). При интраоперационной трансторакальной эхокардиографии в полости перикарда в области заднебоковой стенки левого желудочка визуализировано скопление жидкости с локальной сепарацией листков перикарда до 12 мм (рис. 6).

Через 12 часов после вмешательства зарегистрированы лабораторные и электрокардиографические признаки острого повторного Q-негативного инфаркта миокарда передневерхушечной области левого желудочка, при эхокардиографии сохранялся выявленный до вмешательства участок гипокинеза и фиброза в миокарде данного сегмента.

В течение 6 месяцев наблюдения не отмечено рецидивов стенокардии, симптомов сердечной недостаточности, других осложнений, не было повторных госпитализаций. При электрокардиографическом и эхокардиографическом исследованиях не выявлено отрицательной динамики. При контрольной коронароангиографии через полгода визуализирована сохраняющаяся зона окклюзии в дистальной трети ПМЖА, отсутствовали стеноокклюзии-

рующие изменения в имплантированных стентах (рис. 7). В ходе стресс-эхокардиографии не обнаружено признаков ишемии миокарда. Больной вернулся к исходному уровню физической и социальной активности.

Учитывая ближайшие и отдаленные результаты эмболизации в приведённом клиническом наблюдении, можно констатировать, что применение жидкой эмболизирующей системы TRUFILL n-BCA стало успешной

альтернативой стентированию при перфорации коронарной артерии малого калибра. Преимуществом использования смесей на основе n-бутилового цианоакрилата является немедленная остановка кровотечения в жизнеугрожающей ситуации. Техника не может быть использована для пломбирования проксимальных участков крупных сосудов ввиду прекращения кровотока на всем протяжении сосуда дистальнее места окклюзии.

## Литература

1. Al-Lamee R, Ielasi A, Latib A, et al. Incidence, predictors, management, immediate and long-term outcomes following grade III coronary perforation. JACC Cardiovasc Interv 2011; 4(1): 87-95.
2. Pershad A, Yarkoni A, Biglari D. Management of distal coronary perforations. J Invasive Cardiol 2008; 20(6): 187-91.
3. Yonemitsu T, Kawai N, Sato M, et al. Evaluation of transcatheter arterial embolization with gelatin sponge particles, microcoils, and n-butyl cyanoacrylate for acute arterial bleeding in a coagulopathic condition. J of Vasc and Intervent Radiol 2009; 20(9): 1176-87.
4. Goel PK, Syal SK. A unique and unexplained ricochet leak post PCI successfully treated with intra-coronary glue. IHJ 2014; 66(1): 122-6.
5. Pollak JS, White RI. Basic Study of a mixture of n-butyl cyanoacrylate, ethanol, and lipiodol as a new embolic material. J of Vasc and Intervent Radiol 2012; 23(11): 1516-21.

## V МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ КАРДИОЛОГОВ И ТЕРАПЕВТОВ. Оформление тезисов.

Сборник тезисов Форума будет опубликован в виде приложения журнала, рекомендованного ВАК. Наиболее интересные работы будут отобраны для стендовых и устных докладов. Просим внимательно ознакомиться с правилами оформления тезисов.

### Правила оформления тезисов:

1. **Объем тезисов** — 1 страница (A4), поля сверху, снизу, справа и слева — 3 см. Шрифт Times New Roman — 12 пт., через 1 интервал. Не допускается размещение в тексте таблиц и рисунков, ссылок на источники литературы.

2. В **заглавии** должны быть указаны: название (заглавными буквами), с новой строки — фамилии и инициалы авторов, с новой строки — учреждение, город, страна (название города пишется без буквы “г.”, название страны — Россия (например)). В конце заглавия точка не ставится! В названии тезисов не допускаются сокращения.

3. В **содержании** тезисов должны быть отражены: цель, материал и методы, результаты, заключение. Эти разделы выделяются полужирным шрифтом, начинаются с новой строки. Оформляются точкой в конце.

### Пример оформления:

**МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И ЕГО КОМПОНЕНТЫ В ОТКРЫТОЙ ПОПУЛЯЦИИ — АССОЦИАЦИИ С ФАКТОРАМИ ХРОНИЧЕСКОГО СОЦИАЛЬНОГО СТРЕССА**

Акимова Е. В., Каюмов Р.Х., Загородных Е. Ю., Гафоров В. В., Кузнецов В.А.

Филиал НИИ кардиологии “Тюменский кардиологический центр”, Тюмень; Межведомственная лаборатория эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний (НИИ терапии и профилактической медицины, НИИ кардиологии, филиал НИИ кардиологии), Новосибирск, Россия

**Цель.** Определение взаимосвязи .....

**Материал и методы.** Эпидемиологическое исследование проводилось ...

**Результаты.** У лиц с наличием и ...

**Заключение.** Таким образом, в ...

## Последовательность действий для направления тезисов:

1) Сохранить файл с тезисами как **ИвановИИМосква1**

Имя файла, под которым будет сохранена работа, оформляется по следующему правилу: фамилия и инициалы первого автора, название населенного пункта, порядковый номер работы. Например, **ИвановИИМосква1** для одной (первой) работы и **ИвановИИМосква2** для второй работы. Имя файла задается русскими буквами без пробелов.

2) Создать файл с контактной информацией **КонтактИвановИИМосква1**, где необходимо указать: название тезисов, авторы, учреждение, город, страна, Фамилия Имя Отчество одного из авторов для переписки, его адрес, телефон/факс, e-mail.

3) Тезисы направлять в **электронном виде** в формате Word на [tesisi.cardio@gmail.com](mailto:tesisi.cardio@gmail.com). В теме письма указать **ТезисыИвановИИМосква1**. Письмо должно содержать: файл с тезисами (в одном файле должны содержаться одни тезисы); файл с информацией о контактном лице; скан платежного документа.

**Стоимость публикации одного тезиса** (одна работа) — 400 руб. (сумма не включает стоимость сборника тезисов). Все суммы включают НДС.

**Реквизиты для перечисления средств за публикацию тезисов:** Фонд содействия развитию кардиологии “Кардиопрогресс”: 127106, Москва, Гостиничный проезд, дом 6, корпус 2, оф. 213, ИНН/КПП 7715491092/771501001, ОГРН 1127799005179, Банковские реквизиты: р/с № 40703810938120000359 в ОАО “Сбербанк России” г. Москва, БИК 044525225, к/с 3010181040000000225

**Пожалуйста, указывайте в квитанции назначение платежа.** Например: взнос за публикацию тезисов Иванова И.И. в материалах Московского международного Форума кардиологов 2016.

**ВНИМАНИЕ!** Тезисы должны быть получены Оргкомитетом **до 15 февраля 2016г.** Убедительная просьба, заблаговременно подавать ваши тезисы. **Тезисы, полученные позднее указанной даты, рассматриваться не будут.**

## ИНФАРКТ МИОКАРДА ПРИ БОЛЕЗНИ КАВАСАКИ У ВЗРОСЛОГО ПАЦИЕНТА

Востокова А. А.<sup>1</sup>, Грунина Е. А.<sup>2</sup>, Клеменов А. В.<sup>1</sup>

Болезнь Kawasaki — острый системный васкулит с частым вовлечением коронарных артерий — поражает почти исключительно детей. Наиболее серьезными проявлениями болезни Kawasaki являются коронарит и формирование аневризм коронарных артерий. Тромбоз аневризм выступает возможным осложнением болезни Kawasaki и потенциальной причиной инфаркта миокарда у молодых. Описан случай болезни Kawasaki, осложненной развитием инфаркта миокарда у взрослого пациента.

**Российский кардиологический журнал 2015, 12 (128): 129–130**  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-12-129-130>

**Ключевые слова:** болезнь Kawasaki, клинический случай, инфаркт миокарда у молодых.

<sup>1</sup>ГБУЗ Нижегородской области Городская клиническая больница № 5, Нижний Новгород; <sup>2</sup>ГБОУ ВПО Нижегородская государственная медицинская академия Минздрава России, Нижний Новгород, Россия.

Востокова А. А. — к.м.н., консультант, Грунина Е. А. — к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и внутренних болезней, Клеменов А. В.\* — д.м.н., консультант.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
 klemenov\_av@list.ru

Рукопись получена 10.07.2014

Рецензия получена 24.07.2014

Принята к публикации 31.07.2014

## AN ADULT WITH MYOCARDIAL INFARCTION AND KAWASAKI DISEASE

Vostokova A. A.<sup>1</sup>, Grunina E. A.<sup>2</sup>, Klemenov A. V.<sup>1</sup>

Kawasaki disease — an acute systemic vasculitis with often involvement of coronary arteries — develops almost only in children. The most serious signs of Kawasaki disease are coronaritis and coronary arteries aneurisms. Aneurism thrombosis is possible complication of the disease and potential cause of myocardial infarction in youths. The case study presented of Kawasaki disease, complicated by myocardial infarction development in adult patient.

**Russ J Cardiol 2015, 12 (128): 129–130**  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-12-129-130>

**Key words:** Kawasaki disease, clinical case, myocardial infarction in youths.

<sup>1</sup>City Clinical Hospital №5, Nizhny Novgorod; <sup>2</sup>Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod, Russia.

Болезнь Kawasaki (кожно-слизисто-железистый синдром) — острый системный васкулит с частым вовлечением коронарных артерий, поражающий почти исключительно детей младшего возраста. Впервые эта патология была описана японским педиатром Т. Kawasaki, обобщившим серию наблюдений за детьми с высокой лихорадкой, сыпью, конъюнктивитом, покраснением глотки, припухлостью кистей и стоп и увеличением шейных лимфоузлов [1].

Типичным и наиболее серьезным проявлением болезни Kawasaki является коронарит и формирование аневризм коронарных артерий. Динамика сформировавшихся коронарных аневризм может быть различной [2]. В половине случаев аневризм регрессируют в течение двух лет. Менее благоприятные варианты: в раннем периоде заболевания — разрыв аневризм или ее тромбоз, в отдаленном периоде — стенозирование коронарной артерии. Повышенный риск коронарных тромбозов при болезни Kawasaki обусловлен снижением скорости кровотока в аневризмах, эндотелиальной дисфункцией вследствие текущего или перенесенного коронарита и типичным для данной патологии тромбоцитозом.

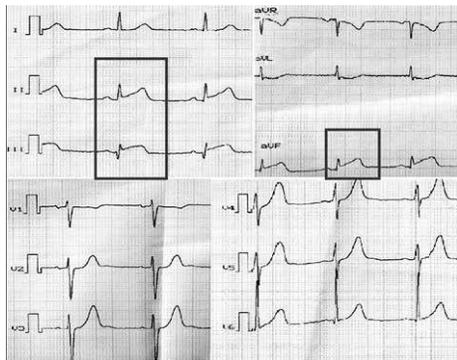
Предлагаем описание случая болезни Kawasaki, исключительность которого заключается в том, что

он возник у взрослого пациента, имел рецидивирующее течение, проявился активным васкулитом и коронаритом, завершившимся развитием неатеросклеротического инфаркта миокарда.

