



РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

В НОМЕРЕ:

Оценка систолической функции ЛЖ с помощью
УЗ-технологии 2D-стрейн у больных с АГ

Изменение биомеханики сердца в ранние сроки
первичного переднего ИМпST
по данным 2D speckle tracking эхокардиографии

Использование шкал прогноза
в клинической медицине

Прогностическое значение ремоделирования ЛЖ
у больных артериальной гипертензией

Определение маркеров ускоренной конверсии СД
у пациентов с различным ССР

Альтернативные инструменты прогнозирования
сердечно-сосудистого риска при ожирении:
акцент на показатели артериальной жесткости

Analysis of heart rate variability
after exercise with oscillatory pole

Фибрилляция предсердий: что нового в 2016 году?

В ФОКУСЕ:

Инструментальные, лабораторные и другие методы исследования в кардиологии

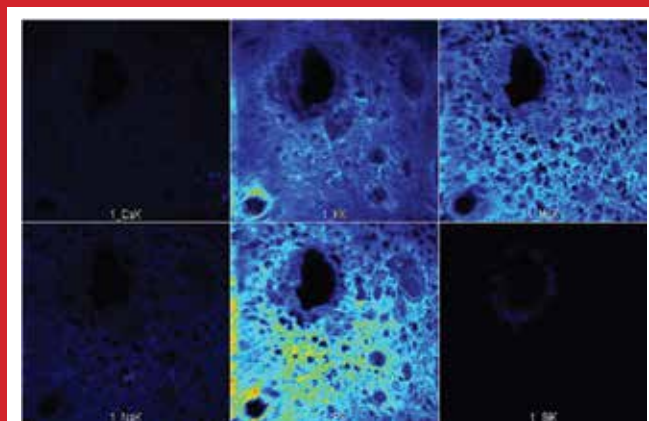


Рис. 8. Картирование ткани легкого человека по, Ca, K, Na, Mg, P, Si без калибровки детектора. Очевидное завышение показателей концентрации элементов. См. на стр. 79.

В работе произведен способ количественного картирования макроэлементного состава биологических образцов с корректировкой получаемого сигнала характеристического рентгеновского излучения от биологического образца при помощи дискриминатора, т. е. осуществлено увеличение точности результатов картирования до 10-30 ppm.

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»

VI МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ КАРДИОЛОГОВ И ТЕРАПЕВТОВ

28–30 марта 2017 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

Выступление ведущих экспертов России, Европы и США

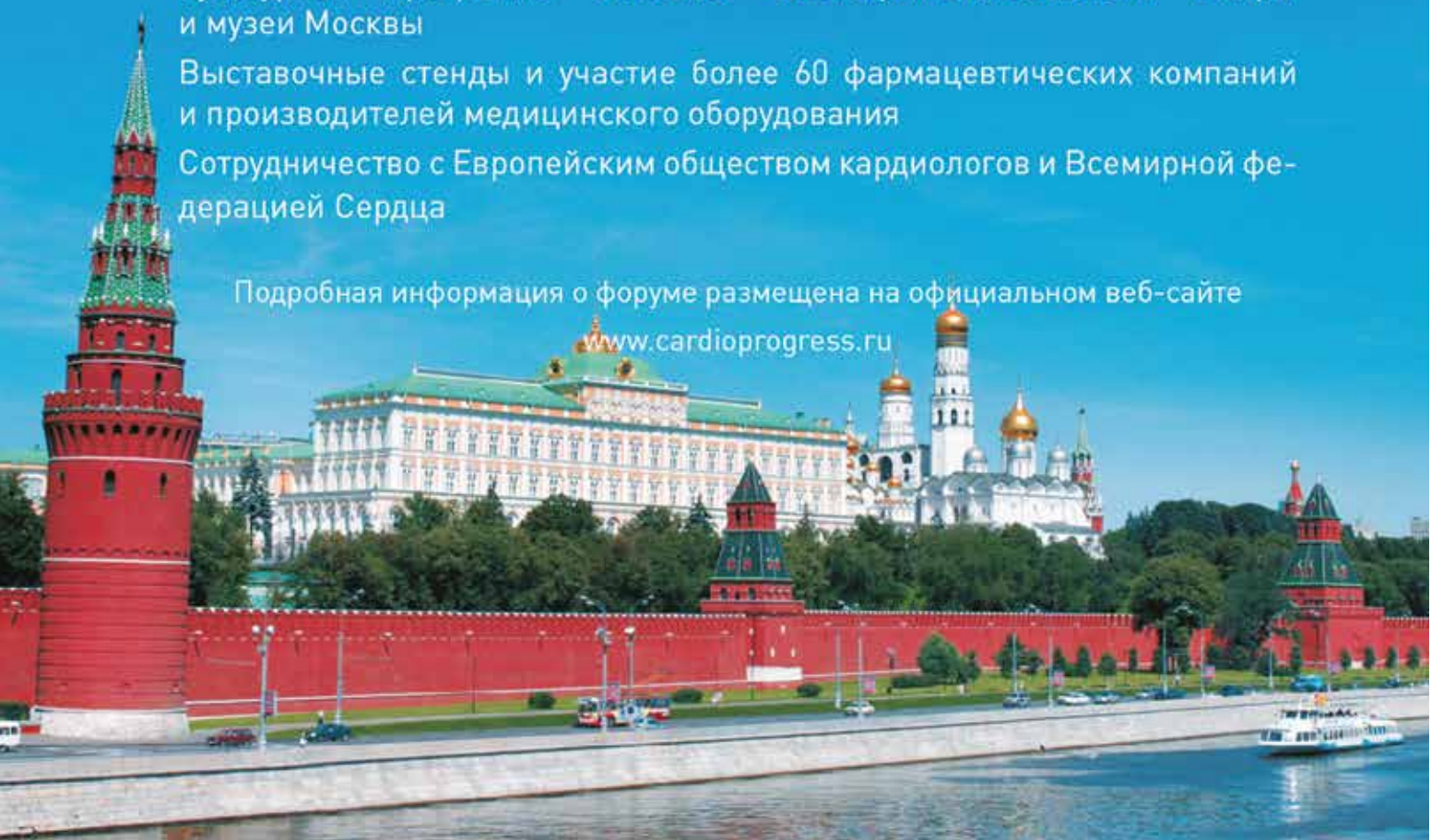
Культурная программа включает достопримечательности, театры и музеи Москвы

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 размещена на официальном веб-сайте

www.cardioprogress.ru





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, WoS, PubMed, EBSCO

Российский индекс научного цитирования:
SCIENCE INDEX (2014) 3,389
импакт-фактор (2014) 1,209

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

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

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

Прием статей в журнал:
www.russjcardiol.elpub.ru

Информация о подписке:
www.rosocardio.ru/ru/subscription.html

Перепечатка статей возможна только
с письменного разрешения издательства

Ответственность за достоверность рекламных
публикаций несет рекламодатель

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

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

Ответственный переводчик Таратухин Е. О.

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

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

© Российский кардиологический журнал

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 12 (140) 2016

издается с 1996 г.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР
НОМЕРА

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

ШЕФ-РЕДАКТОР

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

Адрес Редакции:

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

Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург)

Лопатин Ю. М. (Волгоград)
Мареев В. Ю. (Москва)
Недошивин А. О. (Санкт-Петербург)
Оганов Р. Г. (Москва)
Ревивили А. Ш. (Москва)
Скибицкий В. В. (Краснодар)
Таратухин Е. О. (Москва)
Чазова И. Е. (Москва)
Чумакова Г. А. (Барнаул)
Шальнова С. А. (Москва)
Якушин С. С. (Рязань)

Васюк Ю. А. (Москва)

Морозова Е. Ю.

Таратухин Е. О.

Родионова Ю. В.

Рыжова Е. В.

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

Стивен Ленц (США)

Жильбер Массад (Франция)

Маркку Ниеминен (Финляндия)

Питер Нильсон (Швеция)

Джанфранко Парати (Италия)

Михаил Поповичи (Молдова)

Адам Торбицки (Польша)

Ярле Вааге (Норвегия)

Маргус Виигимаа (Эстония)

Издательство:

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



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Scientific peer-reviewed medical journal

Mass media registration certificate № 017388
dated 06.04.1998

Periodicity — 12 issues per year

Circulation — 7000 copies

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

The Journal is included in Scopus, WoS, PubMed,
EBSCO

Russian Citation Index:
SCIENCE INDEX (2014) 3,389
Impact-factor (2014) 1,209

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

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

Submit a manuscript:
www.russjcardiol.elpub.ru

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

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

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

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

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

Senior translator Taratukhin E. O.

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

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

© Russian Journal of Cardiology

RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

№ 12 (140) 2016

founded in 1996

EDITOR-IN-CHIEF

ASSOCIATE EDITORS

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

EXECUTIVE EDITOR OF THE ISSUE

SENIOR EDITOR

EXECUTIVE SECRETARY

MANAGING EDITORS

ADVISORY BOARD

Abdullajev A. A. (Makhachkala)
Arutyunov G. P. (Moscow)
Gabinskiy Ja. L. (Ekaterinburg)
Gafarov V. V. (Novosibirsk)
Govorin A. V. (Chita)
Dzemeshevich S. L. (Moscow)
Dovgalevskiy P. Ja. (Moscow)
Dupljakov D. V. (Samara)
Iskenderov B. G. (Moscow)
Karaskov A. M. (Novosibirsk)
Kolpakov E. V. (Moscow)
Kontsevaya A. V. (Moscow)

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

Karlen Adamjan (Armenia)
Stefan Anker (Germany)
Salim Berkinbajev (Kazakhstan)
Vladimir Gabinskiy (USA)
Richard Ceska (Czech Republic)
Roberto Ferrari (Italy)
Jean Charles Fruchart (France)
Vladimir Kovalenko (Ukraine)
Ravshanbek Kurbanov (Uzbekistan)

Editorial office:
115478, Moscow, a/ja 509
e-mail: cardiojournal@yandex.ru

Shlyakhto E. V. (St-Petersburg)

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

Vasyuk Yu. A. (Moscow)
Morozova E. Yu.
Taratukhin E. O.
Rodionova Yu. V.
Ryzhova E. V.

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

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

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

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Обращение к читателям

5 Address to the readers

НОВОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

CLINICAL MEDICINE NEWS

Обзор зарубежных новостей клинической медицины

6 Clinical medicine updates: a review of international news

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

Хадзегова А. Б., Ющук Е. Н., Габитова Р. Г.,
Синицына И. А., Иванова С. В., Васюк Ю. А.
Оценка систолической функции левого желудочка
с помощью ультразвуковой технологии 2D-стрейн
у больных с артериальной гипертензией

7 Khadzegova A. B., Yuschuk E. N., Gabitova R. G.,
Sinitsina I. A., Ivanova S. V., Vasyuk Yu. A.
Assessment of the left ventricle systolic function with
ultrasound 2D-strain technology in arterial hypertension

Керчева М. А., Рябова Т. Р., Рябов В. В., Карпов Р. С.
Изменение биомеханики сердца в ранние сроки
первичного переднего инфаркта миокарда
с подъемом сегмента ST по данным 2D speckle tracking
эхокардиографии

12 Kercheva M. A., Ryabova T. R., Ryabov V. V., Karpov R. S.
Heart hemodynamics in early period of acute ST elevation
anterior myocardial infarction by 2D speckle tracking
echocardiography

Комисов А. А., Осипова О. А., Шепель Р. Н.,
Драпкина О. М., Осипов П. Г., Плаксина К. Г., Малай Н. В.
Разработка методики количественного картирования
макроэлементарного состава ткани сердца
с применением подходов нанотехнологий, а именно
сканирующего трансмиссионного микроскопа

18 Komisov A. A., Osipova O. A., Shepel R. N., Drapkina O. M.,
Osipov P. G., Plaksina K. G., Malay N. V.
Scanning transmission electron microscopy for quantitative
mapping of macroelement contents of cardiac tissue

Беялов Ф. И.
Использование шкал прогноза в клинической медицине

23 Belyalov F. I.
Application of prediction scores in clinical medicine

Шугушев З. Х., Родионова Л. В., Ганеева О. Н.,
Морозова Н. В., Максимкин Д. А.
Непосредственные и отдаленные результаты
имплантации окклюдера ушка левого предсердия
у больных фибрилляцией предсердия

28 Shugushev Z. Kh., Rodionova L. V., Ganeeva O. N.,
Morozova N. V., Maksimkin D. A.
Immediate and long-term results of the left atrium auricle
occluder implanting in atrial fibrillation

Вождаева З. И., Сысуенкова Е. В., Глухова В. Л.,
Дупляков Д. В., Хохлунов С. М.
Блокада левой ножки пучка Гиса — частота встречаемости
и факторы риска развития электрической и механической
диссинхронии

33 Vozhdaeva Z. I., Sysuenkova E. V., Glukhova V. L.,
Duplyakov D. V., Khokhlunov S. M.
His left bundle branch block — prevalence and risk factors
for electrical and mechanical dyssynchrony

Иванова С. В., Васюк Ю. А., Школьник Е. Л.,
Хадзегова А. Б., Синицына И. А.
Прогностическое значение ремоделирования левого
желудочка у больных артериальной гипертензией

39 Ivanova S. V., Vasyuk Yu. A., Shkolnik E. L.,
Khadzegova A. B., Sinitsina I. A.
Prediction role of the left ventricle remodelling in arterial
hypertension patients

Рагино Ю. И., Воевода М. И., Малютин С. К.,
Гафаров В. В., Шишкин С. В., Богатырев С. Н.,
Щербак Л. В., Полонская Я. В.
Связь атерогенных окислительно-антиоксидантных
изменений липопротеинов низкой плотности
с неблагоприятным отдаленным прогнозом в мужской
популяции

45 Ragino Yu. I., Voevoda M. I., Malyutina S. K.,
Gafarov V. V., Shishkin S. V., Bogatyrev S. N.,
Scherbakova L. V., Polonskaya Ya. V.
The relation of atherogenic oxidative-antioxidant shifts in low
density lipoproteides with adverse long-term prognosis
in males

Мамедов М. Н., Корнеева М. Н.
Определение маркеров ускоренной конверсии сахарного
диабета у пациентов с различным сердечно-сосудистым
риском

49 Mamedov M. N., Korneeva M. N.
Markers of accelerated conversion of diabetes mellitus
in various cardiovascular risk patients

Каюмова Г.Х., Разин В.А.

Клиническое значение белковых факторов роста и повреждения у пациентов с острым коронарным синдромом

53

Kayumova G. H., Razin V. A.

Clinical significance of protein growth and injury factors in acute coronary syndrome

Сумин А.Н., Косова М.А., Медведева Ю.Д., Щеглова А.В., Макаров С.А., Артамонова Г.В., Барбараш Л.С.

амбулаторное наблюдение больных атеросклерозом сосудов нижних конечностей с позиции кардиолога

58

Sumin A. N., Kosova M. A., Medvedeva Yu. D., Scheglova A. V., Makarov S. A., Artamonov G. V., Barbarash L. S.

Outpatient follow-up of the lower extremities atherosclerosis patients from cardiologist point of view

Ogata C. M., Abreu L. C., Vanderlei F. M., Navega M. T., Valenti V. E.
Analysis of heart rate variability after exercise with oscillatory pole

64

Ogata C. M., Abreu L. C., Vanderlei F. M., Navega M. T., Valenti V. E.
Анализ вариабельности ритма сердца после упражнений с гибким шестом

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

EXPERIMENTAL STUDY

Ахмедов Ш.Д., Баталов Р.Е., Андреев С.Л., Луговский В.А., Афанасьев С.А., Реброва Т.Ю., Ваизов В.Х., Роговская Ю.В., Лотков А.И., Кудряшов А.Н., Попов С.В.
Первый опыт имплантации зонтичных устройств отечественного производства в ушко левого предсердия в эксперименте

70

Akhmedov Sh. D., Batalov R. E., Andreev S. L., Lugovsky V. A., Afanasiev S. A., Rebrova T. Yu., Vaizov V. Kh., Rogovskaya Yu. V., Lotkov A. I., Kudryashov A. N., Popov S. V.
First time experimental implanting of locally developed left atrium occluders

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

CLINIC AND PHARMACOTHERAPY

Логачева И.В., Баранова С.П., Сафронова В.В., Рязанова Т.А., Зайцев Д.С., Тимонин Д.В.
Динамика риска сердечно-сосудистых осложнений и сосудистого возраста при длительной терапии артериальной гипертензии

75

Logacheva I. V., Baranova S. P., Safronova V. V., Ryazanova T. A., Zajtsev D. S., Timonin D. V.
Cardiovascular complications risk and vascular age dynamics in long-term treatment of arterial hypertension

Галин П.Ю., Губанова Т.Г.
Клиническая эффективность триметазидина МВ при микрососудистой стенокардии

84

Galin P. Yu., Gubanova T. G.
Clinical effectiveness of the modified release trimetazidine in microvascular angina

Михин В.П., Жилыева Ю.А., Воротынцева В.В., Небиеридзе Д.В., Ахмеджанов Н.М., Васильева Д.А., Чернятина М.А., Громнацкий Н.И.
Гиполипидемическая и плеiotропная эффективность розувастатина у больных артериальной гипертензией с высоким сердечно-сосудистым риском в условиях длительного амбулаторного наблюдения

90

Mikhin V. P., Zhilyaeva Yu. A., Vorotyntseva V. V., Nebieridze D. V., Akhmedzhanov N. M., Vasil'eva D. A., Chernyatina M. A., Gromnatsky N. I.
Hypolipidemic and pleiotropic efficacy of rosuvastatin in arterial hypertension patients of high cardiovascular risk in long-term outpatient follow-up

МНЕНИЕ ПО ПРОБЛЕМЕ

OPINION ON A PROBLEM

Напалков Д.А., Соколова А.А.
Тактика ведения пациента с фибрилляцией предсердий: что нового?

97

Napalkov D. A., Sokolova A. A.
Management of patient with arterial fibrillation: what's new?

Недогода С.В.
Комбинация ингибитора АПФ с агонистом I₁-имидазолиновых рецепторов: новые возможности антигипертензивной терапии

103

Nedogoda S. V.
Combination of ACE inhibitor with agonist of I₁-imidazoline receptors: new opportunities for antihypertensive therapy

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

LITERATURE REVIEW

Дружиллов М.А., Дружилова О.Ю., Отмахов В.В., Кузнецова Т.Ю.
Альтернативные инструменты прогнозирования сердечно-сосудистого риска при ожирении: акцент на показатели артериальной жесткости

109

Druzhilov M. A., Druzhilova O. Yu., Otmakhov V. V., Kuznetsova T. Yu.
The alternative tools for prediction of cardiovascular risk in obesity: focus on arterial stiffness

ИНФОРМАЦИЯ

INFORMATION

Перечень материалов, опубликованных в Российском кардиологическом журнале в 2016 году

115

Russian Journal of Cardiology: contents for 2016

Уважаемые коллеги!

Вы держите в руках очередной номер одного из ведущих российских журналов кардиологического профиля. Наряду с обзором зарубежных новостей клинической медицины этот номер посвящен главным образом наиболее актуальным аспектам бурно развивающегося направления — визуализации, функциональной и лабораторной диагностике в кардиологии.

Достижения научной и инженерной мысли в последние годы произвели своего рода революцию в ранней диагностике заболеваний сердечно-сосудистой системы. Об этом свидетельствуют, в том числе, и научные статьи, размещенные в данном номере, в которых проводится оценка биомеханики сердца, структурно-функционального состояния миокарда и эффективности новых подходов к медикаментозному лечению основных сердечно-сосудистых заболеваний с помощью инновационных технологий. В частности, в оригинальных статьях этого номера рассматриваются новые аспекты механизма развития доклинических проявлений ХСН при АГ с помощью ультразвуковой технологии 2D Strain (speckle tracking), а также особенности апикальной и базальной ротации ЛЖ у пациентов в ранние сроки острого ИМ с подъемом ST по данным этой же ультразвуковой технологии на фоне современной фармакоинвазивной стратегии лечения.

На основании нанотехнологий с использованием сканирующего трансмиссионного микроскопа группа авторов из трех ведущих научно-образовательных и научно-исследовательских учреждений страны впервые разработала и описала на страницах нашего журнала оригинальную методику повышения точности картирования макро- и микроэлементного состава миокарда с использованием рентгенофлуоресцентного анализа. Данная методика позволяет выявлять области патологической концентрации химических элементов в миокарде у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями и увеличить точность картирования макроэлементного состава биологических образцов в 100 раз.

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



В оригинальной статье и в экспериментальном предклиническом исследовании представлены непосредственные и отдаленные результаты имплантации окклюдера ушка левого предсердия зарубежного и отечественного производства у больных с фибрилляцией предсердий и у крупных экспериментальных животных, продемонстрировавшие высокую эффективность профилактики эмболических осложнений.

Значительная часть публикаций этого номера посвящена оценке сердечно-сосудистого риска и определению прогноза при сердечно-сосудистых заболеваниях по клинико-инструментальным и лабораторным данным, а также возможностям его медикаментозной коррекции современными антикоагулянтами, ингибиторами АПФ, антагонистами кальция, статинами, миокардиальными цитопротекторами.

Мы будем благодарны за отзывы и предложения по размещенным в данном номере публикациям и обязательно учтем их в нашей дальнейшей работе.

С 2016г статьи в журнал принимаются через редакционную платформу: www.russjcardiol.elpub.ru

НОВЫЕ ПРАВИЛА ПУБЛИКАЦИИ АВТОРСКИХ МАТЕРИАЛОВ (2016):

<http://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>

ОБЗОР ЗАРУБЕЖНЫХ НОВОСТЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Долгосрочные пути формирования дистресса в течение жизни были изучены Virtanen, et al. (2016) по данным исследования Whitehall II на материале 6890 участников (средний возраст в начале 49,5 лет). В начале также учитывалось наличие ишемической болезни сердца (ИБС) и её классических факторов риска (образ жизни, диабет, гипертензия, уровень холестерина). Наблюдение длилось в среднем 19 лет. Было выделено четыре типа ("траектории") развития психологического дистресса: постоянно низкий (у 69% участников), постоянно умеренный (13%), умеренный и низкий (12%) и постоянно высокий (7%). У больных ИБС в их встречаемость была 60, 16, 13 и 11%, соответственно. После регрессионного анализа наличие ИБС было связано с умеренной-низкой и постоянно высокой траекториями. С последней также было связано наличие курения и ожирения. Авторы заключают, что ИБС, курение и ожирение могут играть роль в развитии долгосрочного психологического дистресса в период среднего и пожилого возраста.

(По данным: *Heart*, 2016)

Как поступить с не-витамин-К-зависимыми антикоагулянтами при необходимости экстракции зуба? Miclotte, et al. из Бельгии (2016) изучили данный вопрос по методике случай-контроль у 26 пациентов, получавших дабигатран, ривароксабан или апиксабан, и 26 в группе контроля. Группа исследования пропускала только одну утреннюю дозу препарата независимо от времени посещения стоматолога, режима препарата или функции почек. Оценивалось кровотечение во время вмешательства и отсроченный его риск. Показано, что на момент экстракции различий между контролем и группой исследования не было, однако был выше риск отсроченного кровотечения при приёме антикоагулянтов.

(По данным: *Clin Oral Investig*, 2016)

Авторы из Испании сравнили показатели пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) 1, 2 типа и с неишемическим повреждением миокарда. Cediell, et al. (2016) в ретроспективном обсервационном исследовании проанализировали 1010 историй в период 2012-2013гг, разделив их на больных с ИМ 1 типа, 2 типа и не удовлетворяющих критериям 1 или 2 типов (НеИМ). При ИМ 1 типа была самая низкая летальность, а также меньшая частота повторных госпитализаций в связи с сердечной недостаточностью; напротив, в этой группе была более высокая частота госпитализаций в связи с острым коронарным синдромом.

(По данным: *Heart*, 2016)

Chowdhury, et al. (2016) предлагают новый потенциальный механизм нарушений ритма при гипертрофии и миогенной дилатации миокарда, а также возможный антиаритмический субстрат. На культурах клеток человека и на мышцах они изучили дефицит фермента МКК-7 (митоген-активируемой киназы-7). Такое состояние оставляет не фосфорилированную гистон-ацетилазу 2, что ведёт к накоплению филамина-А в ядре с формированием Крюппель-подобного (Krüppel-like) фактора, что в итоге ведёт к нарушению транскрипции генов калиевых каналов. Возникающая задержка реполяризации оборачивается желудочковыми аритмиями. Применение вальпроата помогло восстановить экспрессию генов каналов калия и предотвратить развитие аритмий к ремоделированному сердцу.

(По данным: *Circulation*, 2016)

McEvoy, et al. (2016) обратились к кальцификации коронарных артерий как фактору персонализации целей снижения систолического артериального давления (САД). Было включено 3733 участника с САД от 120 до 179 мм рт.ст. Средний возраст был 65 лет; в течение 10,2 лет наблюдения случилось 642 учётных события исследования. Авторы делают вывод, что сочетание оценки общего сердечно-сосудистого риска с визуализацией кальцинирования коронарных артерий позволяет устанавливать индивидуальный уровень целевого САД (например, выбирать целью 120 мм рт.ст. вместо менее интенсивных 140 мм рт.ст.). Так, при риске по шкале <15% и САД 120-139 мм рт.ст. отношение рисков было 1,7 при значении кальцинирования 0-100 баллов, и 3,0 при кальцинозе >100 баллов. Те же отношения рисков при САД 140-159 мм рт.ст. были 2,0 и 5,7, соответственно.

(По данным: *Circulation*, 2016)

Авторы Brownell, et al. (2016) рассмотрели особенности структуры сердца у больных ожирением в группах с индексом массы тела выше и ниже 50 кг/м², которым было произведено вмешательство на желудке для борьбы с лишним весом. В ретроспективном анализе размеров камер сердца и их систолической и диастолической функции у 312 пациентов в возрасте в среднем 39 лет была показана связь степени ожирения с параметрами гипертрофии левого желудочка и давления в лёгочной артерии. Масса левого желудочка также коррелировала с уровнем глюкозы крови при глюкозотолерантном тесте и с фракцией выброса левого желудочка. От индекса массы тела не зависело число осложнений операции, а также наличие артериальной гипертензии и диабета.

(По данным: *Obesity Surgery*, 2016)

ОЦЕНКА СИСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА С ПОМОЩЬЮ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ТЕХНОЛОГИИ 2D-СТРЕЙН У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Хадзегова А. Б.¹, Ющук Е. Н.¹, Габитова Р. Г.², Сеницына И. А.¹, Иванова С. В.¹, Васюк Ю. А.¹

Цель. Оценка глобальной продольной деформации и скорости деформации левого желудочка (ЛЖ) у больных артериальной гипертензией (АГ) для выявления доклинических нарушений систолической функции.

Материал и методы. Обследованы 105 больных АГ в возрасте 53,3±5,7 лет и 35 сопоставимых по возрасту и полу практически здоровых лиц. Всем пациентам проводилось стандартное клинико-функциональное обследование с оценкой диастолической и систолической функций с дополнительной оценкой глобальной продольной деформации ЛЖ.

Результаты. При АГ гипертрофия ЛЖ (ГЛЖ) чаще ассоциировалась с мужским полом и более высокими цифрами артериального давления, которые потребовали назначения комбинированной антигипертензивной терапии. У 19 (32,8%) больных с ГЛЖ выявлено увеличение объема левого предсердия более 34 мл/м², показателя E/e' более 10 и систолического давления в легочной артерии более 35 мм рт.ст., что свидетельствовало о повышении давления заклинивания легочной артерии. Из них у 9 (15,5%) больных с концентрической ГЛЖ жалобы на одышку и быструю утомляемость были связаны с хронической сердечной недостаточностью и нормальной фракцией выброса, но со сниженной продольной деформацией ЛЖ (-16,3±0,8%). Глобальная продольная деформация при нормальной геометрии ЛЖ составила -19,5±0,9% и была достоверно выше, чем при концентрическом ремоделировании (-18,3±0,9%), концентрической (-17,6±0,9%) и эксцентрической (-18,7±0,7%) ГЛЖ.

Заключение. При АГ использование технологии 2D-стрейн позволяет выявлять нарушения продольной систолической функции ЛЖ еще до развития гипертрофии, хотя более выраженное снижение глобальной продольной деформации ЛЖ отмечается при его концентрической гипертрофии. При хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса наряду с нарушением диастолической функции ЛЖ имеется снижение его продольной деформации.

Российский кардиологический журнал 2016, 12 (140): 7–11

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-12-7-11>

Ключевые слова: артериальная гипертензия, гипертрофия, продольная деформация, скорость деформации, левый желудочек.

¹ФГБОУ ВО МЗ РФ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова, Москва; ²ГБУЗ МО Ногинская ЦРБ, Москва, Россия.

Хадзегова А. Б. — профессор кафедры клинической функциональной диагностики, Ющук Е. Н. — профессор кафедры клинической функциональной диагностики, Габитова Р. Г. — врач функциональной диагностики, Сеницына И. А. — соискатель кафедры клинической функциональной диагностики, Иванова С. В. — доцент кафедры клинической функциональной диагностики, Васюк Ю. А. — профессор, зав. кафедрой клинической функциональной диагностики.

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

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, ССО — сердечно-сосудистое осложнение, ФВ — фракция выброса, ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 21.11.2016

Рецензия получена 23.11.2016

Принята к публикации 30.11.2016

ASSESSMENT OF THE LEFT VENTRICLE SYSTOLIC FUNCTION WITH ULTRASOUND 2D-STRAIN TECHNOLOGY IN ARTERIAL HYPERTENSION

Khadzegova A. B.¹, Yuschuk E. N.¹, Gabitova R. G.², Sinitsina I. A.¹, Ivanova S. V.¹, Vasyuk Yu. A.¹

Aim. The assessment of global longitudinal deformation and velocity of deformation of the left ventricle (LV) in arterial hypertension (AH) patients for diagnostics of preclinical systolic function disorders.

Material and methods. Totally, 105 AH patients investigated, age 53,3±5,7 y.o., and 35 age and gender matched almost healthy persons. All patients underwent standard clinical and functional investigation with evaluation of diastolic and systolic function with additional assessment of global longitudinal deformation of the LV.

Results. In AH the LV hypertrophy (LVH) more often was associated with the male gender and higher levels of arterial pressure, which required prescription of combination antihypertension therapy. In 19 (32,8%) of LVH patients there was increased volume of the left atrium more than 34 mL/m², of E/e' value more 10 and systolic pressure in pulmonary artery more 35 mmHg, that witnessed on the increase of pulmonary artery wedge pressure increase. Of those 9 (15,5%) patients with concentric LVH complained on dyspnea and exercise intolerance related to chronic heart failure and normal ejection fraction, but with decreased longitudinal deformation of LV (-16,3±0,8%). Global longitudinal deformation in normal geometry of the LV was -19,5±0,9% and was significantly higher than in

concentric remodeling (-18,3±0,9%), concentric (-17,6±0,9%) and excentric (-18,7±0,7%) LVH.

Conclusion. In AH the application of 2D-strain makes it to reveal the disorders of longitudinal systolic LV function even before hypertrophy development, though more significant decrease of global longitudinal deformity of LV is marked in its concentric hypertrophy. In chronic heart failure with saved ejection fraction, together with disordered systolic LV function there is a decrease of its longitudinal deformation.

Russ J Cardiol 2016, 12 (140): 7–11

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-12-7-11>

Key words: arterial hypertension, hypertrophy, longitudinal deformation, velocity of deformation, left ventricle.

¹A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (MSUMD), Moscow; ²Noginsk CRH, Moscow, Russia.

Артериальная гипертензия (АГ) — одна из наиболее значимых медико-социальных проблем из-за большой распространенности и высокого риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО). В исследова-

нии Euro Heart Survey, проводившемся в 14 странах Европы, включая РФ, впервые особое внимание было уделено появлению большого числа пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН)

и фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) более 50% [1]. По данным исследования ЭПОХА-О-ХСН, в РФ 56,8% пациентов с очевидной ХСН имеют ФВЛЖ >50% [2].

С появлением ультразвуковой технологии 2D-стрейн (speckle tracking), основанной на определении скорости движения миокарда при помощи отслеживания перемещения естественных акустических маркеров на стандартном эхокардиографическом (ЭхоКГ) изображении в В-режиме, стало возможным изучение глобальной и регионарной сократимости миокарда [3]. Благодаря технологии 2D-стрейн стало возможным изучение показателей деформации миокарда, апикальной и базальной ротации, скручивания и раскручивания ЛЖ, что позволяет по-новому оценивать физиологию сокращения и расслабления миокарда. Поскольку в действительности механизм развития ХСН при АГ может быть более сложным, то появление новых подходов к оценке функционального состояния миокарда с использованием ультразвуковой технологии 2D-стрейн может помочь в ранней диагностике нарушений систолической функции сердца при АГ.

Цель исследования — оценка глобальной продольной деформации и скорости деформации ЛЖ для выявления доклинических нарушений систолической функции у больных АГ.

Материал и методы

Всем больным проводили клиническое обследование, суточное мониторирование АД. Двухмерную ЭхоКГ, доплер-ЭхоКГ трансмитрального кровотока и тканевую доплерографию в импульсно-волновом режиме митрального кольца в области межжелудочковой перегородки (МЖП) и боковой стенки ЛЖ проводили на ультразвуковом приборе Vivid 7 (GE Healthcare). Рассчитывали показатели систолической и диастолической функции ЛЖ, массы миокарда в соответствии с общепринятыми рекомендациями [4, 5]. При оценке продольной систолической функции ЛЖ по данным тканевой доплерографии использовали среднее значение S' в области МЖП и латеральной стенки. Для определения давления заклинивания легочной артерии рассчитывали отношение пиковой скорости раннего трансмитрального потока (E , см/с) к среднему показателю e' со стороны МЖП и латеральной стенки ЛЖ по данным тканевой доплерографии.

Для оценки продольной деформации и скорости деформации ЛЖ ультразвуковые изображения сердца в В-режиме записывали при частоте смены кадров 60-95 Гц с обязательной регистрацией электрокардиограммы [6]. Использовали изображения, полученные в трёх апикальных позициях: по длинной оси ЛЖ, четырёх- и двухкамерные. В каждой из трех стандартных апикальных позиций визуализируется по 6 сег-

ментов ЛЖ. В каждой позиции сохраняли несколько сердечных циклов. Анализ изображений проводили в режиме offline на рабочей станции (EchoPAC PC Dimension версия 7.x.x, GE Healthcare, Норвегия). Область интереса определяли в конце диастолы (пик комплекса QRS) по эндокардиальной и эпикардиальной границам для получения усредненных результатов по всей толщине миокарда. Временные интервалы определялись автоматически от зубца R на электрокардиограмме. Конечно-систолическую продольную деформацию (SI) измеряли в момент закрытия аортального клапана. По каждому из сегментов автоматически в соответствующем цвете получали значения деформации и скорости деформации (SRI). Для получения глобальной деформации и скорости деформации вычисляли средние значения перечисленных параметров по трём апикальным позициям (по 18 сегментам ЛЖ).

Деформация (англ. Strain, S) — это безразмерная величина, отражающая изменение длины объекта относительно исходного значения и вычисляется по формуле: $S=(L-L_0)/L_0$, где L_0 — исходная длина объекта, а L — его конечная длина. Из приведенной формулы следует, что положительная деформация — это удлинение, а отрицательная — укорочение миокарда относительно первоначальной длины. Продольная деформация имеет отрицательное значение, выражается в процентах от исходной длины волокна. При описании показателя глобальной деформации рассматривали абсолютное значение. Скорость деформации (англ. Strain Rate, SR) определяется отношением градиента скоростей в изучаемом сегменте к расстоянию между точками, т.е. является скоростным градиентом деформации сегмента миокарда (1/с) и рассчитывается по формуле: $SR=(\Delta L/\Delta t)/L_0=(\Delta L/\Delta t)/L_0=\Delta V/L_0$, где Δt — промежуток времени, за которое происходит деформация, ΔV — изменение скорости.

Гипертрофию ЛЖ (ГЛЖ) диагностировали при величине массы миокарда ЛЖ более 95 г/м² у женщин и 115 г/м² у мужчин. У 30 (28,6%) больных АГ сохранялась нормальная геометрия ЛЖ, у 17 (16,2%) выявлено концентрическое ремоделирование, у 37 (35,2%) — концентрическая ГЛЖ и у 21 (20,0%) — эксцентрическая ГЛЖ без дилатации полости.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 7.0 (StatSoft Inc., США). Для проверки гипотезы о равенстве средних для двух групп при нормальном распределении использовали критерий Стьюдента, а при отклонении распределения от нормального — критерий Mann-Whitney; для трех групп при нормальном распределении — однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA), при отвержении нулевой гипотезы для анализа различий между тремя группами применяли post-hoc анализ Tukey. При отклоне-

Таблица 1

Клинико-анамнестические данные
больных АГ в зависимости от наличия ГЛЖ

Показатель	1 группа (n=47)	2 группа (n=58)	p
Средний возраст, лет (M±SD)	52,6±5,4	53,9±5,9	н.д.
Пол муж. жен.	13 (27,7%) 34 (72,3%)	29 (50,0%) 29 (50,0%)	0,02 0,02
Степень АГ 1-я 2-я	16 (34,0%) 0 (0%)	29 (50,0%) 3 (5,2%)	н.д. н.д.
Длительность АГ, лет (25-й и 75-й процентиля)	5,0 [3,0; 10,0]	6,0 [5,0; 10,0]	н.д.
Индекс массы тела, кг/м ² (M±SD)	29,5±5,6	30,0±4,6	н.д.
Ожирение (степень) всего I-II III	19 (40,4%) 16 (34,0%) 3 (6,4%)	27 (46,6%) 26 (44,9%) 1 (1,7%)	н.д. н.д. н.д.
Курение	11 (23,4%)	16 (27,6%)	н.д.
Лечение комбинированное монотерапия не лечились	19 (40,4%) 25 (53,2%) 3 (6,4%)	46 (79,3%) 12 (20,7%) 0 (0%)	0,0001 <0,001 н.д.
САД офисное, мм рт.ст. (M±SD)	130,6±10,5	135,4±13,6	0,049
ДАД офисное, мм рт.ст. (M±SD)	83,2±5,9	85,5±5,9	н.д.

нии распределения от нормального использовали дисперсионный анализ Kruskal-Wallis. При нормальном распределении данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения (M±SD), при отклонении распределения от нормального — в виде медианы и интерквартильного размаха (25-й и 75-й процентиля). Значимыми признавались различия при p<0,05.

Критериями включения в исследование были наличие эссенциальной АГ, синусового ритма сердца и ФВЛЖ более 55%; критериями исключения: наличие в анамнезе инфаркта миокарда, любых заболеваний миокарда, клапанных пороков сердца, любых нарушений проводимости сердца, сахарного диабета.

Характеристика больных. Обследованы 105 больных АГ, 63 (60,0%) женщины и 42 (40,0%) мужчины. Средний возраст 53,3±5,7 года. Контрольную группу составили 35 сопоставимых по возрасту и полу практически здоровых лиц (возраст 52,4±5,9 года). Из них 19 (54,3%) женщин и 16 (45,7%) мужчин с нормальными значениями офисного артериального давления (АД) (систолическое АД 120,3±6,5 мм рт.ст. и диастолическое — 77,7±4,1 мм рт.ст.) и суточным профилем АД по данным суточного мониторирования АД. Среднесуточные значения систолического АД составили 112,7±6,0 мм рт.ст., диастолического — 69,1±6,0 мм рт.ст.

При включении в исследование жалобы на повышенную утомляемость предъявлял 51 (48,6%) больной АГ, одышку при обычной физической нагрузке — 42 (40,0%) и сердцебиение — 13 (12,4%). Степень дополнительного риска ССО была очень высокой у 16 (15,2%) больных, высокой — у 61 (58,1%), сред-

Таблица 2

Структурно-функциональное состояние ЛЖ
у больных АГ в зависимости от наличия ГЛЖ

Параметры	Контрольная (n=35)	1-я группа (n=47)	2-я группа (n=58)
ЧСС, уд./мин	66,7±10,6	64,9±11,6	64,5±8,4
ИОЛП, мл/м ²	29,8 (25,3; 33,3)	31,9 (28,8; 34,3)	34,6 (31,6; 37,0)**
ИОТС	0,40±0,03	0,44±0,06*	0,49±0,07**
КДОИ, мл/м ²	56,1 (53,7; 59,5)	53,6 (49,8; 57,6)	57,5 (53,9; 63,6)*
КСОИ, мл/м ²	20,9±2,3	18,8±3,3*	21,6±4,2*
ФВ, %	63,0 (61,0; 65,0)	64,0 (62,0; 68,0)	63,0 (61,0; 65,0)
СДЛА, мм рт.ст.	19,7±3,2	28,8±3,1*	35,7±5,2**
S' ср., см/с	9,0 (9,0; 9,0)	8,0 (7,0; 9,0)*	8,0 (7,0; 9,0)*
e' мжп	11,7±1,3	7,4±1,0*	6,1±1,1**
e' лат.	15,2±2,1	11,6±1,2*	9,1±1,3**
E/e' ср.	7,5±1,2	9,4±1,7*	10,3±1,6**

Примечание: различия достоверны (p<0,05) в сравнении с: * — контрольной группой, ^ — 1-й группой.

Сокращения: ИОЛП — индексированный конечно-систолический объем ЛП, ИОТС — индекс относительной толщины стенки ЛЖ в диастолу, КДОИ — конечно-диастолический объем индексированный, КСОИ — конечно-систолический объем индексированный, ФВ — фракция выброса, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, S' ср. — средняя пиковая скорость систолического движения митрального кольца, E/e' ср. — комбинированный показатель диастолической функции.

ней — у 27 (25,7%) и низкой — у 1 (1,0%) больного. Комбинированную антигипертензивную терапию двумя и более препаратами получали 65 (61,9%) больных АГ, монотерапию — 37 (35,2%), не лечились — 3 (2,9%) больных с впервые выявленной АГ.

Для выявления ранних нарушений функционального состояния сердца были выделены две группы: 1-ю группу составили 47 (44,8%) больных без ГЛЖ; 2-ю группу — 58 (55,2%) больных АГ с ГЛЖ. Величина индексированной массы миокарда ЛЖ в контрольной группе составила 90,2±4,6 г/м² и достоверно не отличалась от показателей в 1-й группе (92,3±3,5 г/м²).

Результаты и обсуждение

Больные АГ в зависимости от наличия ГЛЖ достоверно не различались по возрасту, длительности АГ, показателям курения и ожирения (табл. 1). Развитие ГЛЖ чаще ассоциировалось с мужским полом. Комбинированную антигипертензивную терапию достоверно чаще получали пациенты 2-й группы, что было обусловлено более тяжелым течением заболевания. Так, на момент включения в исследование целевые значения АД были достигнуты у 66,0% больных в 1-й группе и только у 44,8% во 2-й, несмотря на лечение двумя и более группами препаратов. У больных с ГЛЖ при повседневной физической активности чаще (p<0,001) выявлялись повышенная утомляемость, одышка со снижением толерантности к нагрузке (497,8±51,4 м против 565,6±37,1 м в 1-й группе, p<0,001).

Таблица 3

Показатели глобальной продольной деформации и скорости деформации ЛЖ у больных АГ (M±SD)

Параметры	Контроль n=26	1-я группа n=40	2-я группа n=45
Глобальная деформация (SI), %	-20,5±1,1	-19,1±1,0*	-18,1±1,0**
Скорость деформации (SRI), 1/с	-1,3±0,1	-1,2±0,1*	-1,2±0,1*

Примечание: различия достоверны (p<0,05) в сравнении с: * — контрольной группой, ^ — 1-й группой.

При АГ отмечаются более высокие, по сравнению с контрольной группой, показатели объема левого предсердия, индекса относительной толщины стенки ЛЖ и систолического давления в легочной артерии (табл. 2). Выявленные структурные изменения ЛЖ сопровождаются достоверным снижением показателей ранней диастолической скорости митрального кольца в области МЖП и латеральной стенки, а также отношения E/e' ср. Более того, несмотря на отсутствие достоверных различий по ФВЛЖ, снижение среднего показателя S' по данным тканевой доплерографии свидетельствует о нарушении продольной систолической функции ЛЖ. Следовательно, при АГ на этапе формирования концентрического ремоделирования ЛЖ до развития гипертрофии уже выявляются нарушения диастолической и регионарной систолической ЛЖ. Однако выявленные нарушения более выражены при развитии ГЛЖ. Так, у больных 2-й группы увеличение индекса относительной толщины стенки ЛЖ указывает на преобладание концентрической гипертрофии с более выраженными нарушениями диастолической функции по сравнению с пациентами 1-й группы без ГЛЖ. Увеличение объема левого предсердия более 34 мл/м², показателя E/e' ср. до 10 и систолического давления в легочной артерии >35 мм рт.ст. у больных с ГЛЖ может свидетельствовать о повышении давления заклинивания легочной артерии более 12 мм рт.ст. [6, 10]. Таких пациентов во 2-й группе было 19 (32,8%). Из них у 9 (15,5%) при нормальной ФВ жалобы на одышку, быструю утомляемость и сердцебиение были связаны с развитием ХСН, по результатам теста 6-минутной ходьбы (409,6±11,7 м), II функционального класса. Эти данные согласуются с результатами Фрамингемского исследования в том, что уровень риска ССО минимален в группе пациентов с нормальной геометрией ЛЖ и максимален у пациентов с концентрической ГЛЖ [7]. Вместе с тем, обращает на себя внимание, что показатели регионарной систолической функции ЛЖ по данным тканевой доплерографии у больных АГ в зависимости от наличия ГЛЖ достоверно не различаются. По-видимому, объяснение может быть в ограничениях методики тканевой доплерографии, связанных с тем, что одной стороны, сердце совершает сложные движения в грудной

клетке, поэтому искажаются результаты измерений скорости движения фиброзного кольца; с другой стороны, не всегда фиксированное расположение контрольного объема на уровне митрального кольца отражает ту же самую точку на протяжении всего сердечного цикла, поэтому от кадра к кадру могут регистрироваться скорости соседних участков миокарда [6]. Однако учитывая неразрывную связь между диастолической и систолической функцией ЛЖ, надо полагать, что оценка только ФВ недостаточна для выявления более ранних нарушений систолической функции ЛЖ. Известно, что основной вклад в величину показателя ФВ вносит систолическое укорочение ЛЖ по короткой оси и в меньшей степени величина ФВ зависит от укорочения сердца по длинной оси, поэтому ФВ ЛЖ отражает главным образом сокращение среднего мышечного слоя миокарда. Следовательно, ориентируясь только на ФВЛЖ, мы пропускаем доклинические нарушения продольной систолической функции ЛЖ, поэтому наиболее перспективным для клинической практики считается оценка продольной деформации и скорости деформации ЛЖ [8, 9]. Мы провели дополнительный анализ систолической функции ЛЖ с оценкой глобальной продольной деформации и скорости деформации с помощью ультразвуковой технологии 2D-стрейн у 40 больных АГ 1-й и 45 больных 2-й группы, а также у 26 добровольцев контрольной группы с хорошим качеством трассировки всех сегментов ЛЖ.

У больных АГ независимо от структурно-функционального состояния ЛЖ показатели глобальной деформации и скорости деформации были достоверно ниже, чем в контрольной группе (табл. 3), хотя и оставались в пределах рекомендуемых нормативных значений [9]. Однако сопоставление параметров продольной деформации ЛЖ у больных АГ с 90-перцентильным интервалом нормы контрольной группы в нашем исследовании выявило снижение глобальной продольной деформации ЛЖ у 24 (60,0%) больных 1-й группы и у 42 (93,3%) пациентов с ГЛЖ. При этом по данным тканевой доплерографии снижение скорости систолического движения митрального кольца при отсутствии ГЛЖ выявлено только у 12 (30,0%) больных и у 31 (68,9%) при ГЛЖ. Нами также отмечена взаимосвязь между величиной глобальной продольной деформации и характером ремоделирования ЛЖ. Так, у больных АГ продольная глобальная деформация при нормальной геометрии ЛЖ составила -19,5±0,9% и была достоверно (p<0,01) выше, чем при концентрическом ремоделировании (-18,3±0,9%), концентрической гипертрофии (-17,6±0,9%) и эксцентрической ГЛЖ (-18,7±0,7%). При этом скорость деформации не продемонстрировала зависимости от ремоделирования ЛЖ. Следовательно, при АГ ремоделирование ЛЖ сопровождается снижением глобальной продольной деформации

ции ЛЖ, однако при концентрической ГЛЖ выявленные нарушения систолической функции носят более выраженный характер. Действительно, у 9 больных 2-й группы с концентрической ГЛЖ и симптомами ХСН II функционального класса величина продольной деформации ЛЖ составила $-16,3 \pm 0,8\%$. Таким образом, наши результаты согласуются с данными других исследователей, согласно которым наиболее ранним и надежным маркером доклинических нарушений систолической функции ЛЖ является снижение продольной деформации миокарда [10, 11]. Это связано с тем, что гипертрофия, фиброз при АГ могут привести к уменьшению продольной деформации миокарда, а не снижению ФВЛЖ. Однако ориентируясь только на величину массы миокарда ЛЖ нельзя точно предсказать тяжесть сопутствующей систолической дисфункции, активность фибротических процессов в миокарде [12]. Наряду со степенью увеличения массы ЛЖ надежным показателем ССО является тип гипертрофии. Лица с более высокой относительной толщиной стенки ЛЖ, при любой величине массы миокарда, в том числе и концентрическом ремоделировании, подвержены большому риску ССО [13].

Согласно нашим результатам, при концентрической ГЛЖ в сравнении с эксцентрической без дилатации полости ЛЖ более выражены нарушения продольной систолической функции ЛЖ. Это связано с тем, что при АГ в основе концентрической ГЛЖ лежит не только рост кардиомиоцитов, но и ремоделирование экстрацеллюлярного матрикса [14], что позволяет рассматривать концентрическую ГЛЖ как прогностически наименее благоприятную.

Заключение

Таким образом, у больных АГ использование технологии 2D-стрейн позволяет выявлять нарушения продольной систолической функции ЛЖ еще до развития гипертрофии, хотя более выраженное снижение глобальной продольной деформации ЛЖ отмечается при его концентрической гипертрофии. Оценка глобальной продольной деформации миокарда является более чувствительным методом характеристики систолической функции, чем параметры тканевой доплерографии. При ХСН с сохраненной ФВЛЖ использование технологии 2D-стрейн наряду с диастолическими нарушениями выявляет снижение продольной деформации ЛЖ.

Литература

1. Cleland JG, Swedberg K, Cohen-Solal A, et al. The Euro Heart Failure Survey of the EUROHEART survey programme. A survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. The Study Group on Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. The Medicines Evaluation Group Centre for Health Economics University of York. Eur J Heart Fail. 2000; 2 (2): 123-32.
2. Ageev FT, Belenkov YuN, Fomin IV, et al. The prevalence of chronic heart failure in the European part of the Russian Federation — data AGE–CHF. Zhurnal Serdechnaya Nedostatochnost'. 2006; 7 (1): 4-7. Russian (Ageev Ф.Т., Беленков Ю.Н., Фомин И.В. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации — данные ЭПОХА–ХСН. Сердечная Недостаточность. 2006; 7 (1): 4-7).
3. Perk G, Tunick PA, Kronzon I. Non-doppler two-dimensional strain imaging by echocardiography — from technical considerations to clinical applications. J Am Soc Echocardiogr 2007; 20: 234-43.
4. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. European J of Echocardiography. 2009; 10: 165-93.
5. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. European Heart Journal — Cardiovascular Imaging (2015) 16, 233-71.
6. Negishi K, Negishi T, Kurosawa K, et al. Practical Guidance in Echocardiographic Assessment of Global Longitudinal Strain. JACC: Cardiovascular Imaging. 2015; 8 (4): 89-92.
7. Castelló Brescane R. The Prognostic Significance of Left Ventricular Geometry: Fantasy or Reality? Rev Esp Cardiol. 2009; 62(3): 235-8.
8. Marwick TH, Gillebert TC, Aurigemma G, et al. Recommendations on the use of echocardiography in adult hypertension: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE). Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2015; 16 (6): 577-605.
9. Yingchoncharoen T, Agarwal S, Popovi ZB, et al. Normal Ranges of Left Ventricular Strain: A Meta-Analysis. J Am Soc Echocardiogr 2013; 26: 186-91.
10. Goebel B, Gjesdal O, Kottke D, et al. Regional and global myocardial function in patients with hypertensive heart disease: a two-dimensional ultrasound speckle tracking study. Circulation. 2008; 118: 991-2.
11. Liu Y, Tsai WC, Lin C, et al. Evidence of subtle left ventricular systolic dysfunction detected by automatic function imaging in patients with diastolic heart failure. Abstracts of EUROCHO the twelfth 2008, M963, p. S120.
12. Díez J. Mechanisms of Cardiac Fibrosis in Hypertension. The Journal Of Clinical Hypertension. 2007; July 7(9): 546-52.
13. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, et al. Adverse prognostic significance of concentric remodeling of the left ventricle in hypertensive patients with normal left ventricular mass. J Am Coll Cardiol. 1995; 25 (4): 871-8.
14. Briones AM, Arribas SM, Salaices M. Role of extracellular matrix in vascular remodeling of hypertension. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2010 Mar; 19(2): 187-94.