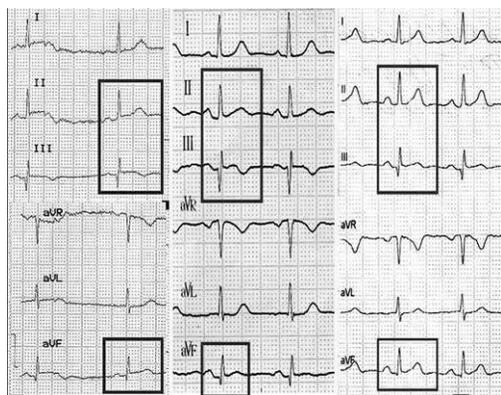
Больной Н., 29 лет, поступил в больницу 08.02.2012 с жалобами на интенсивные давящие боли за грудиной, отдающие в левую руку, одышку и резкую слабость.

Из анамнеза: в 2001г у пациента впервые появилась эритема щек и переносицы, которую он связывал с пребыванием на солнце. В 2005г в связи с высокой лихорадкой госпитализирован в инфекционную больницу, где был диагностирован инфекционный мононуклеоз; выписан с улучшением. За неделю до настоящего поступления вновь отмечалось повышение температуры до 39–40° С, появились отеки кистей и боли в коленных суставах, а 08.02.2012 развилась клиника острого коронарного синдрома. Кардиологической бригадой скорой помощи зафиксирован подъем сегмента ST над изолинией в отведениях II, III, aVF (рис. 1), и с диагнозом инфаркта миокарда пациент был госпитализирован в отделение интенсивной терапии.

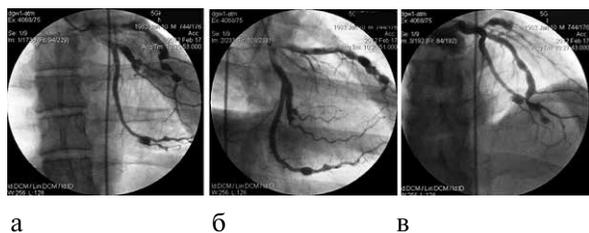
При поступлении отмечены лихорадка 39° С, бледность кожи, эритема лица и области декольте,



**Рис. 1.** ЭКГ пациента Н. при поступлении в стационар (первый день заболевания).



**Рис. 2.** Динамика ЭКГ пациента Н.: а – на третий день заболевания, б – на 17-й день, в – на 28-й день.



**Рис. 3.** Селективная коронароангиограмма аневризматически расширенных коронарных артерий у пациента Н.

трещины слизистой губ, подушкообразный отек тыльной поверхности кистей, боли при пассивных движениях в коленных суставах. Тоны сердца ритмичные, глухие, 80 в мин. АД 110/70 мм рт.ст. Дыхание жесткое, без хрипов, ЧД 22 в мин.

Диагноз инфаркта миокарда подтверждался трехкратным повышением концентрации МВ-фракции

креатинфосфокиназы (75 МЕ/л). Зафиксировано изменение острофазовых показателей крови: СОЭ 55 мм/ч, СРБ 48 мг/л; привлек внимание тромбоцитоз  $612 \times 10^9$ /л. Нарушений липидного, углеводного обмена не выявлено. Дальнейшая динамика нижнего не Q-инфаркта миокарда отражена на серии ЭКГ (рис. 2).

При селективной коронароангиографии обнаружены расширение левой и правой коронарных артерий на значительном протяжении, извитость их дистальных отделов и большое количество средних и крупных веретенообразных аневризм (рис. 3), что свидетельствовало о текущем коронарите. Нормальные значения антинуклеарных антител, антител к ДНК и кардиолипину позволили исключить системную красную волчанку и расценить диагноз как “Болезнь Kawasaki взрослых, рецидивирующего течения, высокой активности. Коронарит с развитием множественных аневризм коронарных артерий. Нижний не Q-инфаркт миокарда, СН III ФК по NYHA”.

Комбинация наркотических анальгетиков, антикоагулянтов,  $\beta$ -адреноблокаторов, антиагрегантов представляла стандартную тактику ведения острого коронарного пациента. Особая (неатеросклеротическая) этиология инфаркта миокарда потребовала противовоспалительной и иммуносупрессивной терапии. Больной получал лечение преднизолоном, начиная с дозы 150 мг/сутки парентерально. Попытка применения азатиоприна не увенчалась успехом — из-за повышения уровня трансаминаз препарат был отменен. Выписан в удовлетворительном состоянии.

Инфаркт миокарда у молодых может возникать по ряду причин: аномалия коронарных артерий, системный васкулит, наркомания, физическое перенапряжение, феохромоцитома, нарушение реологии крови при полицитемии, тромбоцитозе, гиперкоагуляции. Разумеется, молодой возраст не исключает и наличия атеросклеротических бляшек в коронарных артериях. Между тем, не следует забывать о коронарной патологии, не связанной с атеросклерозом, в частности, коронарите при болезни Kawasaki. Считается, что распространенность болезни Kawasaki гораздо выше, чем частота диагностируемых случаев. Эта патология недостаточно известна врачам, проходит под маской других, более распространенных заболеваний, в частности, острых инфекций. Надеемся, что приведенный клинический пример окажется интересен широкому кругу медицинских специалистов.

### Литература

1. Kawasaki T. Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the toes and fingers in children. *Arerugi* 1967; 16 (3): 178-222.
2. Clinic, diagnostics and treatment of Kawasaki disease: Russian guidelines. Moscow; 2011. Russian (Клиника, диагностика и лечение синдрома Kawasaki: Российские рекомендации. М.; 2011).

## ОТЧЕТ ПО ИТОГАМ V НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ КОНФЕРЕНЦИИ КАРДИОЛОГОВ И ТЕРАПЕВТОВ КAVKAZA

Отчет подготовлен оргкомитетом V Научно-образовательной конференции кардиологов и терапевтов Кавказа и пресс-службой Минздрава КБР

27-28 октября 2015г в г. Нальчике состоялась V Научно-образовательная конференция кардиологов и терапевтов Кавказа, которая была приурочена к Национальному году борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Мероприятие было организовано при содействии Министерства здравоохранения Российской Федерации (РФ), Представительства Президента РФ в Северо-Кавказском федеральном округе, Фонда содействия развитию кардиологии “Кардиопрогресс”, Правительства Кабардино-Балкарской Республики, Кабардино-Балкарского государственного университета, Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины, Российского кардиологического общества, Российского научного медицинского общества терапевтов и Кабардино-Балкарского научного медицинского общества терапевтов.

На церемонии открытия заместитель Председателя Правительства КБР — министр здравоохранения **Ирма Мухамедовна Шетова** выступила с приветствием участников и отметила, что участие в профессиональных конференциях подобного масштаба является хорошей возможностью повысить уровень знаний для врачей первичного звена и организаторов здравоохранения. “В 2014 году смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в Кабардино-Балкарии удалось снизить на 5,5%, и эта тенденция сохраняется: за 9 месяцев уменьшение данного показателя уже превысило 6%. Подобного результата удалось добиться, в том числе, благодаря тесному и постоянному взаимодействию наших профильных учреждений с ведущими российскими клиниками, известными специалистами, которые всегда оказывают нам поддержку”, — сказала вице-премьер. Ирма Мухамедовна выразила глубокую благодарность ведущим ученым, коллегам и всем гостям из других регионов за активное участие в работе конференции.

В конференции приняли участие более 600 врачей и делегатов из 6 республик Северо-Кавказского федерального округа и различных городов РФ.

Научная программа включила более 80 докладов и лекций ведущих экспертов из 17 городов РФ и стран СНГ. Конференция проводилась параллельно в трех залах Государственного концертного дворца. Тематика конференции включала вопросы профилактики, распространенности, медикаментозного и хирургического лечения, реабилитации сердечно-сосудистых и других соматических заболеваний, коморбидности в клинической практике и вопросы организации здравоохранения. Большой интерес вызвали лекции таких ведущих экспертов, как академика РАН, почетного президента Российского кардиологического общества, президента фонда

“Кардиопрогресс” **Рафаэля Оганова**, президента Российского научного медицинского общества терапевтов, академика РАН **Анатолия Мартынова**, главного врача Астраханского федерального сердечно-сосудистого центра **Дмитрия Тарасова**. В научной программе около 60% докладов были представлены специалистами из различных регионов Северного Кавказа. В научную программу был включен симпозиум молодых ученых и две постерные сессии. Все доклады сопровождались дискуссиями. К конференции опубликован сборник научных трудов (90 тезисов из 30 городов России и стран СНГ), являющийся приложением октябрьского номера журнала “Кардиоваскулярная терапия и профилактика”.

В рамках конференции также была организована выставка производителей лекарственных препаратов и медицинской техники. В ней принимали участие 8 компаний. Делегаты получили медицинскую литературу, информационные буклеты и диски с международными клиническими рекомендациями. Одна из компаний передала Республиканскому центру профилактики в качестве подарка прибор по неинвазивному определению жесткости сосудистой стенки.

Министерство культуры КБР подготовила большую концертную программу. Перед участниками выступили заслуженные артисты — солисты оперного театра, коллектив народного театра и академические танцевальные группы. Необходимо подчеркнуть, что участие и регистрация делегатов, кофе-брейки и торжественный фуршет осуществлялись бесплатно.

По итогам работы конференции делегаты получили свидетельства об обучении в рамках реализации новой модели непрерывного медицинского образования с 10 кредитными часами.

Во время церемонии закрытия научный комитет конференции представил резолюцию. На Северном Кавказе заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний ниже по сравнению со средними показателями РФ. Однако, в условиях увеличения численности населения, социальных проблем и высокой распространенности факторов риска необходимо усилить первичную профилактику, оказание высокотехнологической и лекарственной помощи и реабилитации пациентам. В частности, необходимо реализовать комплексные меры по популяризации здорового образа жизни и контролю факторов риска.

Были вручены дипломы и подарки 16 экспертам, ученым и врачам за вклад в организацию конференции и развитие кардиологической службы.

Работа конференции была освещена в региональных и федеральных СМИ, опубликованы репортажи, интервью и статьи.

**МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ КАРДИОЛОГОВ И ТЕРАПЕВТОВ: ИТОГИ И ПЕРСПЕКТИВЫ**

Отчет подготовлен оргкомитетом Межрегиональной конференции кардиологов и терапевтов, пресс-службой Минздрава Саратовской области и Саратовского государственного медицинского университета

10-11 ноября 2015г в г. Саратове состоялась первая Межрегиональная конференция кардиологов и терапевтов. Мероприятие проводилось под эгидой Национального года борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Научно-образовательная конференция была организована при содействии Минздрава Российской Федерации, Представительства Президента РФ в Приволжском федеральном округе, Министерства здравоохранения Саратовской области, Саратовского государственного медицинского университета, Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины, Российского кардиологического общества и Фонда содействия развитию кардиологии “Кардиопрогресс”.

На церемонии открытия конференции выступила министр здравоохранения Саратовской области **Жанна Алексеевна Никулина** с приветствием участников, в котором поделилась планами по снижению сердечно-сосудистых заболеваний и проведению профилактических мероприятий среди населения. Министр выразила благодарность ведущим ученым за активное участие в работе конференции. Позже состоялась встреча руководителей и главных специалистов министерства с приглашенными экспертами. Обсуждались значимость и перспективы оптимизации диспансеризации трудоспособного населения Саратовской области, актуальность которой определяется тем, что в регионе сердечно-сосудистые заболевания имеют высокую распространенность. Состоялась встреча с руководством Саратовского государственного медицинского университета, которое предоставило площадку для проведения конференции. Ректор университета профессор **Владимир Михайлович Попков** высказал мнение о развитии научного сотрудничества и образовательных проектов.

В конференции приняли участие 608 врачей и делегатов из 14 городов Приволжского федерального округа и других регионов Российской Федерации (Саратов — 560, Москва — 14, Тамбов — 8, Камышин — 7, Пенза — 5, Волгоград — 4 участников, а также врачи из Кирова, Ижевска, Казани, Ульяновска, Красноярска, Екатеринбург, Брянска и Владикавказа).

Двухдневная научная программа включила более 50 докладов и лекций ведущих экспертов из 10 городов и субъектов Российской Федерации. Тематика конференции затрагивала вопросы от профилактики хронических неинфекционных заболеваний и коморбидности соматических патологий, до применения телемедицины и кардиореабилитации. Примечательно, что вопросам организации здравоохранения, эпидемиологии, профилактики и диспансеризации сердечно-сосудистых заболеваний было посвящено три симпозиума. Специалисты Государственного научно-исследовательского центра

профилактической медицины провели мастер-классы по коррекции факторов риска среди школьников и подростков. Большой интерес вызвали клинические лекции ведущих профессоров по актуальным вопросам кардиологии. Среди приглашенных профессоров были Д.М. Аронов, Л.В. Дошицин, А.Н. Бритов, Л.Ф. Бартош, Б.Г. Искендеров и др. В рамках конференции проводился симпозиум молодых ученых. Жюри оценило высокий уровень выпускников Саратовского государственного медицинского университета. Победители были награждены дипломами и возможностью публикации статей в ведущих научных журналах страны.

Отличительной особенностью научной программы Межрегиональной конференции явился тот факт, что 95% докладов были заявлены как независимые оригинальные и обзорные работы. Координационный совет Минздрава РФ после предварительной экспертизы выдал свидетельства о непрерывном постдипломном образовании в объеме 13 кредитных часов, что впервые приближает значимость регионального научного мероприятия к всероссийским форумам и конгрессам. Необходимо отметить, что регистрация и участие на конференции всех врачей и делегатов осуществлялась без оплаты, и по окончании конференции более 600 врачей получили свидетельства участника.

К конференции опубликован сборник научных трудов (170 тезисов из 36 городов России и стран СНГ), являющийся приложением ноябрьского номера журнала “Кардиоваскулярная терапия и профилактика”. Сборник тезисов также доступен на официальном сайте Фонда “Кардиопрогресс” [www.cardioprogress.ru](http://www.cardioprogress.ru).

В рамках конференции была организована выставка производителей лекарственных препаратов и медицинской техники, в которой приняли участие 4 компании. Делегаты получали медицинскую литературу, информационные буклеты и диски с международными клиническими рекомендациями. Представители фармкомпаний изъявили желание о дальнейшем сотрудничестве.

Работа конференции была освещена в региональных СМИ, опубликованы репортажи и информация в профильных медицинских изданиях, на портале Минздрава.

На церемонии закрытия председатели конференции: почетный президент Российского кардиологического общества, академик **Рафаэль Гегамович Оганов** и главный кардиолог Приволжского федерального округа, профессор **Павел Яковлевич Довгалевский** отметили высокий уровень организации мероприятия и прикладного значения научной программы. Принято решение, что Межрегиональная конференция кардиологов и терапевтов будет проводиться ежегодно в Саратове и других городах Приволжского федерального округа.

## ПЕРЕЧЕНЬ МАТЕРИАЛОВ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В РОССИЙСКОМ КАРДИОЛОГИЧЕСКОМ ЖУРНАЛЕ В 2015 ГОДУ

### КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

*Комитет экспертов Общероссийских общественных организаций: Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики, Российское кардиологическое общество, Союз реабилитологов России*  
**НАЦИОНАЛЬНЫЕ РОССИЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОСТРОМУ ИНФАРКТУ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ: РЕАБИЛИТАЦИЯ И ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА**..... 2015; 1(117): 6-52

*Рабочая группа по реваскуляризации миокарда Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов (EACTS)*  
**РЕКОМЕНДАЦИИ ESC/EACTS ПО РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА 2014**..... 2015; 2(118): 5-81

*Рабочая группа по диагностике и лечению гипертрофической кардиомиопатии Европейского общества кардиологов*  
**РЕКОМЕНДАЦИИ ESC ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ 2014**..... 2015; 5(121): 7-57

*Рабочая группа по диагностике и лечению заболеваний аорты Европейского общества кардиологов*  
**РЕКОМЕНДАЦИИ ESC ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ЗАБОЛЕВАНИЙ АОРТЫ 2014** ..... 2015; 7(123): 7-72

*Рабочая группа по предоперационному обследованию и ведению пациентов при выполнении внесердечных хирургических вмешательств Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейского общества анестезиологов (ESA)*  
**РЕКОМЕНДАЦИИ ESC/ESA ПО ПРЕДОПЕРАЦИОННОМУ ОБСЛЕДОВАНИЮ И ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ ВНЕСЕРДЕЧНЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ 2014**..... 2015; 8(124): 7-66

*Рабочая группа по диагностике и ведению острой эмболии лёгочной артерии Европейского общества кардиологов (ESC)*  
**РЕКОМЕНДАЦИИ ESC ПО ДИАГНОСТИКЕ И ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРОЙ ЭМБОЛИЕЙ СИСТЕМЫ ЛЁГОЧНОЙ АРТЕРИИ 2014** ..... 2015; 8(124): 67-110

### ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

*Дупляков Д. В.*  
**НОВЫЕ ЕВРОПЕЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРЕДОПЕРАЦИОННОМУ ОБСЛЕДОВАНИЮ И ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ ВНЕСЕРДЕЧНЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ – НОВЫЕ СТАРЫЕ ПЕСНИ О ГЛАВНОМ?** ..... 2015; 8(124): 4-5

*Затейщиков Д. А., Монсеррат Л.*  
**РЕВОЛЮЦИЯ, КОТОРУЮ МЫ ПОЧТИ ПРОСПАЛИ**..... 2015; 10(126): 7-11

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

*Адамян К. Г., Тунян Л. Г., Чилингарян А. Л.*  
**ИЗМЕНЕНИЯ ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА И ЭПИЗОДАМИ МЕРЦАНИЯ ПРЕДСЕРДИЙ**..... 2015; 11(127): 9-12

*Алиева М. Г., Саидов М. З., Абдуллаев А. А., Хасаев А. Ш., Адуева С. М.*  
**ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ БЛОК-СХЕМА КЛИНИЧЕСКОГО ИСХОДА ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА В Q-ИНФАРКТ МИОКАРДА. ЧАСТЬ I**..... 2015; 3(119): 93-102

*Алиева М. Г., Саидов М. З., Абдуллаев А. А., Хасаев А. Ш., Адуева С. М.*  
**ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ БЛОК-СХЕМА КЛИНИЧЕСКОГО ИСХОДА ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА В НЕ Q-ИНФАРКТ МИОКАРДА. ЧАСТЬ II**..... 2015; 6(122): 53-60

*Аксютин Н. В., Шульман В. А., Никулина С. Ю., Назаров Б. В., Максимов В. Н., Плита Е. В., Котловский М. Ю., Верещагина Т. Д.*  
**КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ РИСКОМЕТР РАСЧЕТА РАЗВИТИЯ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА У БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ**..... 2015; 10(126): 42-45

*Арсланбекова С. М., Сычев Д. А., Мирзаев К. Б., Казаков Р. Е., Смирнов В. В., Магомедова Н. М., Голухова Е. З.*  
**АКТИВНОСТЬ ЦИТОХРОМА P450 (CYP2C9), ОЦЕНЕННАЯ ПО ЛОЗАРТАНОВОМУ ТЕСТУ, КАК ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ ФАКТОР ПОДБОРА ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ДОЗЫ ВАРФАРИНА У ПАЦИЕНТОВ В ОТДАЛЕННЫЕ СРОКИ ПОСЛЕ ПРОТЕЗИРОВАНИЯ КЛАПАНОВ СЕРДЦА**..... 2015; 10(126): 70-74

*Атьков О. Ю., Зудин А. М., Шугушев З. Х., Орлова М. А., Сударев А. М., Коротич Е. В., Максимкин Д. А., Патрикеев А. В.*  
**НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ КАРДИОСИНХРОНИЗИРОВАННОЙ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОЙ АНТЕГРАДНОЙ ПНЕВМОКОМПРЕССИИ У БОЛЬНЫХ МУЛЬТИФОКАЛЬНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ** ..... 2015; 3(119): 82-88

*Ашканова Т. М., Муженя Д. В., Пшидаток А. Р., Тугуз А. Р., Смольков И. В., Шумилов Д. С.*  
**ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ A1166C ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНА РЕЦЕПТОРА 1 ТИПА АНГИОТЕНЗИНА II (AGT2R1) ПРИ КОРОНАРНОМ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ У ЖИТЕЛЕЙ РЕСПУБЛИКИ АДЫГЕЯ**..... 2015; 10(126): 19-23

*Бабочкин В. Е., Роговская Ю. В., Шипулин В. М., Баталов Р. Е., Попов С. В.*  
**МОРФОЛОГИЯ ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ МИОКАРДА ПРИ ПОСТИНФАРКТНОЙ АНЕВРИЗМЕ И ЖЕЛУДОЧКОВОЙ ТАХИКАРДИИ** ..... 2015; 11(127): 18-22

*Баланова Ю. А., Концевая А. В., Лукьянов М. М., Кляшторный В. Г., Кузнецов А. С., Калинина А. М., Бойцов С. А.*  
**ИЗБЫТОЧНАЯ СМЕРТНОСТЬ НАСЕЛЕНИЯ В МОСКВЕ В ЗИМНИЙ ПЕРИОД И ЕЕ ЭКОНОМИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ В 2007-2014 ГГ**..... 2015; 11(127): 46-51

*Барбараш О. Л., Байракова Ю. В., Понасенко А. В., Иванов С. В., Казачек Я. В., Хуторная М. В., Баздырев Е. Д., Груздева О. В., Кузьмина А. А., Барбараш Л. С.*  
**РОЛЬ С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА И ПОЛИМОРФИЗМОВ ЕГО ГЕНА-КАНДИДАТА В РАЗВИТИИ ГОСПИТАЛЬНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ**..... 2015; 10(126): 54-60

*Барбараш О. Л., Головкин А. С., Понасенко А. В., Кутихин А. Г., Жидкова И. И., Хуторная М. В., Салахов Р. Р., Барбараш Л. С.*  
**РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ TOLL-ПОДОБНЫХ РЕЦЕПТОРОВ В РАЗВИТИИ ОСЛОЖНЕНИЙ АТЕРОСКЛЕРОЗА**..... 2015; 12(128): 72-79