ИЗМЕНЕНИЕ БИОМЕХАНИКИ СЕРДЦА В РАННИЕ СРОКИ ПЕРВИЧНОГО ПЕРЕДНЕГО ИНФАРКТА МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST ПО ДАННЫМ 2D SPECKLE TRACKING ЭХОКАРДИОГРАФИИ

Керчева М. А.¹, Рябова Т. Р.¹, Рябов В. В.^{1,2,3}, Карпов Р. С.^{1,2,3}

Цель. Оценить изменение биомеханики сердца в ранние сроки у пациентов с острым первичным передним инфарктом миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST по данным стандартной и 2D speckle tracking эхокардиографии.

Материал и методы. В исследование включено 35 пациентов (средний возраст — 58,46±10,2) с острым Q-ИМ, поступивших в первые 24 часа от начала заболевания. Эхокардиографию, включая 2D speckle tracking режим, проводили на 3-й (Т1), 7-е (Т2) и 14-е сутки (Т3) острого ИМ ("Vivid E9"). Пациентов разделили на 2 группы, с наличием неблагоприятного ремоделирования левого желудочка (ЛЖР+) к 14-м суткам и без (ЛЖР-).

Результаты. Экстренная реперфузионная терапия — у всех пациентов (72% — в первые 6 часов). Значимой динамики показателей стандартной эхокардиографии — конечного диастолического (КДО) и систолического объемов (КСО), фракции выброса (ФВ), индекса нарушения локальной сократимости (ИНЛС) ЛЖ, не выявлено. Отмечено улучшение деформации — 2D global longitudinal strain (GLS) к Т2 ($p=0,048$). Апикальная и базальная ротация — без динамики в течение всего периода наблюдения. Однако, количество пациентов с нормальным и сниженным значением базальной ротации и её систолической скорости, а также нормальным и повышенным значением апикальной ротации и её систолической скорости к Т3 выросло ($p<0,05$). Выявлено увеличение систолической скорости твиста к Т3. В группе ЛЖР+ выявлено улучшение ИНЛС и 2D GLS к Т3. Систолическая скорость апикальной ротации и твиста повысились к Т3, однако все скоростные показатели — значительно меньше, чем в группе ЛЖР-. По клинко-анамнестическим данным группы различались по времени реперфузии: 5,48±3,58 против 3,89±2,25 ч ($p<0,05$).

Заключение. Изменения биомеханики сердца по данным 2D speckle tracking эхокардиографии у пациентов с применением современной и своевременной фармакоинвазивной стратегии в ранний постинфарктный период отображали восстановление функции сердца, стандартные показатели (КДО, КСО, ФВ ЛЖ) динамики не показали. Улучшение 2D GLS происходило уже к точке Т2. Среди показателей, отражающих ротационные характеристики ЛЖ, повышалась систолическая скорость апикальной ротации к Т3. Базальная и апикальная ротация динамику не показали. Увеличилось количество пациентов с нормальной и повышенной апикальной ротацией, а также со сниженной и нормальной базальной ротацией к Т3. В группе ЛЖР+ реперфузия миокарда достигалась значимо позже, отмечено улучшение 2D GLS и ИНЛС ЛЖ к Т3, а также скоростных показателей апикальной ротации, твиста.

Ключевые слова: 2D speckle tracking эхокардиография, 2D longitudinal strain, базальная ротация; апикальная ротация, острый инфаркт миокард, ремоделирование сердца.

¹ФГБУ Научно-Исследовательский институт кардиологии, Томск; ²ГБОУ ВПО Сибирский медицинский университет Минздрава России, Томск; ³Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск, Россия.

Керчева М. А.* — аспирант отделения неотложной кардиологии, Рябова Т. Р. — к. м. н., врач ультразвуковой диагностики отделения ультразвуковой и функциональной диагностики, Рябов В. В. — д. м. н., в. н. с. отделения неотложной кардиологии, профессор кафедры кардиологии, с. н. с. лаборатории трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины, Карпов Р. С. — д. м. н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой факультетской терапии с курсом клинической фармакологии, руководитель отделения атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
tmkelka06@rambler.ru

ИМ — инфаркт миокарда, ИМnST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ИНЛС — индекс нарушения локальной сократимости, ИС — индекс сферичности, ИСКА — инфаркт-связанная коронарная артерия, ИЭ — индекс эксцентриситета, КДО — конечный диастолический объем, КСО — конечный систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ЛЖР — ремоделирование левого желудочка, ЛП — левое предсердие, МК — митральный клапан, ММ — масса миокарда, ОСН — острая сердечная недостаточность, СВ — сердечный выброс, СИ — сердечный индекс, УО — ударный объем, УИ — ударный индекс, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, Apical Rot — апикальная ротация, Basal Rot — базальная ротация, GLS — глобальный продольный стрейн, RotR S Sax Apex — систолическая скорость апикальной ротации, RotR S Sax MV — систолическая скорость базальной ротации, RotR S Twist — систолическая скорость скручивания.

Рукопись получена 12.05.2016
Рецензия получена 29.08.2016
Принята к публикации 05.09.2016

Российский кардиологический журнал 2016, 12 (140): 12–17
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-12-12-17>

HEART HEMODYNAMICS IN EARLY PERIOD OF ACUTE ST ELEVATION ANTERIOR MYOCARDIAL INFARCTION BY 2D SPECKLE TRACKING ECHOCARDIOGRAPHY

Kercheva M. A.¹, Ryabova T. R.¹, Ryabov V. V.^{1,2,3}, Karpov R. S.^{1,2,3}

Aim. To assess the changes in biomechanics of the heart at early stages post-acute ST-elevation myocardial infarction (MI) by 2D speckle tracking echocardiography.

Material and methods. Totally, 35 patients included (mean age — 58,46±10,2 year old) with acute Q-MI admitted within 24 hours from the disease onset. Echocardiography, including 2D speckle tracking regimen was done at the 3rd (T1), 7th (T2) and 14th (T3) day post-MI (Vivid E9 device). Patients were selected to two groups: with an adverse remodeling of the left ventricle (LVR+) by 14th day and without (LVR-).

Results. Urgent reperfusion was done in all patients, and in 72% within 6 hours. There was no significant dynamics of the standard echocardiography parameters — end-diastolic volume (EDV) and end-systolic volume (ESV), ejection fraction (EF), index of local contractility disorder (ILCD) of the LV. There was improved deformity — 2D global longitudinal strain (GLS) by T2 ($p=0,048$). Apical and basal rotation — without dynamics during all follow-up period. However, number of patients with normal and decreased

value of basal rotation and its systolic velocity, as with normal and increased value of apical rotation and its systolic velocity, increased by T3 ($p<0,05$). There was increase of systolic twist velocity by T3. In LVR+ group there was improvement of ILCD and 2D GLS by T3. Systolic velocity of apical rotation and twist increased by T3, however all velocity parameters were significantly lower than in LVR-. Clinically the groups differed by the time of reperfusion: 5,48±3,58 vs 3,89±2,25 hours ($p<0,05$).

Conclusion. Changes in biomechanics of the heart by 2D speckle tracking echocardiography in patients with the use of modern and on-time pharmacoinvasive strategy at early post-infarction period represented the restoring of cardiac function, while standard parameters (ESV, EDV, EF LV) did not show dynamics. Improvement of 2D GLS was found even at T2 point. Among the values reflecting rotational characteristics of LV, the systolic velocity of apical rotation by T3. There was no dynamics in basal and apical rotation. The number of patients increased, with normal and increased apical rotation, as with decreased and normal basal rotation

by T3. In LVR+ group myocardial reperfusion was achieved significantly later, there was improvement of 2D GLS and ILCD of LV by T3, as well as velocity values of apical rotation and twist.

Russ J Cardiol 2016, 12 (140): 12–17

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-12-12-17>

Key words: 2D speckle tracking echocardiography, 2D longitudinal strain, basal rotation, apical rotation, acute myocardial infarction, heart remodelling.

¹Ri Cardiology, Tomsk; ²Siberian State Medical University (SSMU), Tomsk; ³National Research Tomsk State University, Tomsk, Russia.

2D speckle tracking эхокардиография — новая ультразвуковая технология, разработанная для изучения биомеханики сердца. Она позволяет оценить смещение уникальной картины совокупности пятен серой шкалы от кадра к кадру, происходящее вслед за движением миокарда. Кроме изучения деформации в трех пространственных направлениях: продольном, радиальном и циркулярном, — становится возможной оценка ротации, её скорости, а также скручивания и раскручивания левого желудочка (ЛЖ). Преимуществом является возможность количественной оценки систолической и диастолической функции в полуавтоматическом режиме [1]. Высокая межоператорская воспроизводимость новой технологии, простота использования, способствовали её скорейшему внедрению в клиническую практику [2, 3].

Ранее было выявлено, что улучшение глобальной продольной деформации (2D global longitudinal strain — GLS) к 30-му дню, 3-му, 6-му месяцу после инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) обладает большей прогностической ценностью в отношении восстановления функций ЛЖ, чем фракция выброса (ФВ) ЛЖ и индекс нарушения локальной сократимости (ИНЛС) [3, 4]. В экспериментальных исследованиях показано, что снижение апикальной ротации (Apical Rot) и систолического скручивания после ИМ может быть маркером систолической дисфункции ЛЖ, выявлена взаимосвязь с ФВ ЛЖ после ИМ [5].

На данном этапе развития 2D speckle tracking эхокардиографии, к применению в рутинной клинической практике рекомендован только показатель 2D GLS. Остальные показатели используют в качестве исследовательского инструмента для изучения биомеханики сердца [6, 7]. Актуальны вопросы относительно референсных показателей, их изменений при различной патологии сердца, в том числе в ранние сроки после ИМ [8, 9].

Материал и методы

В исследование включено 35 пациентов с острым первичным передним Q-ИМпST, поступивших в палату интенсивной терапии в течение первых 24 часов от начала заболевания с марта 2014 года по май 2015. Среди них было 8 женщин и 27 мужчин в возрасте 32–73 года (средний возраст — $58,46 \pm 10,2$). Исследование зарегистрировано в базе ClinicalTrials.gov, идентификационный номер — NCT02562651.

В исследование не включали больных старше 75 лет, с неудовлетворительной визуализацией сердца, острой недостаточностью ЛЖ III–IV функциональный класс (ФК) по Killip, синусовой брадикардией, с постоянной формой фибрилляции предсердий, с клапанными пороками сердца, декомпенсацией хронической сердечной недостаточности (ХСН) (III–IV ФК по NYHA), тяжелой сопутствующей патологией. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Эхокардиографию, включая 2D speckle tracking режим, проводили на 3-й (T1), 7-е (T2) и 14-е сутки (T3) острого ИМ (“Vivid E9”, GE Healthcare). Использовали матричный датчик с частотой 1,7–4,6 МГц (M5S) в парастернальном доступе по короткой оси ЛЖ на уровне митрального клапана (МК) и верхушки, а также в апикальном доступе (пяти-, четырех- и двухкамерных позиций). Данные обрабатывали в off-line режиме на станции — EchoPac 113.

Количественную оценку проводили согласно рекомендациям Американской и Европейской ассоциаций эхокардиографии. Конечный диастолический (КДО) и систолический объемы (КСО), ФВ ЛЖ были определены по методу Симпсона [7]. Под ранним неблагоприятным ремоделированием ЛЖ понимали увеличение КДО и/или КСО на 20% и более в течение первых 14 дней после ИМ [4, 8]. Пациентов разделили на 2 группы, с наличием неблагоприятного ремоделирования ЛЖ (ЛЖР+) к 14-м суткам и без него (ЛЖР-). Ударный объем (УО), сердечный выброс (СВ) и масса миокарда (ММ) ЛЖ, а также объем левого предсердия (ЛП) индексировали относительно площади поверхности тела. Для количественной оценки изменения геометрической формы ЛЖ вычисляли индекс сферичности (ИС) и индекс эксцентриситета (ИЭ) [7].

Диастолическую функцию оценивали, измеряя максимальную скорость быстрого (Е) и позднего (А) наполнения ЛЖ, полученных в режиме импульсно-волновой доплер-эхокардиографии, вычисляли их соотношение — Е/А. Также определяли скорость движения боковой части фиброзного кольца МК в раннюю диастолу (е') и соотношение Е/е' методом тканевой доплерографии [7].

Эхокардиографию 2D speckle tracking проводили при частоте кадров более 60 в секунду. Величину GLS

определяли после мануальной коррекции границ эндокарда в конце систолы в пяти-, четырёх-, двухкамерных апикальных позициях. После чего программное обеспечение анализировало данные в полуавтоматическом режиме, разделяя зону интереса на 6 сег-

ментов [4, 6]. После анализа всех позиций, программное обеспечение создает 16-сегментарную топографическую картину — “бычий глаз” [6]. Ротацию изучали из парастерального доступа по короткой оси ЛЖ на уровне МК и верхушки. Базальная ротация (Basal Rot) имеет отрицательные значения и направлена по часовой стрелке, Apical Rot направлена против часовой стрелки и имеет положительные значения. Скручивание ЛЖ (Twist) — абсолютная разница между Basal и Apical Rot. Нормальные значения показателей 2D speckle tracking эхокардиографии, за исключением величины 2D GLS [6, 7], в настоящий момент не определены, поэтому полученные нами данные анализировали относительно опубликованных референсных значений [10].

Анализ данных проводили при помощи пакета программ STATISTICA 10. Результаты представлены в виде среднего арифметического и среднеквадратичного отклонения — $M \pm SD$. Критический уровень значимости $p < 0,05$. Для анализа данных в случае нормального распределения использовали t-тест Стьюдента с поправкой Бонферрони, при ненормальном распределении — тест Фридмана [11].

Результаты

Основные клиничко-анамнестические данные представлены в таблице 1. Экстренная реперфузионная терапия проведена у всех пациентов, в 72% случаев в течение первых 6 часов. Реперфузия инфаркт-связанной коронарной артерии (ИСКА) была достигнута у 97% пациентов. Среди ранних осложнений выявлены нарушения ритма сердца — 42% случаев, острая сердечная недостаточность (ОСН) и постинфарктная стенокардия у 20%, перикардит у 9%, анев-

Таблица 1

Клиничко-анамнестические данные

Показатели	$M \pm SD$, n (%)
Возраст (лет)	58,46 $\pm$ 10,2
Мужской пол	27 (77)
Курение	22 (64)
Ожирение	15 (53)
Артериальная гипертензия	25 (71)
Дислипидемия	24 (70)
Сахарный диабет, 2 тип	10 (33)
Предынфарктная стенокардия	19 (54)
ИСКА (ПНА, I DA)	34 (97)/1(3)
Одно-/двух-/трёхсосудистое поражение КА	23 (65)/9 (25)/3 (10)
Тромболизис+ЧКВ/первичное ЧКВ/отсроченное ЧКВ	17 (49)/12 (34)/6 (17)
Время реперфузии, часы	4,84 $\pm$ 3,06
Время реперфузии — первые 3/3-6/>6 ч	11 (32)/14 (40)/10 (28)
Полная реваскуляризация	18 (51)
ОСН при поступлении (ФК по Killip — I, II, III)	19 (83)/1(4)/2(9)
Лечение на госпитальном этапе	
Аспирин+клопидогрел	25 (71)
Аспирин+тикагрелор	10 (29)
Ингибиторы АПФ	25 (71)
β -адреноблокаторы	32 (91)
Статины	26 (74)

Сокращения: ИСКА — инфаркт-связанная коронарная артерия, ОСН — острая сердечная недостаточность, ПНА — передняя нисходящая артерия, ФК — функциональный класс, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, I DA — I диагональная артерия.

Таблица 2

Динамика объемов ЛЖ и ЛП, ФВ ЛЖ и ИНЛС

Показатели	T1	T2	T3	$\Delta T1-T2$, %	$\Delta T2-T3$, %
КДО, мл	106,04 $\pm$ 25,08	111,35 $\pm$ 22,44	115,37 $\pm$ 27,34	3,4 $\pm$ 18,19	5,2 $\pm$ 9,83
КСО, мл	49,44 $\pm$ 14,05	53,21 $\pm$ 14,81	51,2 $\pm$ 14,68	4,85 $\pm$ 24,74	-2,1 $\pm$ 17,7
ФВ ЛЖ, %	53,0 $\pm$ 8,93	52,28 $\pm$ 10,05	55,51 $\pm$ 8,19	-0,05 $\pm$ 13,23	5,19 $\pm$ 14,89
ЧСС, уд./мин	74,28 $\pm$ 16,96	71,0 $\pm$ 12,11	68,85 $\pm$ 10,82	-4,5 $\pm$ 15,03	-0,7 $\pm$ 9,6
УИ (мл/м ²)	27,17 $\pm$ 7,54	27,67 $\pm$ 6,43*	30,18 $\pm$ 6,63*	-0,04 $\pm$ 19,9	14,94 $\pm$ 24,5
СИ (л/мин/м ²)	1,98 $\pm$ 0,61	1,95 $\pm$ 0,53*	2,05 $\pm$ 0,51*	-5,0 $\pm$ 22,23	15,14 $\pm$ 30,42
ИС	0,53 $\pm$ 0,06	0,53 $\pm$ 0,06	0,55 $\pm$ 0,05	1,27 $\pm$ 16,19	1,06 $\pm$ 9,05
ИЭ	1,08 $\pm$ 0,05	1,07 $\pm$ 0,05	1,08 $\pm$ 0,05	-0,32 $\pm$ 6,17	0,65 $\pm$ 8,97
ИММЛЖ (г/м ²)	104,62 $\pm$ 27,01	107,12 $\pm$ 29,84	108,18 $\pm$ 23,95	0,08 $\pm$ 18,37	3,32 $\pm$ 15,23
Е/А	1,06 $\pm$ 0,48	1,23 $\pm$ 0,4	1,12 $\pm$ 0,46	30,02 $\pm$ 42,89	-5,7 $\pm$ 39,53
Е/е'	9,86 $\pm$ 3,81	9,2 $\pm$ 4,2	8,7 $\pm$ 2,6	-4,03 $\pm$ 30,75	-2,5 $\pm$ 41,87
V ЛП, (мл/м ²)	27,19 $\pm$ 8,52*	29,7 $\pm$ 7,95*	29,58 $\pm$ 7,95	11,94 $\pm$ 17,59	-2,49 $\pm$ 22,72
ИНЛС	1,53 $\pm$ 0,33	1,56 $\pm$ 0,29	1,43 $\pm$ 0,27	1,62 $\pm$ 11,95	-3,23 $\pm$ 11,11

Примечание: * — $p < 0,05$.

Сокращения: V ЛП — объем левого предсердия, индексированный к площади поверхности тела, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИНЛС — индекс нарушения локальной сократимости, ИС — индекс сферичности, ИЭ — индекс эксцентриситета, КДО — конечный диастолический объем, КСО — конечный систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ММ — масса миокарда, СИ — сердечный индекс, УИ — ударный индекс, ФВ — фракция выброса, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Таблица 3

Динамика показателей 2D speckle-tracking эхокардиографии

Показатель	T1	T2	T3	ΔT1-T2, %	ΔT2-T3, %
GLS (%)	-10,8±3,15	-11,3±3,04*	-11,89±3,12 ^{xy}	7,3±17,25	0,81±14,41
>N/N/<N	0/5/22	0/4/28	0/4/29		
Basal Rot (°)	-7,15±3,29	-6,44±3,99	-6,52±4,72	8,52±66,21	-1,94±7,15
>N/N/<N	10/11/2	8/16/5	5/7/7 ^y		
RotR S Sax MV (°/s)	-60,23±18,42	-58,57±25,31	-59,42±28,7	-0,49±39,16	10,86±54,2
>N/N/<N	4/17/4	4/20/8	6/11/12 ^y		
Apical Rot (°)	6,8±4,1	7,4±3,3	8,05±3,2	45,47±173,85	25,67±94,44
>N/N/<N	1/18/6	0/28/4*	3/24/2 ^{xy}		
RotR S Sax Apex (°/s)	53,09±26,2	59,7±20,4	71,3±29,2 ^y	10,88±56,43	37,28±92,19
>N/N/<N	0 ^y /20/5	0/30/2*	5/21/3 ^{xy}		
Twist (°)	15,6±14,88	12,46±5,52	13,4±5,8	-2,48±45,45	2,48±45,44
>N/N/<N	3/19/3	2/26/7*	4/21/4		
RotR S Twist (°/s)	81,25±29,6	83,75±28,02	101,76±36,89 [#]	6,85±37,85	32,09±75,83

Примечание: * — $p < 0,05$ достоверность различий между T1 и T2, # — $p < 0,05$, между T2 и T3, ^y — $p < 0,05$, между T1 и T3.

Сокращения: MV — mitral valve (митральный клапан), s — second (секунд), Apical Rot — апикальная ротация, Basal Rot — базальная ротация, GLS — глобальный продольный стрейн, RotR S Sax Apex — систолическая скорость апикальной ротации, RotR S Sax MV — систолическая скорость базальной ротации, RotR S Twist — систолическая скорость скручивания.

Таблица 4

Динамика объемов ЛЖ и ЛП, ФВ ЛЖ и ИНЛС и показателей 2D speckle-tracking эхокардиографии в группах ЛЖР+/ЛЖР-

Показатели	T1		T2		T3	
	ЛЖР+	ЛЖР-	ЛЖР+	ЛЖР-	ЛЖР+	ЛЖР-
КДО, мл	94,30±27,03	112,87±16,8	108,5±25,24	106,21±16,0	119,93±31,64 ^y	104,57±15,58
КСО, мл	46,3±16,58	49,43±12,31	51,94±14,94	46,14±10,0	52,6±17,76	44,57±10,91
ФВ ЛЖ, %	51,0±10,18	56,12±7,87	52,33±10,05	56,35±9,0	56,26±9,68	57,51±7,84
ИНЛС	1,62±0,35	1,41±0,3	1,54±0,3*	1,47±0,3	1,43±0,31 ^y	1,37±0,24
GLS (%)	-10,84±3,46	-11,85±3,35	-11,39±3,04	-12,65±3,32	-11,87±3,16 ^y	-12,96±4,11
Bas Rot (°)	-7,55±3,53	-6,35±3,01	-5,85±4,59	-6,06±3,82	-5,66±5,27	-7,27±3,74
RotR S Sax MV (°/s)	-68,11±14,47	-56,49±23,52	-54,31±26,5	-61,36±23,2	-48,63±22,87 ^δ	-70,24±29,2 ^δ
Ap Rot (°)	8,32±3,89	6,64±5,38	7,29±3,75	7,21±3,65	8,07±4,41	9,87±3,57
RotR S Sax Apex (°/s)	60,11±25,42	53,68±30,4	59,55±21,93	59,84±17,9	63,03±31,61 ^{#δ}	94,36±31,02 ^δ
Twist (°)	19,6±17,26	11,98±7,5	11,8±5,78	11,77±5,42	12,63±7,08	16,0±4,75
RotR S Twist (°/s)	96,67±17,34 ^δ	73,15±35,74 ^δ	81,77±25,77	84,87±31,16	92,93±34,27 ^δ	121,2±36,34 ^δ

Примечание: * — $p < 0,05$, достоверность различий между T1 и T2 в 1, 2 группах, # — $p < 0,05$, между T2 и T3 в 1, 2 группах, ^y — $p < 0,05$, между T1 и T3 в 1, 2 группах, ^δ — достоверность различий между группами.

Сокращения: ИНЛС — индекс нарушения локальной сократимости, КДО — конечный диастолический объем, КСО — конечный систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ФВ — фракция выброса, Apical Rot — апикальная ротация, Basal Rot — базальная ротация, GLS — глобальный продольный стрейн, RotR S Sax Apex — систолическая скорость апикальной ротации, RotR S Sax MV — систолическая скорость базальной ротации, RotR S Twist — систолическая скорость скручивания.

ризма у 6% больных. Из поздних осложнений наиболее часто встречались ХСН ФК I (91%) и нарушения ритма сердца (40%).

Основные показатели стандартной эхокардиографии представлены в таблице 2. Значимой динамики большинства показателей стандартной эхокардиографии (КДО, КСО, ФВ, ИНЛС ЛЖ) в ранний постинфарктный период выявлено не было. Однако показатели насосной функции ЛЖ, сниженные на момент поступления, значительно выросли уже к точке T2. Величина ударного индекса (УИ) в точке T3 соответствовала нижней границе нормы, сердечный индекс

(СИ) оставался сниженным, несмотря на положительную динамику относительно T2.

Выявлено значимое улучшение деформации по группе к T3 — снижение GLS определялось уже к T2 ($p=0,048$) (табл. 3).

В среднем по группе абсолютные значения показателей Apical и Basal Rot были без динамики в течение всего периода наблюдения. Однако в точке T3 количество пациентов со сниженным и нормальным значением Basal Rot было значимо больше, чем в T1. Повышенная базальная ротация в точке T1 наблюдалась у 43% пациентов. Наряду с этим отмечалось значимое

Таблица 5

Основные клинические данные у пациентов ЛЖР+/ЛЖР-

	ЛЖР+ n=18	ЛЖР- n=16
Показатели	M±SD, n (%)	
Возраст (лет)	57,41±9,13	58,53±10,73
Предынфарктная стенокардия	10 (59)	9 (64)
1, 2, 3-сосудистое поражение КА	11(65)/5(29)/1(6)	9(56)/6(37)/1(7)
Тромболизис+ЧКВ/первичное ЧКВ/отсроченное ЧКВ	10 (56)/7 (39)/1(6)	12 (75)/3 (18)/1 (7)
Время реперфузии, часы	5,48±3,58	3,8±2,25*
Время реперфузии — первые 3/3-6/>6 часов	4 (24)/6 (35)/7 (41)	6 (37)/2 (12)/8 (51)
Полная реваскуляризация	10 (56)	6 (37)

Примечание: * — $p < 0,05$ — различия достоверны.

Сокращения: КА — коронарная артерия, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

увеличение количества пациентов со сниженной RotR S Sax MV к Т3 (30%). Количество пациентов с нормальной апикальной ротацией увеличилось к Т2 ($p=0,05$), а к Т3 повысилось и число пациентов с величиной показателя превышающей норму. Кроме того, наблюдали увеличение скорости апикальной ротации (RotR S Sax Apex) в систолу с Т1 к Т3 на 26% ($p=0,004$).

Нормальная величина твиста ЛЖ в Т2 выявлялась у 75%, несмотря на отсутствие значимой динамики самого показателя по группе. Отмечалось увеличение систолической скорости твиста (RotR S Twist) к Т3 ($p=0,035$) (табл. 3).

Показатели стандартной и 2D speckle tracking эхокардиографии в зависимости от наличия неблагоприятного ремоделирования ЛЖ представлены в таблице 4. В группе ЛЖР+ увеличение КДО к Т3 в среднем на 26%, сопровождалось улучшением ИНЛС и деформации в виде снижения показателей ИНЛС и GLS к Т3. Скоростные показатели в этой группе, а именно RotR S Sax Apex (°/с) и RotR S Twist (°/с) повысились к Т3, что однако, наряду с RotR S Sax MV (°/с), значительно меньше, чем в группе ЛЖР-. По клинко-анамнестическим данным группы отличались только по времени реперфузии: $5,48 \pm 3,58$ ч против $3,89 \pm 2,25$ ч ($p < 0,05$) (табл. 5).

Обсуждение

Первая информация о технологии 2D speckle tracking эхокардиографии появилась в 2004г, но только в 2015г она включена в рекомендации по количественной оценке камер сердца [6, 7]. Кроме оценки деформации миокарда, технология предлагает инструменты для изучения сложной биомеханики сердца и оценки восстановления нарушенных в результате ИМ функций сердца. Ранее нами и коллегами показана высокая внутри- и межоператорская воспроизводимость показателей 2D speckle tracking эхокардиографии, в том числе и GLS [12, 13]. Установлено, что деформация у обследованных больных улучшается уже к 7-м суткам, и эта динамика сохраняется к моменту выписки больного из стационара. Это соответствует ранее описанным

изменениям сократимости ЛЖ у больных ИМ и объясняется восстановлением функции оглушенного миокарда [14, 15]. Важным представляется тот факт, что изменения деформации отображали восстановление функции сердца, тогда как стандартные показатели (КДО, КСО, ФВ ЛЖ) динамику не показали. Выявленное улучшение показателей насосной функции уже к 7-м суткам, вероятно, связано с перераспределением нагрузки на оставшийся жизнеспособный миокард [8].

Увеличение времени до восстановления кровотока являлось ключевым фактором в развитии неблагоприятного ремоделирования ЛЖ. У больных этой группы наряду со значимым увеличением КДО с 3-х к 14-м суткам, отмечалось улучшение 2D GLS и ИНЛС, RotR S Sax Apex уже к 7-му дню, а также RotR S Twist к 14-м суткам. Однако показатели базальной и апикальной ротации, а также твист к 14-м суткам в этой группе были значительно ниже, чем у пациентов без развития неблагоприятного ремоделирования ЛЖ, что обусловлено как величиной повреждения миокарда, так и изменением архитектуры ЛЖ у этой группы пациентов [6]. Взаимосвязь между развитием неблагоприятного ремоделирования и изменением GLS описана ранее [1, 3, 15]. Обнаружено, что значимое уменьшение КДО ЛЖ к 14-м суткам наблюдалось при ранней реперфузии миокарда (3 часа), при этом динамики остальных показателей стандартной и 2D speckle tracking эхокардиографии выявлено не было. Кроме ранней реперфузии миокарда и ее инфаркт-ограничивающим эффектом, эти данные могут быть обусловлены применением современной фармакотерапии ИМ.

Изменения ротационных свойств соответствовали закономерностям, выявленным ранее, изменениям функции сердца [5, 8]. Апикальная ротация, сниженная на 3-и сутки ИМ, к 14-м суткам приближалась к нормальным значениям. Улучшение происходило за счет повышения систолической скорости апикальной ротации, более того, отмечено, что к моменту выписки количество пациентов с повышенным значе-

нием показателя значительно выросло. Вместе с тем, полного восстановления ротации верхушки не происходило, что подтверждает данные опубликованных патофизиологических исследований, указывающих, что при острой трансмуральной ишемии в первую очередь страдает апикальное вращение, сопровождающееся систолической дисфункцией [5]. Для поддержания насосной функции сердца происходит компенсаторное повышение базальной ротации, что подтверждено нашим клиническим моделированием: к 14-м суткам отмечалась тенденция к ее нормализации. Однако у пациентов без развития неблагоприятного ремоделирования ЛЖ этот показатель был повышен в течение всего периода наблюдения, что обусловлено большей систолической скоростью базальной ротации. Улучшение систолической скорости твиста и тенденция к нормализации самого показателя к 14-м суткам также подтверждает восстановление нарушенных характеристик ротации.

Заключение

Изменения биомеханики сердца по данным 2D speckle tracking эхокардиографии у пациентов с при-

менением современной и своевременной фармакоинвазивной стратегии в ранний постинфарктный период отражали восстановление функции сердца, тогда как стандартные показатели (КДО, КСО, ФВ ЛЖ) динамику не показали.

Улучшение глобальной продольной деформации происходило уже на 7-е сутки острого первичного переднего ИМ. Среди показателей, отражающих ротационные характеристики ЛЖ, повышалась скорость апикальной ротации в систолу к 14-м суткам. Базальная и апикальная ротация в среднем по группе были без динамики в течение первых 14 дней ИМ. Увеличилось количество пациентов с нормальной и повышенной апикальной ротацией, а также количество пациентов со сниженной и нормальной Basal Rot к 14 суткам.

У больных с неблагоприятным ремоделированием сердца реперфузия миокарда достигалась значимо позже, увеличение КДО ЛЖ к 14-м суткам сопровождалось улучшением глобальной продольной деформации и индекса нарушения локальной сократимости ЛЖ, а также скоростных показателей апикальной ротации, твиста.

Литература

1. Cimino S, Canali E, Petronilli V, et al. Global and regional longitudinal strain assessed by two-dimensional speckle tracking echocardiography identifies early myocardial dysfunction and transmural extent of myocardial scar in patients with acute ST elevation myocardial infarction and relatively preserved LV function. *European Heart Journal, Cardiovascular Imaging* 2013; 14: 805-11.
2. Antoni LM, Mollema SA, Atary JZ, et al. Time course of global left ventricular strain after acute myocardial infarction. *European Heart Journal* 2010; 31: 2006-13.
3. Joyce E, Hoogslag GE, Leong DP, et al. Association between left ventricular global longitudinal strain and adverse left ventricular dilatation after ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circ. Cardiovasc. Imaging* 2014; 7: 74-81.
4. Leitman M, Lysyansky P, Sidenkos S, et al. Two-dimensional strain — a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function. *J. Am. Soc. Echocardiograph.* 2004; 17: 1021-29.
5. Pavlyukova EN, Kuzhel DA, Matyushin GV, et al. Left ventricular rotation, twist and untwist: physiological role and clinical relevance. *Ration. Pharmacother. Cardiol.* 2015; 11(1): 68-78. Russian (Павлюкова Е. Н., Кужель Д. А., Матюшин Г. В. Ротация, скручивание и раскручивание левого желудочка: физиологическая роль и значение в клинической практике. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2015; 11(1): 68-78).
6. Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *European Heart Journal, Cardiovascular Imaging* 2015; 16: 1-11.
7. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2015; 16: 233-71.
8. Markov VA, Ryabov VV, Vyshlov EV, et al. Postinfarction heart remodeling after acute myocardial infarction and pharmacoinvasive reperfusion and enhanced external counterpulsation. *Tomsk: STT,* 2014 p.244. Russian (Марков В. А., Рябов В. В., Вышлов Е. В. и др. Особенности ремоделирования сердца после инфаркта миокарда при фармакоинвазивных методах реперфузии и усиленной наружной контрпульсации. *Томск: STT,* 2014: с.244).
9. Ryabov V, Kercheva M, Ryabova T, et al. Dynamics of global left ventricular two dimensional strain in primary anterior STEMI patients. *European Journal of Heart Failure* 2015; 17 (1): 5-441.
10. Abozguia K, Nallur-Shivu G, Thanh T, et al. Left ventricular strain and untwist in hypertrophic cardiomyopathy: Relation to exercise capacity. *Am Heart J.* 2010; 159 (5): 825-32.
11. Glantz SA. *Primer of biostatistics.* М., Practica, 1998 p. 459. Russian (Гланц С. А. *Медико — биологическая статистика.* Пер. с англ. М., Практика. 1998. С. 459).
12. Kercheva M, Ryabova T, Ryabov V, et al. Intraobserver reproducibility of parameters of standard and 2D speckle tracking echocardiography, dynamics of global longitudinal strain I in patients with acute primary anterior STEMI. *AIP Conf. Proc.* 2015; 1688: 030017-1 -4.
13. Cheng S, Larson MG. Reproducibility of speckle-tracking-based strain measures of left ventricular function in a community-based study. *Elizabeth Journal of the American Society of Echocardiography* 2015; 26: 1258-66.
14. Ismail M, Khalid S, Eldemerdash S, et al. The percent change of strain and strain rate under dobutamine stress echocardiography predicts viability following myocardial infarction. *Minerva Cardioangiol.* 2014; 63: 483-93.
15. Gorcsan J. III, Tanaka H. Echocardiographic Assessment of Myocardial Strain. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 58: 1401-13.

РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО КАРТИРОВАНИЯ МАКРОЭЛЕМЕНТАРНОГО СОСТАВА ТКАНИ СЕРДЦА С ПРИМЕНЕНИЕМ ПОДХОДОВ НАНОТЕХНОЛОГИЙ, А ИМЕННО СКАНИРУЮЩЕГО ТРАНСМИССИОННОГО МИКРОСКОПА

Комисов А. А.¹, Осипова О. А.¹, Шепель Р. Н.², Драпкина О. М.³, Осипов П. Г.¹, Плаксина К. Г.¹, Малай Н. В.¹

Цель. Разработка полуквантитативного и количественного неразрушающего метода анализа распределения химических элементов в миокарде массой до 100 мг (аутопсия).

Материал и методы. Разработка методики количественного картирования макроэлементного состава проводилась на биологических образцах аутопсии сердца 18 здоровых лиц без сердечно-сосудистой патологии, погибших в результате дорожно-транспортных происшествий. Биологические образцы делились на 3 части, из которых две части по 1 г и одна 0,1 г, соответственно. Части массой 1 г использовались для установления референтных значений и калибровки детектора, при этом часть в 0,1 г являлась исследуемым образцом. Пробоподготовка для атомно-эмиссионной спектроскопии осуществлялась по стандартной методике. Результаты определения концентраций интересующих макроэлементов принимались за референтные значения. Картирование элементного состава ткани проводилось с использованием методов нанотехнологий: сканирующей (СЭМ FEIQuanta 200) и сканирующей трансмиссионной (СТЭМ; FEI NovaNanoSEM) электронной микроскопии.

Результаты. В результате выполненного проекта впервые получена методика повышения точности картирования макроэлементного состава биологических образцов, в частности тканей органов человека, методом РФА. Полученные данные позволяют исследовать распределение микро и макроэлементов в миокарде, что, в свою очередь, даст возможность при сравнительном анализе судить о дислокациях, очагах и областях патологических концентраций химических элементов в ткани у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Заключение. Разработанный метод картирования макроэлементного состава биологических образцов методом РФА позволяет увеличить точность картирования макроэлементного состава биологических образцов в сто раз до 10-30 ppm, что является количественным картированием макроэлементного состава биологических образцов и несет практическую значимость для медицины. Полученные данные позволяют исследовать распределение микро и макроэлементов в миокарде, что открывает возможность при сравнительном анализе судить о распределении, очагах и областях патологической кон-

центрации химических элементов в ткани у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Российский кардиологический журнал 2016, 12 (140): 18–22

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-12-18-22>

Ключевые слова: рентгенофлуоресцентный анализ, макроэлементы, микроэлементы, миокард, картирование.

¹ФГАОУ ВПО Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород; ²ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, Москва; ³ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России, Москва, Россия.

Комисов А. А. — инженер-электроник, соискатель кафедры госпитальной терапии, Осипова О. А. — д.м.н., доцент, профессор кафедры госпитальной терапии, Шепель Р. Н.* — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, заместитель директора по научной и лечебной работе, Осипов П. Г. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии, Плаксина К. Г. — аспирант кафедры госпитальной терапии, Малай Н. В. — д.ф.-м.н., профессор кафедры теоретической и математической физики.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): r.n.shepel@mail.ru

РФА — рентгенофлуоресцентный анализ.

Рукопись получена 25.03.2016

Рецензия получена 30.03.2016

Принята к публикации 06.04.2016

SCANNING TRANSMISSION ELECTRON MICROSCOPY FOR QUANTITATIVE MAPPING OF MACROELEMENT CONTENTS OF CARDIAC TISSUE

Komisov A. A.¹, Osipova O. A.¹, Shepel R. N.², Drapkina O. M.³, Osipov P. G.¹, Plaksina K. G.¹, Malay N. V.¹

Aim. Development of semiquantitative and quantitative nondestructing method to analyze the spread of chemical elements in myocardium mass up to 100 mg (autopsy).

Material and methods. The development was performed on biological specimens of cardiac autopsy of 18 healthy persons without cardiovascular pathology died in traffic accidents. Biological specimens were divided into 3 parts, of those 2 parts by 1 g and one — 0,1 g, respectively. Parts of 1 g mass were used for reference range grounding and fine tune of the detector, and the 0,1 g part was the studied specimen. Preparation of specimens was done by standard methodology. The results of macroelements concentration measurement were taken as reference range. Mapping of element contents was done with nanotechnologies: scanning (SEM FEIQuanta 200) and scanning-transmission (STEM; FEI NovaNanoSEM) electronic microscopy.

Results. As a result of the study, first time the method for quality improvement was defined for the mapping of macroelementary contents of biological specimens, i.e. tissues of human organs, with x-ray fluorescent analysis. The data makes it to study the spread of micro- and macroelements in myocardium that provides benefits in comparative analysis, assessing dislocations, foci of pathological concentrations of elements in tissues of cardiovascular patients.

Conclusion. The method of macroelement contents mapping of biological specimens with x-ray fluorescence makes it to improve the precision of mapping of macroelementary contents in biological specimens 100 times up to 10-30 ppm, which is itself a quantitative mapping, and has benefits for practical implication in clinical medicine. The data makes it to study the spread of micro- and macroelements in myocardium, which opens the opportunity to do comparison of the spread, foci and regions of pathological concentration of chemical elements in the tissue of cardiovascular patients.

Russ J Cardiol 2016, 12 (140): 18–22

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-12-18-22>

Key words: x-ray fluorescent analysis, macroelements, microelements, myocardium, mapping.

¹Belgorod State National Research University, Belgorod; ²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health, Moscow; ³National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health, Moscow, Russia.

На протяжении многих десятилетий и по сегодняшний день проводятся исследования, направленные на выявление взаимосвязи между патологическими процессами и метаболизмом макроэлементов в живом организме. Круг заболеваний, при которых исследуются изменения элементного состава тканей ограничен, к ним относятся онкологические заболевания, сахарный диабет, заболевания сердечно-сосудистой системы [1].

При изучении активности метаболических процессов в организме необходимо измерить или оценить объем разных пулов, чтобы получить информацию о скорости, а также интенсивности биохимического процесса [2]. Гораздо более информативным может представляться изучение количественных соотношений между элементами и выявление корреляций между их содержанием. Значения атомных и ионных радиусов, энергий ионизации, координационных чисел, склонность к образованию связей с одними и теми же биолигандами обуславливают эффекты, наблюдаемые при взаимном замещении ионов. Механизмы взаимодействия на молекулярном уровне между двумя и более элементами являются очень сложными и знания в этой области все еще очень поверхностны [3].

Нанотехнологии, и в частности, сканирующая электронная микроскопия обладает рядом преимуществ по сравнению с другими методами. Например, по сравнению с традиционной световой микроскопией она отличается значительно большими разрешающей способностью и глубиной резкости; относительной легкостью в интерпретации полученных изображений благодаря их трёхмерному представлению; возможностью подключения дополнительных приборов для анализа в нанодиапазоне при достаточной простоте в адаптации и управлении этими приборами [4]. Также необходимо отметить сравнительно низкие требования к пробоподготовке. По сравнению со сканирующей зондовой сканирующая электронная микроскопия позволяет исследовать существенно большие участки поверхности; работать с сильно рельефными поверхностями [5]; использовать значительно более широкий диапазон увеличений; получать информацию не только о поверхности, но и о прилегающих к поверхности “подповерхностных” слоях [6].

Концентрирование анализируемых элементов требует химически грамотного подхода к выбору используемых реагентов. Процедура разложения образцов биологических тканей может внести существенный вклад в общую погрешность анализа, является трудоемкой, длительной, а также требует использования дорогих высококачественных реагентов. Поэтому в практике рентгенофлуоресцентного анализа (РФА) предпочтение отдается способам пробоподготовки без предварительного разложения образца [7].

Наиболее сложным представляется анализ образцов биотканей малой массы, от десятков до нескольких миллиграммов. Эта проблема часто возникает при исследо-

вании конкретных локальных участков, затронутых патофизиологическими процессами, при исследовании материала биопсии. В таком случае, количество сухого биологического образца может составлять менее 20 мг, последующее растирание и прессование таких образцов может быть вообще невозможно из-за неизбежных потерь материала [8]. Примеры работ, где количественный РФА цельных образцов биологических тканей проводится напрямую, крайне немногочисленны [9]. При данных обстоятельствах проблема несоответствия характеристик стандартных и исследуемых образцов возникает особенно остро. Прямой анализ цельных образцов биологической ткани с минимальной пробоподготовкой является перспективной возможностью и неоспоримым достоинством метода РФА.

Наиболее близким по своим признакам, принятым за прототип, является метод картирования элементного состава образца при помощи сканирующего электронного микроскопа FEI Quanta 200 и программного пакета Edax Genesis[®] (2015, EDAX inc.), заключающийся в анализе характеристического рентгеновского излучения от исследуемого объекта, возникающего вследствие его облучения электронами с энергией 15-30 кэВ. Основным недостатком прототипа является то, что он дает приемлемые результаты в случаях, когда исследуемыми образцами являются материалы неорганического происхождения, которые не деформируются под длительным воздействием электронного излучения.

Целью данной работы являлась разработка полуколичественного и количественного неразрушающего метода анализа распределения химических элементов в тканях массой до 100 мг (аутопсия).

Материал и методы

Работа выполнена на базе Центра трансплантации органов Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа, на кафедрах госпитальной терапии и госпитальной хирургии Медицинского института НИУ “БелГУ” и Научно-образовательного и инновационного центра “Наноструктурные материалы и нанотехнологии” НИУ “БелГУ”.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта 15-34-51236 “мол_нр” — “Компоненты межклеточного матрикса в формировании фиброза почек и миокарда у пациентов с артериальной гипертензией”.

Разработка методики количественного картирования макроэлементного состава проводилась на биологических образцах аутопсии сердца 18 здоровых лиц без сердечно-сосудистой патологии, погибших в результате дорожно-транспортных происшествий.

Критериями включения в исследование считали: 1) верифицированный в условиях судебно-медицинской экспертизы результат аутопсии здоровых тканей у лиц без сердечно-сосудистой патологии, погибших

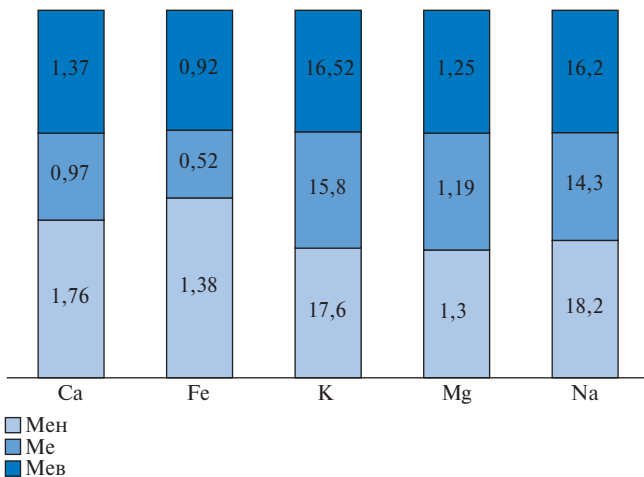


Рис. 1. Элементный состав аутопсии сердца здоровых лиц без сердечно-сосудистой патологии. Концентрация химических элементов методом калибровочных кривых (mg/L).

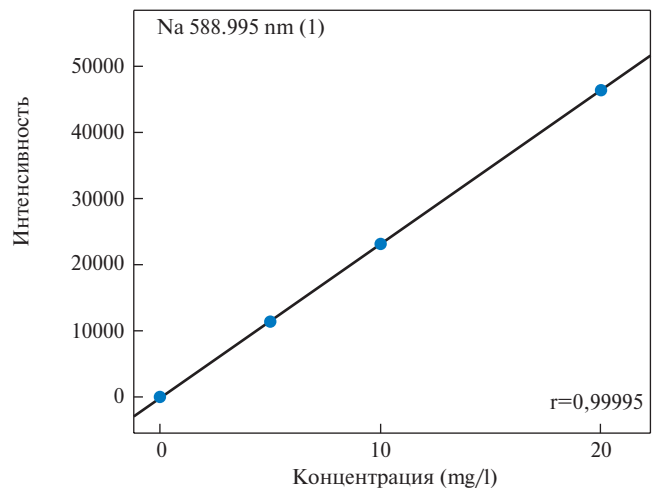


Рис. 2. Элементный состав аутопсии сердца здоровых лиц без сердечно-сосудистой патологии. Концентрация химических элементов методом калибровочных кривых. Содержание Na (mg/L).

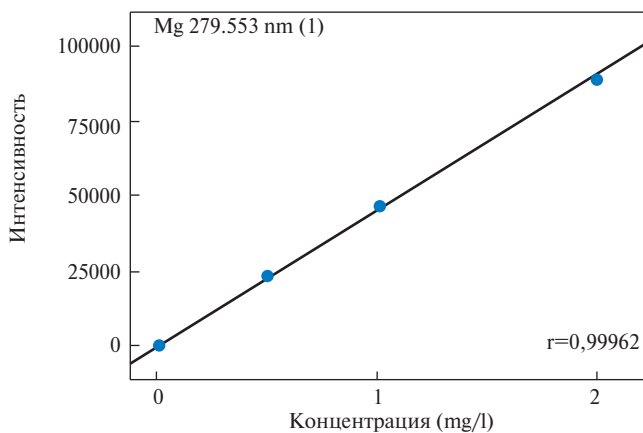


Рис. 3. Элементный состав аутопсии сердца здоровых лиц без сердечно-сосудистой патологии. Концентрация химических элементов методом калибровочных кривых. Содержание Mg (mg/L).

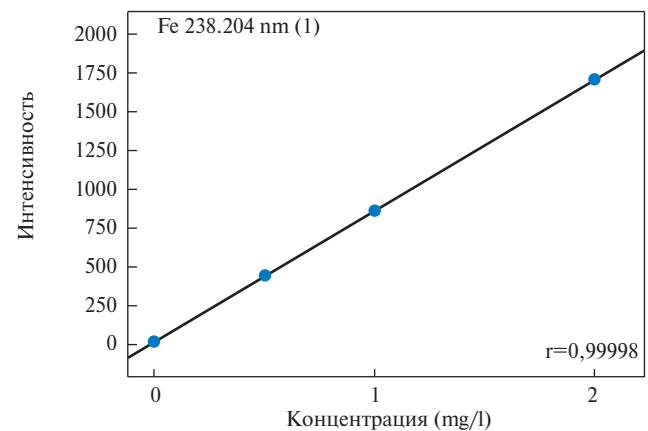


Рис. 4. Элементный состав аутопсии сердца здоровых лиц без сердечно-сосудистой патологии. Концентрация химических элементов методом калибровочных кривых. Содержание Fe (mg/L).

в результате дорожно-транспортных происшествий; 2) наличие массы образца ткани не менее 2,1 г.

В исследование не включались пациенты: с сопутствующими острыми воспалительными, инфекционными, онкологическими, аутоиммунными заболеваниями; с хроническими заболеваниями в стадии обострения; со стабильными нарушениями внутрижелудочковой проводимости; с острой и хронической почечной недостаточностью (креатинин плазмы >2,5 мг/дл); с хроническими неспецифическими заболеваниями легких; с анемией, с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, в том числе: с острым инфарктом миокарда; с критическими стенозами митрального и аортального клапанов (площадь митрального отверстия <0,8 см², площадь отверстия аортального клапана 0,7-0,5 см²); с врожденными пороками сердца, патологией перикарда, кардиомиопатией,

с перенесенными оперативными вмешательствами в ближайшие 6 месяцев, с высокой злокачественной артериальной гипертензией.

Биологические образцы делились на 3 части, из которых две части по 1 г и одна 0,1 г. Части массой 1 г использовались для установления референтных значений и калибровки детектора, а часть в 0,1 г являлась исследуемым образцом. Пробоподготовка для атомно-эмиссионной спектрометрии осуществлялась по стандартной методике [10]. Результаты определения концентраций интересующих макроэлементов принимались за референтные значения.

Пробоподготовка для электронной микроскопии. Калибровочный образец спрессовывался до размеров тонкой пластинки толщиной 1-2 мм с целью минимизации эффекта поглощения рентгеновского излучения в образце, эффекта матрицы, а также эффекта автофлуоресценции. Далее калибровочный образец дегидри-

ровался при помощи ацетона или методом лиофильной сушки [11]. Для калибровки проводилось исследование элементного состава со всей поверхности образца. Полученные результаты корректировались при помощи дискриминатора до получения результатов количественного анализа РФА одного порядка или до совпадения с данными атомно-эмиссионной спектроскопии. Исследуемый образец массой до 0,1 г дегидрировался при помощи этилового спирта и не подвергался механическому воздействию.

Картирование элементного состава ткани проводилось с использованием методов нанотехнологий: сканирующей (СЭМ FEIQuanta 200) и сканирующей трансмиссионной (СТЭМ; FEI NovaNanoSEM) электронной микроскопии.

Результаты и обсуждение

В ходе выполнения исследовательской работы нами был разработан и опробован новый метод картирования макро- и микроэлементного состава биологических тканей малой массы (биопсии, аутопсии).