<i>Батушин М. М.</i> ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ПОРОГА ВКУСОВОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К ПОВАРЕННОЙ СОЛИ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ.....	2015; 9(125): 19-24
<i>Белая И. Е., Коломиец В. И.</i> ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ И СПЕЦИФИЧНОСТЬ ВЕКТОРКАРДИОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА, СОЧЕТАЮЩЕГОСЯ СО СТЕАТОЗОМ ПЕЧЕНИ ИЛИ НЕАЛКОГОЛЬНЫМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ.....	2015; 12(128): 27-36
<i>Благова О. В., Сулимов В. А., Недоступ А. В., Коган Е. А.</i> ОПЫТ ПРОВЕДЕНИЯ БИОПСИИ МИОКАРДА В ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ КЛИНИКЕ: ОТБОР ПАЦИЕНТОВ, НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ, ЗНАЧЕНИЕ В ВЫБОРЕ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ.....	2015; 5(121): 82-92
<i>Богданов Д. В.</i> ТИПЫ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИОКАРДА ПРИ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ НЕОБСТРУКТИВНОЙ КАРДИОМИОПАТИИ.....	2015; 5(121): 71-75
<i>Васильев А. П., Стрельцова Н. Н.</i> ЛАЗЕРНАЯ ДОППЛЕРОВСКАЯ ФЛОУМЕТРИЯ В ОЦЕНКЕ ОСОБЕННОСТЕЙ МИКРОГЕМОЦИРКУЛЯЦИИ КОЖИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И ПРИ ЕЕ СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА.....	2015; 12(128): 20-26
<i>Васильев А. П., Стрельцова Н. Н., Секисова М. А.</i> ВАРИАНТЫ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ КОЖИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ЛАЗЕРНОЙ ДОППЛЕРОВСКОЙ ФЛОУМЕТРИИ.....	2015; 4(120): 7-12
<i>Веселовская Н. Г., Чумакова Г. А., Шенкова Н. Н., Осипова Е. С., Гриценко О. В.</i> МОДЕЛЬ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РИСКА КОРОНАРНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА У ПАЦИЕНТОВ С ВИСЦЕРАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ.....	2015; 4(120): 49-54
<i>Воробьева Н. М., Панченко Е. П.</i> АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ: ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ.....	2015; 3(119): 7-17
<i>Гаврилюк Н. Д., Иртыга О. Б., Дружкова Т. А., Успенский В. Е., Малашичева А. Б., Костарева А. А., Моисеева О. М.</i> ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНОВ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ 2 И 9 У ПАЦИЕНТОВ С АНЕВРИЗМОЙ ВОСХОДЯЩЕГО ОТДЕЛА АОРТЫ.....	2015; 10(126): 65-69
<i>Ганюков В. И., Шукевич Д. Л., Хаес Б. Л., Кочергин Н. А., Попов В. А., Барбараш Л. С.</i> ГОСПИТАЛЬНЫЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЧРЕСКОЖНОГО КОРОНАРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА ПРИ БИВЕНТРИКУЛЯРНОЙ ПОДДЕРЖКЕ С ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ МЕМБРАННОЙ ОКСИГЕНАЦИЕЙ.....	2015; 6(122): 81-86
<i>Гринштейн Ю. И., Суховольский В. Г., Андина Л. А., Гринштейн И. Ю., Ковалев А. В.</i> ДИЭЛЕКТРИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ: НОВЫЙ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ ТЕСТ ДИАГНОСТИКИ ОСТРОЙ ИШЕМИИ МИОКАРДА.....	2015; 9(125): 12-18
<i>Груздева О. В., Акбашева О. Е., Бородкина Д. А., Каретникова В. Н., Дылева Ю. А., Коков А. Н., Федорова Т. С., Барбараш О. Л.</i> ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОЖИРЕНИЯ И АДИПОКИНОВ С РИСКОМ РАЗВИТИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА ЧЕРЕЗ ГОД ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА.....	2015; 4(120): 59-67
<i>Гуськова Е. В., Панченко Е. П., Комаров А. Л., Добровольский А. Б., Самко А. Н.</i> ОСТАТОЧНАЯ РЕАКТИВНОСТЬ ТРОМБОЦИТОВ К АДФ И РИСК КРОВОТЕЧЕНИЙ У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ ИБС, ПОЛУЧАЮЩИХ ДВОЙНУЮ АНТИТРОМБОЦИТАРНУЮ ТЕРАПИЮ В СВЯЗИ С ПЛАНОВЫМ ЧРЕСКОЖНЫМ КОРОНАРНЫМ ВМЕШАТЕЛЬСТВОМ.....	2015; 3(119): 35-42
<i>Джалилова Д. А., Потешкина Н. Г., Хамитов Ф. Ф., Трошина А. А.</i> ФАКТОРЫ РИСКА КАРДИАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ РАННЕГО ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА У БОЛЬНЫХ С АНЕВРИЗМОЙ БРЮШНОГО ОТДЕЛА АОРТЫ.....	2015; 7(123): 78-83
<i>Дземешкевич С. Л., Фролова Ю. В., Ким С. Ю., Федоров Д. Н., Захлязьминская Е. В., Федулова С. В., Шапиева А. Н., Маликова М. С., Луговой А. Н.</i> АНАТОМИЧЕСКИЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ ДИФФУЗНО-ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ ФОРМЫ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ.....	2015; 5(121): 58-63
<i>Дземешкевич С. Л., Цыпленкова В. Г., Фролова Ю. В., Воронина Т. С., Эттингер А. П.</i> ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ: ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ АППАРАТ КАРДИОМИОЦИТОВ В СРОКИ ДО 25 ЛЕТ ПОСЛЕ ОРТОТОПИЧЕСКОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА.....	2015; 11(127): 42-45
<i>Добровольский А. Б., Титаева Е. В.</i> ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА НАРУШЕНИЙ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА — СКРИНИНГОВЫЕ ТЕСТЫ.....	2015; 3(119): 52-57
<i>Долгалёв И. В., Карпов Р. С.</i> СТАБИЛЬНОСТЬ ФАКТОРОВ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ 17-ЛЕТНЕГО НАБЛЮДЕНИЯ.....	2015; 1(117): 67-71
<i>Дружилов М. А., Дружилова О. Ю., Отмахов В. В., Кузнецова Т. Ю.</i> ЗНАЧЕНИЕ ОЦЕНКИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ЖЕСТКОСТИ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ.....	2015; 12(128): 45-49
<i>Дупляков Д. В., Павлова Т. В., Муллоа И. С., Куракина Е. А., Хохлунов С. М.</i> РАЗЛИЧИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЕ И ВЕДЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ПОДТВЕРЖДЕННОЙ И НЕПОДТВЕРЖДЕННОЙ ТРОМБОЭМБОЛИЕЙ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ.....	2015; 3(119): 18-24
<i>Дылева Ю. А., Груздева О. В., Акбашева О. Е., Учасова Е. Г., Федорова Н. В., Чернобай А. Г., Каретникова В. Н., Косарева С. Н., Кашталап В. В., Федорова Т. С., Барбараш О. Л.</i> ЗНАЧЕНИЕ СТИМУЛИРУЮЩЕГО ФАКТОРА РОСТА ST2 И NT-PROVNP В ОЦЕНКЕ ПОСТИНФАРКТНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СЕРДЦА.....	2015; 12(128): 63-71
<i>Евсеева М. Е., Ерёмин М. В., Ростовцева М. В., Сергеева О. В.</i> ЦЕНТРАЛЬНОЕ АОРТАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ И ФАКТОРЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА У СТУДЕНТОВ В АСПЕКТЕ ОПТИМИЗАЦИИ ДИСПАНСЕРИЗАЦИИ МОЛОДЁЖИ.....	2015; 6(122): 68-74
<i>Завадовский К. В., Евтушенко А. В., Саушкин В. В., Лишманов Ю. Б.</i> РАДИОНУКЛИДНАЯ ОЦЕНКА СОКРАТИТЕЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРАВЫХ ОТДЕЛОВ СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ СО СТЕНОЗОМ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА.....	2015; 7(123): 89-93

<i>Зеленская Е. М., Субботовская А. И., Ганюков В. И., Кочергин Н. А., Барбарич В. Б., Сараева Н. О., Выбиванцева А. В., Апарцин К. А., Лифшиц Г. И.</i> ИССЛЕДОВАНИЕ "ПРОТОКОЛ": ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ В РАМКАХ ПРОЕКТА .....	2015; 10(126): 75-80
<i>Зотова И. В., Бровкин А. Н., Фаттахова Э. Н., Никитин А. Н., Носиков В. В., Бражник В. А., Затеищikov Д. А.</i> ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ ФАКТОРОВ СИСТЕМЫ ВОСПАЛЕНИЯ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ МЕРЦАТЕЛЬНОЙ АРИТМИИ .....	2015; 10(126): 35-41
<i>Зыков М. В., Кашталап В. В., Быкова И. С., Хрячкова О. Н., Калаева В. В., Шафранская К. С., Каретникова В. Н., Барбараш О. Л.</i> КЛИНИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СЫВОРОТОЧНОГО ИНТЕРЛЕЙКИНА-18 У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST .....	2015; 11(127): 70-74
<i>Зырянов С. К., Арутюнов Г. П.</i> КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НОВЫХ ПОДХОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ДЕКОМПЕНСАЦИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ .....	2015; 3(119): 103-107
<i>Иванова С. В., Васюк Ю. А., Шупенина Е. Ю., Крикунов П. В., Садулаева И. А.</i> МОЗГОВОЙ НАТРИЙ-УРЕТИЧЕСКИЙ ПЕПТИД КАК БИОХИМИЧЕСКИЙ МАРКЕР СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ .....	2015; 12(128): 56-62
<i>Ионин В. А., Соболева А. В., Листопад О. В., Нифонтов С. Е., Баженова Е. А., Васильева Е. Ю., Баранова Е. И., Шляхто Е. В.</i> ГАЛЕКТИН 3 И АЛЬДОСТЕРОН У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ .....	2015; 4(120): 79-83
<i>Иртыга О. Б., Дружкова Т. А., Гаврилюк Н. Д., Кривоносов Д. С., Успенский В. Е., Моисеева О. М.</i> РОЛЬ ОСТЕОПОНТИНА И МАТРИКСНОЙ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ-9 В ФОРМИРОВАНИИ АНЕВРИЗМЫ ГРУДНОГО ОТДЕЛА АОРТЫ .....	2015; 7(123): 73-77
<i>Искендеров Б. Г., Сисина О. Н.</i> МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И РИСК РАЗВИТИЯ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ, ПОДВЕРГШИХСЯ АОРТОКОРОНАРНОМУ ШУНТИРОВАНИЮ .....	2015; 9(125): 44-50
<i>Каретникова В. Н., Осокина А. В., Евсеева М. В., Груздева О. В., Зыков М. В., Калаева В. В., Кашталап В. В., Шафранская К. С., Хрячкова О. Н., Барбараш О. Л.</i> РОЛЬ СЫВОРОТОЧНОГО NGAL В ОЦЕНКЕ ГОСПИТАЛЬНОГО ПРОГНОЗА У МУЖЧИН С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST .....	2015; 6(122): 61-67
<i>Карпова И. Е., Федорович А. А., Соболева Г. Н., Самойленко Л. Е., Рогоза А. Н., Карпов Ю. А.</i> ВОЗМОЖНОСТИ ЛАЗЕРНОЙ ДОППЛЕРОВОЙ ФЛОУМЕТРИИ В ОЦЕНКЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ МИКРОСОСУДОВ КОЖИ У БОЛЬНЫХ МИКРОСОСУДИСТОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ .....	2015; 3(119): 58-63
<i>Ким И. В., Бочкарева Е. В., Варакин Ю. Я., Александрова Е. Б.</i> ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ УНИФИЦИРОВАННОГО ОПРОСНИКА ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ В ПРАКТИКЕ УЧАСТКОВОГО ТЕРАПЕВТА .....	2015; 6(122): 48-52
<i>Ким М. В., Скорюкова С. А., Быстрова А. А., Баранова Е. И., Пчелина С. Н., Шляхто Е. В.</i> ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ АТОРВАСТАТИНОМ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА – НОСИТЕЛЕЙ РАЗЛИЧНЫХ ГЕНОТИПОВ TAQ1В ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА БЕЛКА, ПЕРЕНОСЯЩЕГО ЭФИРЫ ХОЛЕСТЕРИНА .....	2015; 10(126): 24-29
<i>Комаров А. Л., Панченко Е. П.</i> ТЕСТИРОВАНИЕ ФУНКЦИИ ТРОМБОЦИТОВ ДЛЯ ОЦЕНКИ РИСКА ТРОМБОЗОВ И КРОВОТЕЧЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ИБС, ПОЛУЧАЮЩИХ АНТИАГРЕГАНТЫ .....	2015; 3(119): 25-34
<i>Комиссарова С. М., Ниязова С. С., Чакова Н. Н., Красько О. В.</i> ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ, КОДИРУЮЩИХ СИМПАТОАДРЕНАЛОВУЮ СИСТЕМУ, НА ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ .....	2015; 6(122): 75-80
<i>Крылова Н. С., Демкина А. Е., Хашиева Ф. М., Ковалевская Е. А., Потешкина Н. Г.</i> ФИБРИЛЛЯЦИЯ И ТРЕПЕТАНИЕ ПРЕДСЕРДИЙ У БОЛЬНЫХ С ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ .....	2015; 5(121): 64-70
<i>Крючков Д. В., Максимов С. А., Куц О. В., Артамонова Г. В.</i> ТРУДОВАЯ ЗАНЯТОСТЬ И ОТДАЛЕННАЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПОСЛЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА .....	2015; 6(122): 38-41
<i>Кузнецов В. А., Ярославская Е. И., Криночкин Д. В., Теффенберг Д. В., Кутрунов В. Н., Дьячков С. М.</i> ДИАГНОСТИКА ЗНАЧИМЫХ КОРОНАРНЫХ СТЕНОЗОВ У ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕНИЯМИ МИОКАРДИАЛЬНОЙ ПЕРФУЗИИ ПО ДАННЫМ ОДНОФОТОННОЙ ЭМИССИОННОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ МИОКАРДА С ПРИМЕНЕНИЕМ МАТЕМАТИЧЕСКОГО АППАРАТА ИСКУССТВЕННЫХ НЕЙРОННЫХ СЕТЕЙ .....	2015; 12(128): 14-19
<i>Кузнецов В. А., Ярославская Е. И., Пушкарев Г. С., Зырянов И. П., Бессонов И. С., Баранова Ю. С., Поляков А. М., Нямцу А. М.</i> ВЛИЯНИЕ ПЛАНОВЫХ ЧРЕСКОЖНЫХ КОРОНАРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ НА ПОКАЗАТЕЛИ СМЕРТНОСТИ НАСЕЛЕНИЯ ТЮМЕНСКОЙ ОБЛАСТИ .....	2015; 6(122): 25-29
<i>Лебедев Д. И., Злобина М. В., Гуля М. О., Савенкова Г. М., Криволапов С. Н., Попов С. В.</i> НОВЫЕ МЕТОДЫ ОТБОРА ПАЦИЕНТОВ С НЕИШЕМИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ СЕРДЕЧНОЙ РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ .....	2015; 11(127): 29-34
<i>Леонова М. В., Штейнберг Л. Л., Белоусов Ю. Б., Белявская Д. В., Выдрин О. И., Пастернак Е. Ю., Белоусов Д. Ю. и группа исследователей</i> РЕЗУЛЬТАТЫ ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ ПИФАГОР IV: ПРИВЕРЖЕННОСТЬ ВРАЧЕЙ .....	2015; 1(117): 59-66
<i>Леонова Н. В., Чумакова Г. А., Цирикова А. В., Пушкарева С. В.</i> ВЛИЯНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА НА РИСК РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ САХАРНОГО ДИАБЕТА ТИПА 1 .....	2015; 4(120): 55-58
<i>Либис Р. А., Исаева Е. Н., Вдовенко Л. Г., Басырова И. Р.</i> МОЗГОВОЙ НАТРИЙ-УРЕТИЧЕСКИЙ ПРОПЕПТИД КАК МАРКЕР ПОРАЖЕНИЯ СЕРДЦА У ЛИЦ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ .....	2015; 4(120): 84-88

<i>Личикаки В. А., Пекарский С. Е., Мордовин В. Ф., Карпов Р. С.</i> ВЛИЯНИЕ НАРУШЕНИЙ СУТОЧНЫХ ПРОФИЛЕЙ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ НА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ С РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ.....	2015; 4(120): 23-26
<i>Ложкина Н. Г., Максимов В. Н., Рагино Ю. И., Куимов А. Д., Воевода М. И.</i> МНОГОФАКТОРНОЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ОТДАЛЕННЫХ ИСХОДОВ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА СО СТОЙКИМ ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST ...	2015; 9(125): 25-31
<i>Луговой А. Н., Дземешкевич А. С., Маликова М. С., Кузнецова Л. М., Буравихина Т. А., Каршиева А. Р., Фролова Ю. В.</i> УНИВЕРСАЛЬНОЕ ХОРДОСОХРАНЯЮЩЕЕ ПРОТЕЗИРОВАНИЕ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА КАК ФАКТОР УЛУЧШЕНИЯ ОТДАЛЕННЫХ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ .....	2015; 5(121): 101-105
<i>Максимов В. Н., Иванова А. А., Орлов П. С., Савченко С. В., Воевода М. И.</i> ПРОВЕРКА АССОЦИАЦИИ ОДНОНУКЛЕОТИДНЫХ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ <i>KIF6, PALLD, SNX19, MYH15, VAMP8</i> ГЕНЕТИЧЕСКОГО РИСКОМЕТРА ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА С ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТЬЮ .....	2015; 10(126): 12-18
<i>Максимов С. А., Скрипченко А. Е., Артамонова Г. В.</i> ИНТЕГРАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ФАКТОРОВ РИСКА ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ОБУСЛОВЛЕННОСТИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ .....	2015; 4(120): 38-42
<i>Маликова М. С., Фролова Ю. В., Раскин В. В., Дземешкевич А. С., Домбровская А. В., Мершина Е. А., Сеницин В. Е., Дземешкевич С. Л.</i> ВНУТРИСЕРДЕЧНЫЙ ЭХИНОКОККОЗ.....	2015; 9(125): 7-11
<i>Мангилева Т. А.</i> ГОРМОН РОСТА И ИНСУЛИНОПОДОБНЫЙ ФАКТОР РОСТА У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ.....	2015; 4(120): 43-48
<i>Марков В. А., Вышлов Е. В., Карпов Р. С.</i> КОРОНАРНАЯ РЕПЕРFUЗИЯ ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST: ПРОБЛЕМЫ И РЕШЕНИЯ.....	2015; 1(117): 53-58
<i>Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П., Суворов А. Ю., Гинзбург М. Л., Деев А. Д., Бойцов С. А. от имени рабочей группы исследования "ЛИС-2"</i> АНАЛИЗ АНАМНЕСТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ И ИХ РОЛЬ В ОПРЕДЕЛЕНИИ БЛИЖАЙШЕГО (ГОСПИТАЛЬНОГО) ПРОГНОЗА У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ МОЗГОВОЙ ИНСУЛЬТ ИЛИ ТРАНЗИТОРНУЮ ИШЕМИЧЕСКУЮ АТАКУ. РЕЗУЛЬТАТЫ РЕГИСТРА ЛИС-2.....	2015; 6(122): 14-19
<i>Маслянский А. Л., Звартау Н. Э., Колесова Е. П., Козленок А. В., Васильева Е. Ю., Мазуров В. И., Конради А. О., Шляхто Е. В.</i> СУБКЛИНИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ .....	2015; 5(121): 93-100
<i>Медведев И. Н., Скорятина И. А.</i> АГРЕГАЦИОННЫЕ СВОЙСТВА ФОРМЕННЫХ ЭЛЕМЕНТОВ КРОВИ И СОСУДИСТЫЙ КОНТРОЛЬ НАД НИМИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С ДИСЛИПИДЕМИЕЙ.....	2015; 4(120): 18-22
<i>Мелентьев И. А., Вершинин А. А., Мелентьев А. С., Зайцев В. П.</i> ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ И ОТДАЛЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ПОЗДНЕЙ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА.....	2015; 1(117): 72-77
<i>Минина Е. Н., Файнзильберг Л. С.</i> АНАЛИЗ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПО СОВОКУПНОСТИ ПРИЗНАКОВ ФАЗОВОГО ПОРТРЕТА ОДНОКАНАЛЬНОЙ ЭКГ .....	2015; 12(128): 7-13
<i>Михайлов Е. Н., Лебедев Д. С., Покушалов Е. А., Давтян К. В., Иваницкий Э. А., Нечепуренко А. А., Косоногов А. Я., Колунин Г. В., Морозов И. А., Термосесов С. А., Майков Е. Б., Хомутинин Д. Н., Еремин С. А., Майоров И. М., Романов А. Б., Шабанов В. В., Шатахян В. С., Цивковский В. Ю., Пацюк А. В., Ревивили А. Ш., Шляхто Е. В.</i> КРИОБАЛЛОННАЯ АБЛАЦИЯ В РОССИЙСКИХ ЦЕНТРАХ ИНТЕРВЕНЦИОННОГО ЛЕЧЕНИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ: РЕЗУЛЬТАТЫ ПЕРВОГО НАЦИОНАЛЬНОГО ОПРОСА .....	2015; 11(127): 86-91
<i>Мычка В. Б., Толстов С. Н., Салов И. А.</i> ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ЖЕНЩИН В РАЗНЫЕ ФАЗЫ КЛИМАКТЕРИЧЕСКОГО ПЕРИОДА.....	2015; 4(120): 73-78
<i>Нечаенко М. А., Федоров Д. Н., Фролова Ю. В., Дземешкевич А. С., Фокина О. А., Домбровская А. В., Дземешкевич С. Л.</i> ГИГАНТСКАЯ КАВЕРНОЗНАЯ ГЕАНГИОМА СЕРДЦА.....	2015; 5(121): 106-110
<i>Никулин Д. А., Никулина С. Ю., Чернова А. А., Шульман В. А., Третьякова С. С.</i> РОЛЬ ГЕНА <i>ROS1</i> В РАЗВИТИИ ОСТРОГО НАРУШЕНИЯ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ .....	2015; 10(126): 46-49
<i>Никулина С. Ю., Чернова А. А., Третьякова С. С.</i> НОВЫЙ ГЕНЕТИЧЕСКИЙ МАРКЕР ВРОЖДЕННОЙ ПАТОЛОГИИ ПРОВОДЯЩЕЙ СИСТЕМЫ СЕРДЦА .....	2015; 10(126): 30-34
<i>Новичкова Н. И., Каллистов Д. Ю., Романова Е. А.</i> НАРУШЕНИЯ СНА И ХРОНИЧЕСКИЙ СТРЕСС КАК ФАКТОРЫ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ .....	2015; 6(122): 20-24
<i>Олесин А. И., Литвиненко В. А., Константинова И. В., Шлапакова А. В.</i> ВОЗМОЖНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРОТИВОАРИТМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ II КЛАССА И МОДУЛИРОВАННОЙ КИНЕЗОТЕРАПИИ В КАЧЕСТВЕ ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ.....	2015; 11(127): 75-80
<i>Осадчий Ан. М., Каменев А. В., Карузин С. В., Щербак С. Г., Лебедев Д. С.</i> ЭПИКАРДИАЛЬНАЯ МОНО- И БИВЕНТРИКУЛЯРНАЯ ЭЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛЯЦИЯ В ЛЕЧЕНИИ НАРУШЕНИЙ ПРОВОДИМОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С НОРМАЛЬНОЙ СИСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИЕЙ .....	2015; 11(127): 52-56
<i>Оскола Е. В., Шубина А. Т., Заирова А. Р., Андреевская М. В., Богиева Р. М., Болотина М. Г., Рогоза А. Н., Карпов Ю. А.</i> ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ СИТАГЛИПТИНА НА ЖЕСТКОСТЬ АРТЕРИЙ ПОКАЗАТЕЛИ ФУНКЦИИ ПОЧЕК И ПОЧЕЧНОГО КРОВОТОКА У БОЛЬНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ С ДЕКОМПЕНСИРОВАННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА .....	2015; 3(119): 64-71
<i>Поликутина О. М., Слепынина Ю. С., Баздырев Е. Д., Васютинская Е. Г., Каретникова В. Н., Барбараш О. Л.</i> ОСОБЕННОСТИ РАННЕГО ПОСТИНФАРКТНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ЛЕВЫХ ОТДЕЛОВ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ХОБЛ ЛЕГКОЙ И СРЕДНЕЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ .....	2015; 12(128): 80-85
<i>Помешкина С. А., Помешкин Е. В., Сергеева Т. Ю., Сизова И. Н., Барбараш О. Л.</i> ВЛИЯНИЕ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ НА ЭНДОТЕЛИАЛЬНУЮ И ЭРЕКТИЛЬНУЮ ДИСФУНКЦИЮ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА .....	2015; 1(117): 85-91