Первым этапом исследования было определение референтных значений элементного состава здоровых тканей методом атомно-эмиссионной спектроскопии (рис. 1-6). Установлено, что по данным калибровочной кривой определена линейная зависимость интенсивности исследуемого излучения от концентрации химического элемента. Анализ состава основных элементов показал, что медиана химического состава тканей миокарда распределялась следующим образом [Me (Мев; Мен), mg/L]: Ca 1,37 (0,97; 1,76), Fe 0,92 (0,52; 1,38), K 16,52 (15,8; 17,6), Mg 1,25 (1,19; 1,30). Полученные данные согласуются с результатами РФА-СИ [12]. Выявлено, что в группе здоровых тканей величина коэффициента корреляции по абсолютной величине для Na составила $r=0,99995$, Mg — $r=0,99962$, Fe — $r=0,99998$, K — $r=0,99927$, Ca — $r=0,99971$, что говорит о наличии тесной корреляционной связи концентрации и интенсивности излучения света определенной длины волны (для Ca 393,366 нм; Fe 238,204 нм; K 766,490 нм; Mg 279,553 нм; Na 588,995 нм).

В работе произведен способ количественного картирования макроэлементного состава биологических образцов с корректировкой получаемого сигнала характеристического рентгеновского излучения (ХРИ) от биологического образца при помощи дискриминатора, т.е. осуществлено увеличение точности результатов картирования до 10-30 ppm. Установлено, что методика картирования должна быть выполнена по элементам, для которых определены референтные значения концентраций, полученные при помощи атомно-эмиссионной спектроскопии ($p<0,05$) (рис. 7). В других случаях эксперимента выявлена недостоверная точность исследования, которая не превышала предела разрешения РФА (1000-3000 ppm) ($p>0,05$) (рис. 8).

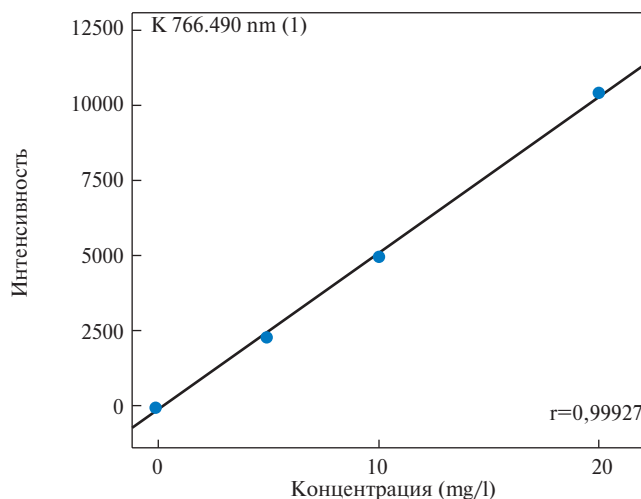


Рис. 5. Элементный состав аутопсии сердца здоровых лиц без сердечно-сосудистой патологии. Концентрация химических элементов методом калибровочных кривых. Содержание K (mg/L).

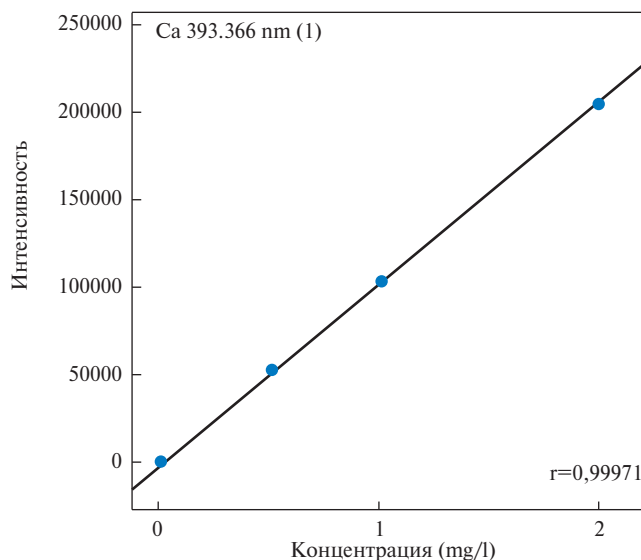


Рис. 6. Элементный состав аутопсии сердца здоровых лиц без сердечно-сосудистой патологии. Концентрация химических элементов методом калибровочных кривых. Содержание Ca (mg/L).

Полученные данные в нашей работе по разработке нового метода исследования тканей миокарда относятся к медицинской биофизике. Методика может быть использована для количественного определения распределения концентраций химических элементов в биологическом образце.

В результате выполненного проекта впервые получена методика повышения точности картирования макроэлементного состава биологических образцов, в частности тканей органов человека, методом РФА. Используемый в данной работе способ пробоподготовки образцов биологической ткани миокарда является простым, доступным и эффективным.

Полученные данные позволяют исследовать распределение микро и макроэлементов в мио-

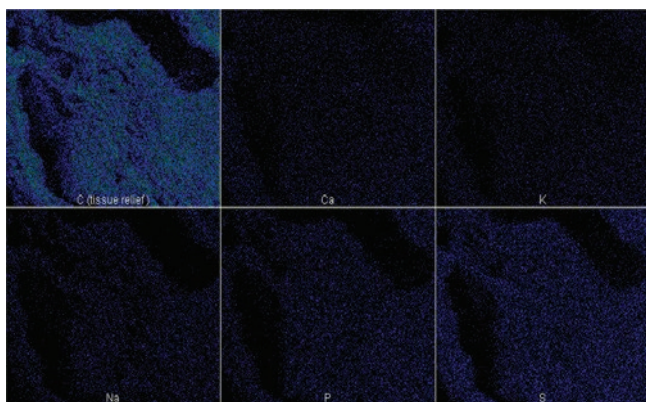


Рис. 7. Картирование ткани миокарда левого желудочка человека по С, Са, К, Na, P, Sc калибровкой детектора. Показатели концентраций согласуются с результатами атомно-эмиссионной спектрометрии.

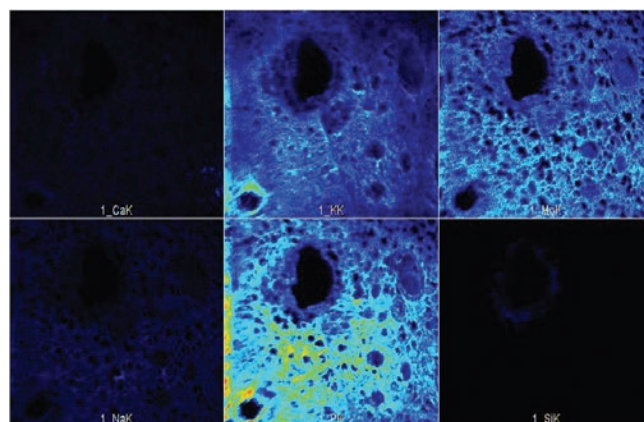


Рис. 8. Картирование ткани легкого человека по, Са, К, Na, Mg, P, Si без калибровки детектора. Очевидное завышение показателей концентрации элементов.

карде, что, в свою очередь, даст возможность при сравнительном анализе судить о дислокациях, очагах и областях патологических концентраций химических элементов в ткани у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Эта информация является клинически важной и информативной, т.к. каждый химический элемент напрямую связан с одним или несколькими биохимическими процессами в организме человека, нарушение которых является прямым маркером патологических процессов.

Из недостатков метода следует отметить, что точность метода до сих пор уступает разрушающим методам анализа, таким как атомно-эмиссионная спектрометрия и масс-спектрометрия, дающим точность результатов до 1 ppb. Однако, главным достоинством полученного способа картирования является минимальное количество операций и реагентов, применяемых к исследуемому образцу биоткани. При необходимости исследование может проводиться на кали-

бровочном образце, выбор зависит от поставленных перед исследователем задач.

Заключение

Разработанный способ картирования макроэлементного состава биологических образцов методом РФА заключается в определении референтных значений концентраций макроэлементов методом атомно-эмиссионной спектрометрии и калибровке детектора РФА при помощи дискриминатора таким образом, чтобы результаты исследования калибровочных образцов совпадали. Предлагаемый метод позволяет увеличить точность картирования макроэлементного состава биологических образцов в сто раз до 10-30 ppm, что является количественным картированием макроэлементного состава биологических образцов и несет практическую значимость для медицины. Полученный результат исследования требует продолжения поисков для сравнительного анализа биоматериалов здоровых тканей и при патологии.

Литература

1. Sidorina AV. Optimization methods for determining the elemental composition of biological objects by XRF-SR. [dissertation] Novosibirsk; 2015. Russian (Сидорина А.В. Оптимизация методики определения элементного состава биологических объектов методом РФА-СИ: Дис. ... канд. хим. наук. Новосибирск; 2015. Доступно по: <http://niic.nsc.ru/institute/dissertatsionnyj-sovet/predvaritelnoe-rassmotrenie/919-predvaritelnoe-rassmotrenie-14> (24 Декабря 2015)).
2. Zholnin AV. Chemistry of nutrients: lecture notes for general chemistry. Chelyabinsk ChelGMA, 2001; 38p. Russian (Жолнин А.В. Химия биогенных элементов: конспект лекций по общей химии. Челябинск: ЧелГМА, 2001; 38 с.).
3. Popkov VA, Zholnin AV. General chemistry: textbook. GEOTAR Media 2012; 400p. Russian (Попков В.А., Жолнин А.В. Общая химия: учебник. ГЕОТАР-Медиа 2012; 400 с.).
4. Jasnikov IS, Nagornov JuS, Gorbachev IV, et al. Scanning electron microscopy as a method for studying the macroscopic objects electrolytic. Fundamental research in 2013; 1-3: 758-64 Russian (Ясников И.С., Наргоров Ю.С., Горбачев И.В. и др. Сканирующая электронная микроскопия как метод изучения микроскопических объектов электролитического происхождения. Фундаментальные исследования 2013; 1-3: 758-64).
5. Nagornov JuS, Jasnikov IS, Tjur'kov MN. Methods for studying surfaces by atomic force and electron microscopy: a tutorial. Togliatti: TSU 2012; 58 p. Russian (Наргоров, Ю.С., Ясников И.С., Тюрков М.Н. Способы исследования поверхности методами атомно-силовой и электронной микроскопии: учебное пособие. Тольятти: ТГУ 2012; 58 с.).
6. Krishtal MM, Jasnikov IS, Polunin VI, et al. Scanning electron microscopy and microanalysis in the examples of practical application. Technosphere 2009; 208p. Russian (Криштал М.М., Ясников И.С., Полунин В.И. и др. Сканирующая электронная микроскопия и рентгеноспектральный микроанализ в примерах практического применения. Техносфера 2009; 208 с.).
7. Margui E, Queralt I, Grieken R. Sample preparation for X-Ray fluorescence analysis. Encyclopedia of Analytical Chemistry: New York, John Wiley & Sons 2009; — a6806m.pub2.
8. Subramanian KS. Determination of metals in biofluids and tissues: sample preparation methods for atomic spectroscopic techniques. Spectrochim. Acta. Part B. 1996; 51(3): 291-319.
9. Margui E, Queralt I, Hidalgo M. Application of X-ray fluorescence spectrometry to determination and quantitation of metals in vegetal material. Trac-Trend. Anal.Chem. 2009; (3): 362-72.
10. Zaksas NP, Nevinsky GA. Solid sampling in analysis of animal organs by two-jet plasma atomic emission spectrometry. Spectrochim. Acta. Part B. 2011; 66: 861-5.
11. Van Grieken RE, Markowicz AA. Handbook of X-ray Spectrometry — Methods and Techniques, Marcel Dekker, New York, 1993; 704 p.
12. Punshon T, Jackson BP, Lanzirrotti A, et al. Application of synchrotron X-ray microbeam spectroscopy to the determination of metal distribution and speciation in biological tissues. Spectrosc. Lett. 2005; 38: 343-63.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ШКАЛ ПРОГНОЗА В КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ

Белялов Ф. И.

В статье обсуждаются вопросы применения шкал прогноза заболеваний. Рассмотрены преимущества и ограничения использования шкал в практике врача. Автором разработана программа КардиоЭксперт для мобильных устройств, которая включает набор наиболее востребованных шкал прогноза сердечно-сосудистых заболеваний и калькуляторов.

Российский кардиологический журнал 2016, 12 (140): 23–27

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-12-23-27>

Ключевые слова: прогноз сердечно-сосудистых заболеваний, медицинские шкалы.

ГБОУ ДПО Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, Иркутск, Россия.

Белялов Ф. И. — д.м.н., профессор кафедры геронтологии и гериатрии.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

fbelyalov@mail.ru

Рукопись получена 17.01.2016

Рецензия получена 25.10.2016

Принята к публикации 01.11.2016

APPLICATION OF PREDICTION SCORES IN CLINICAL MEDICINE

Belyalov F. I.

The article takes into consideration the disease prediction scores. Benefits are considered, as restrictions of implementation to routine practice. The author has developed CardioExpert software for mobile devices, which includes a range of most needed scores of cardiovascular prediction and calculators.

Russ J Cardiol 2016, 12 (140): 23–27

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-12-23-27>

Key words: prediction of cardiovascular diseases, medical scores.

Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Irkutsk, Russia.

Одним из быстро развивающихся научных направлений в клинической медицине несомненно является прогнозирование заболеваний и разработка прогностических шкал. Более точная оценка прогноза заболевания позволяет эффективнее использовать лечебные ресурсы, включая хирургическое лечение и дорогостоящие высокотехнологичные устройства.

Современные тенденции развития клинической медицины включают широкое использование унифицированных инструментов прогнозирования, основанных на анализе крупных проспективных исследований. Математический анализ больших временных массивов данных позволяет выделить независимые предикторы и создать прогностические системы с подсчетом баллов или в виде математической модели.

В настоящей статье рассмотрены основные положения по использованию медицинских шкал прогноза заболеваний на основе опыта разработки и применения в клинической практике многофункциональной программы для мобильных устройств. Знание возможностей и ограничений шкал позволит практикующим врачам принимать более взвешенные клинические решения.

1. Шкалы прогноза становятся основными инструментами при выборе программы диагностики и лечения

В последние годы оценка прогноза заболеваний на основе шкал стала при многих тяжелых заболева-

ниях обязательным инструментом, позволяющим выбрать ту или иную программу обследования или лечения.

С целью выбора метода обследования у пациентов с подозрением на тромбоэмболию легочной артерии или ишемическую болезнь сердца рекомендована оценка претестовой вероятности, позволяющая уменьшить неоправданное использование дорогостоящих исследований и снизить лучевую нагрузку на пациентов.

В основе выбора интенсивной терапии при острых коронарных синдромах широко используется шкала GRACE, при назначении оральных антикоагулянтов пациентам с фибрилляцией предсердий опираются на результаты шкал CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED, для оценки сердечно-сосудистого риска и назначения статинов рекомендованы шкалы HeartScore и Pooled Cohort Risk Equations, выбор хирургического метода лечения коронарной болезни сердца основан на шкалах SYNTAX, для отбора пациентов на трансплантацию печени используют шкалу MELD, терапия хронической обструктивной болезни легких определяется шкалой ABCD GOLD и т.д.

2. Шкала позволяет унифицировать оценку прогноза заболевания и выбор тактики лечения

Накопленный врачебный опыт и квалификация позволяет многим врачам достаточно точно оценивать состояние пациента и предвидеть развитие

болезни в будущем. В большинстве случаев практикующие врачи принимают решение интуитивно, позднее обосновывая свои решения логическими построениями. Однако для достижения такого уровня, как правило, требуются десятки лет ежедневной практики и высокая квалификация. Кроме того, интуитивный характер оценок существенно затрудняет совершенствование прогностических возможностей и передачу молодым коллегам. В этой связи, альтернативы прогностическим шкалам трудно себе представить.

Количественная оценка прогноза заболевания и соответствующей тактики лечения также облегчает проведение контроля правильности действий врача.

Заболевания развиваются во времени и, соответственно, меняются симптомы и прогноз. Поэтому рекомендуется повторное использование шкал для уточнения оценок. Например, оценку риска сердечно-сосудистых заболеваний рекомендуют проводить каждые 5 лет, а у пациентов с инфарктом миокарда шкалы пересчитывают постоянно вплоть до выписки.

3. Шкала должна быть хороша валидизирована на независимых группах пациентов

Для решения вопроса о возможности применения шкалы, последняя должна быть валидизирована независимыми исследователями на других группах пациентов разных регионов проживания. Особенно важно включение пациентов разного возраста, пола, расы, распространенных коморбидных заболеваний.

Применение недостаточно валидизированной шкалы может привести к существенным ошибкам. В частности, очень привлекательная шкала MAGIC для оценки риска у пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной и сохраненной фракцией выброса левого желудочка не имеет внешней валидации и не может быть рекомендована для широкого применения [1]. Интересные отечественные шкалы оценки риска при острых коронарных синдромах РЕКОРД и KemScore также требуют адекватной внешней валидации [2, 3].

4. Следует знать критерии предикторов, включенных в шкалу

Предикторы, включенные в шкалы, имеют определенные критерии, которые необходимо учитывать при работе.

Например, в модели претестовой вероятности обструктивной коронарной болезни сердца Duke критерий дислипидемии включает уровень общего холестерина $>6,5$ ммоль/л, а в разработанной позднее модели CAD Consortium, пороговый уровень холестерина был ниже (>5 ммоль/л) [4, 5].

Шкала EuroSCORE II для оценки периоперационного риска хирургии сердца включает хроническую болезнь легких, определяемую как длительный прием бронходилататоров или кортикостероидов [6].

В шкале CHA₂DS₂-VASc критерий сосудистого заболевания включает только предшествующий инфаркт миокарда, болезнь периферических артерий и сложную бляшку аорты (≥ 4 мм толщиной, изъязвленная или с мобильными тромбами) [7].

В критерий коморбидности шкалы Rockall для оценки риска после острого кровотечения их верхних отделов желудочно-кишечного тракта включены только нестабильные и жизнеугрожающие болезни [8].

5. Важно учитывать для каких пациентов применима данная шкала

При использовании шкал важно представлять на какой популяции пациентов шкала была разработана и валидизирована. Соответственно, ее использование у других пациентов может привести к существенным ошибкам.

Популярная в Европе шкала SCORE (или электронная версия HeartScore) ограничена возрастом 45-64 года, в то время как в шкале Pooled Cohort Risk Equations возрастной диапазон значительно шире 20-79 лет [9, 10].

У азиатов липидный статус существенно отличается от европейцев, а шкалы могут переоценивать сердечно-сосудистые риски [11, 12].

Чтобы нивелировать влияние расы ее добавляют в число предикторов, как например в шкале GWTHF, или проводят дополнительную калибровку шкалы [13, 14].

Шкала CHA₂DS₂-VASc для оценки риска тромбоэмболий при фибрилляции предсердий не может использоваться у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией, когда оральные антикоагулянты назначаются всем пациентам, а также при митральном стенозе.

6. Необходимо учитывать ограничения применимости данной шкалы

Обычно шкалы разрабатывают на данных рандомизированных исследований, которые редко включают пациентов с выраженной коморбидностью. В частности, шкалы для оценки прогноза венозных тромбоэмболий у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью могут дать неточные оценки, т.к. не учитывает повышенного риска кровотечений и тромбозов, ограничений в противотромботической терапии [15]. Оценка риска смерти и показаний для имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов у пациентов с ишемической кардиомиопатией в шкале MADIT-II некорректна при выраженной почечной дисфункции [16].

Прогноз может измениться в зависимости от проводимого лечения. Так, шкала оценки риска кровотечений CRUSADE неприменима для пациентов с острым коронарным синдромом без подъема ST, получающих оральные антикоагулянты [17]. Шкала HAS-BLED позволяет оценить риск кровотечений

у пациентов с фибрилляцией предсердий, принимающих варфарин, но не другие оральные антикоагулянты [18].

Эффективность применения шкал может увеличиться, если понимать сильные и слабые стороны прогностических инструментов. Например, шкалы оценки тяжести пневмонии (PORT, CURB-65, CRB-65) хорошо предсказывают низкий риск, но менее полезны для оценки высокого риска [19]. Оценка периоперационного риска в случаях сердечных операций с помощью шкалы EuroScore II недооценивает госпитальную смертность при хирургии инфекционного эндокардита [20]. В последнем случае предпочтительнее использовать другие шкалы, например, шкалу PALSUSE [21].

Для скрининга депрессивных расстройств у пациентов с ишемической болезнью сердца чаще используются стандартизированные опросники PHQ-9 (≥ 10), BDI-II (≥ 14 или ≥ 16) и HADS-D ($\geq 4-5$) с минимальной чувствительностью и специфичностью 0,54 и 0,90, 0,88 и 0,74, 0,77 и 0,69, соответственно [22]. Поэтому требуется обязательно провести опрос пациента для уточнения наличия и вида психического расстройства.

Серьезной проблемой для использования шкал отдаленного прогноза сердечно-сосудистого риска является недооценка риска у молодых пациентов и женщин с выраженными модифицируемыми факторами риска и переоценка риска у пациентов преклонного возраста. Также план исследований, которые послужили основой для создания шкал сердечно-сосудистого риска, не позволяет использовать шкалы для оценки эффективности профилактического лечения, например, статинов или аспирина [23].

Некоторые современные прогностические инструменты недостаточно точны. Например, вместо некогда популярной шкалы CARPREG для оценки сердечно-сосудистого риска у беременных рекомендуется использовать классификацию ВОЗ [24].

Важно также понимать, что внедрение шкалы может не улучшить клинических исходов заболевания. Последнее зависит, в том числе, от адекватного выбора лечебной программы.

7. Шкалы могут использоваться в оценке прогноза других заболеваний

Факторы риска, используемые в шкалах, часто бывают неспецифическими и влиять на прогноз других заболеваний. Например, возраст, дисфункция почек, артериальное давление, класс сердечная недостаточности включены во многие шкалы. Поэтому шкалы, разработанные для одного заболевания, могут оказаться полезными и для других болезней.

Например, шкала CRUSADE позволяет прогнозировать риски кровотечений у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом ST [25, 26]. Шкала CHA₂DS₂-VASc позволяет прогнозировать

заболеваемость и смертность у пациентов с сердечной недостаточностью и показаниями для сердечной ресинхронизирующей терапии [27]. Шкалы оценки тяжести внебольничной пневмонии успешно применялись у пациентов с госпитальной пневмонией [28].

Вместе с тем, важно оценить валидность шкалы для использования по новым показаниям.

8. Шкалы постоянно совершенствуются и целесообразно использовать последние версии шкал, показавших лучшие результаты

Большинство шкал постоянно совершенствуются. На смену шкале CHADS₂ для оценки риска инсульта при фибрилляции предсердий пришла шкала CHA₂DS₂-VASc, которая лучше стратифицирует у пациентов с невысоким (промежуточным) риском. Точнее отбор пациентов на трансплантацию печени можно провести с помощью шкалы MELD-OPTN, включившей важный предиктор натриемии.

В большинстве случаев современные версии ряда прогностических шкал стали более точными и сложными. Вместо достаточно простой шкалы GRACE с подсчетом баллов для оценки риска у пациентов с острыми коронарными синдромами, предложена вторая версия шкалы, которая основана на широко используемой в шкалах множественной логистической регрессионной модели, и выдает оценку смертности в процентах, поэтому требует для использования компьютер или мобильное устройство [29]. Вместе с тем, для сохранения преемственности с предыдущей версией учеными из University of Massachusetts Medical School был создан механизм перевода в традиционные баллы.

В то же время, не всегда более современные прогностические шкалы существенно превосходят предыдущие инструменты.

Для оценки тяжести и прогноза пациентов в критических состояниях во многих лечебных учреждениях внедряется уже четвертая модификация шкалы APACHE, однако остается популярной вторая версия, более простая с открыто опубликованным алгоритмом вычислений, которая во многих исследованиях показала не худшие возможности по дискриминации групп и калибровке модели для уменьшения различий с реальной смертностью, чем последняя версия [30, 31].

Вторая версия шкалы SCORE для оценки сердечно-сосудистого риска, включающая холестерин липопротеинов высокой плотности, не только не улучшила, а даже ухудшила стратификацию пациентов по степени риска в большом датском исследовании [32].

Сложность шкалы значительно снижает ее использование практикующими врачами, поэтому современные рекомендации нередко включают простые шкалы с подсчетом баллов, а не более продвинутые аналоги. Однако широкое внедрение мобильных устройств быстро меняет ситуацию.

9. Эффективность шкал оценивается по С-статистике в сопоставлении с другими шкалами и алгоритмами

Стандартным инструментом оценки эффективности прогностической системы и сравнительных исследований является С-статистика, которая включает оценку площади под так называемой кривой ROC (receiver operating characteristic). Кривая ROC представляет собой функцию частоты истинно положительных результатов (чувствительность) от частоты ложно положительных результатов (100-специфичность). Каждая точка кривой ROC представляет пару чувствительность/специфичность, соответствующую принятому порогу. Площадь под кривой позволяет оценить, как хорошо шкала различает диагностические группы. С-статистика $<0,7$ характеризует неадекватное разграничение данным, величина от 0,7 до 0,8 — приемлемое, а от 0,8 до 0,9 — отличное разграничение.

По результатам оценки С-статистики модифицированная Бирмингемская шкала CHA₂DS₂-VASc превзошла остальные шкалы в точности оценки риска инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий и стала общепринятым инструментом прогноза тромбоемболий [7, 33].

Шкала HCM Risk-SCD у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией показала существенно лучшие результаты прогнозирования риска внезапной сердечной смерти по сравнению с ранее используемыми алгоритмами, что послужило основанием для рекомендации шкалы в качестве основного инструмента для определения показаний к ИКД [34].

В то же время, оценка прогностических возможностей шкалы риска кровотечений HAS-BLED, как и других аналогичных шкал, показала отнюдь не выдающиеся результаты (С-статистика $<0,70$), поэтому ее надежность не очень высока.

10. Шкала не позволяет оценить индивидуальный прогноз заболевания у данного пациента

Одним из принципиальных ограничений шкал является невозможность индивидуальной оценки, т.к. шкалы могут лишь дать вероятностную оценку риска для группы пациентов с данными уровнями факторов риска. У каждого пациента событие может произойти либо не произойти.

На прогноз заболевания могут влиять многие факторы, которые игнорировались при разработке прогностической шкалы, например, семейный анамнез, раса, получаемая терапия, состояние психики (недавний стресс, депрессивное расстройство), метеорологические и гелиогеофизические факторы и т.д.

Поэтому решающую роль при оценке риска сердечно-сосудистых событий должен играть врач, который синтезирует все существенные факторы и результаты прогностических шкал с учетом своего клинического опыта и знаний. При этом оценки врача могут и не совпадать со шкалами [35].

11. Шкала может быть полезным инструментом, помогающим врачам принимать клинические решения

Особенно важна помощь врачам и пациентам в количественной оценке риска при операциях, когда стоит выбор между хирургическим и консервативным подходами. Вместе с тем, шкалы не обладают 100-процентной точностью и, как описано выше, имеют немало ограничений. Поэтому разумно использовать шкалы в качестве подспорья для принятия клинического решения с учетом предпочтений пациентов, имеющихся ресурсов и реалий практического здравоохранения.

Не случайно, решение ответственного вопроса о коронарном вмешательстве должна принимать команда, включающая неинтервенционного кардиолога, интервенционного кардиолога и кардиохирурга с учетом результатов шкалы SYNTAX, а у пациентов со сложным поражением трех сосудов более точный прогноз обеспечивает шкала SYNTAX II [36].

Имплантация кардиовертеров-дефибрилляторов пациентам с сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса левого желудочка может существенно увеличить выживаемость. Однако, почти у трети пациентов имплантированные кардиовертеры-дефибрилляторы оказались неэффективными, несмотря на отбор в соответствии с существующими рекомендациями. Применение шкалы MADIT-II может уменьшить число неоправданных имплантаций у пациентов высокого риска [16].

Для оценки эффективности катетерной абляции у пациентов с фибрилляцией предсердий может быть полезной шкала CAAP-AF [37].

В ряде случаев клинические рекомендации основаны на использовании двух и более шкал. Например, при выборе противотромботических препаратов у пациентов с острым коронарным синдромом и фибрилляцией предсердий рекомендуют использовать шкалы GRACE, CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED.

Шкалы помогают врачу принимать решение в сложных клинических ситуациях. Например, шкала DAPT позволяет оценить целесообразность продолжения терапии двумя антиагрегантами более года после стентирования, что может уменьшить частоту тромбоза стента, но сопряжено с увеличением риска кровотечений [38].

В то же время, некоторые диапазоны шкал пока не позволяют сделать определенных клинических рекомендаций. В частности, при значениях шкалы CHA₂DS₂-VASc 1 для мужчин и 2 для женщин целесообразность назначения оральное антикоагулянта четко не установлена.

12. В практической работе удобно пользоваться программами для мобильных устройств

В современной жизни и медицине мобильные устройства (смартфоны, планшеты) активно вытесняют настольные компьютеры, так как позволяют

оперативно решать многие задачи у постели пациента. Наиболее привлекательны для практики многофункциональные программы, включающие множество шкал и других медицинских инструментов и справочной информации. Среди наиболее распространенных программ можно отметить QxMD и Medical Tools.

Автором была разработана программа КардиоЭксперт для мобильных устройств на базе операционной системы Андроид, доступная через хранилище Google Play (<https://play.google.com/store/apps/details?id=com.fcalc&hl=ru>), которая включает основные прогностические шкалы и широко используется в России и за рубежом.

Существенную помощь оказало обсуждение с разработчиками шкал тонкостей и ограничений прогностических инструментов. Следует отметить, что опу-

бликованные математические алгоритмы, используемые в шкалах, нередко содержат округленные величины коэффициентов, что может привести к неточному прогнозу при разработке приложений.

Опыт программирования большого числа медицинских шкал и регулярное использование во врачебной практике позволили представить в настоящей работе ряд общих положений, которые могут помочь врачам адекватно использовать полезные инструменты в работе.

Таким образом, прогностические шкалы помогают практикующим врачам оценить возможные риски развития неблагоприятных событий для групп пациентов со сходными условиями, и на этой основе принимать более эффективные диагностические и лечебные решения.

Литература

- Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJV, et al. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39372 patients from 30 studies. *Eur Heart J*. 2013; 34(19): 1404-13.
- Barbarash OL, Zykov MV, Pecherina TB, et al. The Prognostic Value of Peripheral Artery Diseases in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Disease Markers*. 2013; 35(6): 877-82.
- Erlkh AD. The Possibility of selecting patients for primary invasive intervention in ACS with ST-segment elevation by means of the modified scale "RECORD". *Trudnyi patient*. 2013; 7: 36-8. Russian (Эрлих А.Д. Возможность отбора пациентов для первичного инвазивного вмешательства при ОКС с подъемом сегмента ST при помощи модифицированной шкалы "РЕКОРД". *Трудный пациент*. 2013; 7: 36-8).
- Pryor DB, Shaw L, McCants CB, et al. Value of the history and physical in identifying patients at increased risk for coronary artery disease. *Ann Intern Med*. 1993; 118: 81-90.
- Genders TSS, Steyerberg EW, Hunink MMG, et al. Prediction model to estimate presence of coronary artery disease: retrospective pooled analysis of existing cohorts. *BMJ* 2012; 344.
- Nashef SAM, Roques F, Sharples LD, et al. EuroSCORE II. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2012; 41(4): 734-45.
- Lip GH, Nieuwlaar R, Pisters R, et al. Refining Clinical Risk Stratification for Predicting Stroke and Thromboembolism in Atrial Fibrillation Using a Novel Risk Factor-Based Approach. *Chest* 2010; 137(2): 263-72.
- Rockall TA, Logan RF, Devlin HB, Northfield TC. Risk assessment after acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Gut*. 1996; 38(3): 316-21.
- Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24: 987-1003.
- 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014; 129 (25 Suppl 2): S49-73.
- Teramoto T, Sasaki J, Ishibashi S, et al. Executive summary of the Japan Atherosclerosis Society (JAS) guidelines for the diagnosis and prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases in Japan -2012 version. *J Atheroscler Thromb*. 2013; 20(6): 517-23.
- Chia YC, Lim HM, Ching SM. Validation of the pooled cohort risk score in an Asian population — a retrospective cohort study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2014; 14: 163.
- Peterson PN, Rumsfeld JS, Liang L, et al. A Validated Risk Score for In-Hospital Mortality in Patients With Heart Failure From the American Heart Association Get With the Guidelines Program. *Circulation*. 2010; 3(1): 25-32.
- Chen L, Tonkin AM, Moon L, et al. Recalibration and validation of the SCORE risk chart in the Australian population: the AusSCORE chart. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009; 16(5): 562-70.
- Koliscak L, Maynor L. Pharmacologic prophylaxis against venous thromboembolism in hospitalized patients with cirrhosis and associated coagulopathies. *Am J Health Syst Pharm*. 2012; 69: 658-63.
- Goldenberg I, Vyas AK, Hall WJ, et al. Risk stratification for primary implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with ischemic left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51(3): 288-96.
- Subherwal S, Bach RG, Chen AY, et al. Baseline Risk of Major Bleeding in Non-ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: The CRUSADE Bleeding Score. *Circulation* 2009; 119(14): 1873-82.
- Pisters R, Lane DA, Nieuwlaar R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess one-year risk of major bleeding in atrial fibrillation patients: The Euro Heart Survey. *Chest*. 2010; 138(5): 1093-100.
- Loke YK, Kwok CS, Niruban A, Myint PK. Value of severity scales in predicting mortality from community-acquired pneumonia: systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2010; 65(10): 884-90.
- Patrat-Delon S, Rouxel A, Gacouin A, et al. EuroSCORE II underestimates mortality after cardiac surgery for infective endocarditis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016; 49(3): 944-51.
- Martínez-Sellés M, Muñoz P, Arnáiz A, et al. Valve surgery in active infective endocarditis: A simple score to predict in-hospital prognosis. *Int J Card*. 2014; 175(1): 133-137.
- Ren Y, Yang H, Browning C, et al. Performance of Screening Tools in Detecting Major Depressive Disorder among Patients with Coronary Heart Disease: A Systematic Review. *Med Sci Monit*. 2015; 21: 646-53.
- Liew SM, Doust J, Glasziou P. Cardiovascular risk scores do not account for the effect of treatment: a review. *Heart*. 2011; 97(9): 689-97.
- Pijuan-Domènech A, Galian L, Goya M, et al. Cardiac complications during pregnancy are better predicted with the modified WHO risk score. *Int J Card*. 2015; 195: 149-54.
- Flores-Ríos X, Couto-Mallón D, Rodríguez-Garrido J, et al. Comparison of the performance of the CRUSADE, ACUTY-HORIZONS, and ACTION bleeding risk scores in STEMI undergoing primary PCI. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2013; 2(1): 19-26.
- Ariza-Solé A, Sánchez-Elvira G, Sánchez-Salado JC, et al. CRUSADE bleeding risk score validation for ST-segment-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Thromb Res*. 2013; 132(6): 652-8.
- Paoletti Perini A, Bartolini S, Pieragnoli P, et al. CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc scores to predict morbidity and mortality in heart failure patients candidates to cardiac resynchronization therapy. *Europace*. 2014; 16(1): 71-80.
- Fang WF, Yang KY, Wu CL, et al. Application comparison of scoring indices to predict outcomes in patients with healthcare associated pneumonia. *Crit Care*. 2011; 15(1): R32.
- Fox KAA, Fitzgerald G, Puymirat E, et al. Should patients with acute coronary disease be stratified for management according to their risk? Derivation, external validation and outcomes using the updated GRACE risk score. *BMJ Open*. 2014; 4(2).
- Lee H, Shon YJ, Kim H, et al. Validation of the APACHE IV model and its comparison with the APACHE II, SAPS 3, and Korean SAPS 3 models for the prediction of hospital mortality in a Korean surgical intensive care unit. *Korean J Anesth*. 2014; 67: 115-22.
- Ilker I, Mehmet K, Mehmet A, et al. Study of effectiveness of the SAPS II-III, APACHE II-IV AND MPM II scores in the determination of prognosis of the patients in reanimation intensive care unit. *Acta Medica Mediterranea*. 2015; 31: 127.
- Mortensen MB, Afzal S, Nordestgaard BG, Falk E. The high-density lipoprotein-adjusted SCORE model worsens SCORE-based risk classification in a contemporary population of 30824 Europeans. *European Heart Journal* 2015; 36: 2446-2453.
- Lip GH, Skjøth F, Rasmussen L, Larsen T. Oral Anticoagulation, Aspirin, or No Therapy in Patients With Nonvalvular AF With 0 or 1 Stroke Risk Factor Based on the CHA₂DS₂-VASc Score. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65(14): 1385-94.
- O'Mahony C, Tome-Esteban M, Lambiase PD, et al. A validation study of the 2003 ACC/ESC and 2011 ACCF/AHA risk stratification and treatment algorithms for sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 2013; 99(8): 534-41.
- Steinberg BA, Kim S, Thomas L, et al. Lack of Concordance Between Empirical Scores and Physician Assessments of Stroke and Bleeding Risk in Atrial Fibrillation: Results From the ORBIT-AF Registry. *Circulation*. 2014; 129: 2005-12.
- Farooq V, et al. Incidence and multivariable correlates of long-term mortality in patients treated with surgical or percutaneous revascularization in the synergy between PCI with taxus and cardiac surgery (SYNTAX) trial. *Eur Heart J*. 2012; 33(24): 3105.
- Winkle RA, Jarman JW, Mead RH, et al. Predicting atrial fibrillation ablation outcome: The CAAP-AF score. *Heart Rhythm*. 2016 Jul 17. pii: S1547-5271(16)30548-3.
- Yeh RW, Secemsky EA, Kereiakes DJ, et al. Development and Validation of a Prediction Rule for Benefit and Harm of Dual Antiplatelet Therapy Beyond 1 Year After Percutaneous Coronary Intervention. *JAMA*. 2016; 315(16): 1735-49.

НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИМПЛАНТАЦИИ ОККЛЮДЕРА УШКА ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ У БОЛЬНЫХ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЯ

Шугушев З.Х.^{1,2}, Родионова Л.В.^{1,2}, Ганеева О.Н.³, Морозова Н.В.², Максимкин Д.А.^{1,2}

Цель. Оценить эффективность и безопасность имплантации окклюдера "WATCHMAN" (OW) у больных фибрилляцией предсердий (ФП) в период госпитализации и в течение 12 месяцев после операции.

Материал и методы. С 2013 по 2015 гг. в Центральной клинической больнице № 2 им. Н.А. Семашко ОАО "РЖД", было имплантировано 15 OW пациентам с персистирующей формой ФП неревматической этиологии, поступившим для выполнения электроимпульсной терапии, электрофизиологического исследования и радиочастотной абляции, имплантации электрокардиостимулятора. Показаниями к эндоваскулярному вмешательству были угроза повторных тромбоэмболий, высокий риск кровотечений, наличие тяжелой сопутствующей соматической патологии, неэффективность консервативной антикоагулянтной терапии. Из исследования исключались пациенты со стенозом левого атриовентрикулярного отверстия, тромбами в ушке левого предсердия (УЛП). На дооперационном этапе всем пациентам выполнялась стандартная трансторакальная эхокардиография и чреспищеводная эхокардиография, для оценки анатомии УЛП, определения его размеров в четырех проекциях, а также взаимоотношения УЛП и левой верхней легочной вены. Для оценки риска инсульта и тромбоэмболических событий использовалась шкала CHA₂DS₂ и ее новая модификация CHA₂DS₂-VASc. Перед выпиской из стационара всем оперированным больным проводилась контрольная чреспищеводная эхокардиография, которую повторяли в послеоперационном периоде через 1,5, 6 и 12 месяцев.

Результаты. Средний возраст больных составил 52 года. Всем пациентам процедура имплантации OW проведена успешно. Вмешательства выполнялись без использования общего наркоза, под местной анестезией. Средняя продолжительность операции составила 42±11,3 мин. На каждого пациента было использовано по одному устройству. Смены OW в связи с неверным определением размера или другими причинами не было. У 5 пациентов (анатомическая форма ушка "chicken wing") под углами 90-135° интраоперационно выявлена протрузия нижнего края OW до 1/3 длины. У пациентов с имплантированным в УЛП OW 33 и 27 размерами, по нижнему краю регистрировался остаточный поток диаметром 5 мм и 2 мм, соответственно. Осложнений во время операции, так и в ближайшем послеоперационном периоде не зарегистрировано. Через 12 месяцев наблюдения изменений положения OW и наличие тромбов на поверхности OW и в УЛП ни у одного пациента не зарегистрировано. Не отмечено дислокации, эмболизации, изменения положения устройств. Диаметр остаточного потока по нижнему краю импланта 33 раз-

мера у одного пациента через 6 месяцев уменьшился с 5 мм до 2 мм, у другого остался прежним — 2 мм. Ни у одного пациента не были зафиксированы эпизоды нарушения мозгового кровообращения, а также другие тромбоэмболические события.

Заключение. Методика имплантации OW у больных ФП неревматической этиологии является эффективным методом профилактики эмболических осложнений, не сопровождающимся развитием кровотечений и позволяющим улучшить прогноз таких пациентов, а также отказаться от пожизненной антикоагулянтной терапии.

Российский кардиологический журнал 2016, 12 (140): 28–32

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-12-28-32>

Ключевые слова: окклюдер ушка левого предсердия; фибрилляция предсердий; тромбоэмболические осложнения.

¹НУЗ Центральная клиническая больница № 2 им. Н.А. Семашко ОАО "РЖД", Москва; ²ФГАУ ВО Российский университет дружбы народов, Москва; ³ФГБУ Институт хирургии им. А.В. Вишневского, Москва, Россия.

Шугушев З.Х. — д.м.н., зав. кафедрой сердечно-сосудистой хирургии, зав. отделением рентгенхирургических методов диагностики и лечения, Родионова Л.В. — к.м.н., преподаватель кафедры сердечно-сосудистой хирургии, Ганеева О.Н. — к.м.н., с.н.с, Морозова Н.В. — к.м.н., врач-кардиолог, Максимкин Д.А.* — к.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии с курсом детской хирургии, доцент кафедры сердечно-сосудистой хирургии, врач по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению.

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

УЛП — ушко левого предсердия, ФП — фибрилляция предсердий, OW — окклюдер "WATCHMAN".

Рукопись получена 31.05.2016

Рецензия получена 28.07.2016

Принята к публикации 04.08.2016

IMMEDIATE AND LONG-TERM RESULTS OF THE LEFT ATRIUM AURICLE OCCLUDER IMPLANTING IN ATRIAL FIBRILLATION

Shugushev Z. Kh.^{1,2}, Rodionova L. V.^{1,2}, Ganeeva O. N.³, Morozova N. V.², Maksimkin D. A.^{1,2}

Aim. To evaluate the safety and efficacy of the "WATCHMAN" occluder (OW) in atrial fibrillation patients (AF) during hospital period and in 12 months after the procedure.

Material and methods. From 2013 to 2015 years, in the N.A. Semashko Central clinical hospital № 2 of "RZD", 15 OW were implanted to patients with persistent AF of non-rheumatic origin, admitted for electro cardioversion, or electrophysiological study and radiofrequency ablation, pacemaker implantation. Indications for endovascular intervention were the threat of repeated embolism, high bleeding risk, severe comorbidities, and inefficacy of antithrombotic therapy. From the study were excluded those with stenosis of the left atrioventricular space and thrombi in the left atrium auricle (LAA). During pre-surgery period, all patients underwent standard transthoracic and transesophageal echocardiography for assessment of the LAA anatomy, its size in four points of view and its position to the left upper pulmonary vein. For stroke risk assessment and of thromboembolic complications the score CHA₂DS₂ was used and its new edition CHA₂DS₂-VASc. Before the discharge from clinic, all patients underwent transesophageal echocardiography, repeated in 6 weeks, 6 and 12 months.

Results. Mean age of patients was 52 year old. All patients had successful OW implanting. Interventions were done without general anesthesia, under local anesthesia. Mean duration of surgery was 42±11,3 min. To every patient one device was utilized. There were no replacements of OW for wrong sizing or other reasons. In 5 patients (anatomy as "chicken wing") under angles 90-135° there was protrusion of lower border of OW found by 1/3 of the length. In patients with LAA OW sizes 33 and 27, there was residual flow registered under the lower border, of 5 mm and 2 mm diameter, respectively. There were no complications during operation and nearest post-operation period. In 12 months after the study there was not dislocation, embolization or position changes among the devices. The residual flow diameter in 33 mm implant patient decreased in 6 months from 5 to 2 mm, in the other — remained 2 mm. No patients had brain circulation disorders and other embolies.

Conclusion. The method of OW implanting into LA of non-rheumatic origin is effective method of embolic complications prevention, not followed by bleedings and making to prognosis improvement of this kind of patients, as to quit entire life anticoagulation.

Key words: left atrium auricle occluder, atrial fibrillation, thromboembolism.

Причиной тромбоэмболических осложнений у больных фибрилляцией предсердий (ФП) неревматической этиологии в 90% случаев является тромбоз ушка левого предсердия (УЛП), возникающий вследствие отсутствия полноценной систолы предсердий, замедления скорости кровотока и стаза крови, наряду с дисфункцией эндотелия и нарушениями в системе гемостаза и реологии крови [1].

Исследования последних лет показали, что профилактика тромбоэмболических осложнений оказывает существенное влияние на качество и продолжительность жизни у больных любой формой ФП. Однако, несмотря на существующие схемы лечения и лабораторный контроль показателей свертывания крови, антикоагулянты непрямого действия могут быть неэффективны, а в некоторых случаях противопоказаны больным ФП в связи с высоким риском развития кровотечений, что становится дополнительным фактором риска развития эмболических осложнений. Также остаётся открытым вопрос о плановых и экстренных оперативных вмешательствах у пациентов, принимающих антикоагулянты.

Начиная с 2006г, в европейских и американских медицинских центрах предпринимались попытки эндоваскулярной изоляции УЛП с помощью “AMPLATZER PLUG”. Однако убедительной доказательной базы, отражающей эффективность данной методики, на сегодняшний момент не существует.

В многоцентровом рандомизированном исследовании PROTECT AF, проведенном с 2005 по 2008гг, была показана эффективность использования нового имплантируемого устройства — окклюдера “WATCHMAN” (OW) (Boston Scientific, США).

В исследование было включено 707 пациентов, страдающих ФП неревматической этиологии. Возраст пациентов составлял 75 лет и старше. В анамнезе имелись инфаркт миокарда, транзиторные ишемические атаки, сахарный диабет, гипертоническая болезнь, хроническая сердечная недостаточность. Из исследования исключались пациенты с протезированными клапанами сердца, митральными стенозами, дефектами перегородок сердца, хирургической облитерацией УЛП, фракцией выброса левого желудочка $\leq 30\%$, кардиоверсией, выполненной менее чем за 30 дней до включения в исследование, стенозами сонных артерий. Все пациенты были разделены на 2 группы. В I группу вошли пациенты, получающие антикоагулянтную терапию (варфарин), а во II группу — пациенты с имплантированным OW. Было доказано, что терапия непрямыми антикоагулянтами снижает риск развития кардиоваскулярной смертно-

сти на 60% и на 34% риск инсульта. При этом использование OW позволило снизить риск развития инсульта на 85% ($p < 0,05$) [2].

Отдаленные результаты исследования PROTECT AF, прослеженные через 4 года, показали, что имплантация OW по сравнению с медикаментозной терапией пероральными антикоагулянтами на 40% снижает риск развития системных эмболий, на 60% снижает смертность от кардиоваскулярных причин и на 34% снижает общую смертность [2, 3].

Безопасность процедуры (после некоторых изменений в технике операции) подтверждена в рандомизированном проспективном исследовании PREVAIL. Через 18 месяцев после вмешательства суммарная частота всех осложнений составляла 4,4%. Периоперационной летальности ни в одном из исследований зарегистрировано не было [4].

Метод имплантации OW в УЛП может стать реальной альтернативой антикоагулянтной терапии, которая связана с повышенным риском развития кровотечений и геморрагического инсульта, что делает данную проблему чрезвычайно актуальной. Это побуждает к проведению дальнейших клинических исследований, которые позволят накопить достаточную доказательную базу по эффективности и безопасности метода и его влиянию на прогноз больных ФП.

Материал и методы

С февраля 2013 по сентябрь 2015г в Центральной клинической больнице № 2 им Н.А. Семашко ОАО “РЖД”, которая является одной из первых клиник в России, где была выполнена эндоваскулярная изоляция УЛП с помощью OW, было имплантировано 15 OW пациентам с персистирующей формой ФП неревматической этиологии, поступившим для выполнения электроимпульсной терапии, электрофизиологического исследования и радиочастотной абляции, имплантации электрокардиостимулятора.

Показаниями к эндоваскулярному вмешательству были угроза повторных тромбоэмболий, высокий риск кровотечений, наличие тяжелой сопутствующей соматической патологии, неэффективность консервативной антикоагулянтной терапии (тромбоэмболические осложнения).

Из исследования исключались пациенты со стенозом левого атриовентрикулярного отверстия, тромбами в УЛП.

Всем пациентам выполнялись стандартные исследования, используемые в кардиохирургическом отделении: общеклинические исследования крови, мочи,

Таблица 1

Анатомические особенности и размеры ушка и полости левого предсердия

Пациент	Форма УЛП			Размер (мм)				Объем (мл)	Размер окклюдера
	Windsock	Chicken wing	Broccoli	0°	45°	90°	135°		
1	+			14x22	18x19	18x20	16,5x19	90	21
2		+		19,6x26	19x27	19,6x25	23x25	116	27
3		+		19x36	18x39	17x31	22x45	100	27
4		+		19x35	20x25	17x23		95	24
5		+		23x35	20x25	17x23		120	27
6		+		19,2x25	16,3x21	17,3x17,5	18x23	150	27
7		+		14x20	14x15	17x25	16x14	188	21
8		+		24x26	24x28	22,5x22	20x19	100	27
9			+	19,5x27	24x34	23x28,8	24x26	85	27
10	+			14x30	18x33	18x34		88	21
11	+			21x28	17x30	22x33	16x22	112	27
12			+	18x25	16,5x23	19x25	19,5x25	120	24
13	+			20x29	20x38	22x38	22x27	129	24
14	+			26,5x30	29x32	29,5x28	26x29	125	30
15	+			28x26	28,5x34	25,5x34	26x34	119	33

коагулограмма, электрокардиография, трансторакальная и чреспищеводная эхокардиография, ЭКГ в 12 отведениях, суточное мониторирование ЭКГ.

Кроме перечисленных методов исследования пациентам проводили оценку неврологического, эндокринологического и иммунологического статусов.

На дооперационном этапе всем пациентам выполнялась стандартная трансторакальная эхокардиография на ультразвуковой системе “Phillips Ultrasound iE 33T” при использовании ультразвукового датчика S 5-1. Чреспищеводная эхокардиография проводилась на ультразвуковой системе “Acuson Seguoia 512”, либо “Vivid 6TcRS” с использованием двухпроекционного чреспищеводного датчика.

При выполнении чреспищеводной эхокардиографии оценивалась анатомия УЛП с определением размеров ушка в четырех проекциях, а также взаимоотношение УЛП и левой верхней легочной вены. Методика оценки анатомических особенностей УЛП заключалась в следующем: под углами 0°, 45°, 90°, 135° измерялся диаметр устья ушка, оценивалась его форма (круглое, овальное или эллиптическое), определялось число долей УЛП и их локализация; затем измерялась максимальная глубина ушка (от устья до верхушки УЛП).

Оценка размеров УЛП выполнялась по следующей методике:

- под углами 0°, 45°, 90°, первый калипер устанавливался от устья левой коронарной артерии, второй калипер — точка, отстоящая на 2 см от вершины края левой верхней легочной вены;
- под углами 135° — от уровня кольца митрального клапана кольца до точки, отстоящей на 2 см от вершины края левой верхней легочной вены.

Рабочая глубина УЛП измерялась от устья до верхушки УЛП.

Также необходимо уточнить анатомическую форму УЛП: сачок (windsock), куриное крылышко (chicken wing), брокколи (broccoli). Определить взаимоотношение УЛП и левой верхней легочной вены. Крайне важным является подтверждение отсутствия тромбов в ушке и полости левого предсердия.

Для оценки риска инсульта и тромбоэмболических событий у пациентов с ФП использовалась шкала CHA₂DS₂ [5] и ее новая модификация CHA₂DS₂-VASc [6], которая лучше подходит для оценки риска инсульта и тромбоэмболических событий у пациентов с ФП, особенно в группе пациентов с низким риском.

Пациенты были классифицированы и по CHA₂DS₂ и по CHA₂DS₂-VASc; фактические нормы инсульта/тромбоэмболии были определены также по национальным базам данных. Оценка по шкале CHA₂DS₂-VASc и расчетная ожидаемая ежегодная вероятность инсульта/тромбоэмболии в процентах: 0 баллов — 0,84%; 1 балл — 1,79%; 2 балла — 3,67%; 3 балла — 5,75%; 4 балла — 8,18%.

Пациенты без факторов риска по шкале CHA₂DS₂ фактически имели риск заболевания в пределах от 0,84% (CHA₂DS₂-VASc — 0 баллов) до 3,2% (CHA₂DS₂-VASc — 3 балла) [7].

Диаметр OW подбирался исходя из максимального размера устья УЛП (табл. 1).