<i>Потешкина Н. Г., Белоглазова И. П., Могутова П. А.</i> СУТОЧНОЕ МОНИТОРИРОВАНИЕ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ В ОЦЕНКЕ ЖЕСТКОСТИ АОРТЫ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА .....	2015; 4(120): 27-31
<i>Рагино Ю. И., Тимошенко Н. А., Чернявский А. М., Цымбал С. Ю., Щербакова Л. В., Воевода М. И.</i> СВЯЗЬ КОМПОНЕНТОВ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА С ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИМИ БИОМАРКЕРАМИ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ У МУЖЧИН С КОРОНАРНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ .....	2015; 4(120): 68-72
<i>Реева С. В., Малев Э. Г., Тимофеев Е. В., Панкова И. А., Зарипов Б. И., Белоусова Т. И., Земцовский Э. В.</i> ВЕГЕТАТИВНАЯ ДИСФУНКЦИЯ И НАРУШЕНИЯ РЕПОЛЯРИЗАЦИИ НА ЭКГ ПОКОЯ И НАГРУЗКИ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С МАРФАНОИДНОЙ ВНЕШНОСТЬЮ И ПРОЛАПСОМ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА.....	2015; 7(123): 84-88
<i>Репин А. Н., Сергиенко Т. Н., Муслимова Э. Ф., Афанасьев С. А.</i> ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА G681A ГЕНА CYP2C19 НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ КЛОПИДОГРЕЛЯ ПРИ ЭНДОВАСКУЛЯРНОМ ЛЕЧЕНИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА .....	2015; 10(126): 81-85
<i>Рогожина Ю. А., Румянцева В. А., Букаева А. А., Захлязьминская Е. В.</i> ДНК-ДИАГНОСТИКА И СПЕКТР МУТАЦИЙ В ГЕНЕ FBN1 ПРИ СИНДРОМЕ МАРФАНА .....	2015; 10(126): 61-64
<i>Роголина Н. В., Горбунова Е. В., Кондюкова Н. В., Одаренко Ю. Н., Барбараш Л. С.</i> СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ РЕЦИПИЕНТОВ МЕХАНИЧЕСКИХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОТЕЗОВ ПРИ МИТРАЛЬНОМ ПОРОКЕ .....	2015; 7(123): 94-97
<i>Ротарь О. П., Бояринова М. А., Могущая Е. В., Колесова Е. П., Ерина А. М., Солнцев В. Н., Конради А. О.</i> АССОЦИАЦИЯ КОМПОНЕНТОВ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА С МАРКЕРАМИ СУБКЛИНИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ ПРИ ДИНАМИЧЕСКОМ НАБЛЮДЕНИИ РАБОТНИКОВ УМСТВЕННОГО ТРУДА .....	2015; 9(125): 38-43
<i>Рубаненко О. А., Фатенков О. В., Хохлунов С. М.</i> ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ ПРИ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ И НА РАБОТАЮЩЕМ СЕРДЦЕ.....	2015; 11(127): 13-17
<i>Рукосуев А., Мартенс С.</i> ХИРУРГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА НА РАБОТАЮЩЕМ СЕРДЦЕ ПО МЕТОДИКЕ ОРСАВ.....	2015; 2(118): 89-94
<i>Рутковская Н. В., Хрячкова О. Н., Головкин А. С., Понасенко А. В., Стасев А. Н., Кузьмина О. К., Барбараш Л. С.</i> ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ КАЛЬЦИЙ-ФОСФОРНОГО ГОМЕОСТАЗА И ПРОВΟΣПАЛИТЕЛЬНОГО СТАТУСА РЕЦИПИЕНТОВ С КАЛЬЦИЕВОЙ ДЕГЕНЕРАЦИЕЙ БИОПРОТЕЗОВ КЛАПАНОВ СЕРДЦА.....	2015; 7(123): 98-103
<i>Сергиенко В. А., Сергиенко А. А.</i> САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2-ГО ТИПА С КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ АВТОНОМНОЙ НЕЙРОПАТИЕЙ .....	2015; 9(125): 51-54
<i>Ситникова М. Ю., Леявина Т. А., Галенко В. Л.</i> СТРАТЕГИИ ТЕРАПИИ АНГИНОЗНОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С НЕКОРОНАРОГЕННЫМ ПОРАЖЕНИЕМ МИОКАРДА: ПРИМЕНЕНИЕ ТРИМЕТАЗИДИНА .....	2015; 11(127): 81-85
<i>Соколова А. А., Жиленко А. В., Царев И. Л., Напалков Д. А., Сулимов В. А.</i> ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ НЕКЛАПАННОЙ ЭТИОЛОГИИ: ДАННЫЕ РЕГИСТРА УНИВЕРСИТЕТСКОЙ КЛИНИКИ .....	2015; 9(125): 32-37
<i>Субботовская А. И., Цветовская Г. А., Слепухина А. А., Лифшиц Г. И.</i> ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА ИНГИБИТОРА АКТИВАТОРА ПЛАЗМИНОГЕНА В ОЦЕНКЕ РИСКА РАЗВИТИЯ ТРОМБОЗОВ РАЗЛИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ (ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ) .....	2015; 10(126): 50-53
<i>Сумин А. Н., Безденежных А. В., Иванов С. В., Барбараш О. Л.</i> ИНДЕКС МАССЫ ТЕЛА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ.....	2015; 11(127): 63-69
<i>Сумин А. Н., Безденежных Н. А., Безденежных А. В., Иванов С. В., Барбараш О. Л.</i> ФАКТОРЫ РИСКА БОЛЬШИХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПРИ НАЛИЧИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА.....	2015; 6(122): 30-37
<i>Сумин А. Н., Моськин М. Г., Безденежных А. В., Корок Е. В., Щеглова А. В., Барбараш О. Л.</i> НАЛИЧИЕ СТЕНОЗОВ В НЕКОРОНАРНЫХ АРТЕРИАЛЬНЫХ БАССЕЙНАХ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ ИБС .....	2015; 7(123): 104-109
<i>Сумин А. Н., Щеглова А. В., Осокина А. В., Федорова Н. В., Жучкова Е. А., Барбараш О. Л.</i> СЕРДЕЧНО-ЛОДЫЖЕЧНЫЙ СОСУДИСТЫЙ ИНДЕКС И НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА .....	2015; 1(117): 78-84
<i>Тарасов Р. С.</i> РОЛЬ МУЛЬТИФОКАЛЬНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА В ФОРМИРОВАНИИ ОТДАЛЕННОГО ПРОГНОЗА ПОСЛЕ ЭНДОВАСКУЛЯРНОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА .....	2015; 2(118): 83-88
<i>Татарский Р. Б., Михайлов Е. Н., Лебедева В. К., Лебедев Д. С.</i> ЭКСТРЕННАЯ КАТЕТЕРНАЯ АБЛАЦИЯ ЭЛЕКТРИЧЕСКОГО ШТОРМА У БОЛЬНЫХ С ИМПЛАНТИРОВАННЫМИ КАРДИОВЕРТЕРАМИ-ДЕФИБРИЛЛЯТОРАМИ .....	2015; 11(127): 57-62
<i>Трешкур Т. В.</i> КЛИНИКО-ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ УСКОРЕННЫХ ИДИОВЕНТРИКУЛЯРНЫХ РИТМОВ.....	2015; 12(128): 37-44
<i>Урванцева И. А., Николаев К. Ю., Милованова Е. В., Воевода М. И.</i> УМЕРЕННОЕ И ТЯЖЕЛОЕ ПОРАЖЕНИЕ КОРОНАРНОГО РУСЛА ПО ШКАЛЕ SYNTAX КАК ПРЕДИКТОР ОСЛОЖНЕНИЙ ГОСПИТАЛЬНОГО ЭТАПА У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА ПОСЛЕ ЭНДОВАСКУЛЯРНОГО ЛЕЧЕНИЯ.....	2015; 3(119): 89-92
<i>Фомина Н. В., Ронжина О. А., Смакотина С. А.</i> ОСОБЕННОСТИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У АТЛЕТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ.....	2015; 4(120): 13-17