Интраоперационно, на каждом этапе установки OW в УЛП осуществлялся контроль с помощью метода чреспищеводной эхокардиографии, оценивались результаты имплантации до и после отсоединения OW от системы доставки (рис. 1).

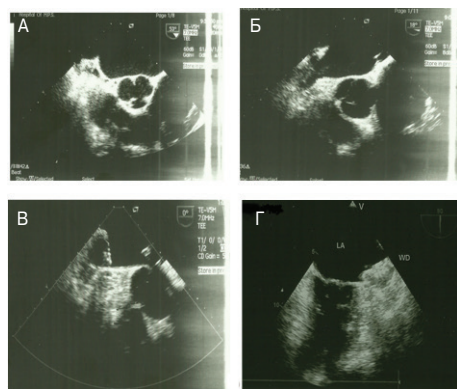


Рис. 1 (А, Б, В, Г). Чреспищеводная эхокардиография (контроль во время вмешательства).

Примечание: А, Б — короткая ось (предполагаемое место пункции межпредсердной перегородки), В, Г — процесс имплантации окклюдера.

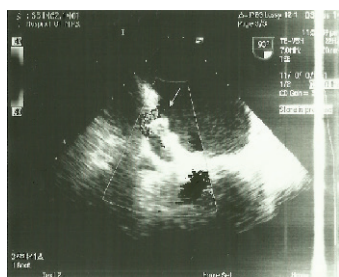


Рис. 3. Чреспищеводная эхокардиография (интраоперационно): показан остаточный поток по нижнему краю окклюдера (размер окклюдера 27, анатомическая форма ушка — chicken wing).

Общепринятыми критериями оптимального расположения устройства после освобождения от системы доставки являлись:

- расположение OW на уровне устья УЛП;
- стабильное положение OW;
- плотное прилегание ребер OW к стенке ушка;
- компрессия устройства на 10-30% по сравнению с первоначальным диаметром;
- отсутствие затеков крови по периферии устройства, либо незначительный остаточный кровоток с диаметром струи менее 5 мм.

Кроме того, в течение всей операции осуществлялся эхокардиографический контроль полости перикарда.

Начиная с первых суток после имплантации OW в УЛП, пациентам назначался варфарин (дозировка по уровню МНО) в комбинации с кардиомагнилом.

Перед выпиской из стационара всем оперированным больным проводилась контрольная чреспищеводная эхокардиография, которую повторяли в послеоперационном периоде через 1,5, 6 и 12 месяцев. Также перед выпиской выполнялось рентгеноскопическое исследование с целью контроля положения OW в УЛП.

Ориентируясь на данные контрольной чреспищеводной эхокардиографии, проведенной через 45

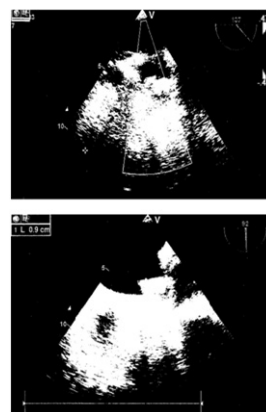


Рис. 2. Чреспищеводная эхокардиография (интраоперационно): показана протрузия нижнего края окклюдера (размер окклюдера 33, анатомическая форма ушка — chicken wing).



Рис. 4. Чреспищеводная эхокардиография (через 12 месяцев): показан остаточный поток по нижнему краю окклюдера (размер окклюдера 27, анатомическая форма ушка — chicken wing).

суток после операции, при отсутствии затеков (или наличии узкой, менее 5 мм, резидуальной струи по краям OW) варфарин отменялся, назначался клопидогрел в дозировке 75 мг и кардиомагнил 75 мг/сут. Через 6 месяцев, при отсутствии тромботических наложений на поверхности OW, гемодинамически значимых остаточных потоков вокруг импланта, клопидогрел отменялся. Пациент переводился на монотерапию препаратами ацетилсалициловой кислоты в дозе 75-100 мг/сут.

Результаты

В исследование включено 15 пациентов в возрасте от 41 до 74 лет (средний возраст 52 года), которым были имплантированы OW размеров 21, 24, 27 и 33.

Всем пациентам процедура имплантации OW проведена успешно. Вмешательства выполнялись без использования общего наркоза, под местной анестезией. Средняя продолжительность операции составила $42 \pm 11,3$ мин. На каждого пациента было использовано по одному устройству. Смены OW в связи с неверным определением размера или другими причинами не было.

У четырех пациентов выполнялся частичный захват устройства в систему доставки и переустановка OW. Причиной во всех случаях послужила более дистальная позиция устройства относительно устья УЛП.

У 5 пациентов (анатомическая форма ушка “chicken wing”) под углами 90-135° интраоперационно выявлена протрузия нижнего края OW до 1/3

длины (рис. 2). Отметим, что протрузия нижнего края устройства в проекции $>90^\circ$ является особенностью данной проекции и не отражает действительного проксимального смещения устройства.

У пациентов с имплантированным в УЛП OW 33 и 27 размерами, по нижнему краю регистрировался остаточный поток диаметром 5 мм и 2 мм, соответственно (рис. 3).

Осложнений во время операции, как и в ближайшем послеоперационном периоде не зарегистрировано. В 1-е сутки больные наблюдались в отделении кардиореанимации, после чего переводились в палаты кардиологического отделения. Все пациенты выписаны в установленные в клинике сроки в удовлетворительном состоянии.

Отдаленные результаты удалось проследить у всех пациентов.

Через 12 месяцев наблюдения изменений положения OW и наличие тромбов на поверхности OW и в УЛП ни у одного пациента не зарегистрировано. Не отмечено дислокации, эмболизации, изменения

положения устройств. Диаметр остаточного потока по нижнему краю импланта 33 размера у одного пациента через 6 месяцев уменьшился с 5 мм до 2 мм, у другого остался прежним — 2 мм (рис. 4).

По данным контрольных рентгеноскопических исследований (через 1,5, 6, 9 и 12 месяцев), выполненных всем оперированным пациентам, положение OW устойчивое.

В течение 12 месяцев после операции ни у одного пациента не были зафиксированы эпизоды нарушения мозгового кровообращения, а также другие тромбоэмболические события.

Заключение

Методика имплантации OW в УЛП у больных с ФП неревматической этиологии является эффективным методом профилактики эмболических осложнений, не сопровождающимся развитием кровотечений и позволяющим улучшить прогноз таких пациентов, а также отказаться от пожизненной антикоагулянтной терапии.

Литература

1. Beinart R, Heist EK, Mansour M, et al. Left Atrial Appendage Dimensions Predict the Risk of Stroke / TIA in Patients With Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010; 22(1): 10-15.
2. Reddy VY, Holmes D, Kar S, et al. Safety of percutaneous left atrial appendage closure: results from the WATCHMAN Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with AF (PROTECT AF) clinical trial and the Continued Access Registry. *Circulation* 2011; 123(4): 417-24.
3. Holmes DR, Reddy VY, Sick P, et al. PROTECT AF Investigators. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomized non-inferiority trial. *Lancet* 2009; 374: 534-42.
4. Holmes DR, Kar S, Price MJ, et al. Prospective Randomized Evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure Device in Patients With Atrial Fibrillation Versus Long-Term Warfarin Therapy. The PREVAIL Trial. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64(1): 1-12.
5. Chao TF, Lin YJ, Tsao HM, et al. CHA₂DS₂ and CHA₂DS₂-VASC scores in the prediction of clinical outcomes in patients with atrial fibrillation after catheter ablation. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58(23): 2380-85.
6. Kimura T, Takatsuki S, Inagawa K, et al. Anatomical characteristics of the left atrial appendage in cardiogenic stroke with low CHA₂DS₂ scores. *Heart Rhythm* 2013; 10: 921-25.
7. Puwanants BC, Klein AL, et al. Role of the CHA₂DS₂ score in the evaluation of thromboembolic risk in patients with atrial fibrillation undergoing transesophageal echocardiography before pulmonary vein isolation. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 2032-39.

БЛОКАДА ЛЕВОЙ НОЖКИ ПУЧКА ГИСА — ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ И ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ И МЕХАНИЧЕСКОЙ ДИССИНХРОНИИ

Вождаева З. И.¹, Сысуенкова Е. В.¹, Глухова В. Л.¹, Дупляков Д. В.^{2,3}, Хохлунов С. М.^{2,3}

Цель. Изучить факторы риска развития электрической и механической диссинхронии у пациентов с полной блокадой ножки пучка Гиса (ПБЛНПГ).

Материал и методы. В исследование включались пациенты с ПБЛНПГ на электрокардиограмме (ЭКГ), выявленной на скрининговых осмотрах, а также последовательно обратившиеся к кардиологу ФГБУЗ СМКЦ ФМБА России. Все пациенты проходили стандартное обследование, включавшее сбор анамнеза, физикальное и лабораторное обследование, регистрацию ЭКГ, эхокардиографию (ЭхоКГ). При наличии показаний выполнялись стресс-ЭхоКГ, коронарография, магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с гадолинием. Механическая диссинхрония оценивалась на трех уровнях: атриовентрикулярном, межжелудочковом и внутрижелудочковом.

Результаты. Частота регистрации новых случаев ПБЛНПГ составила 15,9 случаев на 10000 ЭКГ исследований или 0,16%, из них у 43,3% пациентов она характеризовалась бессимптомным или малосимптомным течением. В исследование было включено 93 пациента (49,5% мужчины), средняя продолжительность комплекса QRS составила 148,2±14,5 мс. Наибольшее влияние на развитие электрической диссинхронии оказывали: мужской пол ($p=0,004$), наличие ИБС в анамнезе ($p=0,011$), конечно-систолический объем (КСО) левого желудочка (ЛЖ) ($p<0,001$) и скорость раннего наполнения ЛЖ Е ($p=0,006$).

Значения механической диссинхронии на атриовентрикулярном (АВД), межжелудочковом (МЖД) и внутрижелудочковом (ВЖД) уровнях составили 46,18±6,78%, 65,23±17,04 мс и 87,22±30,51 мс, соответственно.

Выявлена зависимость АВД от следующих переменных: мужского пола, площади митральной регургитации (Smr), скорости кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ (Е), времени изоволюмического расслабления ЛЖ. МЖД была выявлена у 87 (93,5%) пациентов. Развитие МЖД оказалось связано с женским полом, возрастом, индексом массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) и пиком Е раннего наполнения ЛЖ. Техническая возможность определения ВЖД с помощью 2D-ЭхоКГ имела только у 40% обследованных из-за наличия зон акинезии, гипокинезии и сложности выведения корректной позиции для локации.

Заключение. ПБЛНПГ регистрируется на ЭКГ у пациентов с различными заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Факторы, способствующие появлению электрической и механической диссинхронии у пациентов с ПБЛНПГ чрезвычайно гетерогенны.

Российский кардиологический журнал 2016, 12 (140): 33–38

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-12-33-38>

Ключевые слова: блокада левой ножки пучка Гиса, распространенность, предикторы, механическая диссинхрония, сердечная недостаточность.

¹ФБУЗ Самарский медицинский клинический центр Федерального медико-биологического агентства, Тольятти; ²ГБУЗ Самарский областной клинический кардиологический диспансер, Самара; ³ГБОУ ВПО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара, Россия.

Вождаева З. И. — к.м.н., врач-кардиолог, Сысуенкова Е. В. — зав. отделением функциональной диагностики, Глухова В. Л. — зав. кардиологическим отделением, Дупляков Д. В.* — зам. главного врача по медицинской части, д.м.н., профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, Хохлунов С. М. — главный врач, д.м.н., зав. кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
duplyakov@yahoo.com

АВД — атриовентрикулярная диссинхрония, ВЖД — внутрижелудочковая диссинхрония, ИММЛЖ — индекс массы миокарда ЛЖ, КДО — конечно-систолический объем, КСО — конечно-систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, МЖД — межжелудочковая диссинхрония, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПБЛНПГ — полная блокада левой ножки пучка Гиса, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 11.01.2016

Рецензия получена 13.01.2016

Принята к публикации 20.01.2016

HIS LEFT BUNDLE BRANCH BLOCK — PREVALENCE AND RISK FACTORS FOR ELECTRICAL AND MECHANICAL DYSSYNCHRONY

Vozhdaeva Z. I.¹, Sysuenkova E. V.¹, Glukhova V. L.¹, Duplyakov D. V.^{2,3}, Khokhlunov S. M.^{2,3}

Aim. To study the risk factors of electrical and mechanical dyssynchrony development in complete left bundle branch block (CLBBB)

Material and methods. In the study, we included patients with CLBBB on screening electrocardiography (ECG) and admitted consequentially to cardiologist of FSBHI SMCC FMBA of Russia. All patients underwent standard investigation that included anamnesis, physical examination, lab tests, ECG, echocardiography (EchoCG). If indicated, stress-EchoCG, coronary arteriography, magnetoresonance imaging (MRI) with Gadolinium were done. Mechanical dyssynchrony was assessed at three levels: atrioventricular, interventricular, intraventricular.

Results. The prevalence of novel CLBBB cases was 15,9 per 10000 ECGs, or 0,16%, among those 43,3% of patients had unsymptomatic or subclinical course. To the study we included 93 patients (49,5% were male), mean duration of QRS was 148,2±14,5 ms. Most influence on the development of electrical dyssynchrony had male gender ($p=0,004$), CHD in anamnesis ($p=0,011$), end-diastolic volume (EDV) of the left ventricle (LV) ($p<0,001$) and velocity of early phase LV filling E ($p=0,006$). The values of mechanical dyssynchrony at atrioventricular (AVD), inter- (IVD) and intraventricular (NVD) levels were 46,18±6,78%, 65,23±17,04 ms and 87,22±30,51 ms. The relation revealed, of AVD from the following variables: male gender, surface of mitral regurgitation (Smr), velocity of blood flow in early diastolic filling of the

LV (E), time of isovolumic relaxation of LV. IVD was found in 87 (93,5%) patients. Development of IVD was related to female gender, age, myocardium mass index of LV (MMILV) and peak E of early filling of LV. Technical possibility of MVD with 2D-EchoCG existed just in 40% of the participants due to zones of akinesis, hypokinesis and due to difficulties of correct positioning for localization.

Conclusion. CLBBB can be found on ECG of patients with a variety of cardiovascular diseases. Factors leading to electrical and mechanical dyssynchrony in CLBBB patients are seriously heterogeneous.

Russ J Cardiol 2016, 12 (140): 33–38

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-12-33-38>

Key words: block of His left bundle branch, prevalence, predictors, mechanical dyssynchrony, heart failure.

¹Samara medical clinical centre of Federal medical-biological Agency, Tolyatti;

²Samara Region Clinical Dispensary of Cardiology, Samara; ³Samara State Medical University of the Ministry of Health, Samara, Russia.

В течение многих лет основной акцент в исследованиях у пациентов с полной блокадой левой ножки пучка Гиса (ПБЛНПГ) был сделан на изучении последствий диссинхронии при наличии клинически выраженной хронической сердечной недостаточности (ХСН) III-IV функционального класса (ФК) с низкой фракцией выброса (ФВ) <30-35% [1-3]. По этой причине в настоящее время имеется недостаточно данных об этиологии развития ПБЛНПГ на ранней стадии заболевания [4]. Какие факторы способствуют ее появлению, как протекают бессимптомные блокады, особенно учитывая, что у таких пациентов обычно встречается умеренное увеличение продолжительности комплекса QRS? Какова роль эхокардиографии (ЭхоКГ) в оценке проявлений механической диссинхронии с учетом неудач крупных многоцентровых и проспективных исследований [5-10]?

Цель исследования — изучить факторы риска развития электрической и механической диссинхронии у пациентов с ПБЛНПГ.

Материал и методы

Исследование было открытым нерандомизированным проспективным. В исследование включались пациенты с ПБЛНПГ на ЭКГ, выявленной на скрининговых осмотрах, а также последовательно обратившиеся к кардиологу ФГБУЗ СМКЦ ФМБА России. Наличие врожденных или приобретенных пороков, гипертрофической кардиомиопатии, опухолей сердца являлось критериями исключения.

Все пациенты проходили стандартное обследование, включавшее сбор анамнеза, физикальное и лабораторное обследование, регистрацию ЭКГ, эхокардиографию (ЭхоКГ). При наличии показаний выполнялись стресс-ЭхоКГ, коронарография, МРТ сердца с гадолинием. При отсутствии противопоказаний назначалась оптимальная медикаментозная терапия основного заболевания, согласно национальным и европейским рекомендациям.

ЭКГ регистрировали в 12 стандартных отведениях, оценивая длительность автоматических измерений комплексов и интервалов: PQ, QRS, QTc, RR с последующим их пересчетом вручную, когда это было необходимо.

ЭхоКГ-исследование выполнялось по стандартному протоколу [11]. Обязательно оценивали площадь левого предсердия (Slp), площадь митральной регургитации (Smr), толщину ЗС ЛЖ и МЖП, индекс массы миокарда ЛЖ (иММЛЖ), конечно-диастолический объем (КДО), конечно-систолический объем (КСО), фракция выброса (ФВ), показатели трансмитрального кровотока (ТМК), а именно скорость E, A, отношение E/A, время изоволюмической релаксации. Механическая диссинхрония оценивалась на трех уровнях: атриовентрикулярном, межжелудочковом и внутривентрикулярном [11].

Атриовентрикулярная диссинхрония (АВД) определялась как отношение времени диастолического наполнения ЛЖ (от начала E до конца A, измеренное из A4-позиции с помощью импульсного доплера), к длительности интервала RR (мс) параллельно записанной ЭКГ. Снижение показателя <40% указывало на присутствие АВД.

Межжелудочковая диссинхрония (МЖД) — для ее оценки измеряли время от начала комплекса QRS до начала выброса в легочную артерию и аорту на уровне, соответственно клапана легочной артерии и аортального клапана, а затем вычисляли их разницу. Признак МЖД — задержка выброса в аорту более 40 мс от выброса в легочную артерию.

Внутрижелудочковая диссинхрония (ВЖД) — оценивали в M-режиме по длинной оси ЛЖ по разнице во времени сокращения межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки (ЗС) ЛЖ. Наличие задержки >130 мс указывало на наличие ВЖД.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью пакета прикладных программ “Statistica for Windows” версия 7.0 (StatSoft, США) и SPSS v.11.5. Данные представлены в виде средних величин и среднеквадратичных отклонений [M(s)]. В случаях, когда распределение данных было отличным от нормального, использовалась медиана (Me) и значения 25 и 75 перцентилей распределения.

Сравнение групп по количественному признаку проводилось путём проверки статистических гипотез. При сравнении двух независимых групп по количественным признакам применялся параметрический метод t-критерий Стьюдента для величин, отвечающих критериям нормального распределения, и непараметрический метод — критерий Манна-Уитни для признаков, имеющих распределение, отличное от нормального. Достоверность различий между группами по качественным признакам оценивалась с помощью критерия соответствия χ^2 . Также определялся коэффициент корреляции Спирмена. Статистически значимыми считались различия при значениях двустороннего $p < 0,05$.

Для выявления признаков, в наибольшей степени влияющих на возникновение электрической и механической диссинхронии, применяли множественный линейный регрессионный анализ и логистическую регрессию с использованием программы SPSS. Применяли пошаговый способ построения с включением или исключением предикторов, то есть независимых предсказывающих переменных в модель. Оценку качества модели проводили по F-критерию Фишера и коэффициенту детерминации (R^2), а также по статистической значимости отдельных предикторов в модели. Для проверки адекватности полученной модели также применяли графические методы (анализ регрессионных остатков, графики рассеяния наблюдаемых и оцененных значений и т.д.).

Результаты

В период с февраля 2008 по декабрь 2012гг в ФГБУЗ СМКЦ ФМБА России с целью скрининга было выполнено 65397 ЭКГ-исследований пациентов, из которых 38585 (59%) составили мужчины и 26812 (41%) женщины, в возрасте от 18 до 72 лет (средний возраст $52,7 \pm 12,5$ лет). За этот период было выявлено 104 пациента с ПБЛНПГ на ЭКГ (53 женщины и 51 мужчина, средний возраст $57,5 \pm 8,6$ лет). Таким образом, частота регистрации ПБЛНПГ составила 15,9 случаев на 10000 ЭКГ исследований или 0,16%, из них у 43,3% пациентов она характеризовалась бессимптомным или малосимптомным течением.

Вместе с тем, 11 пациентов имели критерии исключения для последующего проспективного наблюдения: соединительнотканная дисплазия с недостаточностью митрального клапана 3 ст. (1 пациент); дефект межпредсердной перегородки (1); протезированный аортальный клапан по причине врожденных и приобретенных пороков сердца (5); гипертрофическая кардиомиопатия (2); декстракардия (1); оперированная миксома ЛЖ (1).

Характеристика 93 пациентов, включенных в исследование, приведена в таблице 1. Из особенностей стоит отметить, что гипертрофия ЛЖ, по данным 2D-ЭхоКГ, среди пациентов артериальной гипертензией присутствовала у 32 (50,8%). Признаки перенесенного миокардита были выявлены при проведении МРТ сердца с гадолинием у 22 пациентов (21,2%), из них у 16 каких-либо клинических симптомов не отмечалось. У четырех человек совершенно отсутствовали анамнестические и инструментальные проявления заболеваний CCC.

Электрическая диссинхрония. ЭКГ-параметры и признаки, характеризующие ПБЛНПГ, отражены в таблице 2. Средняя продолжительность комплекса QRS составила $148,2 \pm 14,5$ мс, при этом у 52 (55,9%) пациентов этот показатель превышал 150 мс. Для выявления признаков, в наибольшей степени влияющих на электрическую диссинхронию, было построено три модели.

В первой оценивали влияние возраста и пола пациента; статистическая значимость модели составила $F=5,4$; $p=0,006$. Коэффициент детерминации 11%. Оказалось, что значимым параметром в данной модели является мужской пол (коэффициент регрессии $B=-0,01$; $p=0,004$).

Во второй модели оценивали значимость заболеваний сердца в развитии электрической диссинхронии. Статистическая значимость модели в целом составила: $F=4,5$, $p=0,014$. Коэффициент детерминации 10%. Достоверным влиянием на продолжительность комплекса QRS обладал параметр “наличие ИБС в анамнезе” (коэффициент регрессии $B=0,01$; $p=0,011$), а также имелась недостоверная тенденция к подобному влиянию критерия дилатационной кар-

Таблица 1

Характеристика пациентов с ПБЛНПГ

Параметры	Значения
Всего пациентов	93
Мужчины, абс. (%)	46 (49,5%)
Средний возраст (лет)	$55,6 \pm 9,5$
Распределение пациентов по нозологии	
ИБС (перенесенный ИМ, ЧКВ, КШ), абс. (%)	35 (37,6%)
Перенесенный миокардит, абс. (%)	22 (23,7%)
Артериальная гипертензия, абс. (%)	63 (67,7%)
Из них, как основное заболевание	32 (34,4%)
ХСН, абс. (%), из них:	52 (55,9%)
I ФК	17 (18,3%)
II ФК	27 (29%)
III ФК	8 (8,6%)
Без клинических проявлений заболеваний CCC, абс. (%)	4 (4,3%)

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, КШ — коронарное шунтирование, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФК — функциональный класс, CCC — сердечно-сосудистая система.

Таблица 2

Параметры ЭКГ у пациентов с ПБЛНПГ

Параметры	Значение
RR (мс)	$873,0 \pm 110,5$
PQ (мс)	$171,1 \pm 31,7$
QRS (мс)	$148,2 \pm 14,5$
QRS 120-149 мс (абс./%)	41 (44,1%)
QRS >150 мс (абс./%)	52 (55,9%)
QRS ≥ 140 мс (муж.) и ≥ 130 мс (жен.) (критерии БЛНПГ по Strauss DG [17]), (абс./%)	87 (93,5%)
Отклонение эл. оси >-30° (абс./%)	16 (17,2%)
Зазубренный QRS в двух отв. из V1,2,5,6, I, aVL (абс./%)	93 (100%)
QS или rS в V1,2 (абс./%)	93 (100%)
Отриц. Т в V5,6 (абс./%)	37 (39,8%)
Депрессия ST в V5,6 (абс./%)	86 (92,4%)
QTc (мс)	$453,6 \pm 26,9$

диомиопатии ($p=0,067$). “Наличие ХСН в анамнезе” не обладало прогностической значимостью.

В третьей модели изучали зависимость продолжительности комплекса QRS от гемодинамических параметров, полученных в ходе 2D-ЭхоКГ (Слп, Смп, ЗС, МЖП, ИММЛЖ, КДО, КСО, ФВ, показатели ТМК, параметры АВ- и МЖД). Статистическая значимость модели в целом составила: $F=12,3$, $p<0,001$. Коэффициент детерминации 28%. Оказалось, что наибольшее влияние в изучаемой группе пациентов с ПБЛНПГ на длительность комплекса QRS оказали КСО (коэффициент регрессии $B=0,01$; $p<0,001$) и скорость раннего наполнения ЛЖ Е (коэффициент регрессии $B=-0,02$; $p=0,006$).

Механическая диссинхрония. Как указано выше, оценка механической диссинхронии проводилась

Таблица 3

Влияние АВД на показатели ЭКГ, 2-D ЭхоКГ у пациентов с ПБЛНПГ

Показатели	Пациенты с АВД (n=19)	Пациенты без АВД (n=74)	p
Возраст (лет)	57,95±9,32	55,03±9,52	0,293
НУП (пг/мл)	126,30 (85,30; 254,60)	68,90 (39,48; 131,34)	0,013
Миннесотский опросник "Жизнь с сердечной недостаточностью" (бал.)	21(15; 31)	17 (9; 31)	0,211
Тест с 6-минутной ходьбы (м)	400 (250; 421)	430 (345; 502)	0,033
RR (мс)	837,5±109,5	881,7±109,8	0,154
PQ (мс)	178,8±33,5	168,8±31,4	0,202
QRS (мс)	153,7±14,2	146,8±14,3	0,069
QTc (мс)	463,3±32,7	451,0±24,7	0,140
Слп (см ²)	19,22±3,07	19,08±3,99	0,597
Смр (см ²)	2,57±1,75	1,51±1,14	0,023
ЗС (см)	1,05±0,15	1,01±0,15	0,345
МЖП (см)	1,08±0,20	1,09±0,18	0,933
ИММЛЖ (г/м ²)	132,89±29,67	126,96±38,26	0,357
КДО (мл)	148,30±38,89	129,92±56,80	0,009
КСО (мл)	83,06±39,62	62,87±36,19	0,001
ФВ (%)	46,72±10,90	53,03±8,24	0,015
Е (м/с)	0,49±0,15	0,65±0,18	0,007
А (м/с)	0,75±0,21	0,75±0,23	0,826
Е/А	0,72±0,32	0,94±0,58	0,032
ВИР (мс)	117,69±20,87	102,37±21,37	0,031
ДТе (мс)	120,91±49,29	170,46±45,16	0,001

Сокращения: НУП — натрий-уретический пептид, Слп — площадь левого предсердия, Смр — площадь митральной регургитации, ЗС — задняя стенка, МЖП — межжелудочковая перегородка, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, ФВ — фракция выброса, Е — скорость раннего наполнения левого желудочка, А — скорость кровотока в момент систолы предсердия, ВИР — время изоволюмической релаксации, ДТе — время замедления потока раннего наполнения.

с помощью 2D-ЭхоКГ на трех уровнях: атриовентрикулярном, межжелудочковом и внутрижелудочковом. Средние значения во всей группе составили 46,18±6,78 мс для АВД, 65,23±17,04 мс для МЖД и 87,22±30,51 мс для ВЖД.

АВД присутствовала у 19 из 93 (21,1%) обследованных пациентов. Особенности пациентов с АВД представлены в таблице 3. Эти пациенты имели более низкую ФВ (46,72±10,90% и 53,03±8,24%, $p=0,015$), достоверно большие объемные показатели ЛЖ (КДО, КСО), площадь митральной регургитации (Смр), а также отличались по показателям трансмитрального кровотока. У пациентов с АВД был выше уровень натрий-уретического пептида (НУП) — 126,30 (85,30; 254,60) пг/мл против 68,90 (39,48; 131,34) пг/мл у пациентов без АВД ($p=0,013$), а также хуже результат теста с 6-минутной ходьбой.

МЖД была выявлена у 87 (93,5%) пациентов. Пациенты без МЖД (6 человек) имели различные заболевания сердечно-сосудистой системы в сочетании с незначительным увеличением продолжительности комплекса QRS (≤ 140 мс).

В данном исследовании техническая возможность определения ВЖД с помощью 2D-ЭхоКГ имела только у 40% обследованных из-за наличия зон аки-

незии, гипокинезии и сложности выведения корректной позиции для локации. В связи с этим, линейный регрессионный анализ у данной категории пациентов не проводился.

Для выявления признаков, в наибольшей степени влияющих на АВД было построено две модели. В первой модели для оценки признаков, влияющих на АВД, рассматривали клинические характеристики, а также результаты теста с 6-минутной ходьбой, баллы Миннесотского опросника, уровень НУП. Для симметризации закона распределения значения НУП подвергли логарифмическому преобразованию и в модель включали в преобразованной форме, что позволило избежать большого разброса остатков регрессии. Статистическая значимость модели в целом составила: $F=4,1$, $p=0,047$, коэффициент детерминации 5%. Единственным значимым параметром в данной модели оказался уровень НУП (коэффициент регрессии $B=-1,34$; $p=0,047$). Во вторую модель были включены ведущее сердечно-сосудистое заболевание, параметры ЭКГ и 2D-ЭхоКГ. Статистическая значимость модели в целом составила: $F=9,5$, $p<0,001$, коэффициент детерминации 39%. Выявлена зависимость АВД от следующих переменных: мужского пола, Смр, скорости крово-

тока раннего диастолического наполнения ЛЖ (Е), ВИР (табл. 4).

В связи с тем, что МЖД регистрировалась практически у всех пациентов с ПБЛНПГ, для изучения факторов, влияющих на ее возникновение, была построена единственная модель регрессии, в которую включили следующие показатели: пол, возраст, заболевание ССС, результаты теста с 6-минутной ходьбой, баллы Миннесотского опросника, уровень НУП, показатели ЭКГ, параметры 2D-ЭхоКГ (Слп, Smr, ЗС, МЖП, ИММЛЖ, КДО, КСО, ФВ, показатели ТМК). Статистическая значимость модели составила: $F=6,1$, $p<0,001$, коэффициент детерминации 29%. Развитие МЖД оказалось связано с женским полом, возрастом, ИММЛЖ и пиком Е раннего наполнения ЛЖ ($p<0,05$). Полученные результаты представлены в таблице 5.

Обсуждение

Частота регистрации новых случаев ПБЛНПГ составила 15,9 случая на 10000 ЭКГ исследований или 0,16%, что несколько меньше, чем было зарегистрировано в когортных исследованиях [12, 13]. Мы объясняем это отсутствием в нашем исследовании лиц ≥ 75 лет, у которых отмечается наибольшая распространенность нарушений внутрижелудочковой проводимости в популяции.

Традиционно считается, что наиболее часто ПБЛНПГ регистрируется у пациентов с ХСН [13]. Ведущим заболеванием сердечно-сосудистой системы в изучаемой нами группе пациентов явилась ИБС (в т.ч. перенесенные ранее ИМ и реваскуляризация) — 37,6%, далее следовала ГБ (34,4%) и перенесенный миокардит (23,7%), а у 4 (4,3%) пациентов после проведенных обследований блокада была расценена как идиопатическая. Возможность существования ПБЛНПГ у лиц без органической патологии сердца подтверждают и другие авторы. В исследовании Perrier ST, et al. у 12 пациентов все исследования, включая коронарографию и мультиспиральную компьютерную томографию, оказались нормальными [14]. Клинические проявления ХСН среди наших пациентов имели только 52 (55,9%) человека, причем преимущественно I-II ФК. Еще одной отличительной особенностью нашего исследования явилось выявление на первом этапе большого числа пациентов с бессимптомным и малосимптомным течением ПБЛНПГ. Так, 23 (25,8%) из 93 пациентов совершенно не предъявляли каких-либо жалоб на заболевания сердца. В последующем у 16 (69,6%) из этих 23 пациентов при проведении МРТ сердца с гадолинием были обнаружены признаки перенесенного ранее миокардита, который и был, на наш взгляд, причиной развития ПБЛНПГ. Подобное развитие бессимптомной ПБЛНПГ у пациентов с перенесенным миокардитом описывают и другие авторы, основываясь

Таблица 4

Предикторы развития АВД

Переменные в модели	B	Beta	P
Пол	-5,73	-0,43	<0,001
Smr (см ²)	-1,42	-0,29	0,009
E (м/с)	9,81	0,27	0,027
ВИР (мс)	-0,11	-0,35	0,003

Сокращения: Smr — площадь митральной регургитации, E — скорость раннего наполнения левого желудочка, ВИР — время изоволюмической релаксации.

Таблица 5

Предикторы развития МЖД

Переменные в модели	B	Beta	P
Пол	9,17	0,27	0,050
Возраст (лет)	-0,63	-0,35	0,006
ИММЛЖ (г/м ²)	0,21	0,44	0,002
E (м/с)	-40,03	-0,44	0,001

Сокращения: ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, E — скорость раннего наполнения левого желудочка.

на картине диффузного поражения миокарда, подтвержденного биопсией у пациентов с нормальной ФВ ЛЖ [15].

Ранее было показано, что длительность комплекса QRS зависит от демографических характеристик пациента (пола и возраста) [4]. Для определения признаков, в наибольшей степени влияющих на выраженность электрической диссинхронии, был проведен множественный линейный регрессионный анализ, где в качестве предикторов рассматривали 26 клинико-инструментальных параметров. Из исследуемых показателей наибольшее влияние на проявления электрической диссинхронии оказывали мужской пол, наличие ИБС и два показателя 2D-ЭхоКГ — конечно-систолический объем и скорость раннего наполнения ЛЖ Е. Вероятнее всего, отсутствие влияния ХСН связано со значительным числом пациентов, включенных в исследование, либо не имевших проявления ХСН (44,1%), либо имевших I ФК (18,3%).

Несмотря на проводимые многочисленные исследования унифицированные критерии оценки механической диссинхронии до сих пор не разработаны. Ее предлагают оценивать с помощью 2D-ЭхоКГ, 3D-ЭхоКГ, тканевого доплера, МРТ сердца. Каждый из методов имеет свои преимущества и недостатки, но ни один не доказал своей значимости в рандомизированных клинических исследованиях [5-8, 10, 16].

Методика 2D-ЭхоКГ использовалась во многих исследованиях, однако для определения ВЖД в этом случае было достаточно трудно получить корректные показатели в связи со сложностью выведения аде-

кватной позиции в М-режиме и наличием зон акинезии и гипокинезии после перенесенных ИМ [11]. Наше исследование подтвердило данный факт — техническая возможность определения ВЖД с помощью 2D-ЭхоКГ имела только у 40% обследованных. По этой причине изучить факторы риска развития ВЖД в нашем исследовании не представлялось возможным.

Механическая АВД присутствовала у 19 из 93 (21,1%) обследованных пациентов, как правило, имевших проявления ХСН. Пациенты с АВД имели значительно худшие объемные и гемодинамические параметры, а также толерантность к физической нагрузке и уровень НУП. Среди факторов, влияющих на развитие АВД значимыми оказались следующие

переменные: мужской пол, площадь митральной регургитации (Smr), скорость кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ (Е), ВИР, а также уровень НУП.

В свою очередь МЖД была выявлена у 93,5% пациентов. Значимыми факторами оказались возраст, женский пол, ИММЛЖ, а также скорость кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ (Е).

Заключение

ПБЛНПГ регистрируется на ЭКГ у пациентов с различными заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Факторы, способствующие появлению электрической и механической диссинхронии у пациентов с ПБЛНПГ чрезвычайно гетерогенны.

Литература

1. Bart BYa, Larina VN, Brodsky MS. Cardiac remodelling and clinical prognosis in patient with chronic heart failure and complete left bundle branch block. Russ J Cardiol 2011; 6: 4-8. Russian (Барт Б.Я., Ларина В.Н., Бродский М.С. Ремоделирование сердца и прогноз больных с хронической сердечной недостаточностью при наличии полной блокады левой ножки пучка Гиса. Российский кардиологический журнал 2011; 6: 4-8).
2. Butter C, Hindricks G. Cardiac resynchronization therapy: haemodynamic background and perspectives. Eur Heart J (Suppl.) 2007; 9 (1): 187-193.
3. Clark AL, Goode K, Cleland JG. The prevalence and incidence of left bundle branch block in ambulant patients with chronic heart failure. Eur J Heart Fail. 2008; 10 (7): 696-702.
4. Vernooy K, Verbeek H, Peschar M, et al. Left bundle branch block induces ventricular remodelling and functional septal hypoperfusion. Euro Heart J. 2005; 26 (1): 91-8.
5. Sipahi IT, Carrigan P, Rowland DY, et al. Impact of QRS Duration on Clinical Event Reduction With Cardiac Resynchronization Therapy. Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Arch Intern Med. 2011; 171(16): 1454-62.
6. Daubert C, Gold MR, Abraham WT, et al. Prevention of disease progression by cardiac left ventricular dysfunction. Insights from the European cohort of the REVERSE (Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction) trial. JACC 2009; 54 (20): 1837-46.
7. Petrovic M, Petrovic MT, Milasinovic G, et al. Prediction of a Good Response to Cardiac Resynchronization Therapy in Patients with Severe Dilated Cardiomyopathy: Could Conventional Echocardiography Be the Answer after All? Echocardiography. 2012; 29 (3): 267-75.
8. Ruschitzka F, Abraham WT, Singh J P, et al. Cardiac- Resynchronization Therapy in Heart Failure with a Narrow QRS Complex. EchoCRT Study Group. N Engl J Med. 2013; 369 (15): 1395-405.
9. Trukhshina MA, Sitnikova MYu. Myocardial dyssynchrony, heart failure aetiology, and QRS complex duration in patients with clinically manifested chronic heart failure. Russ J Cardiol 2013; 2: 6-11. Russian (Трушкина М.А., Ситникова М.Ю. Взаимосвязь диссинхронии миокарда с этиологией сердечной недостаточности и продолжительностью комплекса QRS у пациентов с клинически выраженной ХСН. Российский кардиологический журнал. 2013; 2: 6-11).
10. Yancy CW, McMurray JJ. ECG — Still the Best for Selecting Patients for CRT. N Engl J Med. 2013; 369(15): 1463-4.
11. Echocardiography for Cardiac Resynchronization Therapy: Recommendations for performance and reporting — a Report from the American Society of Echocardiography Dyssynchrony Writing Group. ASE Expert Consensus Statement. J Am Soc Echocardiogr. 2008; 21(3): 191-213.
12. Eriksson P, Hansson HO, Eriksson H, et al. Bundle-branch block in general male population: the study of men born 1913. Circulation 1998; 98 (22): 2494-500.
13. Baldasseroni S, Opasich C, Gorini M. Left bundle — branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: a report from the Italian network on congestive heart failure. Am Heart J. 2002; 143 (3): 398-405.
14. Perrier CT, Manen J, Doireau P, et al. LBBB in aircrew with low cardiac risk: diagnostic application of multislice. Aviat Space Environ Med. 2006; 77(6): 613-8.
15. Breithardt G, Breithardt OA. Left bundle branch block, an old- new entity. J Cardiovasc Transl Res. 2012; 5 (2): 107-16.
16. Naqvi TZ, Rafique A.M. Echocardiography in cardiac resynchronization therapy. Minerva Cardioangiol. 2005; 53 (2): 93-108.
17. Andersson LG, Wu KC, Wieslander B, et al. Left ventricular mechanical dyssynchrony by cardiac magnetic resonance is greater in patients with strict vs nonstrict electrocardiogram criteria for left bundle-branch block. Am Heart J. 2013; 165 (6): 956-63.

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Иванова С. В., Васюк Ю. А., Школьник Е. Л., Хадзегова А. Б., Сеницына И. А.

Цель. Изучение влияния различных геометрических моделей левого желудочка (ЛЖ) на долгосрочных прогноз у больных артериальной гипертензией (АГ).

Материал и методы. 180 больных АГ в возрасте $50,5 \pm 6,7$ лет в течение 10 летнего наблюдения. Всем пациентам на этапе включения проводилось стандартное клинико-функциональное обследование, двумерная эхокардиография (ЭхоКГ), тест 6-минутной ходьбы, определение уровня NT-proBNP.

Результаты. По данным ЭхоКГ гипертрофия ЛЖ (ГЛЖ) выявлялась в 1,8 раза чаще, чем по данным электрокардиографии (ЭКГ). Нормальная геометрия ЛЖ выявлена у 25,5%, концентрическое ремоделирование ЛЖ — 20,0%, концентрическая ГЛЖ — 42,8%, эксцентрическая ГЛЖ — 11,7%.

Заключение. По данным многофакторного анализа наличие ГЛЖ являлось независимым предиктором неблагоприятного прогноза и в сочетании с другими независимыми факторами (возраст, мужской пол, результаты теста 6-минутной ходьбы, плазменный уровень NT-proBNP) увеличивало вероятность развития неблагоприятного сердечно-сосудистого события в два раза.

Российский кардиологический журнал 2016, 12 (140): 39–44

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-12-39-44>

Ключевые слова: артериальная гипертензия, гипертрофия и ремоделирование, левый желудочек.

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

Иванова С. В.* — доцент кафедры клинической функциональной диагностики, Васюк Ю. А. — профессор, зав. кафедрой клинической функциональной диагностики, Школьник Е. Л. — профессор кафедры клинической функциональной диагностики, Хадзегова А. Б. — профессор кафедры клинической функциональной диагностики, Сеницына И. А. — соискатель кафедры клинической функциональной диагностики.

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

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИММ — индекс массы миокарда, ИОТС — индекс относительной толщины стенок, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОШ — отношение шансов, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ЭхоКГ — эхокардиография, NT-proBNP — N-терминальный предшественник мозгового натрийуретического пептида.

Рукопись получена 21.11.2016

Рецензия получена 23.11.2016

Принята к публикации 30.11.2016

PREDICTION ROLE OF THE LEFT VENTRICLE REMODELLING IN ARTERIAL HYPERTENSION PATIENTS

Ivanova S. V., Vasyuk Yu. A., Shkolnik E. L., Khadzegova A. B., Sinitsina I. A.

Aim. To study the influence of various geometric models of the left ventricle (LV) on long-term prognosis in arterial hypertension (AH).

Material and methods. Totally, 180 AH patients studied at the age $50,5 \pm 6,7$ y.o., for 10 years of follow-up. All patients at the inclusion stage underwent standard clinical and functional investigation, 2D-echocardiography, 6-minute walking test, NT-proBNP.

Results. By EchoCG the LV hypertrophy (LVH) was found 1,8 times more frequently than by ECG. Normal geometry of the LV was found in 25,5%, concentric LVH — 42,8%, eccentric LVH — 11,7%.

Conclusion. By the multifactorial analysis, LVH was independent predictor of adverse prognosis and, in combination with other independent factors (age, male

gender, 6-minute walking test, NT-proBNP level in plasma) did double the probability of an adverse cardiovascular risk.

Russ J Cardiol 2016, 12 (140): 39–44

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-12-39-44>

Key words: arterial hypertension, hypertrophy and remodelling, left ventricle.

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

Ремоделирование сердечно-сосудистой системы является одним из важных морфологических и функциональных изменений, определяющих поражение органов-мишеней при артериальной гипертензии (АГ). В основе этих изменений лежит гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) в результате структурно-функциональной перестройки сердца при его адаптации к повышенной гемодинамической нагрузке и нейрогуморальной активации. Наличие ГЛЖ является значимым и независимым предиктором сердечно-сосудистых осложнений и смерти [1]. Основным методом диагностики ГЛЖ в настоящее время является ЭхоКГ, имеющая почти 90% чувствительность в измерении индекса массы миокарда (ИММ)

левого желудочка (ЛЖ) [2]. Тогда как электрокардиография (ЭКГ) являющаяся частью рутинного обследования всех больных АГ, обладает небольшой чувствительностью в выявлении ГЛЖ [3]. Кроме ИММ ЛЖ, ЭхоКГ позволяет определить тип его ремоделирования, что может быть полезным в уточнении индивидуального сердечно-сосудистого риска. Считается, что наиболее ранней стадией патологического процесса, предшествующей развитию ГЛЖ, является концентрическое ремоделирование ЛЖ [4]. Изучение патогенетической и прогностической роли различных вариантов геометрической перестройки ЛЖ представляет большой интерес, поскольку может изменить традиционные взгляды на принципы лече-

ния АГ и ее осложнений. Целью нашего исследования явилось изучение влияния различных геометрических моделей ЛЖ на долгосрочный прогноз у больных АГ.

Материал и методы

В исследование было включено 180 больных АГ (62 мужчины, 118 женщин). Критериями включения явились наличие эссенциальной АГ, синусовый ритм сердца, фракция выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ) $\geq 55\%$. Критериями исключения были наличие ишемической болезни сердца (ИБС), заболеваний миокарда, приобретенных или врожденных пороков сердца, сахарного диабета, острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) в течение последних 12 месяцев, хронических обструктивных заболеваний органов дыхания. Всем больным был проведен осмотр, физикальное обследование, ЭКГ в 12 общепринятых отведениях, двумерная ЭхоКГ и доплерография, тест 6-минутной ходьбы, определение уровня N-терминального предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP). В качестве ЭКГ-критериев ГЛЖ в соответствии с рекомендациями по диагностике и лечению АГ Европейского общества кардиологов (2013г) были взяты классический амплитудный индекс Соколова-Лайона: $SV_1 + RV_{5-6} > 35$ мм и вольтажное Корнеловское произведение: $(RAVL + SV_3) \text{ мм} \times \text{QRS мс} > 2440 \text{ мм} \times \text{мс}$ [3]. В качестве дополнительного ЭКГ-критерия ГЛЖ нами был выбран индекс Унгерлейдера ($R_1 + S_{III} > 25$ мм). ГЛЖ по данным ЭхоКГ диагностировали в случае, если ИММЛЖ превышал у мужчин — 115 г/м^2 , у женщин 95 г/м^2 [4]. Массу миокарда ЛЖ по данным ЭхоКГ рассчитывали по формуле: $\text{ММЛЖ} = 0,8 \times (1,04 \times [(КДР + 3Сд + МЖПд)^3 - КДР^3]) + 0,6$ грамм [4]. Индекс относительной толщины стенок ЛЖ (ИОТС) в диастолу определяли как две толщины задней стенке (ЗС) ЛЖ, деленные на конечно-диастолический размер (КДР).

С учетом величины ИММ ЛЖ и ИОТС выделяли следующие геометрические модели ЛЖ: нормальная геометрия (нормальное значение ИММ ЛЖ, ИОТС $< 0,42$), концентрическое ремоделирование (нормальное значение ИММ ЛЖ, ИОТС $> 0,42$), концентрическая гипертрофия (ГЛЖ, ИОТС $> 0,42$), эксцентрическая гипертрофия с нормальным объемом ЛЖ (ГЛЖ, ИОТС $< 0,42$) [4]. Наблюдение пациентов, включенных в исследование, проводилось в период с 2004 по 2015гг. Течение заболевания оценивали при непосредственном (личном или телефонном) контакте с пациентами через 0,5, 1,5, 3, 5, 8 и 10 лет от даты включения в исследование. В случае смерти пациента контакт осуществлялся с его родственниками. Собирались информация о фактах смерти пациентов с указанием ее причины, развитии инфаркта миокарда, ОНМК, хронической сердечной недостаточности (при наличии клинических проявлений и факта

назначения петлевых диуретиков и/или антагонистов минералокортикоидных рецепторов), о развитии ИБС, постоянной формы фибрилляции предсердий, реваскуляризации миокарда, госпитализациях в связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Фиксировалась дата наступления каждого из перечисленных событий. В течение 10 лет наблюдения связь с 16 пациентами была утрачена, поэтому информация о них была исключена из анализа. Медиана наблюдения составила 2033 дня, верхний и нижний квартили 1513 и 3028 дней, соответственно. Комбинированной конечной точкой считалась совокупная частота кардиоваскулярной смертности; инфаркт миокарда, ОНМК, госпитализации в связи с сердечно-сосудистым заболеванием; документированная хроническая сердечная недостаточность с назначением петлевых диуретиков и/или антагонистов минералокортикоидных рецепторов; развитие постоянной формы фибрилляции предсердий; ИБС, верифицированной нагрузочным тестом или коронарной ангиографией; реваскуляризации миокарда.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием статистического пакета программ Statistica 10 ("StatSoft Inc.", США). При нормальном распределении величин рассчитывали средние значения (m), их стандартные отклонения (SD), для качественных данных рассчитывали частоты (%). В случае отклонения распределения от нормального при описании использовали медиану (M) и 25%-75% процентиля. При нормальности распределения признаков в группах, достоверность их различий оценивали по t-критерию Стьюдента для зависимых и независимых выборок. При сравнении непараметрических данных использовали критерии Mann-Whitney (U) и Wilcoxon (W). Для множественных сравнений использовали дисперсионный анализ и непараметрический критерий Краскела-Уоллиса. Для изучения распределения дискретных признаков в различных группах применяли стандартный метод анализа таблиц сопряженности (χ^2 по Пирсону) с поправкой Yate. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. Проводился расчет отношения шансов (ОШ) — наступления неблагоприятного события и 95% доверительный интервал (ДИ). Анализ времени общего дожития и наступления события проводился с построением кривых Каплана-Мейера. Для определения независимых предикторов неблагоприятного прогноза проводили многофакторный логистический регрессионный анализ. Качество статистических моделей оценивали с помощью построения ROC-кривых и расчета площади под ними (AUC).

Результаты и обсуждение

Средний возраст больных составил $50,5 \pm 6,7$ лет, длительность АГ — $7,0 \pm 5,1$ лет. АГ 1-й степени выяв-

Таблица 1

**Сравнительная характеристика больных в зависимости
от развития сердечно-сосудистых событий (абс., %; $m \pm SD$; M, 25%-75% процентиля)**

Параметры		Развитие сердечно-сосудистых событий в течение 10-летнего наблюдения		P
Есть (n=51)		Нет (n=114)		
Возраст (лет)		55,6 $\pm$ 5,8	48,9 $\pm$ 6,5	<0,001
Пол (муж./жен.)		16 (31,4%)/35 (68,6%)	41 (36,0%)/73 (64,0%)	0,56
Длительность АГ		8 (5,0;10,0)	5 [3,0;10,0]	0,001
АГ	1 степень	8 (15,7%)	36 (31,6)	0,017
	2 степень	22 (43,1%)	53 (46,5%)	0,36
	3 степень	21 (41,2%)	25 (21,9%)	0,006
Курение		13 (25,5%)	31 (27,2%)	0,8
ИМТ (кг/м ²)		32,7 [29,8;37,5]	30,1 [26,6;33,3]	0,002
Тест 6-минутной ходьбы (м)		480,0 [425,0;520,0]	535,0 [500,0;580,0]	<0,001
СКФ (мл/мин/1,72 м ²)		86,9 [66,2;108,3]	94,1 [78,9;112,2]	0,76
NT-proBNP (фмоль/мл)		359,0 [300,5;409,0]	262,0 [158,0;333,9]	<0,001
ЧСС (уд./мин)		66,0 $\pm$ 9,5	68,9 $\pm$ 9,6	0,07
САД мм рт.ст.		151,8 $\pm$ 25,3	143,6 $\pm$ 19,2	0,025
ДАД мм рт.ст.		95,6 $\pm$ 13,7	92,0 $\pm$ 12,2	0,1

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, NT-proBNP — N-терминальный предшественник мозгового натрийуретического пептида, ЧСС — частота сердечных сокращений.