Хашиева Ф. М., Демкина А. Е., Крылова Н. С., Ковалевская Е. А., Потешкина Н. Г. КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ГЕМОДИНАМИКА И ОСОБЕННОСТИ СУТОЧНОГО ПРОФИЛЯ АД У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ И НЕАДЕКВАТНОЙ РЕАКЦИЕЙ АД НА ФИЗИЧЕСКУЮ НАГРУЗКУ .....	2015; 5(121): 76-81
Хашевская Д. А., Митрофанова Л. Б., Игнатъева Е. С., Зверев Д. А., Лебедев Д. С., Моисеева О. М. НАРУШЕНИЯ РИТМА У БОЛЬНЫХ С МОРФОЛОГИЧЕСКИ ДОКУМЕНТИРОВАННЫМ МИОКАРДИТОМ.....	2015; 11(127): 23-28
Хушматов Ш. С., Махмудов Р. Р., Мавлянов С. М. СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ИНОТРОПНОЙ И АНТИАРИТМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ФЛАВОНОИДОВ — КВЕРЦЕТИНА, РУТИНА И (+)-КАТЕХИНА .....	2015; 11(127): 35-41
Чарчян Э. Р., Абугов С. А., Поляков Р. С., Захлязьминская Е. В., Румянцева В. А., Ховрин В. В., Скворцов А. А., Кабанова М. Н., Хачатрян З. Р., Опарина Н. В. СИНДРОМ ШЕРЕШЕВСКОГО-ТЕРНЕРА В ХИРУРГИИ АОРТЫ: ПРИМЕР ГИБРИДНОГО ЛЕЧЕНИЯ АНЕВРИЗМЫ И РАССЛОЕНИЯ ТОРАКОАБДОМИНАЛЬНОГО ОТДЕЛА АОРТЫ .....	2015; 5(121): 111-117
Чернова И. М., Лукьянов М. М., Сердюк С. Е., Бойцов С. А. ОЦЕНКА КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ЛИЦ ДО 35 ЛЕТ .....	2015; 4(120): 32-37
Шальнова С. А., Евстифеева С. Е., Деев А. Д., Метельская В. А., Капустина А. В., Муромцева Г. А., Баланова Ю. А., Туаева Е. М., Имаева А. Э., Киселева Н. В., Школьникова М. А. ВКЛАД МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА В ОБЩУЮ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СМЕРТНОСТЬ У ПОЖИЛЫХ ЖИТЕЛЕЙ МЕГАПОЛИСА (ДАННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ SANH) .....	2015; 6(122): 7-13
Шальнова С. А., Капустина А. В., Туаева Е. М., Баланова Ю. А., Муромцева Г. А., Имаева А. Э., Деев А. Д. АССОЦИАЦИИ МЕЖДУ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И ИХ ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ СМЕРТНОСТИ ОТ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ВСЕХ ПРИЧИН СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ 55 ЛЕТ И СТАРШЕ .....	2015; 12(128): 86-90
Шафранская К. С., Зыков М. В., Кашталап В. В., Кузьмина О. К., Быкова И. С., Каретникова В. Н., Сумин А. Н., Иванов С. В., Барбараш О. Л. СВЯЗЬ МУЛЬТИФОКАЛЬНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА И ПОЧЕЧНОЙ ДИСФУНКЦИИ С ГОСПИТАЛЬНЫМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, ПОДВЕРГШИХСЯ КОРОНАРНОМУ ШУНТИРОВАНИЮ.....	2015; 3(119): 72-81
Шупенина Е. Ю., Васюк Ю. А., Нестерова Е. А., Иванова С. В. ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ НА СУТОЧНЫЕ ПАРАМЕТРЫ ЖЕСТКОСТИ АОРТЫ И ЦЕНТРАЛЬНОЕ АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И ОЖИРЕНИЕМ .....	2015; 12(128): 50-55
Эльгаров А. А., Татарова З. И., Эльгаров М. А., Калмыкова М. А. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И ФАКТОРЫ РИСКА АТЕРОСКЛЕРОЗА У МУЖЧИН, НАХОДЯЩИХСЯ В ЗАКЛЮЧЕНИИ .....	2015; 6(122): 42-47
Явелов И. С., Князев А. С., Добровольский А. Б., Грацианский Н. А. РАННЕЕ ПРЕКРАЩЕНИЕ ЛЕЧЕНИЯ ФОНДАПАРИНУКСОМ БОЛЬНЫХ НИЗКОГО РИСКА, ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ БЕЗ СТОЙКИХ ПОДЪЕМОВ СЕГМЕНТА ST НА ЭКГ: СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА И ИСХОДЫ В ПЕРИОД ГОСПИТАЛИЗАЦИИ.....	2015; 3(119): 43-51
Piotr J. Strykowski, Agnieszka Kuczaj, Ryszard Braczkowski, Jadwiga Nessler, Ewa Nowalany-Kozielska КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ СИНКОПЕ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ СИНКОПАЛЬНЫХ СОСТОЯНИЙ.....	2015; 9(125): 55-58
<b>КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ</b>	
Андреичева Е. Н. ПРИМЕНЕНИЕ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ ПЕРИНДОПРИЛА И АМЛОДИПИНА ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ II СТАДИИ .....	2015; 9(125): 59-64
Бокарев И. Н., Голубь А. В. НОВЫЙ ПОДХОД В АНТИТРОМБОТИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ С ПРИМЕНЕНИЕМ РИВАРОКСАБАНА.....	2015; 7(123): 110-115
Вышлов Е. В., Баталов Р. Е., Марков В. А., Попов С. В. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФЕРМЕНТНОГО ПРЕПАРАТА С ТРОМБОЛИТИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ ПРИ ВНУТРИПРЕДСЕРДНОМ ТРОМБОЗЕ И СПОНТАННОМ ЭХОКОНТРАСТИРОВАНИИ У БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ.....	2015; 9(125): 71-75
Гапеева К. О., Чесникова А. И. АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ АНТИАНГИНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ .....	2015; 12(128): 107-113
Гордеев И. Г., Лучинкина Е. Е., Таратухин Е. О. ЦИТОПРОТЕКЦИЯ ТРИМЕТАЗИДИНОМ МВ: СОВРЕМЕННЫЕ ДАННЫЕ .....	2015; 5(121): 123-126
Давыдкин И. Л., Золотовская И. А. ВОЗМОЖНОСТИ СНИЖЕНИЯ РИСКА РАЗВИТИЯ ПОВТОРНОГО ИНСУЛЬТА У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ .....	2015; 6(122): 87-93
Запесочная И. Л., Автандилов А. Г. ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, РАБОТАЮЩИХ НА КРАЙНЕМ СЕВЕРЕ .....	2015; 4(120): 94-99
Концевая А. В., Романенко Т. С., Выгодин В. А., Фитилев С. Б. ИЗМЕНЕНИЕ СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ АМБУЛАТОРНЫХ ПАЦИЕНТОВ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОГО КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО УЧРЕЖДЕНИЯ И ФАКТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ СО СМЕНОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ.....	2015; 4(120): 100-106
Корнеева Е. В. ЭФФЕКТ ДЛИТЕЛЬНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ОРЛИСТАТА НА ПИЩЕВОЕ ПОВЕДЕНИЕ У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ .....	2015; 9(125): 65-70
Крючкова О. Н., Ицкова Е. А., Лутай Ю. А., Турна Э. Ю., Костюкова Е. А. ДОСТИЖЕНИЕ КОНТРОЛЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ ПЕРИНДОПРИЛА АРГИНИНА И АМЛОДИПИНА .....	2015; 12(128): 102-106

<i>Крючкова О. Н., Ицкова Е. А., Лутай Ю. А., Турна Э. Ю., Костюкова Е. А., Кучеренко Т. В.</i> ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОНТРОЛЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ ПЕРИНДОПРИЛА АРГИНИНА И АМЛОДИПИНА .....	2015; 5(121): 118-122
<i>Ложкина Н. Г., Абуздина А. А., Куимов А. Д.</i> ТИПИЧНЫЙ ПАЦИЕНТ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ И ПОЧЕЧНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ — КАК ПРЕДОТВРАТИТЬ ИНСУЛЬТ? .....	2015; 5(121): 134-138
<i>Мищенко Л. Н., Аверков О. В., Гордеев И. Г., Тюлькина Е. Е., Павликова Е. П., Левчук Н. Н., Плетникова И. Г.</i> РАНДОМИЗИРОВАННОЕ СРАВНЕНИЕ ДВУХ ПОДХОДОВ К ДОЗИРОВАНИЮ ВАРФАРИНА В УСЛОВИЯХ КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО СТАЦИОНАРА .....	2015; 8(124): 111-122
<i>Олейников В. Э., Шиготарова Е. А., Душина Е. В., Кулюцин А. В.</i> СПЕКТРАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА, ПОЗДНИЕ ПОТЕНЦИАЛЫ ЖЕЛУДОЧКОВ, ТУРБУЛЕНТНОСТЬ РИТМА СЕРДЦА КАК МАРКЕРЫ ТЕЧЕНИЯ КОРОНАРНОЙ ПЕРФУЗИИ ПРИ STEMI .....	2015; 10(126): 86-91
<i>Остроумова О. Д., Копченев И. И., Бондарец О. В., Гусева Т. Ф.</i> ВЫБОР ФИКСИРОВАННЫХ КОМБИНАЦИЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ С ПОЗИЦИИ ОРГАНОПРОТЕКЦИИ .....	2015; 5(121): 127-133
<i>Тарловская Е. И., Козилова Н. А., Чесникова А. И.</i> ПРОБЛЕМА ЛЕКАРСТВЕННОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ В КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: ЧТО ДОЛЖЕН УЧИТЫВАТЬ ВРАЧ? .....	2015; 12(128): 91-101
<i>Тюкалова Л. А., Лукьянова М. А.</i> КОРРЕКЦИЯ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ГИПЕРТЕНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА .....	2015; 2(118): 95-99
<i>Тюкалова Л. А., Лукьянова М. А., Гарганеева Н. П.</i> СПОСОБ И СРЕДСТВА КОРРЕКЦИИ ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНИЕЙ, АССОЦИИРОВАННОЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА .....	2015; 4(120): 89-93

## МНЕНИЕ ПО ПРОБЛЕМЕ

<i>Гордеев И. Г., Таратухин Е. О.</i> СПЕЦИФИКА РАННИХ ФАЗ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ: ОТ НАУКИ К ЧЕЛОВЕКУ .....	2015; 9(125): 76-79
<i>Земцовский Э. В., Абдалиева С. А., Баллюзек М. Ф., Ким А. В., Морозова Н. Н.</i> ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММА ПОКОЯ В 12-ТИ ОБЩЕПРИНЯТЫХ ОТВЕДЕНИЯХ. НАСТОЯЩЕЕ И БУДУЩЕЕ .....	2015; 9(125): 84-87
<i>Таратухин Е. О.</i> СОВЕТ ЭКСПЕРТОВ. ТЕКУЩАЯ ПОЗИЦИЯ ПО БИВАЛИРУДИНУ .....	2015; 2(118): 100-103
<i>Таратухин Е. О.</i> БИОПСИХОСОЦИАЛЬНЫЙ ПОДХОД — НОВОЕ ТРЕБОВАНИЕ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОСТИ .....	2015; 9(125): 80-83

## КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

<i>Востокова А. А., Грунина Е. А., Клеменов А. В.</i> ИНФАРКТ МИОКАРДА ПРИ БОЛЕЗНИ КАВАСАКИ У ВЗРОСЛОГО ПАЦИЕНТА .....	2015; 12(128): 129-130
<i>Краснов А. Ю., Белоконов О. С., Фаянс И. В., Боева О. И.</i> СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ЖИДКОЙ ЭМБОЛИЗИРУЮЩЕЙ СИСТЕМЫ ПРИ ДИСТАЛЬНОЙ ПЕРФОРАЦИИ КОРОНАРНОЙ АРТЕРИИ .....	2015; 12(128): 126-128
<i>Лебедев Д. С., Термосесов С. А., Лебедева В. К., Любимцева Т. А.</i> СЛУЧАЙ ФОКУСНОЙ ПРЕДСЕРДНОЙ ТАХИКАРДИИ ИЗ ОБЛАСТИ УШКА ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ .....	2015; 11(127): 111-113
<i>Миронов Н. Ю., Гориева Ш. Б., Голицын С. П.</i> НЕОЖИДАННЫЕ ТРУДНОСТИ В ЛЕЧЕНИИ ДЛИТЕЛЬНО ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ МЕРЦАТЕЛЬНОЙ АРИТМИИ .....	2015; 11(127): 116-117
<i>Осадчий Ан. М., Каменев А. В., Агарков М. В., Павлова Н. Е., Власенко С. В., Лебедева С. В., Щербак С. Г., Лебедев Д. С.</i> МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД ПРИ ИМПЛАНТАЦИИ РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩИХ УСТРОЙСТВ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ .....	2015; 11(127): 114-115
<i>Червякова Г. А., Шарипов Р. А.</i> ВЛИЯНИЕ ТИРЕОИДНЫХ РАССТРОЙСТВ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ: КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР .....	2015; 11(127): 118-122

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

<i>Ватутин Н. Т., Тарадин Г. Г., Корниенко С. М., Тараторина А. А., Риджок В. В.</i> СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПЕРИПАРТАЛЬНОЙ КАРДИОМИОПАТИИ (ЧАСТЬ 2): КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ТЕЧЕНИЕ, ЛЕЧЕНИЕ .....	2015; 1(117): 95-103
<i>Ватутин Н. Т., Шевелёк А. Н., Кравченко А. В.</i> РОЛЬ ЙОГИ В ПРОФИЛАКТИКЕ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ .....	2015; 6(122): 106-112
<i>Драпкина О. М., Деева Т. А.</i> ГАЛЕКТИН-3 — БИОМАРКЕР ФИБРОЗА У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ .....	2015; 9(125): 96-102
<i>Дружилов М. А., Дружилова О. Ю., Бетелева Ю. Е., Кузнецова Т. Ю.</i> ОЖИРЕНИЕ КАК ФАКТОР СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА: АКЦЕНТ НА КАЧЕСТВО И ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ ЖИРОВОЙ ТКАНИ .....	2015; 4(120): 111-117
<i>Иткин Д. А., Моисеева Ю. Н., Либов И. А.</i> ПРИМЕНЕНИЕ НОВЫХ ОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ТРОМБО-ЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ НЕКЛАПАННОЙ ФОРМЕ МЕРЦАТЕЛЬНОЙ АРИТМИИ .....	2015; 2(118): 115-122
<i>Коньшко Н. А., Морозова Т. Е.</i> ФАКТОРЫ ПАТОГЕНЕЗА ГЕСТАЦИОННОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ .....	2015; 4(120): 118-121

*Крикунова О. В., Васюк Ю. А., Висков Р. В., Крикунов П. В., Иванова С. В., Коник В. А.*  
 СЕРДЕЧНЫЕ ТРОПОНИНЫ В ВЫЯВЛЕНИИ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ, ПОДВЕРГАЮЩИХСЯ ХИМИОТЕРАПИИ ..... 2015; 12(128): 119-125

*Лулева Е. Б., Малев Э. Г., Рудой А. С., Земцовский Э. В.*  
 ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С РАСШИРЕНИЕМ ГРУДНОЙ АОРТЫ: ВЫБОР МЕТОДИКИ ОБСЛЕДОВАНИЯ, ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ..... 2015; 7(123): 116-119

*Мардамян Г. В., Абугов С. А.*  
 ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ФОНДАПАРИНУКСА ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST ..... 2015; 9(125): 88-91

*Минушкина Л. О.*  
 АНТАГОНИСТЫ КАЛЬЦИЯ В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ: ОСОБЕННОСТИ ЛЕРКАНИДИПИНА ..... 2015; 2(118): 110-114

*Мирзаев К. Б., Сычев Д. А., Андреев Д. А.*  
 ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К КЛОПИДОГРЕЛЮ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ..... 2015; 10(126): 92-98

*Олейников В. Э., Лукьянова М. В., Душина Е. В.*  
 ПРЕДИКТОРЫ ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА, ОПРЕДЕЛЯЕМЫЕ ПРИ ХОЛТЕРОВСКОМ МОНИТОРИРОВАНИИ ЭКГ ..... 2015; 3(119): 108-116

*Олейников В. Э., Хромова А. А., Гусаковская Л. И., Сергацкая Н. В., Романовская Е. М.*  
 АТОРВАСТАТИН У БОЛЬНЫХ С ОСТРОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ ФОРМОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА ..... 2015; 11(127): 98-103

*Потешкина Н. Г., Крылова Н. С., Аджигайтканова С. К., Трошина А. А.*  
 АЛКОГОЛЬ В ПРОФИЛАКТИКЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: ПРИВЫЧНОЕ И НЕИЗВЕСТНОЕ ..... 2015; 6(122): 100-105

*Соболева В. Н., Таратухин Е. О.*  
 АНТАГОНИСТЫ МИНЕРАЛОКОРТИКОИДОВ: СЕЛЕКТИВНОСТЬ ДАЁТ НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ..... 2015; 1(117): 104-106

*Суркова Е. А., Щукин Ю. В.*  
 ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ВЛИЯНИИ ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЙ КОРОНАРНОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ НА ЧАСТОТУ РАЗВИТИЯ КАРДИАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ВНЕСЕРДЕЧНЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ..... 2015; 2(118): 104-109

*Табакаев М. В., Артамонова Г. В.*  
 УРБАНИЗАЦИЯ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ В СОВРЕМЕННОМ ОБЩЕСТВЕ ..... 2015; 6(122): 94-99

*Типтева Т. А., Чумакова О. С., Затейщиков Д. А.*  
 МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С РАЗВИТИЕМ АОРТАЛЬНОГО СТЕНОЗА ..... 2015; 10(126): 99-106

*Трешкур Т. В., Чмелевский М. П., Цуринова Е. А.*  
 УСКОРЕННЫЙ ИДИОВЕНТРИКУЛЯРНЫЙ РИТМ: ИСТОРИЯ ИЗУЧЕНИЯ ..... 2015; 11(127): 92-97

*Чумакова Г. А., Отт А. В., Веселовская Н. Г., Гриценко О. В., Шенкова Н. Н.*  
 ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ЛЕПТИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ..... 2015; 4(120): 107-110

*Шайдюк О. Ю., Кудинова М. А., Таратухин Е. О.*  
 ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ СИНДРОМА НОЧНОГО АПНОЭ: ОБЗОР СОВРЕМЕННЫХ ДАННЫХ ..... 2015; 1(117): 92-94

*Шайдюк О. Ю., Таратухин Е. О.*  
 БЛОКАДА АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ: СОВРЕМЕННЫЕ ДАННЫЕ ПО ПРИМЕНЕНИЮ УРАПИДИЛА ..... 2015; 9(125): 103-106

*Шайдюк О. Ю., Таратухин Е. О.*  
 ПЛЕЙОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ НЕБИВОЛОЛА: НОВЫЕ ДАННЫЕ ..... 2015; 9(125): 92-95

*Шугушев З. Х., Мелешкевич Т. А., Лукашова М. Е., Лучина Е. И., Максимкин Д. А.*  
 СИМПАТИЧЕСКАЯ ДЕНЕРВАЦИЯ ПОЧЕЧНЫХ АРТЕРИЙ: ПРОШЛОЕ, НАСТОЯЩЕЕ, БУДУЩЕЕ ..... 2015; 12(128): 114-118

**ЛЕКЦИИ**

*Кручина Т. К., Васичкина Е. С., Новик Г. А.*  
 ЖЕЛУДОЧКОВАЯ ЭКСТРАСИСТОЛИЯ У ДЕТЕЙ ..... 2015; 11(127): 104-110

*Якусевич В. В., Якусевич В. Вл., Позднякова Е. М.*  
 РОЛЬ ДЕЗАГРЕГАНТОВ В ЛЕЧЕНИИ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ: УСТОЯВШИЙСЯ ВЗГЛЯД И НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ ..... 2015; 7(123): 120-126

**ЮБИЛЕИ**

Скибицкий Виталий Викентьевич ..... 2015; 3(119): 117

Абдуллаев Алигаджи Абдуллаевич ..... 2015; 3(119): 118

Барт Борис Яковлевич ..... 2015; 7(123): 127

**ПАМЯТИ**

Фатенков Вениамин Николаевич ..... 2015; 3(119): 119-120



www.rosocardio.ru

РОССИЙСКИЙ  
КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ  
ЖУРНАЛ  
Russian Journal of Cardiology

Силуэция  Полиграф



КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ  
И ПРОФИЛАКТИКА  
CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

### УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

В 2016г Издательство журнала “Кардиоваскулярная терапия и профилактика” и “Российский кардиологический журнал” планирует к публикации:

## ЕВРОПЕЙСКИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ СБОРНИК РЕКОМЕНДАЦИЙ ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА КАРДИОЛОГОВ

Переводы рекомендаций опубликованы в Российском кардиологическом журнале в 2015-2016гг



### Том. 1 ЕВРОПЕЙСКИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 2014

Реваскуляризация миокарда 2014  
Диагностика и лечение острой тромбоэмболии легочной артерии 2014  
Диагностика и лечение гипертрофической кардиомиопатии 2014  
Диагностика и лечение заболеваний аорты 2014  
Определение и ведение сердечно-сосудистых заболеваний при внесердечных хирургических вмешательствах 2014



### Том. 2 ЕВРОПЕЙСКИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 2015

Диагностика и лечение легочной гипертензии 2015  
Лечение больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST 2015  
Диагностика и лечение заболеваний перикарда 2015  
Лечение инфекционного эндокардита 2015  
Лечение больных с желудочковыми аритмиями и профилактика внезапной сердечной смерти 2015



### Как подготовить статью в научный медицинский журнал?

Учебное пособие

Не только молодые ученые, но и профессионалы сталкиваются с трудностями при написании качественной научной статьи. В данном учебном пособии мы расскажем о том, как:

- собирать научный материал, структурировать текст и использовать литературные источники?
- как осуществлять поиск в интернете, как работать с базами данных?
- что такое индекс-цитирования, импакт-фактор, международные рейтинги журналов?
- оформить текст научной статьи, чтобы он индексировался в научных базах?

Принимаются предварительные заказы (без оплаты).

Цена: 1100-00 руб. в т.ч. НДС (в стоимость не входят почтовые услуги по доставке).

Бонусом к данному изданию Издательство дарит двухтомник **ЕВРОПЕЙСКИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ЕОК 2014 и 2015** (сборник переводов Европейских рекомендаций, опубликованных в Российском кардиологическом журнале в 2015-2016гг).

Более подробно с изданием можно ознакомиться на сайте <http://www.rosocardio.ru> в разделе Издательство.