лена у 51 (28,3%) пациента, 2-й — у 81 (45,0%), 3-й — у 48 (26,7%). Ожирение отмечено у 56 (31,1%), а избыточная масса тела у 49 (27,2%) больных АГ. Среди обследованных преобладали пациенты с умственным характером труда — 70,6%, тогда как физическим трудом занимались только 29,4% больных. Высокий процент лиц с избыточной массой тела и ожирением отражает распространенность данной проблемы в Российской Федерации [5] и согласуется с общемировыми тенденциями последних лет [6]. При включении в исследование курили 26,7% больных АГ, что сопоставимо с данными исследования российской популяции [7]. На этапе включения 2004–2005 гг. антигипертензивные препараты принимали регулярно 23,9% больных, нерегулярно — 47,2%, не лечились — 28,9% больных. Наиболее часто назначаемыми препаратами оказались ингибиторы АПФ — 52,8%, что в целом отражало тенденцию тех лет [8, 9]. На втором месте по частоте назначения были β -адреноблокаторы (30,0% больных) и лишь затем диуретики (18,9% больных). Анализ электрокардиографических данных выявил отклонение электрической оси сердца (ЭОС) влево у 25 (13,9%), горизонтальное положение ЭОС — у 70 (38,9%) больных. Неполная блокада левой ножки пучка Гиса выявлена у 17 (9,4%) больных АГ. ГЛЖ по индексу Соколова-Лайона верифицирована у 10 (5,6%), по Корнелескому произведению — у 2 (17,8%), по индексу Унгерлейдера — у 13 (7,2%) больных АГ. Два и более электрокардиографических критерия ГЛЖ одновременно выявлялись у 13 (7,3%) пациентов. Таким образом, по данным ЭКГ частота выявления ГЛЖ составила 55 (30,6%). Среди анализируемых ЭКГ критериев диагностики ГЛЖ, наибольшее зна-

чение имело вольтажное Корнелеское произведение. Более чувствительным и специфичным методом оценки поражения сердца при АГ считается расчет ИММ ЛЖ с помощью ЭхоКГ [10], что позволяет одинаково хорошо выявлять ГЛЖ у пациентов с нормальной массой тела и при ожирении [4]. Расчет ИММ ЛЖ проводился с учетом площади поверхности тела пациента. По данным ЭхоКГ ГЛЖ выявлена у 98 (54,4%) пациентов, что было в 1,8 раза чаще, чем по данным ЭКГ. ИММ ЛЖ в среднем составил 106,5 [87,2;122,5] г/м², а ИОТС — 0,45 [0,39;0,53]. Частота выявления нормальной геометрии ЛЖ составила 46 (25,5%), концентрического ремоделирования ЛЖ — 36 (20,0%), концентрической ГЛЖ — 77 (42,8%), эксцентрической ГЛЖ — 21 (11,7%).

В течение 10-летнего наблюдения у 51 (30,9%) пациента отмечалось развитие неблагоприятных событий, относящихся к конечной точке. Сравнительная характеристика больных в зависимости от развития неблагоприятного сердечно-сосудистого события представлена в таблице 1. Возраст, длительность АГ, индекс массы тела, уровень систолического артериального давления (АД) и NT-proBNP были достоверно выше в группе больных с сердечно-сосудистыми событиями. В то же время, дистанция, пройденная во время теста 6-минутной ходьбы, была достоверно меньшей у пациентов этой группы. Кроме того, пациенты достоверно различались по степени АГ ($p=0,017$). АГ 3-й степени чаще определялась у больных с развитием сердечно-сосудистого события — у 21 (41,2%) пациента по сравнению с 25 (21,9%) пациентами без неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Тогда как наиболее легкая 1-я степень АГ чаще выявлялась

Таблица 2

Структурно-функциональные параметры левых отделов сердца в зависимости от развития сердечно-сосудистых событий в течение 10-летнего наблюдения (m±SD; M, 25%-75% процентиля)

Параметры	Развитие сердечно-сосудистых событий в течение 10-летнего наблюдения		P
	Есть (n=51)	Нет (n=114)	
КСР ЛП (см)	3,9±0,5	3,6±0,3	<0,001
Объем ЛП (мл/м ²)	31,9 [28,9;38,0]	29,7 [25,6;33,2]	<0,001
МЖП (см)	1,3 [1,2;1,5]	1,2 [1,1;1,3]	<0,001
ЗС ЛЖ (см)	1,1 [1,0;1,2]	1,2 [1,1;1,3]	0,07
КСР (см)	3,0 [2,7;3,4]	3,0 [2,7;3,3]	0,2
КДР (см)	4,7 [4,4;5,1]	4,7 [4,3;5,0]	0,06
ИОТС	0,46 [0,41;0,54]	0,44 [0,38;0,52]	0,35
ИММ ЛЖ (г/м ²)	113,4 [100,2;130,1]	102,6 [85,5;117,6]	0,003
МС сист. (г/м ²)	69,4 [55,4;85,6]	69,0 [52,0;83,6]	0,42
МС диаст. (г/м ²)	108,0 [95,7;131,0]	117,0 [96,7;131,0]	0,8
КДИ (мл/м ²)	63,4 [53,2;69,2]	59,8 [51,8;65,7]	0,03
КСИ (мл/м ²)	23,5 [19,8;27,6]	21,2 [18,1;24,0]	0,006
ФВ (%)	61,8±6,0	64,2±5,4	0,01

Сокращения: ЛП — левое предсердие, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, ЗС — задняя стенка, ИОТС — индекс относительной толщины стенки, МС — миокардиальный стресс, КДИ — конечно-диастолический объем индексированный, КСИ — конечно-систолический объем индексированный, ФВ — фракция выброса.

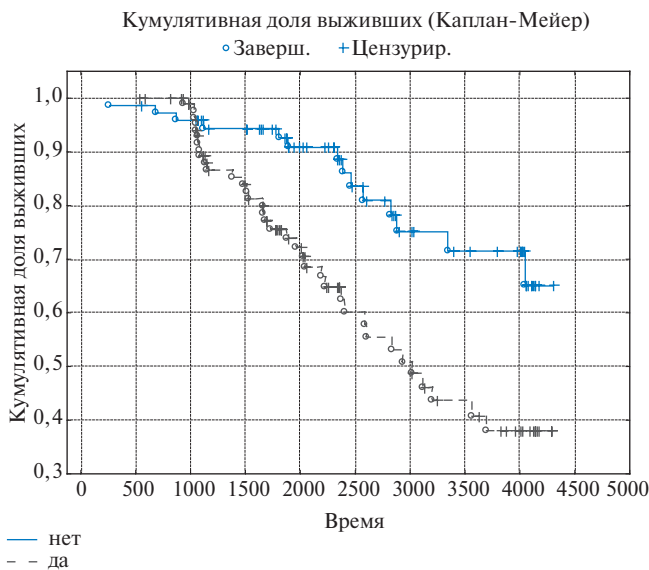


Рис. 1. Влияние наличия ГЛЖ по данным ЭхоКГ на прогноз больных АГ в процессе 10-летнего наблюдения.

у больных без сердечно-сосудистых событий, т.е. с наиболее благоприятным прогнозом. Частота выявления 2-й степени АГ была сопоставима в анализируемых группах. Достоверных различий по полу, курению, уровню диастолического АД, частоте сердечных сокращений в анализируемых группах не выявлено. Следовательно, согласно результатам проведенного анализа, неблагоприятный прогноз у больных АГ ассоциировался с более старшим возрастом, длительностью и степенью АГ, индексом массы тела, повышенным уровнем систолического АД и NT-proBNP,

сниженной толерантностью к физической нагрузке по данным теста 6-минутной ходьбы.

Анализ структурно-функциональных показателей левых отделов сердца в сравниваемых группах выявил неблагоприятное влияние параметров ремоделирования на прогноз больных АГ, прежде всего это касалось достоверных различий линейного и объемного размеров левого предсердия, толщины МЖП, ИММ ЛЖ, индексированного конечно-систолического и конечно-диастолического объемов ЛЖ, ФВ ЛЖ (табл. 2).

Анализ времени наступления неблагоприятных событий с построением кривых Каплана-Мейера у больных АГ в зависимости от наличия ГЛЖ по данным ЭКГ не выявил статистически значимых различий между группами сравнения, что, вероятно, было обусловлено малочисленностью этой группы. Наличие ГЛЖ по данным ЭхоКГ оказало значимое влияние на прогноз больных АГ в процессе 10-летнего наблюдения (рис. 1). У больных АГ без ГЛЖ частота наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий была на 51,4% меньше, чем у больных с ГЛЖ по данным ЭхоКГ ($p=0,017$). Вероятность развития неблагоприятного сердечно-сосудистого события у больных с ГЛЖ была в 2,8 раза выше, чем в группе больных без ГЛЖ ($ОШ=2,76\pm0,37$; 95% ДИ [1,345-3,522]; $p=0,0043$).

На рисунке 2 представлен график времени наступления неблагоприятных событий в зависимости от типа ремоделирования ЛЖ. Наиболее благоприятный прогноз отмечен в группе больных АГ с нормальной геометрией ЛЖ ($p=0,013$). Наибольшее количество сердечно-сосудистых событий отмечено

Таблица 3

Независимые предикторы неблагоприятного прогноза у больных АГ по данным многофакторного анализа

Показатель	β -коэффициент	95% ДИ	ОШ	P
Возраст	-0,07733	-0,14117;-0,013499	0,46148	0,0175
Длительность АГ	-0,05689	-0,12422;0,010445	0,94470	0,0977
ИМТ	-0,02199	-0,06404;0,02007	0,97825	0,3055
Тест 6-мин. ходьбы	0,01551	0,00828;0,02274	1,01563	0,0001
NT-proBNP	-0,00600	-0,00898;-0,00303	0,99401	0,0001
САД	-0,00507	-0,03281;0,02268	0,99495	0,7205
ДАД	0,00920	-0,03374;0,05214	1,00924	0,6745
Мужской пол	-0,78178	-1,25652;-0,03704	0,45759	0,0013
Наличие ГЛЖ	0,70580	0,27587;1,13573	2,02546	0,0013

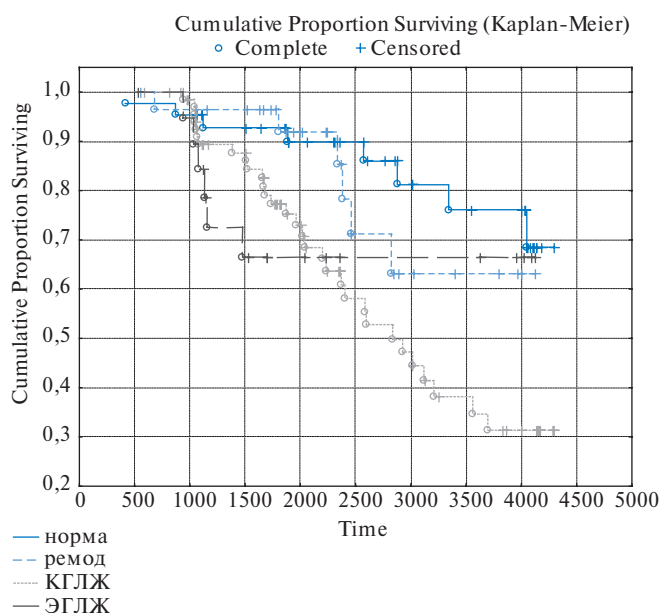


Рис. 2. Влияние типа ремоделирования ЛЖ на прогноз больных АГ в процессе 10-летнего наблюдения.

в группе больных с концентрической ГЛЖ у 31 (43,1%). Частота развития сердечно-сосудистых событий у больных с эксцентрической ГЛЖ была достоверно выше по сравнению с группой больных с концентрическим ремоделированием ЛЖ ($p=0,01$). При сравнении частоты неблагоприятных событий в группе больных с концентрическим ремоделированием ЛЖ и нормальной геометрией ЛЖ достоверных различий выявлено не было, равно как и при сравнении концентрической и эксцентрической ГЛЖ. Следовательно, наиболее неблагоприятным с точки зрения отдаленного прогноза у больных АГ является наличие ГЛЖ. Наихудший прогноз отмечен в группе больных с концентрической ГЛЖ, что, вероятно, было обусловлено более выраженными гемодинамическими нарушениями, приводящими к некоторому снижению ударного объема ЛЖ, по сравнению с пациентами с эксцентрической ГЛЖ, у которых объемы ЛЖ были сохранены. Однако эти различия были статически незначимыми.

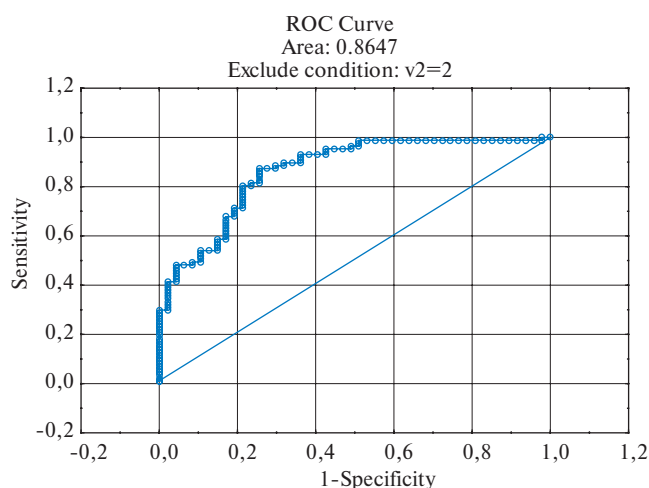


Рис. 3. ROC-кривая для многофакторной модели.

Актуальным остается вопрос прогностической значимости концентрического ремоделирования ЛЖ у больных АГ. Исходя из полученных в результате исследования данных концентрическое ремоделирование ЛЖ по влиянию на прогноз заняло промежуточное положение между нормальной геометрией и ГЛЖ. Как видно на рисунке 2, наибольшее расхождение кривых Каплана-Мейера у пациентов с концентрическим ремоделированием ЛЖ и нормальной геометрией ЛЖ отмечено во временном промежутке от 5 до 8 лет. В рамках проведения однофакторного анализа при сравнении частоты неблагоприятных событий в группе больных с концентрическим ремоделированием ЛЖ и нормальной его геометрией в течение 10-летнего наблюдения были получены следующие данные: ОШ=1,1 $\pm$ 0,6; $p=0,63$; 95% ДИ [0,602-3,556]. Отсутствие статистически значимого влияния концентрического ремоделирования ЛЖ на частоту исходов в процессе 10-летнего наблюдения, вероятно, было обусловлено небольшим количеством таких пациентов.

По данным проведенного нами многофакторного анализа наличие ГЛЖ являлось независимым предиктором неблагоприятного прогноза, что согласу-

ется с результатами других исследований [1, 11]. Кроме наличия ГЛЖ по данным ЭхоКГ, независимыми предикторами плохого прогноза оказались возраст, мужской пол, тест 6-минутной ходьбы и уровень NT-proBNP (табл. 3). Наличие ГЛЖ по данным ЭхоКГ в сочетании с другими независимыми факторами данной модели увеличивало вероятность развития неблагоприятного сердечно-сосудистого события вдвараза ($ОШ=2,0$; $p<0,001$; 95% ДИ [0,27587; 1,13573]).

Прогностическое качество полученной модели было проверено с помощью построения ROC-кривой и расчета площади под ней (рис. 3). С учетом полученных данных ($AUC\ 0,86$; $p<0,005$) прогностическое качество модели может быть оценено как очень хорошее.

Заключение

Таким образом, геометрическая перестройка ЛЖ, возникающая на фоне длительной прессорной

нагрузки, ухудшает долгосрочный прогноз у больных АГ. Неблагоприятные сердечно-сосудистые события несколько чаще выявлялись в группе больных с концентрическим ремоделированием ЛЖ по сравнению с нормальной геометрией ЛЖ. Наиболее неблагоприятный прогноз отмечен у больных АГ с наличием ГЛЖ. По данным ЭхоКГ ГЛЖ выявлялась в 1,8 раза чаще, чем по данным ЭКГ. Наиболее неблагоприятной геометрической моделью ЛЖ у больных АГ явилась концентрическая ГЛЖ. По данным многофакторного анализа наличие ГЛЖ у больных АГ являлось независимым предиктором неблагоприятного прогноза и в сочетании с другими независимыми факторами (возраст, мужской пол, снижение толерантности к физическим нагрузкам по данным теста 6-минутной ходьбы, повышение плазменного уровня NT-proBNP) увеличивало вероятность развития неблагоприятного сердечно-сосудистого события в два раза.

Литература

1. Devereux RB, Wachtell K, Gerdts E, et al. Prognostic of left ventricular mass change during treatment of hypertension. JAMA. 2004; 292(19): 2350-6.
2. Pewsner D, Juni P, Egger M, et al. Accuracy of electrocardiography in diagnosis of left ventricular hypertrophy in arterial hypertension: systematic review. BMJ. 2007; 335 (7662): 711.
3. 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). European Heart Journal 2013; 34, 2159-219 doi:10.1093/eurheartj/ehf151
4. 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. Eur J Echocardiography, 2006; 7: 79-108.
5. Drapkina OM, Eliashevich SO, Shepel RN. Obesity is a risk factor for chronic non-communicable diseases. Russian Journal of Cardiology. 2016; 6: 73-9. Russian (Драпкина О.М., Елиашевич С.О., Шепель Р.Н. Ожирение как фактор риска хронических неинфекционных заболеваний. Российский кардиологический журнал. 2016; 6: 73-9).
6. Puterbaugh JS. Reducing societal obesity: establishing a separate exercise model through studies of group behavior. J Obes. 2016; 2016: 6734043. Published online 2016 Jun 27. doi: 10.1155/2016/6734043
7. Goncharova LN, Biryukova DV, Kuzovenkova ON, et al. Predictors of CHF in patients with arterial hypertension among the indigenous population of the Republic of Mordovia. Journal of Heart Failure. 2009; 10 (1): 26-7. Russian (Гончарова Л.Н., Бирюкова Д.В., Кузовенкова О.Н. и др. Предикторы развития ХСН у больных артериальной гипер-
8. Oganov RG, Timofeeva TN, Koltunov IE, et al. Arterial hypertension epidemiology in Russia. The results of 2003-2010 Federal monitoring. Cardiovascular Therapy and Prevention 2011; 10(1):9-13. Russian (Оганов Р.Г., Тимофеева Т.Н., Колтунов И.Е. и др. Эпидемиология артериальной гипертензии в России. Результаты федерального мониторинга 2003-2010 гг. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011; 10 (1): 9-13).
9. Shalnova SA, Balanova YA, Konstantinov VV, et al. Arterial hypertension: prevalence, awareness, antihypertensive pharmaceutical treatment, treatment effectiveness in Russian population. Russ J Cardiol. 2006; 4: 45-50. Russian (Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. Российский кардиологический журнал. 2006; 4: 45-50).
10. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. Journal of the American Society of Echocardiography, 2015, 28, 1: 1-85 <http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>
11. Glezer MG, Saygitov RT, Prourzina NL. Electrocardiographic signs of left ventricle hypertrophy in women with arterial hypertension. Results of AFINA study. Problems of women health. 2010; 5 (1): 5-15. Russian (Глезер М.Г., Сайгитов Р.Т., Проурзина Н.Л. Электрокардиографические признаки гипертрофии левого желудочка женщин с артериальной гипертензией. Результаты исследования АФИНА. Проблемы женского здоровья. 2010; 5 (1): 5-15).

СВЯЗЬ АТЕРОГЕННЫХ ОКИСЛИТЕЛЬНО-АНТИОКСИДАНТНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ЛИПОПРОТЕИНОВ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ С НЕБЛАГОПРИЯТНЫМ ОТДАЛЕННЫМ ПРОГНОЗОМ В МУЖСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Рагино Ю. И., Воевода М. И., Малютин С. К., Гафаров В. В., Шишкин С. В., Богатырев С. Н., Щербакова Л. В., Полонская Я. В.

Цель. Изучение связи исходных показателей потенциально атерогенных окислительно-антиоксидантных изменений липопротеинов низкой плотности (ЛНП) с неблагоприятным 7-летним отдаленным прогнозом.

Материал и методы. В популяции мужчин (1024 человека в возрасте 47-73 лет) биохимическими методами определяли показатели исходного и стимулированного катализаторами окисления уровней продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в ЛНП, концентрации в ЛНП антиоксидантов (альфа-токоферола, бета-каротина, ретинола, ксантинов), концентрации в крови антител к окисленным ЛНП (окЛНП). Далее, в течение 7 лет с использованием данных Регистров оценивали развитие конечных точек — инфаркт миокарда, инсульт, общая и сердечно-сосудистая смертность (ССС).

Результаты. Выявлены значимые ассоциации исходного уровня продуктов в ЛНП ($p=0,019$, Hazard Ratio, HR=1,39) и резистентности ЛНП к окислению на начальной стадии ($p=0,048$, HR=1,18) со случаями инсульта. Также выявлены значимые ассоциации концентрации бета-каротина в ЛНП ($p=0,034$, HR=0,98) и концентрации антител к окЛНП ($p=0,041$, HR=0,99) со случаями СССР в 7-летней проспекции.

Заключение. Полученные результаты отражают важную патогенетическую роль атерогенных окислительно-антиоксидантных изменений частиц ЛНП в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений.

Российский кардиологический журнал 2016, 12 (140): 45–48
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-12-45-48>

Ключевые слова: популяция мужчин, окисленные липопротеины низкой плотности, антиоксиданты, 7-летние отдаленные результаты, инсульт, сердечно-сосудистая смертность.

ФГБНУ НИИ терапии и профилактической медицины, Новосибирск, Россия.

Рагино Ю. И.* — д.м.н., профессор РАН, руководитель Лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, Воевода М. И. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, Малютин С. К. — д.м.н., профессор, руководитель Лаборатории этиопатогенеза и клиники терапевтических заболеваний, Гафаров В. В. — д.м.н., профессор, руководитель Лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний, Шишкин С. В. — к.м.н., с.н.с. Лаборатории клинко-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, Богатырев С. Н. — к.м.н., с.н.с. Лаборатории клинко-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, Щербакова Л. В. — с.н.с. Лаборатории клинко-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, Полонская Я. В. — к.б.н., с.н.с. Лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний.

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

АД — артериальное давление, АКМ — активные кислородные метаболиты, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, МДА — малоновый диальдегид, окЛНП — окисленно-модифицированные липопротеины низкой плотности, ОШ — отношение шансов, ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты, ПОЛ — перекисное окисление липидов, САД — систолическое артериальное давление, СССР — сердечно-сосудистая смертность, ХС — холестерин.

Рукопись получена 25.06.2015

Рецензия получена 14.07.2015

Принята к публикации 21.07.2015

THE RELATION OF ATHEROGENIC OXIDATIVE-ANTIOXIDANT SHIFTS IN LOW DENSITY LIPOPROTEIDES WITH ADVERSE LONG-TERM PROGNOSIS IN MALES

Ragino Yu. I., Voevoda M. I., Malyutina S. K., Gafarov V. V., Shishkin S. V., Bogatyrev S. N., Scherbakova L. V., Polonskaya Ya. V.

Aim. To study the baseline parameters of potentially atherogenic oxidative-antioxidant changes of low-density lipoproteides (LDL) with adverse 7-year long-term outcomes.

Material and methods. In male population ($n=1024$, aged 47-73 year-old) by biochemistry we assessed the values of baseline and catalyzed stimulated oxidation of peroxidized lipids products (LOP) in LDL, concentration of antioxidants in LDL (alpha-tocopherol, beta-carotene, retinol, xantines), concentration of antibodies to oxidized LDL (oxLDL). Then, during 7 years with the use of Registers we assessed endpoints: myocardial infarction, stroke, total and cardiovascular mortality.

Results. The significant associations revealed, of the baseline LDL products content ($p=0,019$, Hazard Ratio, HR=1,39) and resistance of LDL to oxidation at early stage ($p=0,048$, HR=1,18) with the stroke cases. Also, the significant relations found of beta-carotene in LDL ($p=0,034$, HR=0,98) and antibodies concentration

against oxLDL ($p=0,041$, HR=0,99) with cardiovascular mortality cases in 7 year follow-up.

Conclusion. The data represents significant pathogenetic role of atherogenic oxidation-antioxidant changes of LDL in development of cardiovascular diseases and complications.

Russ J Cardiol 2016, 12 (140): 45–48

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-12-45-48>

Key words: male population, oxidized low density lipoproteides, antioxidants, 7-year long-term results, stroke, cardiovascular mortality.

E. N. Meshalkin Novosibirsk Scientific-Research Institute of Circulation Pathology, Novosibirsk, Russia.

Одну из ключевых ролей в патогенезе атеросклероза играют окисленно-модифицированные липопротеины низкой плотности (окЛНП) [1-3]. ОкЛНП характеризуются сниженным содержанием свободных полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) и антиоксидантов

(альфа-токоферола, гамма-токоферола, ретинола, бета-каротина и других), повышенным содержанием продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), окисленно-модифицированными апопротеинами апо-В-100 и апо-Е [2-5]. В результате описанных патологических

изменений окЛНП “не узнаются” нормальными апо-В/Е-рецепторами клеток, но активно захватываются скэвинджер-рецепторами макрофагов в субэндотелии сосудистой стенки. Повышенный эндоцитоз богатых холестерином (ХС) окЛНП макрофагами приводит к их трансформации в пенистые клетки — морфологический маркер атеросклероза [2, 3, 6]. Окислительная модификация циркулирующих в крови ЛНП менее выражена, чем таковая в субэндотелии сосудистой стенки, где активны процессы клеточного окисления ЛНП моноцитами/макрофагами, Т-лимфоцитами и пенистыми клетками, выделяющими активные кислородные метаболиты (АКМ) [6, 7].

Для оценки окислительной модификации циркулирующих в крови ЛНП используют измерение содержания в них продуктов ПОЛ. Также существует показатель для оценки “предрасположенности” ЛНП к окислению — устойчивость ЛНП к окислению *in vitro* под действием катализаторов окисления. Он интегративно отражает как проокислительную возможность ЛНП (содержание в них ПНЖК, гидроперекисей липидов и др.), так и их антиоксидантный потенциал (содержание α -токоферола и других антиоксидантов) [8-10]. Повышенный уровень продуктов ПОЛ в ЛНП, их сниженная устойчивость к окислению и низкое содержание в ЛНП липофильных антиоксидантов часто выявляются у лиц с ишемической болезнью сердца (ИБС) и коронарным атеросклерозом [6-8].

В последние годы актуальным является изучение возможного влияния окислительных и антиоксидантных нарушений в крови и в ЛНП на неблагоприятное течение коронарного атеросклероза, на неблагоприятный прогноз в целом, однако данные разных исследований противоречивы [11-15]. Поэтому целью настоящего исследования было изучение связи исходных показателей потенциально атерогенных окислительно-антиоксидантных изменений ЛНП с неблагоприятным семилетним отдаленным прогнозом (инфаркт миокарда (ИМ), инсульт, общая и сердечно-сосудистая смертность) в популяции мужчин 47-73 лет.

Материал и методы

Обследование популяционной выборки мужчин проводилось в ходе скрининга в рамках международного проекта HAPIEE фонда Wellcome Trust (Великобритания) “Детерминанты сердечно-сосудистых заболеваний в Восточной Европе. Многоцентровое когортное исследование” в период 2007-2008гг. Исследование было одобрено Этическим Комитетом “НИИТПМ”, протокол № 1 от 14.03.2002г. В исследование было включено 1024 мужчины 47-73 лет (средний возраст $61,1 \pm 0,3$ лет, здесь и далее $M \pm m$) — популяционная выборка мужчин г. Новосибирска. Все обследованные заполняли форму Информированного согласия на участие в исследовании.

В программу обследования входили: демографические и социальные данные, опрос о привычке курения

и употреблении алкоголя, диетологический опрос, история хронических заболеваний, кардиологический опрос по Роуз, антропометрия, 3-х кратное измерение артериального давления (АД), спирометрия, запись ЭКГ с расшифровкой по Миннесотскому коду. В популяционной группе мужчин средний уровень АД был $145,5 \pm 0,74/90,5 \pm 0,4$ мм рт.ст., средний индекс массы тела (ИМТ) был $27,4 \pm 0,38$ кг/м².

Пробы крови для биохимических исследований забирали однократно из локтевой вены утром натощак через 12 ч после приема пищи. Биохимическими методами исследовали показатели исходного и стимулированного катализаторами окисления уровней продуктов ПОЛ в ЛНП, концентрации в ЛНП антиоксидантов, концентрации в крови антител к окЛНП.

Определение исходного и стимулированного катализаторами окисления уровней продуктов ПОЛ в ЛНП и концентрации в ЛНП антиоксидантов проводили собственными способами [9]. Кратко: ЛНП получали из сыворотки методом осаждения с буферным гепарином, промывали и растворяли в 1 М растворе NaCl. В ЛНП определяли концентрацию белка по методу Лоури, концентрации альфа-токоферола, ретинола, бета-каротина, ксантинов флуориметрическими методами. Окислительную модификацию ЛНП проводили в изотоническом растворе NaCl, содержащем ионы Cu^{2+} при 37° С. До окисления, после 3 и 30 мин инкубации ЛНП оценивали степень их окислительной модификации по концентрации одного из конечных продуктов ПОЛ малонового диальдегида (МДА) флуориметрическим методом на спектрофлуориметре Versafluor.

Концентрации антител к окЛНП в крови определяли с использованием ELISAs тест-систем Biomedica на полуавтоматическом ИФА анализаторе “Mul-tiscanEX”.

Статистическую обработку результатов проводили в программе SPSS for Windows (версия 10.05). Использовали методы многофакторного анализа ANOVA, логистической регрессии, в том числе пошаговой с расчетом относительного риска (отношение шансов, ОШ), Cox регрессии с расчетом относительного риска (Hazard Ratio, HR). Критерием статистической достоверности был уровень $p < 0,05$.

Отдаленные результаты в виде конечных точек (ИМ, общая смертность, сердечно-сосудистая смертность (ССС), инсульт) изучены в течение 7 лет после обследования популяции мужчин при использовании данных Регистров ИМ, инсульта, смертности, функционирующих в Новосибирске на базе “НИИТПМ”.

Результаты

Отдаленные результаты были изучены в течение 7 лет после проведения популяционного обследования мужской популяции. По данным Регистра инфаркта миокарда у 36 мужчин развился ИМ (3,5% популяционной выборки). По данным Регистра мозгового инсульта у 22 человек (2,1%) развился инсульт. По данным Реги-

Таблица 1

**Окислительно-антиоксидантные показатели ЛНП в популяции мужчин (n=1024)
в зависимости от отдаленных 7-летних неблагоприятных результатов (M±σ)**

Окислительно-антиоксидантные показатели	Инфаркт миокарда		Инсульт		Общая смертность		ССС	
	Да (n=36)	Нет (n=988)	Да (n=22)	Нет (n=1002)	Да (n=101)	Нет (n=923)	Да (n=45)	Нет (n=979)
Исходный уровень продуктов ПОЛ в ЛНП, нМ МДА/мг белка ЛНП	2,8±2,1**	2,0±1,5	2,0±1,4	2,0±1,5	2,4±1,6**	2,0±1,5	2,6±1,6*	2,0±1,5
Уровень продуктов ПОЛ в ЛНП после 3 мин окисления, нМ МДА/мг белка ЛНП	9,6±2,9*	8,2±4,0	7,5±3,6	8,2±4,0	8,5±3,4	8,2±4,0	8,4±3,6	8,2±4,1
Уровень продуктов ПОЛ в ЛНП после 30 мин окисления, нМ МДА/мг белка ЛНП	19,3±5,6	17,8±6,5	17,0±4,8	17,9±6,6	17,4±5,8	17,9±6,6	16,7±6,0	17,9±6,6
Антитела к окЛНП, мЕД/мл	164,4±114,1*	321,2±323,5	252,1±157,5	320,0±324,7	265,2±255,8	323,8±327,3	196,7±149,7*	323,8±327,3
Альфа-токоферол ЛНП, мг/мг белка ЛНП	1,3±0,5	1,4±0,5	1,3±0,4	1,4±0,5	1,3±0,3	1,4±0,5	1,24±0,3	1,4±0,5
Ретинол ЛНП, мг/мг белка ЛНП	0,05±0,02	0,05±0,04	0,05±0,03	0,05±0,04	0,05±0,02	0,05±0,04	0,05±0,02	0,05±0,04
Бета-каротин ЛНП, мг/мг белка ЛНП	65,4±23,5	71,7±35,3	69,2±24,7	71,6±35,3	69,1±31,2	71,8±35,5	66,3±29,8	71,8±35,4
Ксантины ЛНП, мг/мг белка ЛНП	399,9±167,1	464,6±196,0	452,5±213,6	463,4±195,1	452,5±158,8	464,2±199,3	425,1±168,2	464,2±198,0

Примечание: * — различие между группами при $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$.

стра смертности общая смертность была зарегистрирована у 101 мужчины (9,9%), СССР — у 45 человек (4,4%).

Проведено сравнение окислительных и антиоксидантных показателей ЛНП между подгруппами мужчин, у которых были зарегистрированы конечные точки (инсульт, ИМ, общая смертность, СССР) в отдаленном периоде (табл. 1). У мужчин, с развившимся в отдаленном периоде наблюдения инсультом изначально исходный уровень продуктов ПОЛ в ЛНП был в 1,4 раза выше, а резистентность ЛНП к окислению на начальном этапе окисления *in vitro* и концентрация антител к окЛНП ниже в 1,2 и 1,9 раза, соответственно. У мужчин, умерших в отдаленном периоде наблюдения (общая смертность) изначально исходный уровень продуктов ПОЛ в ЛНП был в 1,2 раза выше в сравнении с таковым показателем у выживших мужчин. У мужчин, умерших в отдаленном периоде наблюдения по причине СССР изначально исходный уровень продуктов ПОЛ в ЛНП был в 1,3 раза выше, а концентрация антител к окЛНП в 1,6 раза ниже, чем у выживших мужчин.

Уровень продуктов ПОЛ (диеновых конъюгатов, МДА и др.) в свежевыделенных из крови ЛНП исследуется с целью оценки степени окислительной модификации ЛНП *in vivo* в крови, где циркулируют так называемые “минимально окисленные” ЛНП [7]. Основной процесс клеточного окисления ЛНП *in vivo* происходит в субэндотелии сосудистой стенки артерий в присутствии АКМ и высокой концентрации ионов металлов переменной валентности (Cu^{2+} и Fe^{2+}) [6, 12]. Процесс окисления выделенных ЛНП *in vitro* также вызывается ионами меди. *In vitro* создается экспериментальная копия окисления ЛНП *in vivo* и оценивается насколько быстро и значительно ЛНП способны окисляться в организме, в субэндотелии сосудистой стенки. Таким образом, показатель устойчивости ЛНП к окислению позволяет судить о “предрасположенности” ЛНП к окислению и отражает их прооксидантно-антиокси-

дантный потенциал [12, 13]. Известно, что начальная скорость окисления ЛНП зависит от содержания в них липофильных антиоксидантов, прежде всего альфа-токоферола, ретинола, бета-каротина, ксантинов, сдерживающих процессы окисления ПНЖК в ЛНП до момента полного истощения антиоксидантных возможностей ЛНП под действием АКМ [8–10].

Основная оценка отдаленных результатов была проведена с использованием логистической регрессии, в том числе пошаговой, и Сох-регрессионного анализа. Перед проведением этих анализов при многофакторной межгрупповой оценке ANOVA между зарегистрированными конечными точками и окислительно-антиоксидантными параметрами ЛНП были выявлены зависимые влияния на последние таких факторов, как возраст и систолическое АД. Чтобы нивелировать это влияние, проведение далее логистического регрессионного, в том числе пошагового, и Сох регрессионного анализов осуществлялось после стандартизации мужчин по возрасту и систолическому АД. В модели в качестве независимых переменных были включены показатели окислительных (исходный уровень продуктов ПОЛ в ЛНП, резистентность ЛНП к окислению на начальном и развернутом этапе окисления, антитела к окЛНП) и антиоксидантных изменений ЛНП (содержание в них альфа-токоферола, ретинола, бета-каротина и ксантинов), возраст и САД, а в качестве зависимой переменной — случаи инсульта, либо ИМ, либо смерти от всех причин, либо СССР.

Сох-регрессионная модель позволяет проверить независимое влияние исследуемых переменных на риск достижения конечной точки в зависимости от времени дожития. Выявлены значимые ассоциации исходного уровня продуктов в ЛНП ($p=0,019$, $\text{HR}=1,39$) и резистентности ЛНП к окислению на начальной стадии ($p=0,048$, $\text{HR}=1,18$) со случаями инсульта. Подобные ассоциации выявлены в логистической регрессионной модели. Полу-

ченные результаты указывают, что у мужчин при повышении исходного уровня продуктов ПОЛ в ЛНП на 1,0 нМ МДА/мг белка ЛНП относительный 7-летний риск развития инсульта увеличивается почти на 40%, а при снижении резистентности ЛНП к окислению на 1,0 нМ МДА/мг белка ЛНП — увеличивается на 18%. Подобных данных в мировой литературе нами не обнаружено.

Нами не было выявлено достоверной связи потенциально атерогенных окислительно-антиоксидантных изменений ЛНП с относительным риском развития ИМ ни в логистической регрессионной модели ни при Соx регрессионном анализе. Важно отметить, что и в мировой литературе нами не обнаружено результатов, опровергающих полученные.

Не были получены и результаты о достоверной связи окислительно-антиоксидантных изменений ЛНП с относительным риском развития смерти от всех причин (общая смертность) из-за значимого влияния возрастного фактора. Полученные результаты не согласуются с данными Linna M, et al. (2013), которые исследовали влияние уровня окЛНП в крови на случаи общей смертности в течение 10 лет у пожилых лиц старше 64 лет в Финляндии. Авторы заключили, что окЛНП являются значимыми предикторами общей смертности независимо от возраста, пола, ИМТ, курения, АД [13]. Возможно, отличающиеся результаты Linna M, et al. связаны с наблюдением лиц более старшей (чем в нашем исследовании) возрастной группы, когда вклад возраста в развитие общей смертности становится менее значимым.

В Соx-регрессионной модели выявлены значимые ассоциации концентрации бета-каротина в ЛНП ($p=0,034$, $HR=0,98$) и концентрации антител к окЛНП ($p=0,041$, $HR=0,99$) со случаями ССС в 7-летней перспективе. Значимые подобные ассоциации со случаями ССС выявлены и в логистической регрессионной пошаговой модели (на 2 шаге) — для концентрации бета-каротина ($ОШ=0,98$, $p=0,012$) и для концентрации

антител к окЛНП ($ОШ=0,99$, $p=0,047$). Полученные результаты указывают, что у мужчин при повышении концентрации бета-каротина в ЛНП на 1,0 мг/мг белка ЛНП относительный 7-летний риск развития ССС снижается на 2%, а при повышении концентрации антител к окЛНП — снижается на 1%. Полученные результаты, с одной стороны, не согласуются с данными Zuliani G, et al. (2013), которые не обнаружили значимого влияния уровня окЛНП на отдаленные 9-летние результаты развития ИБС и ССС у пожилых людей [15]. С другой стороны, Karppi J, et al. показали, что низкий уровень в крови бета-каротина ассоциирован с увеличением в 2 раза риска внезапной сердечной смерти у мужчин среднего возраста в течение 17 лет наблюдения и является риском развития ИБС и смертности [12], что согласуется с результатами нашего исследования.

Заключение

Таким образом, при изучении связи исходных показателей потенциально атерогенных окислительно-антиоксидантных изменений ЛНП с неблагоприятным 7-летним отдаленным прогнозом в популяции мужчин 47-73 лет были получены следующие важные результаты. Во-первых, повышенный уровень продуктов ПОЛ в ЛНП и сниженная резистентность ЛНП к окислению независимо ассоциированы с относительным риском развития инсульта в течение 7 лет. Во-вторых, сниженная концентрация антител к окЛНП и, особенно, сниженное содержание бета-каротина в частицах ЛНП независимо ассоциированы с относительным риском развития ССС в течение 7 лет. Полученные результаты еще раз подчеркивают важную патогенетическую роль атерогенных окислительно-антиоксидантных изменений частиц ЛНП в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений.

Благодарности. Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта РНФ № 14-45-00030.

Литература

- Rafieian-Kopaei M, Setorki M, Doudi M, et al. Atherosclerosis: process, indicators, risk factors and new hopes. *Int. J. Prev. Med.*, 2014; 5(8): 927-46.
- Williams KJ, Fisher EA. Oxidation, lipoproteins and atherosclerosis. *Curr. Opin. in Clin. Nutr. Care*, 2005; 8: 139-46.
- Steinberg D. The LDL modification hypothesis of atherogenesis: an update. *J. Lipid Res.*, 2009; Suppl.: S376-S381.
- Menschikova EB, Lankin VZ, Zenkov NK, et al. Oxidative stress. Prooxidants and antioxidants. Moscow: Slovo, 2006; 560 p. Russian (Меньщикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К. и др. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты. Москва: Слово, 2006, 560 с.).
- De Rosa S, Cirillo P, Paglia A, et al. Reactive oxygen species and antioxidants in the pathophysiology of cardiovascular disease: does the actual knowledge justify a clinical approach? *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2010; 8(2): 259-75.
- Ragino Yul, Chernjacskey AM, Volkov AM, et al. Factors and mechanisms of coronary atherosclerosis. Novosibirsk: Nauka, 2011; 168 p. Russian (Рагино Ю.И., Чернявский А.М., Волков А.М. и др. Факторы и механизмы развития коронарного атеросклероза. Новосибирск: Наука, 2011, 168 с.).
- Ishigaki Y, Oka Y, Katagiri H. Circulating oxidized LDL: a biomarker and a pathogenic factor. *Curr. Opin. Lipidol.*, 2009; 20(5): 363-9.
- Nikitin YuP, Ragino Yul. Increased sensitivity of LDL to oxidation as a risk factor for atherosclerosis. *Russ J Cardiol.* 2002; 1: 61-70. Russian (Никитин Ю.П., Рагино Ю.И. Повышенная чувствительность липопротеинов низкой плотности к окислению как фактор риска атеросклероза. Российский кардиологический журнал. 2002; 1: 61-70).
- Ragino Yul, Voevoda MI, Dushkin MI, et al. Application of new biochemical methods to assess oxidation antioxidant potential of low density lipoproteins. *Clinical laboratory diagnostic*, 2005; V. 4: 11-15. Russian (Рагино Ю.И., Воевода М.И., Душкин М.И. и др. Применение новых биохимических способов для оценки окислительно-антиоксидантного потенциала липопротеинов низкой плотности. Клиническая лабораторная диагностика, 2005; 4: 11-15).
- Yoshida H, Kisugi R. Mechanisms of LDL oxidation. *Clin. Chim. Acta*, 2010; 411 (23-24): 1875-82.
- Hoogeveen RC, Ballantyne CM, Bang H, et al. Circulating oxidized low-density lipoprotein and intercellular adhesion molecule-1 and risk of type 2 diabetes mellitus: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetologia*, 2007; 50(1): 36-42.
- Karppi J, Laukkanen JA, Mäkilä TH, et al. Serum β -carotene and the risk of sudden cardiac death in men: a population-based follow-up study. *Atherosclerosis*, 2013; 226(1): 172-7.
- Linna M, Ahotupa M, Loppinen M, et al. Circulating oxidized LDL lipids, when proportioned to HDL-c, emerged as a risk factor of all-cause mortality in a population based survival study. *Age and Ageing*, 2013; 42: 110-3.
- Stephens JW, Khanolkar MP, Bain SC. The biological relevance and measurement of plasma markers of oxidative stress in diabetes and cardiovascular disease. *Atherosclerosis*, 2009; 202(2): 321-9.
- Zuliani G, Morieri ML, Volpato S, et al. Determinants and clinical significance of plasma oxidized LDLs in older individuals. A 9 years follow-up study. *Atherosclerosis*. 2013; 226(1): 201-7.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ МАРКЕРОВ УСКОРЕННОЙ КОНВЕРСИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМ РИСКОМ

Мамедов М. Н., Корнеева М. Н.

Цель. Определение ранних нарушений углеводного обмена и риска развития сахарного диабета (СД) среди мужчин с различным уровнем сердечно-сосудистого риска (ССР) по европейской шкале SCORE.

Материал и методы. В исследование было включено 300 мужчин в возрасте от 40 до 59 лет с наличием одного и более факторов риска. Методы обследования включали: анкетирование по опроснику, стандартные клинические, инструментальные и лабораторные исследования. Ранние нарушения углеводного обмена определялись по уровню глюкозы натощак и через 2 часа после нагрузки с применением 75г глюкозы. ССР определяли по европейской шкале SCORE. Риск развития СД оценивали по опроснику FINDRISC.

Результаты. Ранние нарушения углеводного обмена установлены в виде высокой гликемии натощак (ВГН), нарушения толерантности к глюкозе (НТГ) и их сочетания. У 28,3% мужчин выявлена ВГН, ее сочетание с НТГ обнаружено у 12,3% лиц. В группе мужчин с низким и умеренным ССР предиабет диагностирован в 21% случаев. Среди лиц с высоким ССР по шкале SCORE предиабет выявлен в 40% случаев, а в группе очень высокого сердечно-сосудистого риска почти у каждого второго диагностирована ВГН, а сочетание ВГН и НТГ — в 15,2% случаев. Среди лиц с низким ССР — каждый десятый, с высоким ССР — каждый третий, и в группе лиц с очень высоким ССР — каждый второй имели выраженный риск развития СД по шкале FINDRISC.

Заключение. Таким образом, увеличение ССР ассоциируется с четырехкратным нарастанием риска развития СД. В группах высокого и очень высокого ССР наиболее часто встречалась ВГН, тогда как сочетание ВГН и НТГ выявляются в два раза меньше. Полученные результаты могут быть использованы в разработке алгоритмов коррекции коморбидных состояний в первичном звене здравоохранения.

Российский кардиологический журнал 2016, 12 (140): 49–52
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-12-49-52>

Ключевые слова: предиабет, риск развития сахарного диабета, сердечно-сосудистый риск.

ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России, Москва, Россия.

Мамедов М. Н.* — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории по разработке междисциплинарного подхода в профилактике ХНИЗ отдела профилактики коморбидных состояний, Корнеева М. Н. — к.м.н., научный сотрудник лаборатории по разработке междисциплинарного подхода в профилактике ХНИЗ отдела профилактики коморбидных состояний.

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

ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ИБС — ишемическая болезнь сердца, СД — сахарный диабет, ФР — факторы риска, ТТГ — тест толерантности к глюкозе, ССР — сердечно-сосудистый риск, АГ — артериальная гипертония, ТГ — триглицериды, ВГН — высокая гликемия натощак, НТГ — нарушение толерантности к глюкозе.

Рукопись получена 19.07.2016

Рецензия получена 21.07.2016

Принята к публикации 28.07.2016

MARKERS OF ACCELERATED CONVERSION OF DIABETES MELLITUS IN VARIOUS CARDIOVASCULAR RISK PATIENTS

Mamedov M. N., Korneeva M. N.

Aim. To assess the early disorders of carbohydrate metabolism and risk of diabetes development (DM) among males with different level of cardiovascular risk (CVR) by SCORE.

Material and methods. Totally, 300 men included, age 40-59 with one or more risk factors. Methods of study included questionnaires, standard clinical, instrumental and laboratory studies. Early disorders of carbohydrate metabolism were defined with fasting glucose level and in 2 hours after load of 75 g of glucose. CVR was assessed by SCORE. Risk of DM was checked by FINDRISC.

Results. Early disorders of glucose metabolism were found as high fasting glycaemia (HFG), glucose intolerance (GI) and their comorbidity. In 28,3% of men there was HFG, its comorbidity with GI was found only in 12,3%. In the group of men with lower and moderate CVR prediabetes was diagnosed in 21% cases. Among high CVR persons by SCORE the prediabetes was found in 40% cases, and in the group of not very high risk almost in every second had HFG, and concomitance of HFG and GI — 15,2% cases. Among moderate CVR patients — every tenth, with high

CVR every third, and in the group with very high CVR — every second had severe risk of DM development by FINDRISC.

Conclusion. Thence the increase of CVR is associated with foretime increase of DM risk. In the groups of high and very high CVR the HFG was most common, but concomitance of HFG with GI two times less common. The results obtained might be applied in the development of algorithms of correction of comorbidities in primary healthcare.

Russ J Cardiol 2016, 12 (140): 49–52
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-12-49-52>

Key words: prediabetes, risk of diabetes, cardiovascular risk.

National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health, Moscow, Russia.

В последние годы метаболические нарушения рассматриваются как один из важных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), связанных с атеросклерозом [1]. На фоне оптимального контроля таких важных факторов риска как гиперхолестеринемия и гипертония у лиц

с ишемической болезнью сердца (ИБС), тем не менее, отмечается увеличение частоты сахарного диабета (СД) 2 типа [2]. В международных клинических исследованиях было продемонстрировано, что до 70% пациентов с острым инфарктом миокарда имеют различные степени нарушения углеводного

обмена [3]. С другой стороны, ранние нарушения углеводного обмена рассматривается как независимые факторы риска (ФР) ИБС [4]. Для России это имеет особую актуальность, так как по данным Международной федерации диабета наша страна относится к регионам высокого риска СД, следовательно, и развития его осложнений [5].

Ранние нарушения углеводного обмена и предиабет практически не диагностируются в терапевтической практике. Как правило, пациенты к моменту обращения к эндокринологу имеют неосложненный или осложненный СД [6]. Для выделения группы риска развития СД среди лиц с кардиологической патологией нужны надежные и доступные инструменты, так как у врачей в клинической практике не всегда есть возможность широкого применения перорального теста толерантности к глюкозе (ТТГ).

Целью исследования явилось выявление ранних нарушений углеводного обмена и определение риска развития СД среди лиц с различным уровнем сердечно-сосудистого риска (ССР) по европейской шкале SCORE.

Материал и методы

В клиническое исследование было включено 300 мужчин в возрасте от 40 до 59 лет. Критерии включения: наличие одного и более ФР из перечисленных (артериальная гипертензия (АГ) 1-3 ст., курение, гиперхолестеринемия (уровень общего холестерина (ХС) >5 ммоль/л)).

Критериями исключения явились СД 1 и 2 типа, стенокардия напряжения и покоя, инфаркт миокарда в анамнезе, пороки сердца и сосудов, миокардиты, миокардиодистрофии, сердечная недостаточность, инсульты любого генеза в анамнезе, периферический атеросклероз, почечная и печеночная недостаточность, заболевания крови, дыхательная недостаточность, онкологические заболевания, коллагенозы, эндогенные психические заболевания.

Опрос пациентов, включенных в исследование, проводился с помощью русифицированной версии стандартного опросника ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) по следующим разделам: паспортные данные, социальный статус, семейный анамнез, статус курения, употребление алкоголя, оценка питания, сопутствующие заболевания, принимаемые лекарственные препараты.

Все участники подвергались анкетированию с помощью опросника FINDRISC, позволяющего прогнозировать риск развития СД 2 типа в ближайшие 10 лет [7]. Для определения риска развития диабета используются данные по следующим параметрам: возраст, индекс массы тела, окружность талии, прием фруктов и овощей, физическая активность, прием гипотензивных препаратов, статус гликемии, наличие СД у родственников. Предлагается несколько

вариантов ответа и рассчитывается суммарный бал. Имеется несколько градаций риска развития СД 2 типа: низкий — менее 7, слегка повышенный — от 7 до 11, умеренный — 12-14, высокий — 15-20 и очень высокий — более 20 баллов. Для увеличения объема групп и анализа суммарных баллов, полученных по шкале SCORE, и вопросника FINDRISC, пациенты были разделены на группы по опроснику FINDRISC: низкий риск развития СД 2 типа (сумма баллов <7), умеренно-повышенный риск (сумма баллов >7 ; ≤ 14), высокий и очень высокий риск (сумма баллов >15).

Суммарный ССР был определен по европейской шкале SCORE [8]. Первую группу составили пациенты, имевшие низко-умеренный риск смерти от ССЗ (от 0 до 4%), вторую — больные с высоким риском (от 5 до 9%) и третью — с очень высоким риском смерти от ССЗ (свыше 10%).

Клинические и инструментальные методы исследования. 1. Измерение АД проводилось механическим тонометром с точностью до 2 мм рт.ст., двукратно с 5-ти минутным интервалом, в положении сидя, в покое. Для анализа использовалась средняя величина двух измерений. 2. Антропометрические параметры: измерение роста с точностью до 0,5 см; измерение массы тела с точностью до 0,1 кг; расчет индекса Кетле как отношение массы тела в “кг” к квадрату роста в метрах; измерение окружности талии с точностью до 0,5 см. 3. Регистрация ЭКГ в 12 стандартных отведениях, в положении лежа (аппарат SCHILLER CARDIOVIT AT-1, Швейцария).

Лабораторные исследования. Взятие крови из локтевой вены производилось утром натощак после 12-ти часового голодания.

Содержание общего ХС и триглицеридов (ТГ), в ммоль/л в сыворотке определяли на биохимическом автоматическом анализаторе “AU 640” (Beckman Coulter). ХС ЛПВП (ммоль/л) определяли тем же методом, что и общий ХС, после осаждения из сыворотки ЛПНП и ЛПОНП под влиянием фосфовольфрамовой кислоты в присутствии ионов магния после центрифугирования. ХС ЛПНП вычисляли по формуле Friedwald N, et al.: $\text{ХС ЛПНП (ммоль/л)} = \text{общий ХС} - (\text{ТГ}/2,2 + \text{ХС ЛПВП})$.

Уровень глюкозы (ммоль/л) в плазме венозной крови определяли на биохимическом анализаторе “AU 680” (Beckman Coulter) натощак и через 2 часа после теста толерантности к глюкозе (ТТГ) с использованием 75 г глюкозы. ТТГ проводили после 12-ти часового голодания. Утром натощак определяли глюкозу крови, затем пациент выпивал 75 г глюкозы, растворенной в 250-300 мл воды в течение 5 минут и повторно уровень гликемии исследовали через 2 часа. Высокую гликемию натощак (ВГН) диагностировали в случае уровня глюкозы в крови натощак $\geq 6,1$ и $<7,0$ ммоль/л и через 2 часа после ТТГ $<7,0$ ммоль/л,

а нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) при уровне глюкозы в крови натощак $<7,0$ ммоль/л и через 2 часа после ТТГ $\geq 7,8$ и $<11,1$ ммоль/л [3].

Статистический анализ. В ходе исследования была сформирована база данных в программе Excel Office. Полученные данные были обработаны в пакете прикладных программ SPSS 17.0. В рамках данного исследования использовались следующие параметры: χ^2 , t-тест Стьюдента, критерий Фишера (F-тест) и t-критерии Даннетта. Корреляционный анализ проводился по методу Пирсона, шаговый регрессионный и ROC-анализ.

Результаты и обсуждение

Выявление ранних нарушений углеводного обмена среди лиц с различным уровнем ССР. В зависимости от уровня ССР по европейской шкале SCORE пациенты были распределены по 3 группам. Группы мужчин, включенные в исследование с различными уровнями ССР по численности, были сопоставимы: 33,3% (n=100) имели низкий и умеренный риск по SCORE, 33,7% (n=101) высокий риск и 33% (n=99) очень высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

В целом, предиабет выявлен в 40,6% случаев, и, следовательно, у 59,4% исследуемых нарушения углеводного обмена не обнаружены. Приведенные данные согласуются с аналогичными исследованиями зарубежных авторов [3].

Ранние нарушения углеводного обмена установлены в виде высокой гликемии натощак (ВГН), нарушения толерантности к глюкозе (НТГ) или их сочетания. В нашем исследовании у 28,3% мужчин выявлялась ВГН, ее сочетание с НТГ — у 12,3% лиц, тогда как НТГ без высокой гликемии натощак не определено (рис. 1). По мнению разных авторов, оба вида предиабета являются независимыми ФР, но НТГ является более сильным предиктором ССЗ [9].

В целом, увеличение значения ССР ассоциируется с нарастанием частоты предиабета. В группе мужчин с низким и умеренным ССР предиабет обнаружен в 21% случаев. Из них у 12% выявлена ВГН, а сочетание ВГН и НТГ — у 9%. Среди лиц с высоким ССР по шкале SCORE предиабет выявлен в 40% случаев, в то время как ВГН встречалась в два раза чаще, чем сочетание ВГН с НТГ (26,7% против 12,9%, соответственно). В группе очень высокого ССР почти у каждого второго диагностирована ВГН и сочетание ВГН и НТГ — в 15,2% случаев. При этом в данной группе, между двумя видами предиабета выявляется статистически значимое различие (рис. 2).

Прогнозирование риска развития СД с помощью опросника FINDRISC среди лиц с различным уровнем ССР. Другой задачей настоящего исследования явилось определение риска развития СД с помощью опросника. Существуют несколько опросников для

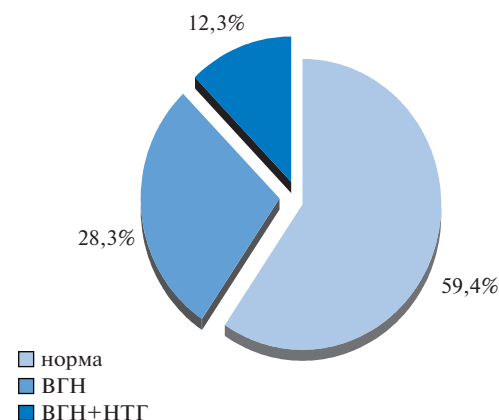


Рис. 1. Выявление ранних нарушений углеводного обмена в когорте мужчин с различным уровнем ССР.

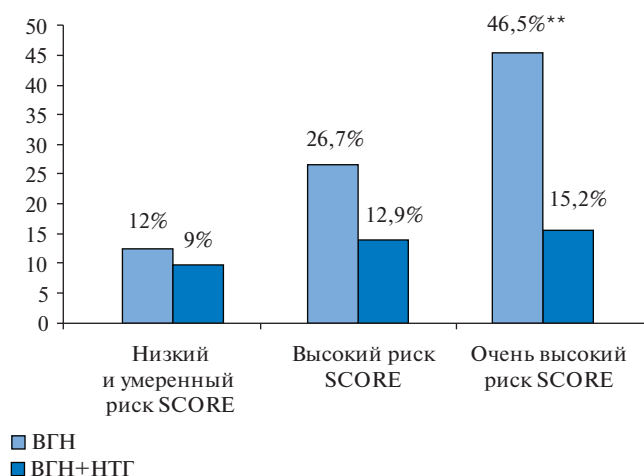


Рис. 2. Выявление предиабета среди мужчин с различным ССР.

Примечание: ** — $p < 0,01$ достоверность различий между группами ВГН и ВГН+НТГ.

определения риска развития СД. Однако, наиболее широко распространена шкала FINDRISC, подготовленная на основании финского проспективного исследования [7]. Преимуществом данного метода определения риска развития СД является доступность и простота в применении как в клинической практике, так и пациентами самостоятельно. На наш взгляд, определение риска развития должно предшествовать пероральному ТТГ, то есть может служить основанием для его проведения.

В когорте обследованных мужчин с различным уровнем ССР по шкале SCORE в 28% случаях выявлен низкий риск развития СД, у 32,3% лиц обнаружен умеренно-высокий риск, тогда как около 40% мужчин на момент обследования имели очень высокий риск развития СД 2 типа (табл. 1). Другими словами, частота очень высокого риска развития СД в когорте мужчин с различным ССР сопоставима с распространенностью предиабета. Наряду с этим у каждого

Таблица 1

Уровень риска развития СД по шкале FINDRISC
в когорте обследованных мужчин

Риск развития СД по шкале FINDRISC	n	%
Низкий	84	28,0%
Умеренно-повышенный	97	32,3%
Высокий и очень высокий	119	39,7%
Итого	300	100%

третьего пациента выявляется промежуточная градация риска развития СД, что требует, через определенное время, повторного обследования этих пациентов. Известно, что предиабет может конвертироваться в СД в среднем на протяжении 5 лет, что зависит, в том числе, от наличия сопутствующих факторов риска и соматических заболеваний [10].

С целью определения связи между риском развития СД и ССР был проведен анализ частоты высокого риска развития СД в трех группах мужчин, включенных в исследование. Согласно полученным данным, среди лиц с низким и умеренным ССР 54% пациентов имели низкий риск развития СД, тогда как у каждого третьего пациента был выявлен умеренно-повышенный риск развития СД, а 14% пациентов с низким и умеренным ССР имели высокий и очень высокий риск развития СД (рис. 3).

Среди лиц с высоким ССР низкий риск развития СД определен у каждого пятого, у 38,6% — умеренно-повышенный риск СД, а высокий/очень высокий риск развития СД — у 40,6%. Более выраженный ССР ассоциировался с увеличением риска развития СД, так как практически 65% исследуемых пациентов в этой группе имели высокий и очень высокий риск развития СД, а низкий риск развития СД лишь у 9,1%.

Литература

- Demmer RT, Zuk AM, Rosenbaum M, et al. Prevalence of Diagnosed and Undiagnosed Type 2 Diabetes Mellitus Among US Adolescents: Results From the Continuous NHANES, 1999–2010. *Am J Epidemiol*. 2013 October 1; 178(7): 1106–113.
- Gyberg V, De Bacquer D, De Backer G, et al. Patients with coronary artery disease and diabetes need improved management: a report from the EUROASPIRE IV survey: a registry from the EuroObservational Research Programme of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Diabetol*. 2015; 14: 133.
- Bartnik M, Ryden L, Malmberg K, on behalf of the Euro Heart Survey Investigators. Oral glucose tolerance test is needed for appropriate classification of glucose regulation in patients with coronary artery disease. *Heart* 2007; 93: 72–7.
- Perreault L, Tempresa M, Mather KJ, et al. Regression From Prediabetes to Normal Glucose Regulation Is Associated With Reduction in Cardiovascular Risk: Results From the Diabetes Prevention Program Outcomes Study *Diabetes Care*. 2014 September; 37(9): 2622–31.
- IDF diabetes atlas-7th edition. <http://www.diabetesatlas.org/>
- Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, et al. Guidelines and Recommendations for Laboratory Analysis in the Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2011 June; 34(6): e61–e99.
- Väätäinen S, Cederberg H, Roine R, et al. Does Future Diabetes Risk Impair Current Quality of Life? A Cross-Sectional Study of Health-Related Quality of Life in Relation to the Finnish Diabetes Risk Score (FINDRISC). *PLoS One*. 2016; 11(2): e0147898.
- Menotti A, Lanti M, Puddu P, et al. Coronary heart disease incidence in northern and southern European populations: a reanalysis of the seven countries study for a European coronary risk chart. *Heart*. 2000 September; 84(3): 238–44.
- Tabák AG, Christian H, Rathmann W, et al. Prediabetes: A high-risk state for developing diabetes. *Lancet*. 2012 June 16; 379(9833): 2279–90.
- Portero McLellan KC, Wyne K, Trejo Villagomez E, et al. Therapeutic interventions to reduce the risk of progression from prediabetes to type 2 diabetes mellitus. *Ther Clin Risk Manag*. 2014; 10: 173–88.

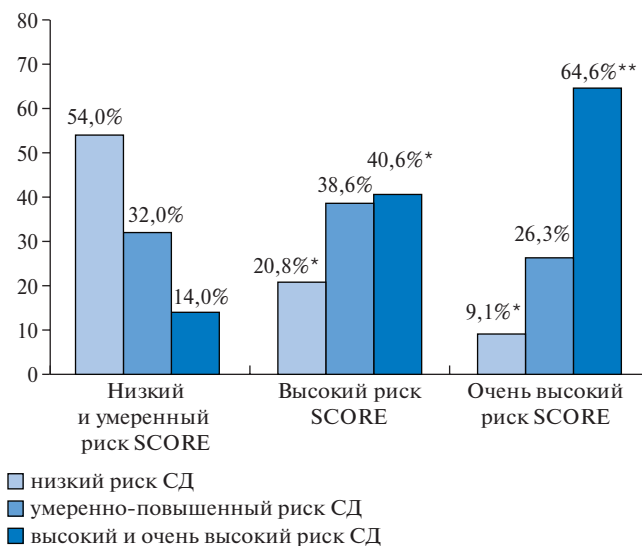


Рис. 3. Определение риска развития СД по FINDRISC среди мужчин с различным ССР.

Примечание: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$ достоверность различия между группами по частоте риска развития СД.

Заключение

Таким образом, увеличение ССР ассоциируется с четырехкратным нарастанием риска развития СД. Однако, каждый десятый мужчина 1 группы, каждый третий — из группы с высоким ССР, и половина лиц с очень высоким ССР имели выраженный риск развития СД по шкале FINDRISC. В группах высокого и очень высокого ССР наиболее часто встречалась ВГН, тогда как сочетание ВГН и НТГ выявлялось в два раза реже. Полученные результаты могут быть использованы в разработке алгоритмов коррекции коморбидных состояний в первичном звене здравоохранения.

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ БЕЛКОВЫХ ФАКТОРОВ РОСТА И ПОВРЕЖДЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

Каюмова Г.Х.^{1,2}, Разин В.А.²

Цель. В основе настоящего исследования вложены задачи сравнительного анализа концентраций ассоциированного с беременностью протеина плазмы (PAPP-A) и инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-I) в плазме крови у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС); подтверждение биологической роли PAPP-A и IGF-I, как взаимодействующих компоненты внутрисосудистого повреждения и репарации атеросклеротической бляшки; клиническое значение PAPP-A и IGF-I у пациентов с ОКС.

Материал и методы. Определяли концентрации PAPP-A и IGF-I у 71 пациентов с ОКС, средний возраст 57 лет. В исследуемой группе в течение 24 часов были диагностированы острый инфаркт миокарда (ИМ) у 44 пациентов, нестабильная стенокардия у 27 пациентов, 9 случаев летальности. Параллельно определяли концентрации PAPP-A и IGF-I в группе сравнения и контроля. Группу сравнения составили 40 пациентов с гипертонической болезнью и стабильными формами ишемической болезни сердца. Группа контроля — 20 практически здоровых людей.

Результаты. Концентрации PAPP-A и IGF-I у пациентов с ОКС отличные от группы контроля и сравнения. У пациентов с нестабильной стенокардией PAPP-A превышает значения в контрольной группе в 3,56 раза, а у пациентов с ИМ в 11,6 раз. PAPP-A при ИМ в 3,2 раза выше, чем при нестабильной стенокардии. У пациентов с нестабильной стенокардией самые высокие показатели IGF-I и в 1,2 раза выше, чем в группе контроля. Самые низкие IGF-I показатели оказались в группе летальности от ИМ, и составили в 1,27 ниже, чем в группе контроля.

Заключение. PAPP-A и IGF-I — новые биохимические маркеры внутрисосудистого повреждения и репарации атеросклеротических бляшек, могут применяться в неотложной кардиологии как анализатор разрушения и морфологической нестабильности атеросклеротических бляшек при остром ОКС.

Российский кардиологический журнал 2016, 12 (140): 53–57

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-12-53-57>

Ключевые слова: острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, ассоциированный с беременностью протеин плазмы-A, инсулиноподобный фактор роста 1, ишемическая болезнь сердца, нестабильная стенокардия.

¹ООО ВМ Клиник, многопрофильная больница, Ульяновск; ²ФГОУ ВО Ульяновский государственный университет, Ульяновск, Россия.

Каюмова Г.Х.* — врач-кардиолог, аспирант кафедры факультетской терапии, Разин В.А. — д.м.н., доцент кафедры факультетской терапии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
guzeliya-k@rambler.ru

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КФК-MB — креатинфосфокиназа MB фракции, ЛДГ1 — лактатдегидрогеназа 1 фракции, НС — нестабильная стенокардия, ОКС — острый коронарный синдром, СРБ — С-реактивный белок острой фазы воспаления, IGF-I — инсулиноподобный фактор роста 1, PAPP-A — ассоциированный с беременностью плазменный протеин А.

Рукопись получена 12.01.2016

Рецензия получена 13.01.2016

Принята к публикации 20.01.2016

CLINICAL SIGNIFICANCE OF PROTEIN GROWTH AND INJURY FACTORS IN ACUTE CORONARY SYNDROME

Kayumova G.H.^{1,2}, Razin V.A.²

Aim. As fundamentals for current study we layed upon the comparison tasks for concentration of pregnancy associated plasma protein (PAPP-A) and insulin-like growth factor 1 (IGF-1) in blood plasma of patients with acute coronary syndrome (ACS); confirmation of biological role of PAPP-A and IGF-1 as interacting components of intravascular injury and reparation of atherosclerotic plaque; clinical significance of PAPP-A and IGF-1 in ACS patients.

Material and methods. We measured concentrations of PAPP-A and IGF-1 in 71 patient with ACS, mean age 57 year old. The study group had a diagnosed myocardial infarction (MI) in 44 patients, and unstable angina in 27; 9 death cases. Synchronically, we measured PAPP-A and IGF-1 in the control and comparison group. Comparison group consisted of 40 arterial hypertension patients and with stable forms of ischemic heart disease. Controls were 20 almost healthy persons.

Results. The concentrations of PAPP-A and IGF-1 in ACS patients that were different from controls and comparison. In unstable angina patients PAPP-A is higher than in controls 3,56 times, and in MI 11,6 times. PAPP-A in MI is 3,2 times higher than in unstable angina. In unstable angina the highest found levels of IGF-1

are 1,2 times higher than in controls. The lowest IGF-1 were in lethal cases of MI, and were 1,27 lower than in controls.

Conclusion. PAPP-A and IGF-1 are new biochemical markers of intravascular injury and reparation of atherosclerotic plaques, and can be applied in urgent cardiology as analyzers of destruction and morphological instability of atherosclerotic plaques in ACS.

Russ J Cardiol 2016, 12 (140): 53–57

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-12-53-57>

Keywords: acute coronary syndrome, myocardial infarction, pregnancy-associated plasma protein A, insulin-like growth factor 1, ischemic heart disease, unstable angina.

¹VM-Clinic, multispecialty hospital, Ulyanovsk; ²Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia.

В XXI веке принципиально важной остается медико-социальная проблема сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, на долю последней приходится 60% всей летальности. По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2012г ситуация в Российской Феде-

рации оценивалась как крайне неблагоприятная: ежегодно от сердечно-сосудистых заболеваний умирало около 2 102 000 человек, при этом основная доля принадлежит ишемической болезни сердца (ИБС), и составляет 35,1% (737 случаев на 100 тысяч населения в год) [1].

С целью снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний, в частности, ИБС, выделены профилактическая направленность современной кардиологии и поиск новых принципиально отличных качественных категорий по стратификации и снижению смертности от инфаркта миокарда (ИМ). Это сделало возможным изучение новых маркеров ИБС, отвечающих требованиям стратификации риска и ранней диагностики осложнений ИБС. Таким образом, большой интерес медицинской науки обращен к белковым факторам роста и повреждения при остром коронарном синдроме (ОКС) [2, 3].

Ассоциированный с беременностью плазменный протеин А (PAPP-A) и инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-I) представляют собой циркулирующие в крови белковые комплексы и относятся к цинксодержащим металлопротеиназам. В биологической значимости PAPP-A и IGF-I взаимодействуют опосредованно и включены в процессы внутрисосудистого повреждения атеросклеротической бляшки, репаративный ангиогенез. В процессе внутрисосудистого повреждения атеросклеротической бляшки фибробласты активно секретируют PAPP-A, который, в свою очередь, стимулирует расщепление связывающего инсулиноподобного фактора роста-4, приводя тем самым к высвобождению биологически активного IGF-I. IGF-I, подобно тропному гормону, активирует репаративные механизмы восстановления сосудистой стенки, тем самым защищая и предотвращая процессы повреждения сосудистой стенки [4].

Практическое назначение PAPP-A и IGF-I может быть обосновано на биологической роли белков, таких как белки роста и повреждения. Повышение концентрации PAPP-A и IGF-I при ИБС можно рассматривать как механизм активации процессов повреждения и защиты сосудистой стенки и как показатель “нестабильности атеросклеротических бляшек”, а значит повышенного риска исхода в ИМ [5, 6].

В основе настоящего исследования лежат задачи сравнительного анализа концентраций ассоциированного с беременностью протеина плазмы (PAPP-A) и инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-I) в плазме крови у пациентов с ОКС; подтверждение биологической роли PAPP-A и IGF-I как взаимодействующих компонентов внутрисосудистого повреждения и репарации атеросклеротической бляшки; клиническое значение PAPP-A и IGF-I у пациентов с ОКС.

Материал и методы

В исследование был включён 71 пациент (47 мужчин, 24 женщин) в возрасте от 40 до 70 лет с ОКС. Средний возраст составил $57 \pm 8,5$ лет. Всем больным проводилось комплексное обследование, предусмотренное

стандартами медицинской помощи больным с ОКС. В плазме крови у пациентов определялись дополнительно PAPP-A и IGF-I. Забор крови производился в момент поступления пациента, до верификации диагноза, в количестве 5 мл путем венопункции. Исследуемые образцы подвергались центрифугированию при 1500 об./мин в течение 15 мин при температуре 20° С; плазму крови отбирали и хранили при температуре -20° С. Лабораторный анализ производился в течение последующих нескольких дней. Концентрацию уровней PAPP-A определяли методом иммунофлюоресценции (“Diagnostic Systems Laboratories”, США) с определением нижней границы 0,03 мМЕ/л и стандартной теоретической функциональной чувствительностью до 0,0143 мМЕ/л. При анализе использовались поли- и моноклональные антитела к PAPP-A. Концентрация инсулиноподобного фактора роста-1 определялась иммуноферментным методом (ИФА) с помощью наборов фирмы “Diagnostic Systems Laboratories” (США). Референтные величины: 81-284 нг/мл.

Группу контроля составили 20 практически здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу. Группу сравнения составили 40 пациентов с артериальной гипертензией и ИБС со стабильными формами стенокардии.

Статистическая обработка материала проведена с помощью п/о “Статистика 8.0”. Для непрерывных величин рассчитывали средние величины (М), стандартные отклонения (SD). Достоверность различий количественных признаков оценивалось при помощи t-критерия Стьюдента (при параметрическом распределении) и U-критерия Манна-Уитни (при непараметрическом распределении). Для определения взаимосвязей между количественными параметрами применялся корреляционный анализ с расчетом коэффициента корреляции Пирсона или Спирмена. При сравнении качественных признаков использовался критерий χ^2 . Статистически значимыми считали различия, если вероятность абсолютно случайного их характера не превышала 5% ($p < 0,05$).

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

Результаты

У 71 пациента группы исследования на момент поступления в стационар имелась клиника острой коронарной патологии: ангинозные боли, нестабильная гемодинамика, нарушения ритма и проводимости сердца, специфические изменения на электрокардиограмме.

Таблица 1

Сравнительная характеристика маркеров некроза и воспаления у пациентов с острым ИМ

	Возраст, лет	Тропонин нг/мл	КФК МВ ед./мл	ЛДГ1 ед./мл	СРБ ед./мл
ИМ (n=44)	58,2±8,9	2,58±0,08 p<0,0001	125,81±30,18 p<0,0001	458,33±48,48 p<0,0001	11,1±1,5 p<0,0001
ИМ с зубцом Q (n=36)	58,8±8,6	2,65±0,08 p<0,0001	142,44±36,33 p<0,0001	507,46±5,98 p<0,0001	12,71±1,70 p=0,0003
ИМ без зубца Q (n=8)	55,3±9,9	2,32±0,11 p<0,0001	51,0±9,4 p=0,001	237,25±8,75 p<0,0001	3,86±1,53 p=0,039

Группу сравнения составили 40 пациентов с артериальной гипертензией и ИБС со стабильными формами стенокардии. Диагноз верифицирован амбулаторно согласно принятым стандартам.

Группа контроля 20 человек — практически здоровые люди, по итогам проходимого медицинского осмотра.

В основной группе в течение 24-часового лечения и обследования у 44 пациентов был верифицирован диагноз ИМ, у 27 — нестабильная стенокардия (НС).

Диагноз ИМ был основан на клинических признаках, данных электрокардиографии, ультразвуковом исследовании сердца (снижение фракции выброса, сегментарное нарушение кинеза в миокарде); повышении уровней изоферментов креатинфосфокиназы МВ фракции (КФК-МВ), тропонина I, С реактивного белка воспаления (СРБ), лактатдегидрогеназы I фракции (ЛДГ1) в крови (табл. 1).

У 27 пациентов верифицировали нестабильную стенокардию, критериями которой были данные электрокардиограммы, эхокардиоскопии, лабораторных анализов. В случае нестабильной стенокардии очаговых изменений на электрокардиограмме не выявлено, локальная сократимость по данным ультразвуковой диагностики не нарушена, повышения концентраций маркеров некроза миокарда в крови не было.

Анализ PAPP-A и IGF-I проводился во всех исследовательских группах. Таким образом, исследование концентраций PAPP-A и IGF-I у пациентов ОКС показал наличие прогрессивной статистической корреляции в среднем значении (рис. 1).

На рисунке 1 представлены связи концентрации PAPP-A и IGF-I у 71 пациента с ОКС. Как видно из представленного графика, статистически значимые ($p<0,05$) положительные связи средней степени PAPP-A с IGF-I.

В исследовании PAPP-A и IGF-I всех групп также определены концентрации белков по нозологии (табл. 2).

Анализ PAPP-A и IGF-I показал, что повышение концентрации PAPP-A у пациентов с острым ИМ с зубцом Q самые высокие ($27,75\pm11,75$ мМЕ/л) и приближенные к группе летальности ($27,7\pm7,1$ мМЕ/л). У пациентов с острым ИМ без зубца Q кон-

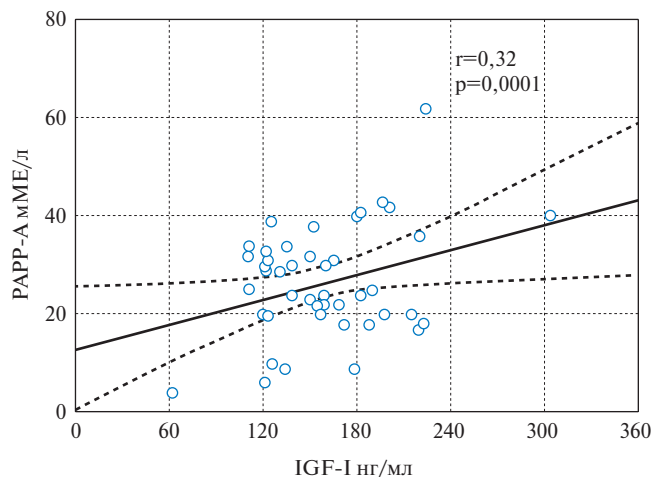


Рис. 1. Корреляция PAPP-A и IGF-I у пациентов с ОКС.

Таблица 2

Сравнительный анализ маркеров роста и повреждения при ОКС с последующим исходом в конечные точки и в группах сравнения и контроля

Диагноз	PAPP-A ME/л	IGF-I нг/мл
Группа контроля (n=20)	2,30±0,57 p1<0,0001	161,29±9,96 p<0,0001
Группа сравнения (n=40)	3,57±1,29 p1=0,0001	173,63±8,26 p1=0,0001
НС (n=27)	8,22±3,15 p1<0,0001 p2<0,0001	179,68±44,09 p1=0,071 p2=0,399
ИМ (n=44)	26,72±11,26 p1<0,0001 p2<0,0001 p3<0,0001	159,40±43,26 p1=0,847 p2=0,043 p3=0,061
Смерть от ИМ (n=9)	27,7±7,1 p1<0,0001 p2<0,0001 p3<0,0001 p4=0,005	126,06±15,12 p1<0,0001 p2=0,0001 p3<0,0001 p4<0,0001

Примечание: сравнительный анализ маркеров роста и повреждения при ОКС с последующим исходом в конечные точки и в группах сравнения и контроля; p1 — сравнение с контрольной группой, p2 — сравнение с группой сравнения, p3 — сравнение с НС, p4 — сравнение с ИМ.

центрации PAPP-A оказались несколько ниже ($22,12\pm7,69$ мМЕ/л), но достоверно ($p<0,05$) выше, чем у пациентов с диагнозом нестабильная стенокардия ($8,22\pm3,16$ мМЕ/л).

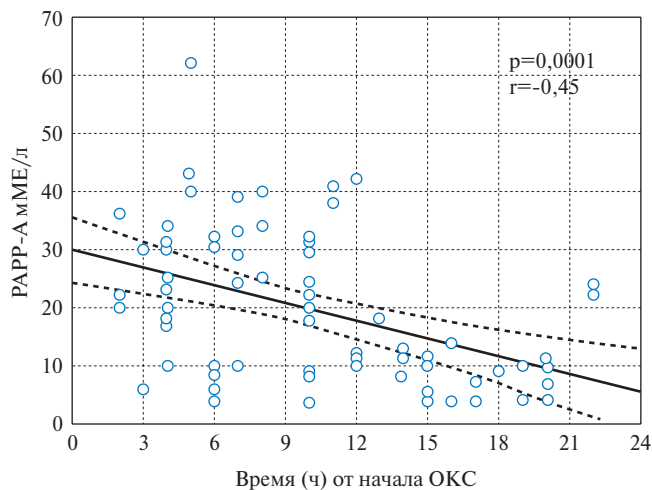


Рис. 2. Корреляция уровней RAPP-A и времени от начала ОКС.

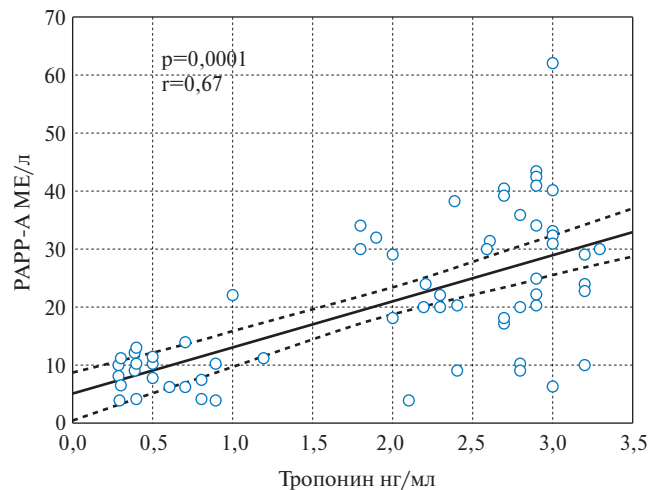


Рис. 3. Корреляция концентраций RAPP-A и тропонина у пациентов с ОКС.

Повышение концентрации IGF-I также отмечено у всех пациентов с острым ИМ. Однако по сравнению с RAPP-A, концентрация IGF-I у пациентов с острым ИМ с зубцом Q составила $(156,53 \pm 45,31 \text{ нг/мл})$, и была ниже, чем у пациентов с острым ИМ без зубца Q $(172,28 \pm 31,59 \text{ нг/мл})$ и нестабильной стенокардией. Наибольшая концентрация IGF-I составила у пациентов с нестабильной стенокардией $(179,68 \pm 44,09 \text{ нг/мл})$.

Отмечена также обратная зависимость IGF-I и RAPP-A в 9 случаях смерти от острого ИМ, а именно, концентрация IGF-I снизилась и составила $(126,06 \pm 15,12 \text{ нг/мл})$, в то время, когда концентрация RAPP-A у данных пациентов была самой высокой (табл. 2).

Как уже было отмечено ранее, секреция RAPP-A происходит в момент повреждения атеросклеротической бляшки. В клиническом аспекте это свойство RAPP-A выражено как белок повреждения острой фазы и быстрого реагирования (рис. 2).

На рисунке 2 представлены связи концентрации RAPP-A и продолжительности клинической картины ОКС у 71 пациента в основной группе исследования. Как видно из представленного графика, статистически значимы ($p < 0,05$) отрицательные связи средней силы RAPP-A с временем от начала ОКС.

В настоящее время базовым маркером диагностирования ИМ в неотложной кардиологии является тропонин. Концентрация тропонина увеличивается с момента повреждения и некроза миокарда и соответствует острой фазе уже свершившегося ИМ. В настоящем исследовании также подтверждается корреляция концентраций RAPP-A и тропонина (рис. 3).

На рисунке 3 представлены связи концентраций RAPP-A и тропонина у 71 пациента с ОКС. Как видно из представленного графика, статистически значимые ($p < 0,05$) положительные связи средней

степени. Определение RAPP-A при ОКС может быть дополнением к стандартному исследованию.

Обсуждение

Общеизвестные маркеры некроза и острой фазы воспаления — тропонин, СРБ, ЛДГ1 и КФК-МВ, составляют базовую часть диагностического процесса острой коронарной патологии. Применение данных тестов практически оправданно на фоне уже свершившегося ИМ, то есть в момент повреждения и некроза миокарда. При этом прямое назначение маркеров некроза — это только идентификация повреждения кардиомиоцитов, этиология которого может быть различной. Например, увеличение концентрации тропонина требует исключения ряда сопутствующих синдромов: тяжелой сердечной недостаточности, токсического воздействия, воспалительных процессов и других. Повышение концентрации белковых факторов роста и повреждения этиотропно обосновано процессами атеросклероза коронарных сосудов; на диагностическом уровне RAPP-A и IGF-I обладают прогностическими свойствами для исходов ОКС [7, 8].

По результатам проведенного исследования выявлено, что при острой коронарной патологии отмечается повышение концентраций RAPP-A и IGF-I по сравнению с группами контроля и сравнения. У пациентов с нестабильной стенокардией RAPP-A превышает значения в контрольной группе в 3,56 раза, а у пациентов с ИМ в 11,6 раза. Следует отметить, что при ИМ RAPP-A в 3,2 раза выше, чем при нестабильной стенокардии. У пациентов с нестабильной стенокардией самые высокие показатели IGF-I, в 1,2 раза выше, чем в группе контроля. Самые низкие IGF-I показатели оказались в группе летальности от ИМ, и были в 1,27 ниже, чем в группе контроля [9, 10].

Анализ PAPP-A и IGF-I при острой коронарной патологии показал, что их применение в неотложной кардиологии возможно, следует внедрить в практику врача кардиолога как новые высокочувствительные биохимические маркеры повреждения атеросклеротической бляшки и восстановления сосудистой стенки [6, 7].

В настоящем исследовании показано также, что уровни концентраций IGF-I и PAPP-A у пациентов острой коронарной патологией определяют прогноз исхода заболевания.

Заключение

Концентрации PAPP-A и IGF-I достоверно выше в группе острой коронарной патологии по сравнению

с практически здоровыми людьми, пациентами с артериальной гипертензией и ИБС (стабильные формы стенокардии).

PAPP-A и IGF-I представлены как белковые факторы роста и повреждения, могут использоваться как анализатор нестабильности атеросклеротической бляшки при острых коронарных событиях. Значительное увеличение концентрации PAPP-A и снижение IGF-I можно рассматривать как неблагоприятный фактор, негативный прогноз, свидетельствующий о развитии массивного внутрисосудистого повреждения и низкой сосудистой регенерации.

IGF-I и PAPP-A — это современные биохимические маркеры ОКС, позволяющие верифицировать диагноз и прогнозировать исход заболевания.

Литература

1. Fact sheet N 317: World Health Organisation. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/ru>
2. Li X. PAPP-A: a possible pathogenic link to the instability of atherosclerotic plaque. *Med Hypotheses* 2008; 70: 597-9.
3. Lund J. Circulating pregnancy-associated plasma protein: A predicts outcome in patients with acute coronary syndrome but no troponin I elevation. *Circulation* 2003; 108: 1924-6.
4. Consuegra-Sanchez L. Prognostic value of circulating pregnancy-associated plasma protein-A and proform of eosinophil major basic protein levels in patients with chronic stable angina pectoris. *Clin Chim Acta* 2008; 391: 18-23.
5. Kayumova GH, Razin VA. Analysis of the growth and damage markers in acute coronary syndrome. *Cardiology of Uzbekistan J*; 2015; 2: 169. Russian (Каюмова Г.Х., Разин В.А. Анализ маркеров роста и повреждения при остром коронарном синдроме. *Журнал Кардиология Узбекистана*. 2015; 2: 169).
6. Kayumova GH, Razin VA. Pregnancy-associated plasma protein-A acute coronary syndrome complicated by heart failure. Samara. Proceedings of the IV All-Russian Conference "The contradictions of modern cardiology: the controversial and unresolved issues. 2015; 92-3. Russian (Каюмова Г.Х., Разин В.А. Ассоциированный с беременностью протеин плазмы-A при остром коронарном синдроме осложненном сердечной недостаточностью. Самара. Материалы IV Всероссийской конференции "Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы". 2015; 92-3).
7. Razin VA, Kayumova GH, Chermisheva EV. Plasma protein in acute coronary. *Ulyanovsk biomedical J* 2013; 4: 16-9. Russian (Разин В.А., Каюмова Г.Х., Чернышева Е.В. Протеин плазмы при остром коронарном. *Ульяновский медико-биологический журнал* 2013; 4: 16-9).
8. Razin VA, Chermisheva EV, Kayumova GH, et al. Markers of myocardial fibrosis in acute coronary syndromes. *Ulyanovsk biomedical J* 2014; 1: 19-24. Russian (Разин В.А., Чернышева Е.В., Каюмова Г.Х. и др. Маркеры фиброза миокарда при остром коронарном синдроме. *Ульяновский медико-биологический журнал* 2014; 1: 19-24).
9. Sapozhnikov AN, Razin VA, Kayumova GH, et al. Pregnancy of associated plasma protein A with acute coronary. *Saratov Scientific — MJ* 2014; 1: 92-5. Russian (Сапожников А.Н., Разин В.А., Каюмова Г.Х. и др. Ассоциированный с беременностью протеин плазмы А при остром коронарном синдроме. *Саратовский научно — медицинский журнал* 2014 года; 1: 92-5).
10. Razin VA, Kayumova GH. Plasma markers of myocardial fibrosis in patients with chronic heart failure with preserved systolic function in patients with hypertension. *Therapist* 2014; 2: 4-9. Russian (Разин В.А., Каюмова Г.Х. Плазменные маркеры фиброза миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной систолической функцией у больных с артериальной гипертензией. *Терапевт* 2014; 2: 4-9).

АМБУЛАТОРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ БОЛЬНЫХ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ СОСУДОВ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ С ПОЗИЦИИ КАРДИОЛОГА

Сумин А. Н.¹, Косова М. А.², Медведева Ю. Д.², Щеглова А. В.¹, Макаров С. А.², Артамонова Г. В.¹, Барбараш Л. С.¹

Цель. Изучить клинические характеристики больных с атеросклерозом артерий нижних конечностей с позиций кардиолога.

Материал и методы. В исследование были включены 456 пациентов (372 (79%) мужчины и 84 (18,4%) женщины, медиана для возраста составила 63 лет, от 45 до 81 лет) с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей. Пациенты были осмотрены кардиологом в рамках регистра на базе клиники Кемеровского кардиологического центра с 2009 по 2013гг. Для изучения были выделены две группы согласно принятой в России классификации стадии хронической ишемии сосудов нижних конечностей (ХИНК) (по Фонтену-Покровскому): I группа (n=196) — пациенты с ХИНК I-IIa стадией, II группа (n=260) — пациенты ХИНК IIb-IV стадией.

Результаты. Среди больных облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей отмечена высокая частота кардиоцеребральной патологии: наличие инфаркта миокарда в анамнезе выявлено у 34,4% больных, клинические проявления стенокардии — у 48,5% больных, инсульт в анамнезе — у 14,3% больных, стенозы экстракраниальных артерий — у 12,3% больных. В то же время назначение кардиоваскулярной протективной терапии было неоптимальным среди обследованных пациентов: статины принимали 64,5% больных, бета-блокаторы — 65,6%, ингибиторы АПФ — 52,4%. Отличий по частоте кардиоваскулярной патологии и получаемой терапии в группах с различной выраженностью облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей не отмечено.

Заключение. Для повышения эффективности вторичной профилактики у больных облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей целесообразно использовать новые организационные подходы на амбулаторном этапе их лечения.

Ключевые слова: облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей, атеросклероз.

¹ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; ²МБУЗ Кемеровский кардиологический диспансер, Кемерово, Россия.

Сумин А. Н.* — д.м.н., зав. отделом мультифокального атеросклероза, Косова М. А. — врач кардиолог, Медведева Ю. Д. — врач сердечно-сосудистой хирург, Щеглова А. В. — к.м.н., м.н.с. лаборатории патологии кровообращения отдела мультифокального атеросклероза, Макаров С. А. — д.м.н., главный врач, Артамонова Г. В. — д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, Барбараш Л. С. — академик РАН, профессор, д.м.н., г.н.с.

*Автор, ответственный за переписку:
sumian@cardio.kem.ru

иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ИМ — инфаркт миокарда, КА — коронарная артерия, КАГ — коронарография, КИМ — комплекс интима-медиа, ОЗАНК — облитерирующее заболевание артерий нижних конечностей, ОНМК —строе нарушение мозгового кровообращения, СД — сахарный диабет, ХИНК — хроническая ишемия нижних конечностей, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 16.03.2016
Рецензия получена 23.03.2016
Принята к публикации 30.03.2016

Российский кардиологический журнал 2016, 12 (140): 58–63
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-12-58-63>

OUTPATIENT FOLLOW-UP OF THE LOWER EXTREMITIES ATHEROSCLEROSIS PATIENTS FROM CARDIOLOGIST POINT OF VIEW

Sumin A. N.¹, Kosova M. A.², Medvedeva Yu. D.², Scheglova A. V.¹, Makarov S. A.², Artamonov G. V.¹, Barbarash L. S.¹

Aim. To study clinical characteristics of patients with lower extremities atherosclerosis from cardiologist point of view.

Material and methods. Totally, 458 patients included (372 (79%) males and 84 (18,4%) females, median age 63 year-old, from 45 to 81) with obliterating atherosclerosis of lower extremities. Patients were examined by cardiologist under the framework of registry at Kemerovo Cardiovascular center, in 2009-2013. For the study, two groups were selected according to Russian classification of chronic lower extremities vessels ischemia (CLEI) stage by Fountain-Pokrovsky: Group 1 (n=196) with CLEI 1-2a stage, Group 2 (n=260) with CLEI 2b-4 stage.

Results. Among patients with obliterating lower extremities arteries diseases there was high prevalence of cardiocerebral pathology: myocardial infarction in anamnesis 34,4%, and clinical signs of angina in 48,5%, stroke anamnesis in 14,3% and extracranial stenosis of arteries in 12,3%. Also, the prescribed cardiovascular protective therapy was not optimal: statins were being taken by 64,5%, beta-

blockers by 65,6%, ACE inhibitors by 52,4%. There was no difference in the prevalence of cardiovascular pathology and received treatment among groups with various severity of obliteration of arteries.

Conclusion. For an improvement of secondary prevention, it is aim worthy to apply in patients with obliteration diseases of lower extremities the new organizational approaches at outpatient stage.

Russ J Cardiol 2016, 12 (140): 58–63
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-12-58-63>

Key words: obliteration diseases of lower extremities, atherosclerosis.

¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo;
²Kemerovo Cardiovascular Dispensary, Kemerovo, Russia.

До настоящего времени больные с атеросклеротическим поражением периферических артерий остаются преимущественно вне поля зрения кардиологов, наблюдаясь у врачей других специальностей. В то же время, у значительной части таких больных имеется поражение коронарных артерий (КА), что

оказывает существенное влияние на прогноз. Так, у больных с перемежающейся хромотой по сравнению с обычной популяцией риск инфаркта миокарда (ИМ) повышен от 20 до 60%, а риск смерти от коронарной патологии — от 2 до 6 раз [1]. Это неудивительно, поскольку у трети больных облитериру-

щими заболеваниями артерий нижних конечностей (ОЗАНК) имеются клинические проявления ИБС или изменения на электрокардиограмме; у двух третей таких больных диагноз ИБС устанавливается на основе положительных стресс-тестов и до 70% пациентов имеют значимые стенозы по крайней мере одной КА [2]. Как показали недавние исследования [3, 4], прием таких препаратов как статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и дезагреганты способствует улучшению прогноза у данной категории больных. Проблема состоит в том, что далеко не все пациенты с ОЗАНК получают необходимую терапию (так, в исследовании REACH статины были назначены только в 62% случаев [3]), при этом частота назначения кардиоваскулярной профилактической терапии зависит от специальности врача [3, 4]. В российских условиях ситуация осложняется тем, что данная категория пациентов в амбулаторных условиях наблюдаются преимущественно общими хирургами, что не может не сказываться на качестве вторичной профилактики атеросклероза. Целью настоящей работы было представить клинические характеристики больных с атеросклерозом артерий нижних конечностей с позиций кардиолога.

Материал и методы

В исследование были включены 456 пациентов (372 (79%) мужчины и 84 (18,4%) женщины, медиана для возраста составила 63 лет, от 45 до 81 лет) с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей (АНК). Помимо динамического наблюдения ангиохирурга пациенты были осмотрены кардиологом в рамках регистра на базе клиники Кемеровского кардиологического центра с 2009 по 2013гг. Диагноз периферического атеросклероза устанавливался при наличии симптомов перемежающейся хромоты, реконструктивных операций на АНК в анамнезе, а также данных ультразвукового исследования. Для изучения были выделены две группы согласно принятой в России классификации стадии хронической ишемии сосудов нижних конечностей (ХИНК) (по Фонтену-Покровскому): I группа (n=196) — пациенты с ХИНК I-IIa стадии, II группа (n=260) — пациенты ХИНК IIb-IV стадии.

Группы были сопоставимы между собой по ряду клинических, анамнестических, лабораторных и инструментальных показателей. Оценивали клинико-анамнестические данные, включающие наличие артериальной гипертензии, ИМ и острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе, клинической картины стенокардии, сахарного диабета (СД), хронической сердечной недостаточности, реваскуляризации миокарда в анамнезе, операции на некоронарных артериальных бассейнах в анамнезе.

В анализе крови, взятом натощак, оценивались следующие показатели: уровень гемоглобина, глюкоза, креатинин, общий холестерин и его фракции (липопротеиды низкой, очень низкой и высокой плотности) с расчетом индекса атерогенности.

Всем больным проводили эхокардиографию (ЭхоКГ) с помощью аппарата “Aloka 5500”, в ходе которой оценивали следующие показатели: фракция выброса, размеры левого желудочка и левого предсердия. Степень стенозов каротидных артерий оценивали при доплеровском ультразвуковом исследовании экстракраниальных артерий, также у всех пациентов оценивали толщину комплекса интимомедиа (КИМ) в сонных артериях.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом и все пациенты дали информированное согласие на участие в регистре.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ STATISTICA 6.1. Нормальность распределения проверялась с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Для анализа полученных данных применяли стандартные параметры описательной статистики при распределении, отличном от нормального. Данные представлены в виде медианы, нижней и верхней квартилей — Me [LQ; UQ]. При анализе различий количественных признаков был использован непараметрический критерий Манна-Уитни. Уровень статистической значимости (p) был принят равным 0,05.

Результаты

Общая характеристика пациентов по группам представлена в таблице 1. Обращает на себя внимание, что в обеих группах преобладали мужчины, с наибольшим их числом в 1-й группе (83,7%). По индексу массы тела группы между собой не различались (p=0,8). Не отмечена достоверная разница по числу курильщиков. ОНМК в анамнезе достоверно чаще выявляли у пациентов первой группы, чем во второй группе (p=0,001). Чаще регистрировали артериальную гипертензию у пациентов с ХИНК I-IIa ст., хотя достоверной разницы с пациентами ХИНК IIb-IV ст., не получено (p=0,4). По числу ИМ в анамнезе и наличию СД 2-го типа межгрупповых различий также не выявлено (p=0,09 и p=0,2, соответственно).

Реконструктивные операции на периферических АНК перенесли 27,6% всех больных, однако группы между собой не различались. Ампутацию в анамнезе ранее переносили относительно небольшое количество пациентов (4,6% среди всех больных), чаще ее выполняли в группах больных с ХИНК IIb-IV ст. — 13 (5,0%) пациентов. Вмешательства на экстракраниальных артериях ранее выполнены у 41 (9,0%) пациента, из них 21 (10,7%) пациента первой группы и 20 (7,7%) пациентов во второй группе. По частоте пред-

Таблица 1

Клинико-anamnestические данные
в группах больных ОЗАНК

Показатель	I группа ХИНК I-IIa ст. (n=196)	II группа ХИНК IIb-IV ст. (n=260)	p
Возраст, Ме [LQ; UQ] лет	63,0 [59,0; 68,0]	63,0 [59,0; 67,0]	0,9
Рост, Ме [LQ; UQ] см	171,0 [164,5; 176]	170 [165,0; 176,0]	0,7
Вес, Ме [LQ; UQ] кг	75,5 [68,0; 87,5]	78,0 [69,0; 88,0]	0,6
ИМТ, Ме [LQ; UQ] кг/см	26,0 [23,15; 30,0]	26,0 [24,0; 29,0]	0,8
Мужчины (n, %)	164 (83,7)	208 (82,0)	0,3
ИМ в анамнезе (n, %)	77 (39,3)	80 (31,5)	0,09
АГ в анамнезе (n, %)	179 (91,3)	230 (88,5)	0,4
ОНМК в анамнезе (n, %)	39 (19,9)	26 (10,0)	0,001
СД в анамнезе (n, %)	36 (18,4)	37 (14,2)	0,2
ЧКВ в анамнезе (n, %)	51 (26,0)	51 (19,6)	0,057
КШ в анамнезе (n, %)	38 (19,5)	45 (17,3)	0,5
КЭЭ в анамнезе (n, %)	21 (10,7)	20 (7,7)	0,2
Ампутация в анамнезе (n, %)	8 (4,1)	13 (5,0)	0,6
Реконструктивные вмешательства на артериях н/к (n, %)	52 (26,5)	74 (28,5)	0,6
Курение (n, %)	98 (50,0)	121 (46,5)	0,7
Социально-экономический статус			
Инвалидность (n, %)	111 (56,6)	138 (53,1)	0,09
Работающие (n, %)	23 (11,7)	52 (20,0)	0,01
Проживание в городе (n, %)	191 (98,0)	256 (98,9)	0,4

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, АГ — артериальная гипертензия, ИМ — инфаркт миокарда, СД — сахарный диабет, КШ — коронарное шунтирование, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ТИА — транзиторная ишемическая атака, КЭЭ — каротидная эндортерэктомия.

Таблица 2

Характеристика групп больных по тяжести стенокардии
и хронической сердечной у больных ОЗАНК

Показатель	I группа ХИНК I-IIa ст. (n=196)	II группа ХИНК IIb-IV ст. (n=260)	p
Стенокардия I ФК (n, %)	9 (4,6)	8 (3,1)	0,6
Стенокардия II ФК (n, %)	88 (44,9)	87 (33,5)	0,18
Стенокардия III ФК (n, %)	9 (4,6)	20 (7,7)	0,05
ХСН I стадия (n, %)	29 (14,8)	28 (10,8)	0,3
ХСН II A стадия (n, %)	59 (30,1)	86 (33,1)	0,06
ХСН II Б стадия (n, %)	28 (14,3)	21 (8,1)	0,07
ХСН III стадия (n, %)	5 (2,6)	8 (3,1)	0,5

Сокращения: ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

шествующего стентирования КА, операции коронарного шунтирования различий не было.

По социально-экономическим показателям группы были сопоставимы (табл. 1), единственным отличием было достоверно меньшее число работающих пациентов (11,7% против 20,0%; $p=0,01$) в первой группе.

Таблица 3

Медикаментозные мероприятия
в группах у больных с ОЗАНК

Показатель	I группа ХИНК I-IIa ст. (n=196)	II группа ХИНК IIb-IV ст. (n=260)	p
Регулярный прием гипотензивной терапии (n, %)	90 (45,9)	137 (52,7)	0,2
Прием В-блокаторов (n, %)	130 (66,3)	169 (65,0)	0,9
Прием ИАПФ (n, %)	109 (55,6)	130 (50,0)	0,3
Прием блокаторов рецепторов к ангиотензину II (n, %)	35 (17,6)	38 (14,6)	0,3
Прием статинов (n, %)	130 (66,3)	164 (63,1)	0,6
Прием блокаторов кальциевых каналов (n, %)	66 (33,7)	82 (31,5)	0,7
ЛФК (n, %)	28 (14,3)	37 (14,2)	0,9
Наблюдение сосудистого хирурга (n, %)	124 (63,3)	181 (69,6)	0,2
Наблюдение ангионевролога (n, %)	51 (26,0)	63 (24,2)	0,6
Наблюдение кардиолога (n, %)	135 (68,9)	177 (68,1)	0,9

Сокращения: ИАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ЛФК — лечебная физическая культура.

Таблица 4

Исходные лабораторные
и инструментальные данные у больных ХИНК

Показатель	I группа ХИНК I-IIa (n=196)	II группа ХИНК IIb-IV (n=260)	p
Гемоглабин (г/л)	138,0 [124,0; 150,0]	142,0 [129,0; 154,0]	0,02
АЛТ (Ед/л)	23,1 [18,0; 29,0]	22,0 [16,9; 28,05]	0,1
АСТ (Ед/л)	23,2 [19,3; 30,2]	21,0 [18,0; 31,0]	0,09
Глюкоза (ммоль/л)	5,6 [4,8; 6,8]	5,57 [5,05; 6,4]	0,7
Креатинин (мкмоль/л)	89,5 [76,0; 110,0]	93,0 [79,0; 110,0]	0,45
Мочевина (ммоль/л)	6,2 [4,7; 7,7]	5,8 [4,6; 6,95]	0,04
Общий ХС (ммоль/л)	4,96 [4,3; 5,8]	5,1 [4,2; 6,2]	0,4
ХС ЛПВП (ммоль/л)	1,22 [0,94; 1,45]	1,08 [0,92; 1,38]	0,1
ХС ЛПНП (ммоль/л)	2,7 [1,8; 3,4]	2,53 [1,9; 3,7]	0,7
ТГ (ммоль/л)	1,4 [0,95; 2,0]	1,56 [1,1; 2,2]	0,1
ИА	3,0 [2,2; 3,8]	3,0 [2,3; 4,5]	0,6

Сокращения: АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатамино-трансфераза, ИА — индекс атерогенности, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин.

По выраженности коронарной недостаточности и хронической сердечной недостаточности в анамнезе группы достоверно не различались (табл. 2).

Медикаментозное лечение среди пациентов разных групп не различалось (табл. 3), они одинаково часто получали бета-блокаторы и ИАПФ, препараты, снижающие холестерин ($p>0,05$). Следует отметить,

что до включения в исследование большая часть пациентов (68,4%) наблюдались у кардиолога, помимо сосудистого хирурга (66,9% случаев).

Кроме клинико-anamnestических сведений анализу были подвергнуты результаты лабораторных исследований, в том числе данные липидного обмена (табл. 4), однако при сравнении полученных результатов каких-либо различий не выявлено. Пациенты первой группы имели достоверно большие значения мочевины крови ($p=0,04$) и меньшие значения гемоглобина ($p=0,02$) в сравнении с пациентами второй группы.

При анализе результатов доплерографического ультразвукового исследования экстракраниальных артерий (табл. 5) медиана толщины КИМ в целом среди всех пациентов была повышена (1,1 мм), однако достоверных различий в группах достигнуто не было. Наличие стенозов каротидных артерий $\geq 30\%$ и $\geq 50\%$ встречалось одинаково часто в обеих группах. При оценке показателей ЭхоКГ (табл. 5) выявлено, что размер левого предсердия и сократительная способность миокарда в группах не различались. Основные показатели объемов, размеров левого желудочка были достоверно больше у пациентов первой группы ($p<0,005$) в сравнении со второй.

Обсуждение

В настоящем исследовании показано, что среди больных ОЗАНК высока распространенность клинических проявлений поражения коронарных и церебральных артерий (ИМ в анамнезе у трети пациентов, наличие симптомов стенокардии — у половины). При этом не выявлено различий по данным параметрам у больных с различной выраженностью поражения АНК. Только две трети обследованных больных принимали статины и бета-блокаторы, отличий в группах также не наблюдалось.

Действительно, для больных ОЗАНК характерно поражение других артериальных бассейнов. По данным рабочей группы ЕОК по периферической циркуляции у больных с бессимптомным поражением АНК (лодыжечно-плечевой индекс $<0,9$) и при наличии симптомов перемежающейся хромоты частота поражения КА достигает 50%, а при наличии критической ишемии нижних конечностей — 90% [2]. По российским данным при рутинном проведении коронароангиографии (КАГ) перед операциями на некоронарных артериальных бассейнах частота выявления гемодинамически значимых стенозов КА составила 90,1%, при этом трехсосудистое поражение КА и/или стеноз ствола левой КА отмечены у 24,1% больных. Кроме того, стенозы КА в 23% случаев были бессимптомными [5]. В настоящем исследовании рутинного проведения КАГ пациентам не проводилось, однако частота выявления ИМ и клинических проявлений стенокардии была достаточно высокой (34,4% и 48,5%) и с учетом вероятного бессимптомного

Таблица 5

Результаты инструментального обследования больных в зависимости от стадии ХИНК

Показатель	I группа ХИНК I-IIa ст. (n=196)	II группа ХИНК IIb-IV ст. (n=260)	p
Наличие стенозов сонных артерий $\geq 30\%$ (n, %)	64 (32,7)	70 (26,2)	0,2
Наличие стенозов сонных артерий $\geq 50\%$ (n, %)	28 (14,3)	28 (10,8)	0,3
КИМ, Ме [LQ; UQ] мм	1,1 [1,2; 1,3]	1,1 [1,2; 1,3]	0,99
КДР, Ме [LQ; UQ] см	5,5 [5,2; 6,0]	5,4 [5,0; 5,8]	0,025
КСР, Ме [LQ; UQ] см	3,8 [3,4; 4,3]	3,6 [3,3; 4,2]	0,02
КДО, Ме [LQ; UQ] мл	151,5 [130; 180,0]	141,0 [119,0; 166,0]	0,004
КСО, Ме [LQ; UQ] мл	67,0 [47,0; 88,0]	54,0 [45,0; 75,0]	0,01
ЛП, Ме [LQ; UQ] см	4,3 [3,9; 4,7]	4,2 [3,9; 4,5]	0,2
ФВЛЖ, Ме [LQ; UQ] %	61,0 [51,5; 65,0]	62,0 [55,0; 65,0]	0,1

Сокращения: КДО — конечно-диастолический объем, КДР — конечно-диастолический размер, КИМ — комплекс интима-медиа, КСО — конечно-систолический объем, КСР — конечно-систолический размер, ЛП — левое предсердие, ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

поражения КА вполне соответствует вышеприведенным исследованиям.

Согласно современным представлениям, наличие атеросклероза любой локализации подразумевает обязательное назначение статинов для снижения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности [6]. Однако у больных ОЗАНК традиционно частота приема статинов ниже, чем при атеросклерозе других локализаций. Например, в исследовании Welten GM, et al. [7] больные ИБС получали статины в 67% случаев, то пациенты с ОЗАНК — только в 29% ($p<0,001$). Как показало исследование REACH, назначение больным ОЗАНК статинов зависело от специальности врача, у которого наблюдались пациенты. Так, кардиологи назначали статины больным ОЗАНК в 78,9% случаев, врачи общей практики (терапевты) — в 69% случаев, ангиологи — в 41,8% случаев и сосудистые хирурги — в 37,1% [3]. В настоящем исследовании статины были назначены больным в 64,5% случаев, что характерно, примерно такое же число больных (68,4%) наблюдалось у кардиолога до обследования в Кемеровском кардиологическом центре в рамках регистра. Хотелось бы подчеркнуть важность приема статинов у больных ОЗАНК не только для профилактики кардиальных и церебральных осложнений. В исследовании REACH было показано, что при приеме статинов у данной категории больных происходило не только снижение числа таких осложнений как кардиоваскулярная смерть, нефатальный ИМ или нефатальный инсульт (19,6% против 20,3%; ОР 0,83; 95% ДИ 0,73-0,96; $p=0,01$), но и снижение общей смертности (17,3% против 19,7%; ОР 0,83; 95% ДИ 0,72-0,96; $p=0,014$). Также при приеме статинов у больных ОЗАНК отме-

чено снижение общего числа осложнений со стороны пораженных конечностей по сравнению с пациентами не принимавших статины (22,0% против 26,2%; ОР 0,82; 95% ДИ 0,72-0,92; $p=0,0013$) [3].

Тем не менее, прием других кардиопротективных препаратов у больных ОЗАНК также способен улучшить прогноз [8]. Так, выполнение всех четырех рекомендаций (прием аспирина, статинов, иАПФ и отказ от курения) позволило снизить у больных ОЗАНК число кардиоваскулярных осложнений (ОР 0,64; 95% ДИ 0,45-0,89; $p=0,009$), число осложнений со стороны конечности (ампутация, тромбоз или хирургическая реваскуляризация; ОР 0,55; 95% ДИ 0,37-0,83; $p=0,005$) и смертность (ОР 0,56; 95% ДИ 0,38-0,82; $p=0,003$) [8]. Однако было показано, что больные ОЗАНК существенно реже ($p<0,001$) получают необходимую терапию, чем пациенты с ИБС: бета-блокаторы получали 34% и 74% больных, соответственно, аспирин — 40% и 88%, иАПФ — 31% и 57% [7]. Среди 8322 больных с симптомами ОЗАНК в включенных в исследование REACH в 2003-2004гг 64% принимали статины, 82% — антиагреганты и 44% — иАПФ [9]. В исследовании Hamilton в Канаде 31% больных получали статины, 59% — антиагреганты или антикоагулянты и 42% — иАПФ [10]. Нельзя не признать, что в последние годы возрастает назначение кардиоваскулярной превентивной терапии у больных ОЗАНК. Так, между 2000 и 2007гг в когорте 34 160 больных ОЗАНК назначение антиагрегантной терапии удвоилось (с 29% до 59%), применение статинов возросло в 6 раз (с 9% до 56%) [11]. Тем не менее, в настоящее время сохраняется проблема назначения и получения пациентами рекомендованной терапии — в недавно опубликованном исследовании показано, что только 52% больных ОЗАНК получают комбинированную терапию в должном объеме [4]. В настоящей работе также далеко не все пациенты получали такие препараты как иАПФ или бета-блокаторы, что вполне согласуется с данными зарубежных исследователей.

Нельзя также не отметить очень низкий процент больных, занимающихся лечебной физкультурой в обследуемой когорте пациентов. Хотя физические тренировки являются доказанно эффективным методом лечения больных ОЗАНК [12, 13], реальное число больных, получающих данный вид терапии остается невысоким во всех странах [14].

Каковы способы решения проблемы недостаточного получения рекомендованной терапии больными ОЗАНК? При анализе факторов, ассоциированных с приемом комбинированной терапии, таковыми оказались: наличие сопутствующей ИБС, сахарного диабета, предшествующая реваскуляризация по

поводу ОЗАНК [4, 15] и число факторов риска не менее трех [4]. Напротив, наличие критической ишемии нижних конечностей не влияло на частоту назначения кардиоваскулярной протективной терапии [4], что согласуется с нашими данными — группы с различной выраженностью ОЗАНК не различались по частоте назначения препаратов. Следует отметить, что в рекомендациях ЕОК считается, что в разработке стратегии лечения таких пациентов должны принимать участие врачи разных специальностей [12]. Тем не менее, согласно данным исследования REACH, наиболее адекватное лечение таким больным назначают кардиологи [3], в других зарубежных исследованиях отмечена важная роль ангиологов [4]. Врачи общей практики, как показывают последние исследования, также недостаточно назначают необходимую терапию больным ОЗАНК [4]. В отечественных условиях на амбулаторном этапе данной категорией больных занимаются врачи-хирурги, что явно не является оптимальным для выполнения программы вторичной профилактики у пациентов.

На наш взгляд, одним из решений проблемы адекватной профилактической терапии больных ОЗАНК в российских условиях является оптимизация организации оказания амбулаторной помощи данной категории пациентов. В силу вышеперечисленных причин, наиболее целесообразным выглядит осуществление диспансерного наблюдения за данной категорией больных кардиологами (с консультативным участием сосудистого хирурга), что было реализовано в пилотном проекте кардиологической службы г. Кемерово с 2009г [16]. Предварительные результаты данного исследования показали высокую эффективность такой организации помощи больным ОЗАНК.

Заключение

Среди больных ОЗАНК отмечена высокая частота кардиocereбральной патологии: наличие ИМ в анамнезе выявлено у 34,4% больных, клинические проявления стенокардии — у 48,5% больных, инсульт в анамнезе — у 14,3% больных, стенозы экстракраниальных артерий — у 12,3% больных. В то же время назначение кардиоваскулярной протективной терапии было неоптимальным среди обследованных пациентов: статины принимали 64,5% больных, бета-блокаторы — 65,6%, иАПФ — 52,4%. Отличий по частоте кардиоваскулярной патологии и получаемой терапии в группах с различной выраженностью ОЗАНК не отмечено. Для повышения эффективности вторичной профилактики у больных ОЗАНК целесообразно использовать новые организационные подходы на амбулаторном этапе лечения.

Литература

1. National guidelines for management of patients with lower extremity arterial disease. Moscow, 2013. p 74. Russian (Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей. Москва, 2013. 74с.).
2. Gallino A, Aboyans V, Diehm C, et al. European Society of Cardiology Working Group on Peripheral Circulation. Non-coronary atherosclerosis. *Eur Heart J*. 2014; 35(17): 1112-9.
3. Kumbhani DJ, Steg PG, Cannon CP, et al. REACH Registry Investigators. Statin therapy and long-term adverse limb outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the REACH registry. *Eur Heart J*. 2014; 35(41):2864-72. doi: 10.1093/eurheartj/ehu080.
4. Montminy ML, Gauvin V, Turcotte S, et al. Factors Influencing the Prescription of Cardiovascular Preventive Therapies in Patients with Peripheral Arterial Disease. *PLoS One*. 2016; 11(2): e0148069. doi: 10.1371/journal.pone.0148069.
5. Barbarash LS, Sumin AN, Evdokimov DO, et al. The role of coronary angiography in reducing cardiac events in vascular operations, intermediate and high risk. *Angiology and Vascular Surgery*. 2012; 18 (4): 33-41. Russian (Барбараш Л.С., Сумин А.Н., Евдокимов Д.О. и др. Роль коронароангиографии в снижении числа кардиальных осложнений при сосудистых операциях промежуточного и высокого риска. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2012; 18(4): 33-41).
6. Russian recommendations diagnosis and correction of lipid metabolism in the prevention and treatment of atherosclerosis. *Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2012; 4: 2-52. Russian (Российские рекомендации диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. *Атеросклероз и дислипидемия*. 2012; 4: 2-52).
7. Welten GM, Schouten O, Hoeks SE, et al. Long-term prognosis of patients with peripheral arterial disease: a comparison in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51(16): 1588-96. doi: 10.1016/j.jacc.2007.11.077.
8. Armstrong EJ, Chen DC, Westin GG, et al. Adherence to guideline-recommended therapy is associated with decreased major adverse cardiovascular events and major adverse limb events among patients with peripheral arterial disease. *J Am Heart Assoc*. 2014; 3(2): e000697. doi: 10.1161/JAHA.113.000697.
9. Sacoub PP, Abola MTB, Baumgartner I, et al. Cardiovascular risk factor control and outcomes in peripheral artery disease patients in the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry. *Atherosclerosis*. 2009; 204(2): e86-92. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.10.023 PMID: 19054514.
10. Kundhal KK, Chin SL, Harrison L, et al. Patterns of medical therapy in patients with peripheral artery disease in a tertiary care centre in Canada. *Can J Cardiol*. Elsevier; 2007; 23(5): 357-61.
11. Subherwal S, Patel MR, Kober L, et al. Missed Opportunities: Despite Improvement in Use of Cardioprotective Medications Among Patients With Lower-Extremity Peripheral Artery Disease, Underuse Remains. *Circulation*. 2012; 126(11): 1345-54. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.108787 PMID: 22874581.
12. European Stroke Organisation, Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. The Task Force on the Diagnosis and Treat. *Eur Heart J*. 2011; 32(22): 2851-906. doi: 10.1093/eurheartj/ehr211 PMID: 21873417.
13. Aherne T, McHugh S, Kheirleide EA, et al. Comparing Supervised Exercise Therapy to Invasive Measures in the Management of Symptomatic Peripheral Arterial Disease. *Surg Res Pract*. 2015; 2015: 960402. doi: 10.1155/2015/960402.
14. Sumin AN, Barbarash OL. Physical training in peripheral atherosclerosis: problems and solutions. *Angiology and Vascular Surgery* 2013; 19 (3): 161-170. Russian (Сумин А.Н., Барбараш О.Л. Физические тренировки при периферическом атеросклерозе: проблемы и пути решения. *Ангиология и сосудистая хирургия* 2013; 19(3): 161-70).
15. Ardani AK, Kaufman SR, Aronow HD, et al. The Quality and Impact of Risk Factor Control in Patients With Stable Claudication Presenting for Peripheral Vascular Interventions. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012; 5(6): 850-5. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.975862 PMID: 23233746.
16. Lonchakova IJ, Makarov SA, Artamonova GV, et al. Organizational aspects of the treatment of patients with obliterating atherosclerosis of the lower limbs at the outpatient stage. *Angiology and Vascular Surgery*. 2015; 3: 38-42. Russian (Лончакова И.Ю., Макаров С.А., Артамонова Г.В. и др. Организационные аспекты лечения больных с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей на амбулаторном этапе. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2015; 3: 38-42).

ANALYSIS OF HEART RATE VARIABILITY AFTER EXERCISE WITH OSCILLATORY POLE

Ogata C. M.¹, Abreu L. C.², Vanderlei F. M.³, Navega M. T.¹, Valenti V. E.^{1,4}

Aim. To evaluate the acute effects of exercise with oscillatory pole on cardiac autonomic modulation.

Material and methods. The study was performed on 18 young adult males aged between 18 and 25 years old. The subjects remained at rest for 10 minutes, after the rest period, the volunteers performed the exercises with the oscillatory pole. Immediately after the exercise protocol, the volunteers remained seated at rest for 30 minutes. We evaluated the geometric indexes of heart rate variability.

Results. The SD1 index increased 25-30 minutes after exercise compared to rest and the SD2 index decreased 5-10 minutes and 10-15 minutes compared with 15-20 minutes after exercise.

Conclusion. A single session of exercise with oscillatory pole increased the parasympathetic component of heart rate variability and reduced the overall variability of heart rate in the initial 15 minutes after exercise.

Russ J Cardiol 2016, 12 (140): 64–69

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-12-64-69>

Key words: cardiovascular system, autonomic nervous system, exercise therapy, heart rate, oscillatory pole, young.

¹Centro de Estudos do Sistema Nervoso Autônomo (CESNA), Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia, Faculdade de Ciências e Tecnologia, UNESP Presidente Prudente, SP, Brasil; ²Departamento de Morfologia e Fisiologia, Faculdade de Medicina do ABC, Santo André, SP, Brazil; ³Departamento de Fisioterapia, Faculdade de Ciências e Tecnologia, UNESP, Presidente Prudente, SP, Brazil; ⁴Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia, Faculdade de Ciências e Tecnologia, UNESP, Presidente Prudente, SP, Brazil.

Corresponding author. Vitor E. Valenti. Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia, Faculdade de Ciências e Tecnologia, UNESP, Rua Roberto Simonsen, 305 CEP 19060-900. Presidente Prudente, SP, Brazil. Marília, SP, Phone: +55 (18) 3221-4391. E-mail: vitor.valenti@marilia.unesp.br

HRV — heart rate variability.

Received September 27, 2016.

Revision received October 10, 2016.

Accepted October 17, 2016.

АНАЛИЗ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ РИТМА СЕРДЦА ПОСЛЕ УПРАЖНЕНИЙ С ГИБКИМ ШЕСТОМ

Ogata C. M.¹, Abreu L. C.², Vanderlei F. M.³, Navega M. T.¹, Valenti V. E.^{1,4}

Цель. Оценить непосредственное действие упражнений с гибким шестом на кардиальную автономную модуляцию.

Материал и методы. Мы исследовали 18 взрослых мужчин в возрасте от 18 до 25 лет. Испытуемые оставались в покое в течение 10 минут. После периода покоя, они выполняли упражнения с гибким шестом. Сразу после осуществления упражнения, добровольцы отдыхали сидя в течение 30 минут. Мы оценивали геометрические показатели variability сердечного ритма.

Результаты. Индекс SD1 увеличился до 25-30 минут после тренировки, по сравнению с периодом покоя, а индекс SD2 снизился за 5-10 минут и 10-15 минут по сравнению с 15-20 минут после тренировки.

Заключение. Один сеанс упражнения с гибким шестом увеличивает парасимпатическую составляющую variability сердечного ритма и снижает общую variability сердечного ритма в первые 15 минут после тренировки.

Российский кардиологический журнал 2016, 12 (140): 64–69

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-12-64-69>

Ключевые слова: сердечно-сосудистая система, нервная система, лечебная физкультура, частота сердечных сокращений, гибкий шест, молодой возраст.

¹Centro de Estudos do Sistema Nervoso Autônomo (CESNA), Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia, Faculdade de Ciências e Tecnologia, UNESP Presidente Prudente, SP, Brasil; ²Departamento de Morfologia e Fisiologia, Faculdade de Medicina do ABC, Santo André, SP, Brazil; ³Departamento de Fisioterapia, Faculdade de Ciências e Tecnologia, UNESP, Presidente Prudente, SP, Brazil; ⁴Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia, Faculdade de Ciências e Tecnologia, UNESP, Presidente Prudente, SP, Brazil.

Isometric exercising has been increasingly recommended as part of rehabilitation, it improves musculoskeletal disorders and chronic diseases such as cardiovascular and/or metabolic [1, 2]. Currently, an isometric exercise protocol used in rehabilitation includes oscillatory pole [3], an instrument with 0,8 kg and around 150 cm in length that provides muscle contractions generated by co-contraction of the muscle groups of the upper limb, inducing isometric contractions of the shoulder and trunk muscles [3, 5]. The oscillation frequency of the oscillatory pole is responsible for the resistance observed during exercise [6].

The achievement of isometric exercises promotes adaptations in various organs and systems [1, 7], among which stands out the adaptations in autonomic nervous system [8-10]. The regulation of the autonomic nervous system may be evaluated through heart rate variability, a noninvasive method that evaluates the oscillations between

consecutive heart beats (RR intervals) and that can be used to identify phenomena related to this system [11].

Several studies have evaluated heart rate variability indices after the performance of conventional exercises [8-10]. Heffernan et al. [8] found a decrease in HF index and increased LF and LF/HF ratio after resistance exercise and endurance exercise, however greater reductions in total power were observed only after the achievement of resistance exercises. Predominance of sympathetic modulation and reduced parasympathetic modulation after global resistance exercise [9] and resistance specific exercises for upper limbs and trunk [10] executed at different intensities were also reported.

It is noteworthy that studies have shown that reduced parasympathetic modulation and increased cardiac sympathetic modulation represent an important clinical condition, mainly because it is related to increased cardiovascular risk [8-10].

Despite the changes described in the literature regarding the acute influence of resistance exercise on autonomic modulation, those responses induced by the exercise with oscillatory pole are still unknown. It represents an important gap in the literature since this type of exercise has been used as a therapeutic resource.

Therefore, we aimed to evaluate the acute effects exercise with oscillatory pole on cardiac autonomic modulation.

Material and methods

Study Population. This article is a non-randomized clinical trial. We analyzed a total of 18 male healthy subjects, nonsmokers, aged between 18 and 25 year old. The study was performed according to the Good Clinical Practice guidelines and the Declaration of Helsinki. All volunteers were informed about the procedures and objectives of the study and, after agreeing, have signed a term of informed consent. All study procedures were approved by the Ethics Committee in Research of the Faculty of Sciences of the Universidade Estadual Paulista, Campus of Marilia (Protocol No. 0554-2012) and followed the resolution 196/96 National Health 10/10/1996.

We considered the following exclusion criteria: cardiopulmonary, psychological, neurological and other impairments that prevent the subject known to perform procedures, and treatment with drugs that influence cardiac autonomic regulation. We also excluded physically active subjects according to the International Physical Activity Questionnaire [12].

Procedures

Initial Evaluation. Before the experimental procedure, volunteers were identified by collecting the following information: age, gender, weight, height and body mass index. Weight was determined by using a digital scale (W 200/5, Welmy, Brazil) with a precision of 0,1 kg. Height was determined by using a stadiometer (ES 2020, Sanny, Brazil) with a precision of 0,1 cm and 2,20 m of extension. Body mass index was calculated using the following formula: weight/height^2 , weight in kilograms and height in meters.

Heart rate variability analysis. The R-R intervals recorded by the portable heart rate monitor (with a sampling rate of 1000 Hz) were downloaded to the Polar Precision Performance program (v. 3.0, Polar Electro, Finland). The software enabled the visualization of heart rate and the extraction of a cardiac period (R-R interval) file in "txt" format. Following digital filtering complemented with manual filtering for the elimination of premature ectopic beats and artifacts, at least 256 RR intervals were used for the data analysis. Only series with more than 95% sinus rhythm was included in the study [13, 14]. We evaluated the geometric indices of heart rate variability. For calculation of the indices we used the heart rate variability Analysis software (Kubios HRV v.1.1 for Windows, Biomedical Signal Analysis Group, Department of Applied Physics, University of Kuopio, Finland) [15].

Geometric analysis of heart rate variability. The heart rate variability analysis was performed using the following

geometrical methods: RRtri, TINN and Poincaré plot (SD1, SD2 and SD1/SD2 ratio). The RRtri was calculated from the construction of a density histogram of RR intervals, which contains the horizontal axis of all possible RR intervals measured on a discrete scale with 7.8125 ms boxes (1/128 seconds) and on the vertical axis, the frequency with which each occurred. The union of points of the histogram columns forms a triangle-like shape. The RRtri was obtained by dividing the number of RR intervals used to construct the histogram by their modal frequency (i.e., the RR interval that most frequently appeared on RR) [16].

The TINN consists of the measure of the base of a triangle. The method of least squares is used to determine the triangle. The RRtri and the TINN express the overall variability of the RR intervals [16].

The Poincaré plot is a map of points in Cartesian coordinates that is constructed from the values of the RR intervals. Each point is represented on the x-axis by the previous normal RR interval and on the y-axis by the following RR interval [16].

For the quantitative analysis of the plot, an ellipse was fitted to the points of the chart, with the center determined by the average RR interval. The SD1 indices were calculated to measure the standard deviation of the distances of the points from the diagonal $y=x$, and SD2 measures the standard deviation of the distances of points from the line $y=-x+RR_m$, where RR_m is the average RR interval. The SD1 is an index of the instantaneous recording of the variability of beat-to-beat and represents the parasympathetic activity, whereas the SD2 index represents the long-term heart rate variability and reflects the overall variability. The SD1/SD2 shows the ratio between the short- and long-term variation among the RR intervals [16].

The plot was qualitatively analyzed using HRV analysis software based on the figures formed by its attractor. The expected shapes were described by Tulppo e cols. [17] as:

1) Figures in which an increase in the dispersion of RR intervals is observed with increased intervals, characteristic of a normal plot.

2) Small figures with beat-to-beat global dispersion without increased long-term dispersion of RR intervals.

Protocol. Data collection was carried out in the same sound-proof room for all volunteers with the temperature between 21° C and 25° C and relative humidity between 50 and 60% and volunteers were instructed not to drink alcohol and caffeine for 24 hours before evaluation. Data were collected on an individual basis, between 6 and 9 PM to standardize the protocol. All procedures necessary for the data collection were explained on an individual basis and the subjects were instructed to remain at rest and avoid talking during the collection.

After the initial evaluation the heart monitor belt was then placed over the thorax, aligned with the distal third of the sternum and the Polar RS800cx heart rate receiver (Polar Electro, Finland) was placed on the wrist. Before starting the exercises, the volunteers received visual feedback through a monitor to maintain neutral posture standing and

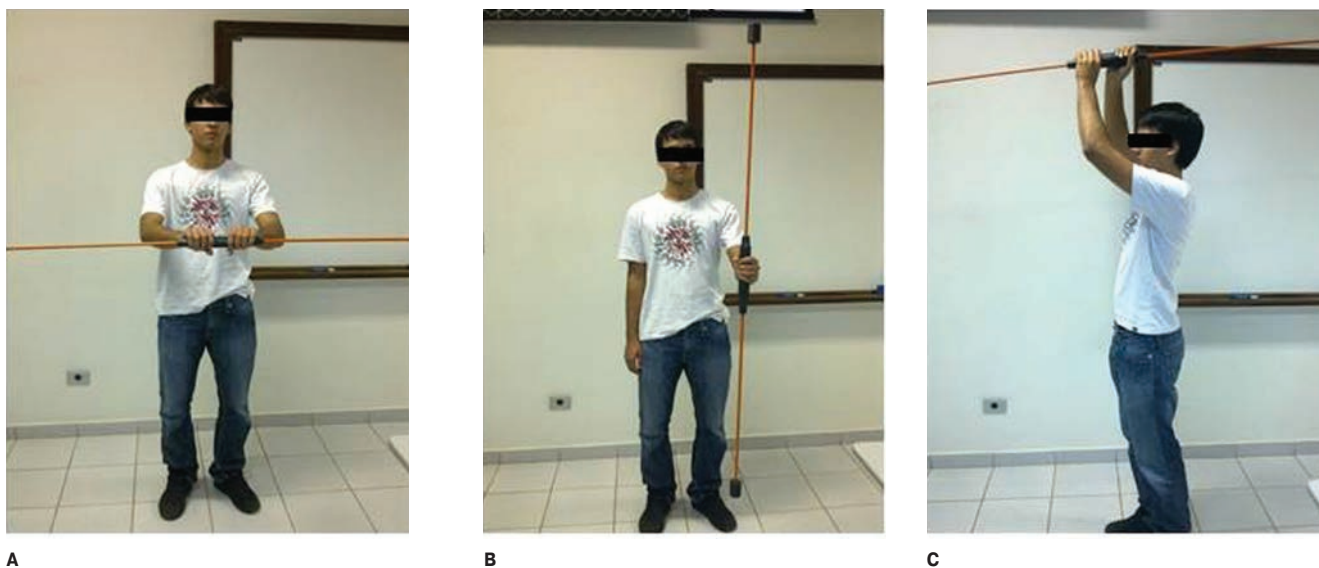


Fig. 1. The exercises were performed with both arms on three positions.

Table 1
Baseline heart rate, mean RR interval (Mean RR),
weight, height and body mass index of the volunteers

Variable	Value
Height (m)	1,71±0,05
Weight (kg)	64,5±9,0
Body mass index (kg/m ²)	21,1±3,0
Heart rate (bpm)	80,3±14,0
Mean RR (ms)	747,1±71,0

Legend: m: meters; kg: kilograms; bpm: beats per minute; ms: milliseconds

were instructed to maintain the same posture throughout the exercise [18]. Systolic and diastolic blood pressure was measured before, immediately after exercise and 30 minutes after exercise. The oscillatory movement of the oscillatory pole (Flexibar®) was held by flexion and elbow extension. The oscillatory pole vibrated at a frequency of 5 Hz, and the oscillation frequency of the oscillatory pole was based on an auditory stimulation through a metronome (Quartz Metronome®) calibrated at 300 bpm [3].

The exercises with the oscillatory pole (Fig. 1) were conducted with volunteers at standing position with feet apart (wide base) and shoulder flexion as the proposed position. To maintain the proper shoulder flexion in each upper limb it was used as a target visual feedback. All exercises were performed for 15 seconds with 50-60 seconds of rest between each exercise. Three repetitions were performed for each exercise [3].

The exercises were performed with both arms on three positions: 1) with the shoulder on 90° of flexion with the oscillatory pole on the transverse plane (Fig. 1A), 2) with shoulders at approximately 180° of flexion with the oscillatory pole on the frontal plane, parallel to the ground (Fig. 1B), and 3) shoulders at 90° of flexion with the oscillatory pole on the sagittal plane, perpendicular to the ground (Fig. 1C).

Heart rate variability was analyzed at the following periods: control rest, 0-5 min, 5-10 min, 10-15 min, 15-20 min, 20-25 min and 25-30 min after the protocol exercise [3].

Statistical Analysis. Standard statistical methods were used for the calculation of means and standard deviations. Normal Gaussian distribution of the data was verified by the Shapiro-Wilk goodness-of-fit test (z value $>1,0$). For parametric distributions we applied ANOVA for repeated measures test followed by the Bonferroni posttest. For non-parametric distributions we used Friedman test followed by the Dunns posttest. Heart rate variability indices were compared at the following moments: rest vs. 0-5 min vs. 5-10 min vs. 10-15 min vs. 15-20 min vs. 20-25 min vs. 25-30 min after exercise. Differences were considered significant when the probability of a Type I error was less than 5% ($p<0,05$). We used the Software Biostat® 2009 Professional 5.8.4.

Results

Table 1 shows the values for baseline heart rate, mean RR intervals, weight, height and body mass index of the volunteers.

Table 2 shows the values of systolic and diastolic blood pressure at rest, immediately and 30 minutes after the standardized exercise with oscillatory pole. No significant differences were observed between those moments.

Figure 2 displays the results for the RRtri and TINN indices at rest and during the recovery period after exercise. No significant alterations were observed between rest and recovery times for both indices ($p>0,05$).

The values at rest and during the recovery period for the SD1 and SD2 indices are seen in Figure 3. The SD1 index increased 25-30 minutes after exercise compared with rest ($p=0,01$), while the SD2 index significantly reduced 5-10 minutes and 10-15 minutes compared to 15-20 minutes after exercise ($p<0,05$).

Figure 4 presents examples of the patterns of Poincaré plot 5-10 minutes, 10-15 minutes and 15-20 minutes after exercise.

Table 2

Average values followed by their standard deviation for analysis diastolic arterial pressure and systolic arterial pressure before, immediately and 30 minutes after a standard exercise with oscillatory pole

Variables	Rest	Immediately	30 minutes	p value
Systolic arterial pressure (mmHg)	117,1±9,0	115,8±9,0	116,5±6,0	0,68
Diastolic arterial pressure (mmHg)	78,3±7,0	77,1±9,0	78,2±8,0	0,7

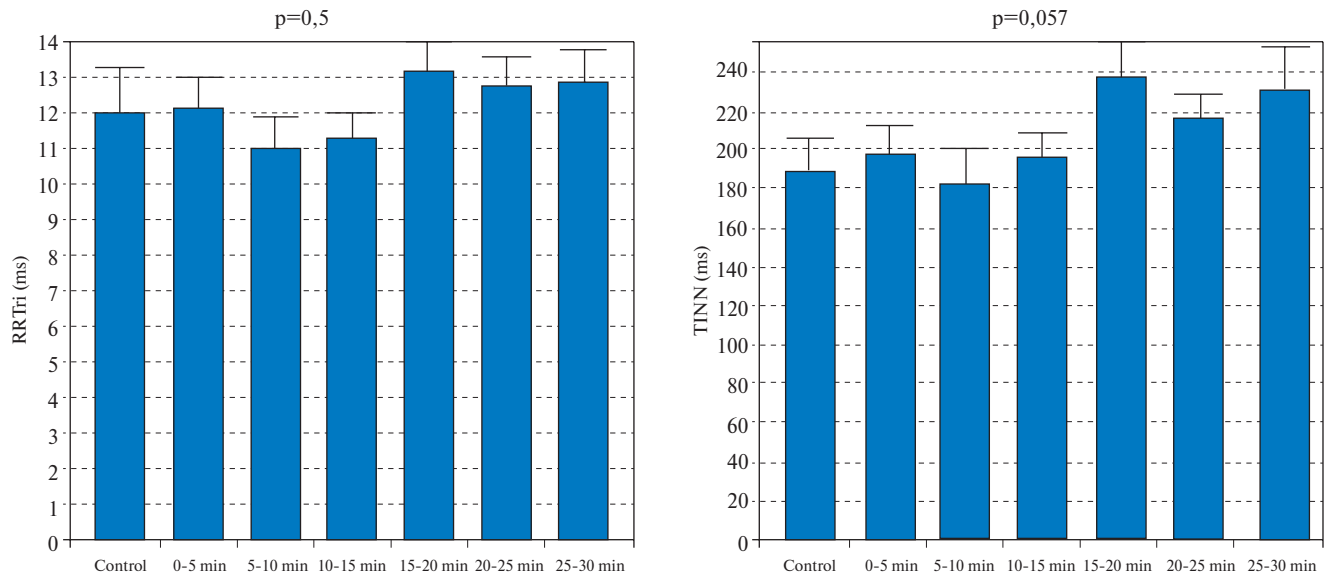


Fig. 2. The results for the RRtri and TINN indices at rest and during the recovery period after exercise.

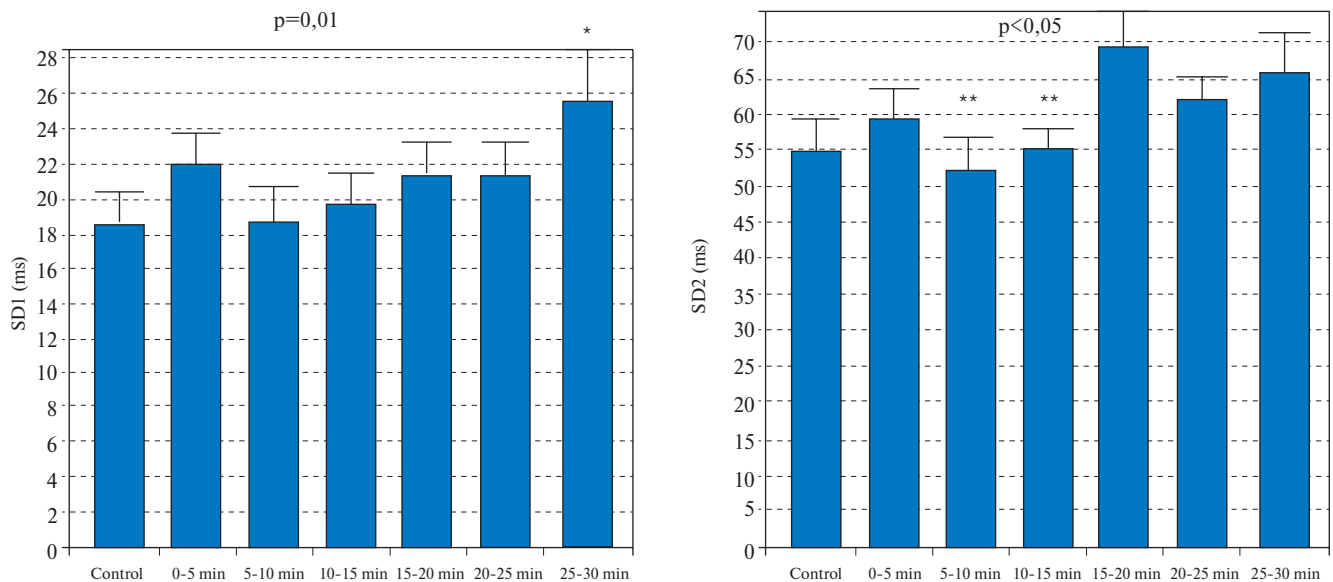


Fig. 3. The values at rest and during the recovery period for the SD1 and SD2 indices.

Discussion

This study was undertaken to investigate the effects of a single bout of isometric exercise with oscillatory pole on cardiac autonomic modulation. We observed that after the exercise there was an increase in

parasympathetic tone (SD1 index) 25-30 minutes after exercise compared to rest and a decrease in overall variability (SD2 index) 5-10 minutes and 10-15 minutes after exercise compared to 15 to 20 minutes after exercise. Furthermore, no significant differences were

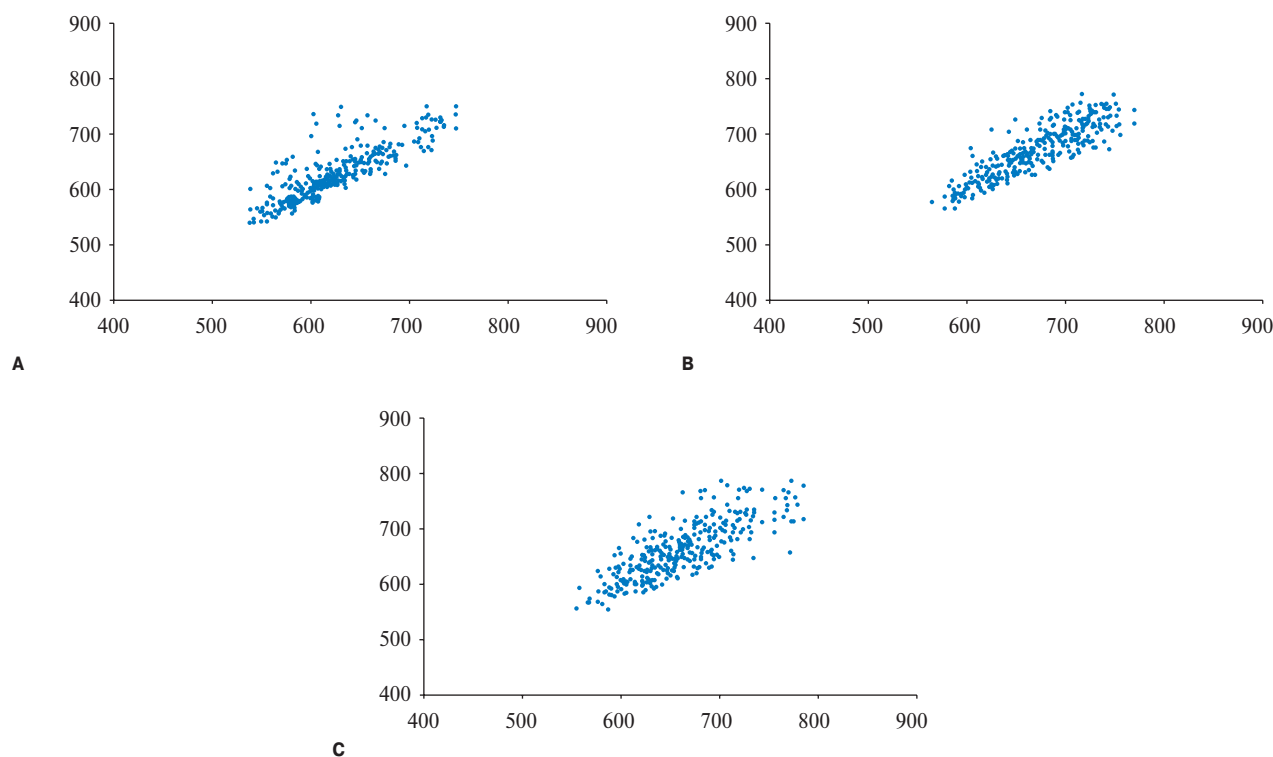


Fig. 4. The examples of the patterns of Poincaré plot 5-10 minutes, 10-15 minutes and 15-20 minutes after exercise.

observed for systolic and diastolic blood pressure and RRtri and TINN indices.

Previous studies reported that exercise with oscillatory pole is considered an isometric anaerobic exercise that provides the contraction of the muscles of the shoulder and trunk [3, 5]. In this sense, during the execution of static exercise for lower limbs with 40% of maximum voluntary contraction Mitchell and cols. [19] observed an increase in blood pressure in young men and there is evidence that sustained isometric contractions activate the muscle chemoreceptors and, as a consequence it increases blood pressure through activation of sympathetic nerves [20].

However, in this study, no significant alterations were observed in systolic and diastolic blood pressure between the points before, immediately and 30 minutes after the exercise protocol, suggesting that the exercise protocol used was not able to promote changes in blood pressure. Despite the intensity of the exercise with the oscillatory pole used in our study have been based on previous studies [3, 5] it may be, at least partly, related to the absence of blood pressure responses during the evaluation period.

Regarding the autonomic modulation this is the first study to describe the responses of the autonomic modulation of recovery against a resistance exercise performed with oscillatory pole using geometric indices of heart rate variability for analysis.

The SD1 index, which represents the parasympathetic modulation of autonomic nervous system, did not present statistically significant changes immediately after the

exercise with the oscillatory pole. However, it can be observed that 0-5 minutes, even without statistical difference, this index slightly increased.

It is known that cardiac autonomic modulation depends on the interaction between the sympathetic and parasympathetic autonomic nervous systems [16]. During the rest before exercise there is a prevalence of vagal modulation that keeps the heart rate at lower values [21]. In contrast, during exercise, it is observed a reduction of parasympathetic modulation and an increase of sympathetic modulation, to adjust the metabolic demands required by the effort [21]. Immediately after the exercise end, the suppression of signals coming from the central nervous system and the cessation of mechanoreceptors action on skeletal muscles provide a reactivation of the parasympathetic nervous system as observed in SD1 index 0-5 minutes after exercise [22, 23].

Moreover, it is observed that the SD1 index decreased 5-10 minutes after exercise and gradually increased over the period of recovery (10-15 minutes, 15-20 and 20-25 minutes after exercise).

The significant elevation of SD1 index 25-30 minutes after exercise compared to rest may be associated with a beneficial effect that exercise with oscillatory pole promotes by increasing vagal modulation. However, we cannot discard the hypothesis that this may also be related to an effect of relaxation, since on recovery period, subjects remained seated action and at rest.

Regarding the SD2 index, which reflects the overall variability, we observed a decrease 5-10 minutes and 10-15

minutes after exercise compared to 15-20 minutes after exercise, suggesting that in these moments there was a transient increase in sympathetic tone. This fact is supported by the qualitative analysis through of the Poincaré plot, in which is observed in 5-10 and 10-15 minutes after exercise a less dispersion of points when compared to the plot of 15-20 minutes after exercise, indicating that in these two moments there was a reduction of heart rate variability.

In relation to the RRtri and TINN indexes that also indicate the overall variability [16] of heart rate, a single session of exercise with oscillatory pole did not cause significant changes in these indices during the recovery period. Nevertheless, as the SD2 index reduced 5-10 and 10-15 minutes after exercise compared to other periods analyzed, suggesting that in these periods there were minor changes in cardiac autonomic modulation. In this context, Kingsley and cols. [24] reported that during and after resistance exercise there is a trend of decreasing of overall variability.

There are some points to be addressed in our investigation. The study sample was composed only by males, which is an important aspect of methodological point of view, because it avoids the sex-dependent effects on heart rate variability responses induced by exercise, since there is scientific evidence showing differences between men and women in relation to cardiac autonomic responses after a section of exercises [25]. Nonetheless, it should be attention to extrapolating these data to populations with different profile.

References

1. Williams MA, Haskell WL, Ades PA, et al. Resistance exercise in individuals with or without cardiovascular disease: 2007 Update: A scientific statement from the American Heart Association council on clinical cardiology and council on nutrition, physical activity, and metabolism. *Circulation* 2007; 116: 572-84.
2. Position Stand of American College of Sports Medicine. Progression models in resistance training for healthy adults. *Med Sci Sports Exerc* 2009; 41: 687-708.
3. Gonçalves M, Marques NR, Hallal CZ, et al. Electromyographic activity of trunk muscles during exercises with flexible and non-oscillatory poles. *J Back Musculoskeletal Rehabil* 2011; 24: 209-14.
4. Buteau JL, Eriksrud O, Hasson SM. Rehabilitation on a glenoumeral instability utilizing the body blade. *Physiother Theory Pract* 2007; 23: 333-49.
5. Hallal CZ, Marques NR, Silva SR, et al. Electromyographic activity of shoulder muscles during exercises performed with oscillatory and non-oscillatory poles. *Rev Bras Fisioter* 2011; 15: 89-94.
6. Sugimoto D, Blanpied P. Flexible foil exercise and shoulder internal and external rotation strength. *J Athl Training* 2006; 41: 280-5.
7. Melo RC, Quitério RJ, Takahashi ACM, et al. High eccentric strength training reduces heart rate variability in healthy older men. *Br J Sports Med* 2008; 42: 59-63.
8. Heffernan KS, Kelly EE, Collier SR, et al. Cardiac autonomic modulation during recovery from acute endurance and resistance exercise. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006; 13: 80-6.
9. Rezk CC, Marrache RCB, Tinucci T, et al. Post-resistance exercise hypotension, hemodynamics, and heart rate variability: influence of exercise intensity. *Eur J Appl Physiol* 2006; 98: 105-12.
10. Lima AHRA, Forjaz CLM, Silva GQM, et al. Efeito agudo da intensidade do exerc cio de for a na modulação autonômica cardíaca pós-exercício. *Arq Bras Cardiol* 2011; 96: 498-503.
11. Vanderlei LC, Pastre CM, Hoshi RA, et al. Basic notions of heart rate variability and its clinical applicability. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2009; 24: 205-17.
12. Rzewnicki R, Vanden AY, Bourdeaudhuij I. Addressing overreporting on the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) telephone survey with a population sample. *Public Health Nutr* 2003; 6: 299-305.
13. Pivatelli FC, Santos MA, Fernandes GB, et al. Sensitivity, specificity and predictive values of linear and nonlinear indices of heart rate variability in stable angina patients. *Int Arch Med* 2012; 5: 31.
14. Vanderlei FM, Moreno IL, Vanderlei LCM, et al. Comparison of the effects of hydration with water or isotonic solution on the recovery of cardiac autonomic modulation. *Int J Sports Nutr Exerc Metab* 2015; 25: 145-53.
15. Roque AL, Valenti VE, Guida HL, et al. The effects of different styles of musical auditory stimulation on cardiac autonomic regulation in healthy women. *Noise Health* 2013; 15: 281-7.
16. Task force of the european society of cardiology and the north American Society of pacing and electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 1996; 93: 1043-65.
17. Tulppo MP, Mäkilä TH, Seppänen T, et al. Vagal modulation of heart rate during exercise: effects of age and physical fitness. *Am J Physiol* 1998; 274: H424-9.
18. O'Sullivan PB, Grahamslaw KM, Kendell M, et al. The effect of different standing and sitting postures on trunk muscle activity in a pain-free population. *Spine (Phila Pa 1976)* 2002; 27: 1238-44.
19. Mitchell JH, Schibye B, Payne FC 3rd, et al. Response of arterial blood pressure to static exercise in relation to muscle mass, force development, and electromyographic activity. *Circ Res* 1981; 48: 170-5.
20. Seals DR. Influence of force on muscle and skin sympathetic nerve activity during sustained isometric contractions in humans. *J Physiol* 1993; 462: 147-59.
21. Teixeira L, Ritti-Dias RM, Tinucci T, et al. Post-concurrent exercise hemodynamics and cardiac autonomic modulation. *Eur J Appl Physiol* 2011; 111: 2069-78.
22. Williamson JW, Fadel PJ, Mitchell JH. New insights into central cardiovascular control during exercise in humans: a central command update. *Exp Physiol* 2006; 91: 51-8.
23. Cardozo JPC, Lima BS, Silva VZM, et al. Ajustes cardiovasculares frente às diferentes metodologias de exercício resistido em adultos saudáveis do sexo masculino. *Universitas: Ciências da Saúde* 2013; 11: 1-10.
24. Kingsley JD, Panton LB, McMillan V, et al. Cardiovascular autonomic modulation after acute resistance exercise in women with fibromyalgia. *Arch Phys Med Rehabil* 2009; 90: 1628-34.
25. Mendonça GV, Heffernan KS, Rossow L, et al. Sex differences in linear and nonlinear heart rate variability during early recovery from supramaximal exercise. *Appl Physiol Nutr Metab* 2010; 35: 439-46.

Conclusion

In conclusion, a single session of exercise with oscillatory pole acutely increased the parasympathetic component of heart rate variability and acutely decreased overall variability of heart rate.

Acknowledgments. We thank FAPESP (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo) and CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico) for financial support.

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ИМПЛАНТАЦИИ ЗОНТИЧНЫХ УСТРОЙСТВ ОТЕЧЕСТВЕННОГО ПРОИЗВОДСТВА В УШКО ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Ахмедов Ш. Д.¹, Баталов Р. Е.¹, Андреев С. Л.¹, Луговский В. А.¹, Афанасьев С. А.¹, Реброва Т. Ю.¹, Ваизов В. Х.¹, Роговская Ю. В.¹, Лотков А. И.², Кудряшов А. Н.³, Попов С. В.¹

Цель. Разработать и провести предклинические испытания зонтичного устройства (ЗУ) для окклюзии ушка левого предсердия (УЛП) у крупных экспериментальных животных, как профилактический метод лечения ишемических инсультов.

Материал и методы. Исследование выполнено на свиньях породы "крупная белая", n=7, весом 98±4 кг. Было использовано отечественное ЗУ со средними размерами. Длина самого окклюдера в нераскрытом состоянии равняется 48 мм, в раскрытом — 28-32 мм и диаметром от 31-35 мм. ЗУ устанавливалось в УЛП путем пункции бедренной вены и межпредсердной перегородки под рентгеноскопическим и ультразвуковым контролем. После имплантации окклюдера в течение 16 недель проводилось оценка поведенческих реакций и аппетита. В проспективном наблюдении, выполнялся забор крови для изучения воспалительного ответа, и ультразвуковое исследование сердца. В группе контроля было 3 свиней. Через 16 недель животные выводились из эксперимента для морфо-функционального изучения сердца. С целью изучения цитотоксичности проводилось гистологическое исследование лимфатических узлов, печени и почек.

Результаты. По результатам УЗИ отмечено, что установка окклюдера значительно не повлияла на показатели гемодинамики животных. Исследования крови показали достоверные изменения в первые недели после операции, с нормализацией показателей через 12 недель после начала исследования. Данные аутопсии и микроскопии образцов не показали значимых воспалительных или дегенеративных изменений, как в тканях сердца, так и внутренних органов. Документировано удовлетворительное "врастание" ЗУ с ровной гладкой поверхностью эндокарда со стороны левого предсердия.

Заключение. Опыт предклинического использования отечественного ЗУ показал, как конструкторскую, так и функциональную его эффективность с целью возможного использования у больных с высоким риском инсультов этиологией которых являются тромбы, находящиеся в УЛП. Процедура имплантации ЗУ не представляет высокой сложности при достаточной квалификации персонала и техническом обеспечении рентгеноперационной.

Российский кардиологический журнал 2016, 12 (140): 70–74

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-12-70-74>

Ключевые слова: зонтичное устройство, тромбоз эмболии, окклюдер, кардиология, эксперимент.

¹ФГБУ Научно-исследовательский институт кардиологии, Томск; ²ФГБУ науки Институт физики прочности и материаловедения Сибирского отделения Российской академии наук, Томск; ³ООО Ангиолайн, Новосибирск, Россия.

Ахмедов Ш. Д. — д.м.н., профессор, в.н.с., заместитель директора по инновационной деятельности и стратегическому развитию, Баталов Р. Е. — к.м.н., с.н.с., Андреев С. Л.* — к.м.н., с.н.с., Луговский В. А. — врач, Афанасьев С. А. — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, Реброва Т. Ю. — к.м.н., н.с., Ваизов В. Х. — к.м.н., врач ультразвуковой и функциональной диагностики, Роговская Ю. В. — к.м.н., врач патологоанатом, Лотков А. И. — д.ф.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, Кудряшов А. Н. — директор, Попов С. В. — директор НИИ кардиологии, чл.-корр. РАН, заслуженный деятель науки РФ.

*Автор, ответственный за переписку: anselen@rambler.ru

ЗУ — зонтичное устройство, УЗИ — ультразвуковое исследование, УЛП — ушко левого предсердия, ЛП — левое предсердие, ФП — фибрилляция предсердий.

Рукопись получена 04.04.2016

Рецензия получена 26.04.2016

Принята к публикации 28.04.2016

FIRST TIME EXPERIMENTAL IMPLANTING OF LOCALLY DEVELOPED LEFT ATRIUM OCCLUDERS

Akhmedov Sh. D.¹, Batalov R. E.¹, Andreev S. L.¹, Lugovsky V. A.¹, Afanasiev S. A.¹, Rebrova T. Yu.¹, Vaizov V. Kh.¹, Rogovskaya Yu. V.¹, Lotkov A. I.², Kudryashov A. N.³, Popov S. V.¹

Aim. To develop and preclinically test an occluder of the left atrium appendage (LAA) in experiment on big animals, as prevention treatment of ischemic strokes.

Material and methods. The study was done on the pigs "big white" breed, n=7, mass 98±4 kg. The locally Russian-made device and placement equipment were used. The length of occluder itself, packed, is 48 mm, opened — 28-32 mm and diameter 31-35 mm. The occluder was placed into LAA via puncture of femoral vein and interatrial septum under x-ray and ultrasound control. After implanting of the occluder, during 16 weeks the behavior and appetite of animals were controlled. In prospective study the blood was collected for inflammatory response control, and ultrasound examination of the heart. Controls were 3 swines. In 16 weeks the animals were withdrawn from experiment for morpho-functional investigation of the heart. For cytotoxicity study, histology was done of limphatic nodes, liver and kidneys.

Results. By ultrasound imaging it was shown that occluder placement did not significantly influence hemodynamics of animals. Blood tests showed non-significant changes during the first weeks after surgery, with normalized values in 12

weeks. Autopsy and microscopy did not show significant inflammatory and degenerative changes in the heart, as in internal organs. There was satisfactory "ingrowth" of the occluder with smooth plain surface of endocardium from the side of the left atrium.

Conclusion. The experience of occluder preclinical test showed its construction and functional effectiveness for the aim of further usage in patients with high risk of cardioembolic strokes due to LAA thrombosis. The procedure of occluder implanting is simple if the personnel is skilled enough and there is proper equipment.

Russ J Cardiol 2016, 12 (140): 70–74

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-12-70-74>

Key words: occluder, thromboembolism, umbrella device, cardiology, experiment.

¹RI Cardiology, Tomsk; ²Institute of Physics of Strength and Material Science, Tomsk; ³JSC "Angioline", Novosibirsk, Russia.

По данным статистики, в мире более чем у 6 миллионов человек выставляется диагноз инсульта, включая и Россию, где этот диагноз регистрируется каждые полторы минуты [1]. Установлено, что в более чем 90% случаев источником кардиоэмболического инсульта являются мелкие тромбы, формирующиеся в ушке левого предсердия (УЛП). Основная причина их образования — фибрилляция предсердий (ФП). В лечении ФП и ее осложнений в настоящее время широко используются медикаментозные методы, направленные на восстановление синусового ритма, профилактику пароксизмов ФП, контроль частоты желудочкового ритма и на предупреждение тромбоэмболических осложнений [2]. Однако возможности медикаментозной терапии ограничены, действие антиаритмических препаратов часто отличается малой эффективностью, побочными эффектами, в том числе и проаритмическим действием [3]. В ряде случаев риск инсульта у пациентов с ФП можно предотвратить, правильно подобрав антикоагулянтную терапию, но сложность назначения, уровень эффективности и риск развития осложнений заставляет врачей искать альтернативные способы профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП [4, 5].

В настоящее время такой альтернативой анти-тромботической терапии является эндоваскулярная окклюзия устья УЛП зонтичными устройствами (ЗУ). Эти устройства эффективно защищают пациента от сердечно-сосудистых катастроф, связанных с ФП, без необходимости пожизненной антикоагулянтной терапии. На данный момент, на российском рынке имеется два типа таких устройств. Это окклюдер “Amplatzer cardiac plug” производства AGA Medical Corporation США [6] и окклюдер “Watchman device” производства Atritech, Plymouth [7]. Однако следует признать, что коммерческая стоимость этих устройств препятствует их широкому внедрению в клиническую практику.

Решением проблемы доступности ЗУ могла бы стать разработка и внедрение в клиническую практику отечественных окклюдеров УЛП.

Материал и методы

Представленные в работе материалы получены в ходе экспериментальных исследований проведенных на свиньях-самцах породы крупная белая. Выбор животных был обоснован большой степенью сходства сердечно-сосудистой системы и гематологических показателей свиней и человека [8, 9]. Возраст на момент начала эксперимента — 7 месяцев. Средний вес составил 98 ± 4 кг. Каждое животное имело ветеринарное свидетельство (форма № 4) с указанием обработки и проведенных вакцинаций.

Для имплантации использовали окклюдеры ЗУ-ЛП. Это изделие разработано ООО “Ангиолайн”. Для его изготовления используется нитиноловая трубка.

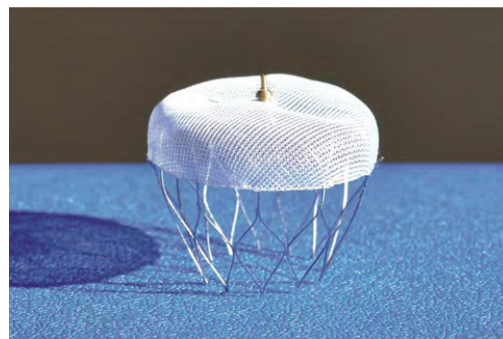


Рис. 1. Внешний вид окклюдера ЗУ-ЛП.

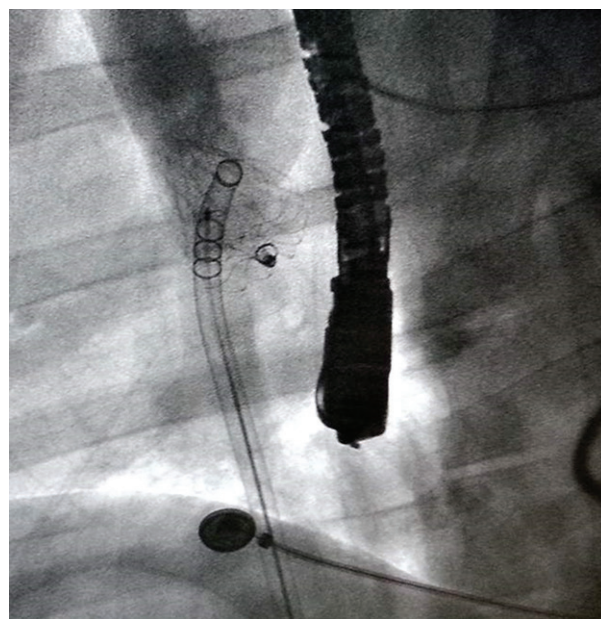


Рис. 2. Рентгеновское изображение зонтичного устройства, имплантированного в УЛП.

Окклюдер имеет симметричное строение с одной проксимальной корзиной, выполненной из криволинейных тонких сегментов (рис. 1). В конструкции окклюдера вдоль сегментов предусмотрены шипы для фиксации. Размер используемого окклюдера был определен в ходе предварительного исследования сердца животных.

Были сформированы основная группа и группа ложно оперированных животных. Животным основной группы ($n=3$), в УЛП имплантировали окклюдер. Имплантацию проводили через бедренную вену животных, используя катетерную технику под рентгеноскопическим и ультразвуковым контролем (рис. 2). Все манипуляции с катетерами выполняли в условиях рентгенооперационной используя рентгеновский кардиохирургический комплекс “Arcadis Avantic Gen2” (Siemens, Германия) и рентгеновский аппарат Allura CV20 со станцией электрофизиологического контроля. Через 2 недели, 4 и 12 недель животным основной группы выполняли ультразвуковое исследование сердца. Использовали ультразвуковые системы “Envisor HD”

Таблица 1

Показатели свертывающей системы крови в динамике исследования

Группа животных		Показатели			
		Фибриноген (г/л)	Протромбиновое время (сек)	ПТИ (%)	МНО
Референсные значения		Видовые стандарты неизвестны			
Интактные животные (исходное состояние) n=7		7,4±0,68	13,2±0,16	125,4±2,2	0,79±0,08
Ложно оперированные животные n=4	По окончании операционного вмешательства	7,6±0,66	12,4±0,10	129,0±2,7	0,80±0,07
	Через 12 нед. после операции	7,8±0,72	12,3±0,08	128±4,2	0,72±0,07
Животные с имплантацией испытуемого изделия n=3	По окончании операционного вмешательства	7,7±0,67	12,6±0,11	124±6,4	0,76±0,05
	2 нед. после операции	10,9±0,81	14,1±0,15	113,5±4,4	0,86±0,07
	4 нед. после операции	8,5±0,70	12,1±0,09	132±3,7	0,71±0,06
	Через 12 нед. после операции	7,9±0,65	12,2±0,10	131±4,0	0,71±0,08

Сокращения: ПТИ — протромбиновый индекс, МНО — международное нормализованное отношение.

(Philips, трансторакальный датчик S3 1-3 MHz, чреспищеводный датчик S6-2 TEE) и MyLab 30 CV (Esaote, трансторакальный датчик PA230E 1-4 МГц, чреспищеводный датчик TEE 1323-8 МГц).

Ложно оперированным животным (n=4), проводили аналогичный объём внутрисосудистых и внутрисердечных манипуляций, но ЗУ в УЛП не устанавливалось.

Все манипуляции связанные с установкой ЗУ и последующим проведением инструментальных исследований выполнялись в условиях общей анестезии животных.

На этапе формирования групп животных, сразу после окончания хирургических вмешательств, а затем через 2, 4 и 12 недель у животных из бедренной вены проводили забор крови. Процедуру проводили в стерильных условиях, используя вакутейнеры и одноразовые гематологические системы. Все последующие биохимические и гематологические исследования проводили в специализированной лаборатории, используя стандартное оборудование и методики. Определяли показатели свертывающей системы крови, гематологические показатели и присутствие цитокинов.

Через 12 недель после имплантации окклюдера или ложной операции животных выводили из эксперимента согласно ГОСТ Р ИСО 10993-2. Забор сердца животного осуществлялся в течение 1 часа после его смерти. Сердце животного использовали для морфометрического изучения УЛП.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью пакета программ Statistica 6.1. Полученные данные имели распределение отличное от нормального. Достоверность различий, полученных данных оценивали с использованием непараметрического критерия Уилкоксона для зависимых выборок.

Результаты

Результаты исследования проб крови, отражающие состояние свертывающей системы, гематологические показатели и цитокины крови животных на момент включения в исследование представлены в таблицах 1-3. Значения показателей свертывающей системы

крови и содержанию цитокинов в сыворотке крови для используемого вида лабораторных животных референсные значения не установлены. Однако полученные различия по этим показателям между животными не имели значимых индивидуальных различий. При этом, по гематологическим показателям, согласно полученным данным, животные отобранные для эксперимента, соответствовали референсным значениям характерным для интактных животных данного вида.

Было установлено, что показатели свертывающей системы крови (табл. 1) после завершения операционного вмешательства значимо не отличались от исходных значений. Некоторое изменение данных показателей по сравнению с исходным значением отмечено через 2 недели в основной группе животных. Однако уже через 4 недели отмеченное различие исчезало, а к концу наблюдения показатели и ложно оперированных, и животных с установленным изделием были сопоставимы с их исходными значениями.

Близкая к показателям свертывающей системы крови динамика в послеоперационном периоде была получена для показателей отражающих содержания цитокинов (табл. 2). Так, у ложно оперированных животных мы не выявили значимых различий ни по одному из рассматриваемых цитокинов. Напротив, у животных основной группы (имплантация окклюдера) уже к окончанию первой недели наблюдения было зафиксировано выраженное увеличение всех определяемых цитокинов. Их высокое содержание сохранилось и через четыре недели после имплантации. Однако к окончанию периода наблюдений (12 недель после имплантации) содержание цитокинов уже значимо не отличалось от исходных значений.

Несколько иная динамика в послеоперационном периоде была получена для гематологических показателей (табл. 3). Здесь изменения и у ложно оперированных, и у животных с установленным ЗУ, были выявлены в пробах, взятых уже сразу после окончания хирургических манипуляций. Однако через 2 недели выявленные различия имели явную тенденцию к снижению. В даль-

Таблица 2

Показатели содержания цитокинов в сыворотке крови в динамике исследования

Группа животных		Показатели			
		Фактор некроза опухоли (пг/мл)	IL-6 (пг/мл)	IL-1 β (пг/мл)	IL-8 (пг/мл)
Референсные значения		Видовые стандарты не известны			
Интактные животные (исходное состояние) n=7		134,0 $\pm$ 15,4	125,0 $\pm$ 18,3	87,8 $\pm$ 9,8	67,4 $\pm$ 9,8
Ложно оперированные животные n=4	По окончании операционного вмешательства	145,4 $\pm$ 14,7	139,4 $\pm$ 12,6	91,3 $\pm$ 11,5	76,9 $\pm$ 12,0
	Через 12 нед. после операции	135,6 $\pm$ 12,4	118,3 $\pm$ 10,1	83,73 $\pm$ 9,6,5	69,5 $\pm$ 8,6
Животные с имплантацией испытуемого изделия n=3	По окончании операционного вмешательства	137,7 $\pm$ 8,5	125,8 $\pm$ 16,8	85,7 $\pm$ 9,9	70,5 $\pm$ 10,3
	2 нед. после операции	278,4 $\pm$ 17,7	327,4 $\pm$ 20,0	214,4 $\pm$ 18,2	258 $\pm$ 19,5
	4 нед. после операции	195,6 $\pm$ 14,8	224,7 $\pm$ 11,5	167,8 $\pm$ 13,4	158,4 $\pm$ 16,2
	Через 12 нед. после операции	126,8 $\pm$ 10,8	134,4 $\pm$ 14,6	75,3 $\pm$ 8,5	72,1 $\pm$ 6,9

Таблица 3

Динамика гематологических показателей животных в динамике исследования

Группа животных		Показатели			
		Количество эритроцитов X10 ⁶ /мм ³	Гемоглобин г/л	Количество лейкоцитов X10 ³ /мм ³	Количество тромбоцитов X10 ³ /мм ³
Референсные значения		5-8	100-140	7-20	296-616
Интактные животные (исходное состояние) n=7		6,41 $\pm$ 0,05	118,8 $\pm$ 1,3	24,8 $\pm$ 1,2	336 $\pm$ 5,8
Ложно оперированные животные n=4	По окончании операционного вмешательства	6,12 $\pm$ 0,07	110 $\pm$ 1,0	9,2 $\pm$ 0,9	417 $\pm$ 7,3
	Через 12 нед. после операции	6,42 $\pm$ 0,08	117 $\pm$ 1,2	22,1 $\pm$ 1,9	338 $\pm$ 6,3
Животные с имплантацией испытуемого изделия n=3	По окончании операционного вмешательства	4,99 $\pm$ 0,05	105 $\pm$ 0,9	8,2 $\pm$ 0,7	460 $\pm$ 8,1
	2 нед. после операции	5,85 $\pm$ 0,04	116 $\pm$ 1,0	19,4 $\pm$ 1,2	381 $\pm$ 6,8
	4 нед. после операции	6,12 $\pm$ 0,05	99 $\pm$ 0,9	11,2 $\pm$ 1,0	360 $\pm$ 5,9
	Через 12 нед. после операции	6,34 $\pm$ 0,06	116 $\pm$ 1,4	21,7 $\pm$ 2,1	276 $\pm$ 4,7

нейшем, показатели ложно оперированных животных и животных с установленным ЗУ не различались и были сопоставимы с исходными значениями.

В таблице 4 приведены данные эхокардиографического исследования сердца у животных основной группы после имплантации. Из представленных в таблице результатов видно, что установка ЗУ ни у одного из животных практически не повлияла на показатели внутрисердечной гемодинамики.

На рисунке 3 представлен типичный вид ЗУ через 12 недель после имплантации. Морфологическое исследование сердец животных основной группы после их выведения из эксперимента показало, что во всех случаях импланты обнаруживались в УЛП без дислокации. Устройства полностью перекрывали просвет УЛП, повреждение эндокарда и миокарда не обнаруживалось. Тромботические наложения отсутствовали, купол ЗУ на большей его части был покрыт эндотелиальным слоем с переходом на стенку левого предсердия (ЛП).

Обсуждение

Анализ гематологических и биохимических показателей полученных на этапе начала нашего исследования свидетельствует о том, что животные, включенные в основную и ложно-оперированную группу были

Таблица 4

Показатели гемодинамики животных основной группы до и после имплантации ЗУ

Животные	Срок наблюдения	Вес, кг	КДО, мл	КСО, мл	ФВ, %	МОК, л/мин
1	исходно	98	120	49	61	5,5
	2 неделя	104	118	50	57	5,0
	4 неделя	109	125	53	57	5,0
	12 неделя	128	133	57	55	5,1
2	исходно	91	123	51	61	4,9
	2 неделя	97	105	49	56	4,7
	4 неделя	104	128	50	54	4,8
	12 неделя	122	132	55	52	4,6
3	исходно	95	119	52	59	4,9
	2 неделя	101	105	49	56	4,7
	4 неделя	106	120	51	55	4,8
	12 неделя	123	130	54	56	4,9

сопоставимы не только по морфометрическим параметрам но и по своему состоянию. На хирургические вмешательства животные вполне ожидаемо отреагировали изменением гематологических и биохимических показателей. Причем у животных с имплантацией окклюдера изменения гематологических показателей



Рис. 3. Внешний вид зонтичного устройства через 12 недель после имплантации.

в ранние сроки после вмешательства были более значимы, что, видимо, обусловлено спецификой проводимых манипуляций. Нужно отметить факт сопоставимости исходных значений гематологических показателей и показателей свертывающей системы крови с аналогичными показателями в конце наблюдения. Это обстоятельство свидетельствует о том, что имеющееся различие в хирургических манипуляциях не сказалось на состоянии организма животных. В то же время присутствие импланта сказалось на развитии иммунной реакции. Так, на основании полученных данных можно вполне однозначно говорить об отсутствии системной иммунологической реакции организма ложно-оперированных животных. Для животных основной группы, напротив, по истечении первой недели после имплантации было характерно увеличение всех определяемых цитокинов, но к окончанию периода наблюдений их значения нормализовались. Отмеченная динамика дает основание считать, что выявленные изменения обусловлены сохраняющимся после имплантации механическим воздействием ЗУ на эндокард сердца животных, а не его токсическим эффектом. Вероятно, через 4 недели после имплантации ЗУ окончательно фиксируется пролиферирующими клетками эндотелия и прекращается его механическое воздействие на эндокард что проявляется

в снижении, а затем и нормализации содержания цитокинов в сыворотке крови. Изменения гематологических и биохимических показателей согласуются с результатами других исследователей, изучавших влияние организма свиньи на внутрисосудистые имплантации изделий медицинского назначения [10].

Анализ данных эхокардиографического исследования сердца всех животных основной группы однозначно свидетельствует в пользу того, что присутствие в полости ушка ЗУ используемой конструкции не оказывает значимого влияния на показатели внутрисердечной гемодинамики. Это обстоятельство, очевидно, может толковаться в пользу использования окклюдеров для закрытия ушка предсердий. Результаты морфометрических исследований иссеченных сердец свидетельствуют о том, что со стороны эпикардиальной части УЛП в месте контакта металлической части ЗУ со стенкой предсердия мы не выявили никаких признаков воспаления и спаечного процесса. Клеточный слой эндокарда равномерно выстилает купол ЗУ. Полученные результаты дают основание сделать заключение об отсутствии отрицательной реакции мягких тканей ЛП экспериментальных животных на металлическую часть имплантированных ЗУ, спустя 12 недель после операционного вмешательства. Есть все основания считать, что при таком результате имплантации будет достигнуто полное исключение риска генерации тромбов со стороны УЛП без значимых изменений внутрисердечной гемодинамики. Результат не уступает данным, описанным в литературе [6, 7], но получен с использованием отечественной разработки.

Проведенная экспериментальная работа показала, что отечественное ЗУ (окклюдер) с помощью катеторной техники может быть успешно имплантировано в УЛП. Устройство не нарушает показатели внутрисердечной гемодинамики по истечении 12 недель после имплантации, обеспечивает достижение полной обтурации ЛП и эндотелизацию поверхности самого устройства. Имплантация отечественного ЗУ в УЛП может быть рекомендована для использования в клинической практике после соответствующих исследований.

Литература

- Gukov AO, Zhdanov AM. The possibility of permanent pacing in prevention of atrial fibrillation and flutter. *Gazette arrhythmology*, 2000, 16: 78-84. Russian (Гуков А.О., Жданов А.М. Возможности постоянной кардиостимуляции в профилактике фибрилляции и трепетания предсердий. *Вестник аритмологии*, 2000, 16: 78-84).
- Jektor H, Hajdbjuhel' H, Van de Verf. Survival analysis and classification of mortality in patients with antiarrhythmic therapy. *Progress in biomedical research*. 1997; 2: 67-73. Russian (Эктор Х., Хайдбюхель Х., Ван де Верф Ф. Анализ выживаемости и классификация смертности пациентов при антиаритмической терапии. *Progress in biomedical research*. 1997; 2: 67-73).
- Wolf P. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke The Framingham study. *Neurology*. 1978; 28: 973.
- The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Guidelines for the management of atrial fibrillation// *European Heart Journal* 2010; 31: 2369-429.
- Zhirov IV, Cherkavskaja OV, Rudenko BA, et al. Non-pharmacological prevention of thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation. *Cardiology*. 2012; 9: 64-8. Russian (Жиров И.В., Черкавская О.В., Руденко Б.А. и др. Нефармакологические способы профилактики тромбоземболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий. *Кардиология*. 2012; 9: 64-8).
- Savchenko AP, Tereshchenko SN, Zhirov IV, et al. Endovascular exclusion left atrial appendage device WATCHMAN Device. The first clinical experience. *Bulletin of Radiology*. 2012; 3: 42-5. Russian (Савченко А.П., Терещенко С.Н., Жиров И.В. и др. Эндоваскулярная изоляция ушка левого предсердия устройством WATCHMAN Device. Первый клинический опыт. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2012; 3: 42-5).
- Perk G, Biner S, Kronzon I, et al. Catheter-based left atrial appendage occlusion procedure: role of echocardiography. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. 2012; 13(2): 132-8.
- Alvarez L, Saucedo R, Aranega A, et al. The swine heart: the papillo-tendino-valvular system of the right ventricle. *Anatomia Histologia Embryologia* 22, 319-23.
- Bowman TA, Hughes HC. Ventriculo-atrial conduction in swine during cardiac pacing: animal model for retrograde conduction. *American Heart Journal* 108, 337-41.
- Belohlavek M, Jiamsripong P, McMahon EM, et al. Lerman Ultrasound-Guided Placement of a Renal Artery Stent Using an Intracardiac Probe for Transvascular Imaging. *The Open Cardiovascular Medicine Journal*, 2011; 5: 215-7.

ДИНАМИКА РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ И СОСУДИСТОГО ВОЗРАСТА ПРИ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

Логачева И. В.¹, Баранова С. П.², Сафронова В. В.², Рязанова Т. А.¹, Зайцев Д. С.², Тимонин Д. В.²

Цель. Оценить возможность применения новых оценочных шкал в повседневном длительном лечении периндоприлом/амлодипином у больных артериальной гипертензией высокого и очень высокого риска.

Материал и методы. В исследование включено 30 больных АГ высокого и очень высокого риска (12 мужчин и 18 женщин) в возрасте $57,7 \pm 9,3$ лет, которые после стационарного лечения неконтролируемой АГ фиксированной комбинацией периндоприла/амлодипина в дозе 10/5, 5/10, 10/10 мг в течение последующих двух лет (с промежуточным контролем через 1 год) продолжили приём препарата. В течение этого периода осуществлялся контроль за динамикой АД, межвизитной вариабельностью САД/ДАД, приверженностью к терапии, некоторыми показателями гемодинамики (по данным ЭхоКГ), липидного спектра, креатинина и глюкозы. На основании предложенных новых экспертных систем (шкалы ASCORE и шкалы для расчета "сосудистого возраста") практикующий врач оценивал динамику индивидуального риска сердечно-сосудистых осложнений и "сосудистого возраста".

Результаты. Больные, наблюдавшиеся в поликлинике, имели III стадию АГ, из них 2 степень АГ диагностирована у 26,7%; 3 степень — у 73,3%. После первого года лечения периндоприлом/амлодипином на визите к врачу величина САД/ДАД составляла $162,8 \pm 7,7/91,5 \pm 2,4$ мм рт.ст.; приверженность к терапии — 63,4%. В течение второго года больные четко придерживались рекомендаций врача с достижением целевого уровня САД/ДАД (приверженность — 83,4%). Выявлено значимое уменьшение межвизитной изменчивости САД (с исходной $11,6 \pm 1,4$ в стационаре до $4,3 \pm 0,2$ мм рт.ст. после двух лет амбулаторного лечения; $p < 0,001$). Достоверно уменьшились показатели липидного спектра и уровня глюкозы. Вероятность развития 5-летнего риска ССО снизилась с $16,1 \pm 1,1\%$ (при госпитализации) до $9,2 \pm 2,0\%$ ($p < 0,01$) и $4,4 \pm 0,7\%$ ($p < 0,01$) через 1 и 2 года, соответственно. "Сосудистый возраст" при поступлении в стационар на 14,4 лет превышал реальный (паспортный), через 2 года лечения параметры паспортного возраста и СВ максимально сблизились ($p < 0,01$).

Заключение. В условиях реальной клинической практики апробированы новые европейские экспертные системы: шкала 5-летнего риска развития сердечно-сосудистого события и определение "сосудистого возраста" по шкале SCORE, которые продемонстрировали вероятность снижения риска ССО, подтвердили концепцию уменьшения "сосудистого возраста" под влиянием эффективной антигипертензивной терапии. Фиксированная комбинация периндоприла/амлодипина, используемая в течение двух лет, показала клини-

ческую эффективность у ранее не контролируемых больных с АГ, уменьшала межвизитную вариабельность АД, снижала индивидуальный риск развития ССО, повышала приверженность к терапии.

Российский кардиологический журнал 2016, 12 (140): 75–83

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-12-75-83>

Ключевые слова: периндоприл/амлодипин, сердечно-сосудистые осложнения, сосудистый возраст.

¹ГБОУ ВПО Ижевская государственная медицинская академия МЗ РФ, Ижевск; ²БУЗ УР Республиканский клиничко-диагностический центр МЗ УР, Ижевск, Россия.

Логачева И. В.* — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики ФПК и ПП, Баранова С. П. — врач кардиологического отделения, Сафронова В. В. — к.м.н., зав. кардиологическим отделением, Рязанова Т. А. — аспирант кафедры госпитальной терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики, Зайцев Д. С. — врач отделения ультразвуковой диагностики, Тимонин Д. В. — зам. гл. врача по медицинской части.

*Автор, ответственный за переписку: logiv@udm.ru

АГ — артериальная гипертензия, АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, ГБ — гипертоническая болезнь, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, СВ — сосудистый возраст, САД — систолическое АД, ДАД — диастолическое АД, ОХС — общий холестерин, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ТГ — триглицериды, ФР — факторы риска, ЧСС — частота сердечных сокращений, иАПФ — ингибитор ангиотензин-превращающего фермента, БМКК — блокатор медленных кальциевых каналов, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 05.09.2016

Рецензия получена 07.09.2016

Принята к публикации 14.09.2016

CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS RISK AND VASCULAR AGE DYNAMICS IN LONG-TERM TREATMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION

Logacheva I. V.¹, Baranova S. P.², Safronova V. V.², Ryazanova T. A.¹, Zajtsev D. S.², Timonin D. V.²

Aim. To evaluate the possibility for the novel scores implementation in everyday management by perindopril/amlodipine in arterial hypertension patients of high and very high risk.

Material and methods. Totally, 30 patients included, with AH of high and very high risk (12 males, 18 females) at the age $57,7 \pm 9,3$ y.o., who, after the in-patient management of non-controlled AH by fixed combination of perindopril/amlodipine doses 10/5, 5/10, 10/10 mg, respectively, were treated and followed up for the next 2 years (with additional control in 1 year). During this period there was control of BP dynamics, intervisit variability of SBP/DBP, adherence to treatment, some of hemodynamics values (by EchoCG), lipids, creatinin and glucose of blood. Based on the proposed new expert systems (ASCORE scale, "vascular age" assessment scale) a clinician evaluated the dynamics of individual risk of cardiovascular complications and the "vascular age".

Results. The outpatients had stage III AH, of those grade 2 AH was diagnosed in 26,7%, and grade 3 in 73,3%. In one year of treatment by perindopril/amlodipine in office visit the level of SBP/DBP was $162,8 \pm 7,7/91,5 \pm 2,4$ mmHg; adherence to treatment — 63,4%. During the second year patients adhered to clinicians

recommendation, with the target BP levels achieved (adherence 83,4%). There was significant decrease of intervisit variability of SBP (with the baseline $11,6 \pm 1,4$ mmHg at in-patient and to $4,3 \pm 0,2$ mmHg in 2 years of outpatient treatment; $p < 0,001$). Lipid spectrum values and glucose decreased significantly. Probability of 5-year risk of cardiovascular complications (CVC) decreased from $16,1 \pm 1,1\%$ (in-patient) to $9,2 \pm 2,0\%$ ($p < 0,01$) and $4,4 \pm 0,7\%$ ($p < 0,01$) in 1 and 2 years, respectively. The "vascular age" during admittance was 14,4 years higher than real (passport), and in 2 years the values of passport age and VS overlapped ($p < 0,01$).

Conclusion. In real-practice circumstances we tested new European expert systems: 5-year risk score for cardiovascular events, and assessment of "vascular age" by SCORE, which demonstrated the probability of CVC risk decline and confirmed the concept of "vascular age" decrease under influence of effective antihypertension therapy. The fixed combination of perindopril/amlodipine, used during two years, showed clinical effectiveness in former non-controlled patients with AH, decreased the intervisit variability of BP, decreased individual risk of CVC and increased adherence to treatment.

Key words: perindopril/amlodipine, cardiovascular complications, vascular age.

Более 10 лет в международных, Российских и Европейских рекомендациях по диагностике и лечению артериальной гипертензии (АГ) доминирует концепция, базирующаяся на оценке суммарного риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Данную позицию определяет тот факт, что помимо повышения артериального давления (АД) у большинства больных обнаруживаются и другие факторы риска (ФР), значительноотягчающие и усиливающие общий риск ССО [1, 2]. Вероятность общего риска ССО в России принято рассчитывать по европейской шкале SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation), который выражается в виде абсолютного риска смерти в ближайшие 10 лет [3]. При этом учитываются гендерные и возрастные различия, статус курения, уровень общего холестерина (ОХС) и систолического АД (САД). Шкала SCORE “работает” в плане определения доли риска (процент риска) развития сердечно-сосудистого заболевания со смертельным исходом у конкретного больного. Но появилось достаточное количество моментов, ограничивающих точность и универсальность определения ССО на основании шкалы SCORE. А именно, популяционные данные шкалы SCORE получены давно (20–30 лет назад); далее, влияние отдельных ФР на прогноз в разных популяциях значительно различается; уверенность прогноза снижается, особенно, если больной получает антигипертензивную терапию (АГТ); наконец, эта шкала неприменима к пациентам, перенесшим инфаркт миокарда, инсульт, коронарное шунтирование и т.д. Безусловно, всё сказанное выше не удовлетворяет практических врачей.

Предпринимаются попытки модификации как уже апробированных шкал (SCORE, Европа; Фремингемской, США; QRISR, Великобритания), так и создание новых экспертных систем (ОРИСКОН, Россия) [4–6]. Определенным и весьма успешным шагом в этом направлении явилась разработка оценочной шкалы ASCORE [7]. Основой этой шкалы явилась проработка данных 19 257 пациентов с АГ из рандомизированного исследования ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial — Blood Pressure Lowering Arm), в котором сравнивались 2 комбинации: амлодипин/периндоприл (база современного Престанса®) и ателнолол/бендрофлуметазид [8]. Комбинация иАПФ и блокатора медленных кальциевых каналов (БМКК) положительно влияла на различные клинические параметры и сердечно-сосудистую смертность. При детальной разработке данных пятилетнего наблюдения за 15 955 пациентами из исследования ASCOT-BPLA выявлено 1240 сердечно-сосудистых событий

(нефатальных инфарктов, инсультов, смертельных исходов). Статистическая проработка клинических и лабораторных показателей выявила прогностическую ценность таких параметров, как возраст и пол пациента, курение, величина САД, уровень глюкозы натощак, креатинин крови, ОХС и ХС ЛВП (липопротеины высокой плотности), наличие сахарного диабета и предшествующей АГТ. Именно эти показатели легли в основу формирования шкалы, получившей название ASCORE, используемой для расчета пятилетнего сердечно-сосудистого риска (рис. 1). Подробный расчет вероятного пятилетнего сердечно-сосудистого события по шкале ASCORE представлен в работе Ю.А. Карпова и Е.В. Сорокина [9].

К сожалению, пациенты не совсем адекватно оценивают возможность развития собственных фатальных и нефатальных событий в течение пятилетнего срока. Следовательно, и приверженность (некорректный прием АГП) к лечению остается не на должном уровне. Так, в исследовании ПИФАГОР IV (в котором принимали участие и врачи Удмуртской республики) отмечена приверженность к комбинированной АГТ на уровне 70,7%, при частоте выбора фиксированных комбинаций 52,3% [10]. Для того чтобы повысить мотивацию больных к постоянному приему лекарственных препаратов, облегчить понимание терминологии риска ССО, а в итоге — уменьшить возможность их развития, введено понятие “сосудистого возраста” (СВ). Это возраст условного некурящего пациента с целевыми уровнями модифицируемых факторов риска (уровень ОХС и глюкозы крови, САД) соотнесённого с таким же риском ССО, как у реального пациента, который зависит у него лишь от немодифицируемых факторов (возраста и пола) [11]. Способ расчета СВ построен на основании европейской шкалы SCORE [9] (рис. 2). Предлагаемые шкалы (ASCORE — для расчета 5-летнего риска развития ССО и “сосудистого возраста”), как ожидается, помогут оценить индивидуальные риски возникновения ССО и уменьшить собственный “сосудистый возраст” пациентов с помощью постоянного медикаментозного лечения.

Цель исследования: оценить возможность применения новых оценочных шкал в повседневном длительном лечении периндоприлом/амлодипином (Престанс®, АО “Сервье”) у больных АГ высокого и очень высокого риска.

Материал и методы

Программа представляла собой проспективное, открытое, несравнительное исследование и осу-

ВЫРАЖЕННОЕ СНИЖЕНИЕ АД ТОЧНОЕ ПОПАДАНИЕ В ЦЕЛЬ



ПРЕСТАНС

ПЕРИНДОПРИЛА АРГИНИН + АМЛОДИПИН

1 ТАБЛЕТКА В ДЕНЬ



Рег. уд. N ЛСР-000836/10
Реклама

СОСТАВ: Престанс в таблетках 5 мг/5 мг, 5 мг/10 мг, 10 мг/5 мг, 10 мг/10 мг, содержащих соответственно, периндоприла аргинина 5 мг / амлодипина 5 мг, периндоприла аргинина 5 мг / амлодипина 10 мг, периндоприла аргинина 10 мг / амлодипина 5 мг, периндоприла аргинина 10 мг / амлодипина 10 мг. Содержит лактозу в качестве вспомогательного вещества. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** Артериальная гипертензия и/или ишемическая болезнь сердца (ИБС); стабильная стенокардия напряжения у пациентов, которым требуется терапия периндоприлом и амлодипином. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** Внутрь по 1 таблетке 1 раз в сутки утром перед приемом пищи. При терапевтической необходимости, доза препарата может быть изменена или предварительно может быть проведен индивидуальный подбор доз отдельных компонентов. Пациенты пожилого возраста и пациенты с почечной недостаточностью. Необходимо регулярно контролировать концентрацию креатинина и калия в плазме крови. Противопоказан пациентам с клиренсом креатинина (КК) менее 60 мл/мин. Пациента с почечной недостаточностью. Поиск оптимальной начальной и поддерживающей дозы следует проводить индивидуально, применяя препараты амлодипина и периндоприла в монотерапии. Дети и подростки. Не следует назначать. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** Гиперчувствительность к периндоприлу или другим ингибиторам АПФ, амлодипину или другим производным дигидропиридина, или к любому вспомогательному веществу ангионевротический отек в анамнезе на фоне терапии ингибитором АПФ; наследственный/идиопатический ангионевротический отек; беременность (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»); одновременное применение с алискирен-содержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом или нарушениями функции почек (СКФ ≤ 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами» и «Фармакодинамика»); тяжелая артериальная гипотензия; шок, включая кардиогенный; обструкция выходного тракта левого желудочка (напр., клинически значимый стеноз аорты); гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда; почечная недостаточность; возраст до 18 лет, наследственная непереносимость лактозы, лактазная недостаточность и глюкозо-галактозная мальабсорбция. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:** Повышенная чувствительность/ангионевротический отек. Прием препарата должен быть немедленно прекращен, а пациент должен наблюдаться до полного исчезновения симптомов. Ангионевротический отек, сопровождающийся отеком гортани, может привести к летальному исходу. Анафилактикоидные реакции при проведении афереза ЛПНП. В редких случаях у пациентов могут развиваться угрожающие жизни реакции. Следует временно прекратить терапию перед каждой процедурой. Анафилактикоидные реакции при проведении десенсибилизации. Следует временно прекратить терапию перед каждой процедурой. При случайном приеме препарата анафилактикоидные реакции возникли снова. Нейтропения/агранулоцитоз/тромбоцитопения/анемия. С особой осторожностью следует применять у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани на фоне приема иммуносупрессантов, аллопуринола или прокаинамида, особенно у пациентов с нарушением функции почек. Рекомендуется контролировать лейкоциты в крови. Двойная блокада РААС. Совместное применение ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II или алискирена повышает риск артериальной гипотензии, гиперкалиемии и нарушения функции почек (включая острую почечную недостаточность). То, двойная блокада РААС не рекомендована. Не следует применять ингибиторы АПФ в сочетании с антагонистами рецепторов ангиотензина II у пациентов с диабетической нефропатией. Беременность. Необходимо прекратить лечение. При необходимости назначить другую гипотензивную терапию. Артериальная гипотензия. У пациентов с повышенным риском развития симптоматической артериальной гипотензии и у пациентов со стенокардией и цереброваскулярными заболеваниями необходимо тщательно контролировать АД, функцию почек и содержание калия в сыворотке крови. Преходящая артериальная гипотензия не является препятствием для дальнейшего приема препарата. После восстановления объема циркулирующей крови и АД лечение может быть продолжено. Митральный стеноз/аортальный стеноз/гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия. С осторожностью. Сердечная недостаточность. С осторожностью. Нарушение функции почек. Пациентам с почечной недостаточностью (КК менее 60 мл/мин) рекомендуется индивидуальный подбор доз периндоприла и амлодипина и необходим регулярный контроль содержания калия и креатинина в сыворотке крови. У пациентов с двусторонним стенозом почечной артерии или стенозом артерии единственной почки на фоне терапии ингибиторами АПФ возможно повышение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови. Наличие реноваскулярной гипертензии обуславливает повышенный риск развития тяжелой артериальной гипотензии и почечной недостаточности. Почечная недостаточность. Амлодипин не выводится из организма посредством диализа. Печеночная недостаточность. В редких случаях на фоне приема ингибиторов АПФ возникает холестатический желтуха. Три прогрессивных эпизода этого синдрома развиваются фульминантной некрозом печени, иногда с летальным исходом. При появлении желтухи или значительного повышения активности печеночных ферментов следует прекратить прием препарата. Пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью повышение доз следует постепенно, обеспечивая тщательный мониторинг клинического состояния. Этические различия. Периндоприл, возможно, оказывает менее выраженное антигипертензивное действие у пациентов негроидной расы. У пациентов негроидной расы чаще, чем у представителей других рас развивается ангионевротический отек. Кашель. Сухой кашель. Хирургическое вмешательство/общая анестезия. Прекратить прием препарата за сутки до хирургического вмешательства. Гиперкалиемия. Лечение должно проводиться на фоне регулярного контроля содержания калия в сыворотке крови у пациентов с почечной недостаточностью, с нарушением функции почек, в возрасте старше 70 лет, сахарным диабетом, некоторыми сопутствующими состояниями (дегидратация, острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности, метаболический ацидоз), одновременным приемом калийсберегающих диуретиков, а также препаратов калия. Сахарный диабет. В течение первого месяца терапии необходимо контролировать концентрацию глюкозы в крови. Гипернатриемический криз. Эффективность и безопасность не установлены. Пожилые пациенты. Повышение доз с осторожностью. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ:** Не рекомендуемые сочетания: калийсберегающие диуретики, препараты калия или калийсодержащие заменители пищевой соли, препараты лития, эстрогены, диуретики (внутреннее введение), грейпфрутовый сок. Сочетания препаратов, требующие особого внимания: нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), включая ацетилсалициловую кислоту 325 мг/сут; гипотензивные средства (пропафенол, сифенолол, вальсартан и ибупрофен), индукторы и ингибиторы изоферментов цитохрома CYP3A4, бифенол. Сочетания препаратов, требующие внимания: диуретики, симпатомиметические средства, препараты золота, гипотензивные средства, вазодилаторы, кортикостероиды, тетрациклин, α -адреноблокаторы (пропранолол, альбузолин, доксазозин, тамсулозин, теразолин), амфотерин, трициклические антидепрессанты, нейролептики, средства для общей анестезии, аллопуринол, цитостатические и иммуносупрессивные средства, прокаинамид. **ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ:** Противопоказан. **ФЕРТИЛЬНОСТЬ:** Обратимое снижение подвижности сперматозоидов у некоторых пациентов, принимающих блокаторы кальмиевых каналов. **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ АВТОМОБИЛЕМ И ВЫПОЛНЯТЬ РАБОТЫ, ТРЕБУЮЩИЕ ПОВЫШЕННОЙ СКОРОСТИ ФИЗИЧЕСКИХ И ПСИХИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ:** Возможно развитие головокружения, головной боли, утомляемости, сонливости и тошноты. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Часто: сонливость, головокружение, головная боль, парестезия, вертиго, нарушения зрения, шум в ушах, сердцебиение, «приливы» крови к коже лица, артериальная гипотензия, одышка, кашель, боль в животе, тошнота, рвота, диспепсия, диарея, запор, усталость, экзема, отек голеней, мышечные спазмы, отек, повышенная утомляемость, астения. Нечасто: аллергические реакции, бессонница, лабильность настроения, нарушение сна, ринит, бронхоспазм, изменение ритма дефекации, сухость слизистой оболочки полости рта, тремор, гипестезия, депрессия, обморок, ангионевротический отек лица, конечностей, губ, слизистой оболочки, языка, голосовых складок и/или гортани, аллопеция, геморрагическая сыпь, изменение цвета кожи, повышенная потливость, крапивница, артралгия, миалгия, боль в спине, нарушение мочеиспускания, никтурия, учащенное мочеиспускание, нарушение функции почек, имплантация, гипотензия, боль в грудной клетке, недомогание, боль, увеличение массы тела. Редко: спутанность сознания, повышение концентрации билирубина. Очень редко: лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз, панцитопения, тромбоцитопения, гемолитическая анемия у пациентов с врожденным дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, снижение гемоглобина и гематокрита, гипертоническая периферическая нейропатия, гипертонус, стенокардия, инфаркт миокарда, аритмия, ишемия, асцит, эозинофильная пневмония, паникратит, гиперплазия десны, гастрит, гепатит, желтуха, повышение активности печеночных ферментов, цитолитический или холестатический гепатит, отек Квинке, мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, экфолиативный дерматит, фото-чувствительность, острая почечная недостаточность. Неутраченная частота: гипотензия, повышенные концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови, гиперкалиемия. Зарегистрированы отдельные случаи экстрапирамидного синдрома. **ПЕРЕДОЗИРОВКА:** **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Периндоприл - ингибитор фермента, превращающего ангиотензин I в ангиотензин II (ингибитор АПФ). Амлодипин - БМКК, производное дигидропиридина, ингибитор трансмембранного перехода ионов кальция в кардиомиоциты и гладкомышечные клетки сосудистой стенки. **ФОРМА ВЫПУСКА:** Таблетки, 5 мг + 5 мг, 10 мг + 10 мг, 5 мг + 10 мг, 10 мг + 5 мг (флакон + дозатор) 29/30 x 1 (пачка картонная), Таблетки, 5 мг + 5 мг, 10 мг + 10 мг, 5 мг + 10 мг, 10 мг + 5 мг (флакон + дозатор) 30 x 3 (пачка картонная) (для стационаров). Упаковка: изн. балки: таблетки, 5 мг + 5 мг, 10 мг + 10 мг, 5 мг + 10 мг, 10 мг + 5 мг (мешок 1000-300000 и 1 (банка блистерная)). АО «Сервье», 115054, Москва, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3, тел. (495) 937-07-00, факс (495) 937-07-01, www.servier.ru

* Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.



Этап 1 Физиологические характеристики

НЕКУРЯЩИЕ МУЖЧИНЫ									НЕКУРЯЩИЕ ЖЕНЩИНЫ								
САД, мм рт.ст.	Возраст, годы								САД, мм рт.ст.	Возраст, годы							
	<40	41-45	46-50	51-55	56-60	61-65	66-70	>71		<40	41-45	46-50	51-55	56-60	61-65	66-70	>71
126	11	13	15	18	20	23	26	28	126	0	2	6	10	14	18	22	25
138	12	14	16	19	21	24	27	29	138	1	3	7	11	15	19	23	26
149	13	15	17	20	22	25	28	30	149	2	4	8	12	16	20	24	27
161	14	16	18	21	23	26	29	31	161	3	5	9	13	17	21	25	28
173	15	17	19	22	24	27	30	32	173	4	6	10	14	18	22	26	29
185	16	18	20	23	25	28	31	33	185	5	7	11	15	19	23	27	30
197	17	19	21	24	26	29	32	34	197	6	8	12	16	20	24	28	31
>208	18	20	22	25	27	30	33	35	>208	7	9	13	17	21	25	29	32

КУРЯЩИЕ МУЖЧИНЫ									КУРЯЩИЕ ЖЕНЩИНЫ								
САД, мм рт.ст.	Возраст, годы								САД, мм рт.ст.	Возраст, годы							
	<40	41-45	46-50	51-55	56-60	61-65	66-70	>71		<40	41-45	46-50	51-55	56-60	61-65	66-70	>71
126	20	21	23	25	26	28	30	31	126	10	11	15	18	21	24	27	29
138	21	22	24	26	27	29	31	32	138	11	12	16	19	22	25	28	30
149	22	23	25	27	28	30	32	33	149	12	13	17	20	23	26	29	31
161	23	24	26	28	29	31	33	34	161	13	14	18	21	24	27	30	32
173	24	25	27	29	30	32	34	35	173	14	15	19	22	25	28	31	33
185	25	26	28	30	31	33	35	36	185	15	16	20	23	26	29	32	34
197	26	27	29	31	32	34	36	37	197	16	17	21	24	27	30	33	35
>208	27	28	30	32	33	35	37	38	>208	17	18	22	25	28	31	34	36
Сахарный диабет: +1 Предшествующая АГТ: +1									Сахарный диабет: +1 Предшествующая АГТ: +1								

ЛПВП, ммоль/л	Общий холестерин, ммоль/л							
	3,9	4,8	5,7	6,8	7,5	4,8	9,3	>10,2
2,8	2	3	4	5	6	7	8	9
2,5	3	4	5	6	7	8	9	10
2,1	4	5	6	7	8	9	10	11
1,8	5	6	7	8	9	10	11	12
1,5	6	7	8	9	10	11	12	13
1,1	7	8	9	10	11	12	13	14
0,8	8	9	10	11	12	13	14	15
<0,4	9	10	11	12	13	14	15	16
Балл В: _____								

Креатинин, ммоль/л	Глюкоза, ммоль/л							
	5,3	7,0	8,7	10,3	12,0	13,7	15,3	>17,0
93	2	3	4	5	6	7	8	9
108	3	4	5	6	7	8	9	10
124	4	5	6	7	8	9	10	11
139	5	6	7	8	9	10	11	12
155	6	7	8	9	10	11	12	13
170	7	8	9	10	11	12	13	14
186	8	9	10	11	12	13	14	15
>201	9	10	11	12	13	14	15	16
Балл С: _____								

Общий риск, баллы	5-летний риск по ASCORE, %
0	0,15
10	0,41
12	0,50
14	0,61
16	0,74
18	0,90
20	1,10
22	1,35
24	1,64
26	2,00
28	2,44
30	2,97
32	3,62
34	4,40
36	5,35
38	6,49
40	7,87
42	9,53
44	11,51
46	13,87
48	16,67
50	19,97

Сердечно-сосудистый риск

- Низкий
- Умеренный
- Высокий
- Очень высокий

Общий балл: A + B + C = _____

Рис. 1. Шкала ASCORE.

шествлялась в два этапа. В первом (стационарном) этапе продолжительностью 14 дней принимали участие кардиологи Республиканского клинического диагностического центра. В исследование первона-

чально включено 35 больных (мужчин и женщин) в возрасте $50,4 \pm 8,9$ лет. Критериями отбора пациентов служила неконтролируемая эссенциальная гипертензия (величина систолического АД — САД выше

Шкала определения “сосудистого возраста”

	Женщины											Мужчины												
	Курящие					Некурящие						Курящие					Некурящие							
САД, мм рт.ст.	Возраст, годы >65										САД, мм рт.ст.	Возраст, годы >65										САД, мм рт.ст.		
>180	76	78	80	81	83		85	86	88	90	93	>180	80	83	86	89	93		92	96	99	103	107	>180
160-179	72	73	75	77	79		80	81	83	85	87	160-179	74	76	79	82	86		85	88	91	95	99	160-179
140-159	68	69	71	72	74		75	76	78	80	82	140-159	68	70	73	76	79		78	81	84	88	91	140-159
120-139	64	65	67	68	70		70	72	74	76	78	120-139	63	65	68	70	73		72	75	78	81	85	120-139
	60-64											60-64												
>180	70	72	73	75	77		85	86	88	90	93	>180	73	76	79	82	85		85	88	91	95	98	>180
160-179	66	67	69	71	72		80	81	83	85	87	160-179	63	70	73	76	79		78	81	84	87	91	160-179
140-159	62	64	65	67	68		75	76	78	80	82	140-159	63	65	67	70	73		72	75	78	81	84	140-159
120-139	64	65	67	68	70		70	72	74	76	78	120-139	58	60	62	65	68		67	69	72	75	78	120-139
	55-59											55-59												
>180	64	65	67	68	70		71	72	74	76	78	>180	67	69	72	75	78		77	80	83	86	90	>180
160-179	60	62	63	64	66		67	68	70	71	73	160-179	62	64	67	69	72		71	74	77	80	83	160-179
140-159	57	58	60	61	62		63	64	66	67	69	140-159	57	59	62	64	67		66	68	71	74	77	140-159
120-139	54	55	56	58	59		59	61	62	64	65	120-139	53	55	57	59	62		61	63	66	68	71	120-139
	50-54											50-54												
>180	58	59	60	62	63		64	65	67	68	70	>180	60	62	65	67	70		69	72	75	78	81	>180
160-179	55	56	57	58	60		60	61	63	64	66	160-179	56	58	60	63	65		64	66	69	72	75	160-179
140-159	52	53	54	55	57		57	58	59	61	62	140-159	52	54	56	58	61		59	62	64	67	70	140-159
120-139	49	50	51	52	54		54	55	56	58	59	120-139	48	50	52	54	56		55	57	60	62	65	120-139
	40-49											40-49												
>180	46	47	48	49	50		50	51	52	53	55	>180	47	49	51	53	55		54	56	58	61	63	>180
160-179	43	44	45	46	47		47	48	49	51	52	160-179	44	46	47	49	51		50	52	54	56	59	160-179
140-159	41	42	43	44	45		45	46	47	48	49	140-159	41	43	44	46	48		47	49	50	52	55	140-159
120-139	39	40	41	42	43		43	44	45	46	47	120-139	39	40	42	43	45		44	45	47	40	51	120-139
	4	5	6	7	8		4	5	6	7	8		4	5	6	7	8		4	5	6	7	8	
	Холестерин, ммоль на литр						Холестерин, ммоль на литр						Холестерин, ммоль на литр						Холестерин, ммоль на литр					

Низкий
 Умеренный
 Высокий
 Очень высокий

Сердечно-сосудистый риск у вашего пациента _____%

Рис. 2. Шкала определения сосудистого возраста.

140 мм рт.ст. и диастолического — ДАД выше 90 мм рт.ст., несмотря на предшествующий прием антигипертензивных препаратов). Не включали пациентов, получающих исходно более 4-х препаратов, с вторичной АГ, тяжелой сопутствующей патологией и при наличии противопоказаний и гиперчувствительности к иАПФ и БМКК. Назначение фиксированной комбинации периндоприла/амлодипина рекомендовалось в соответствии с инструкцией в дозах 5/5, 10/5, 5/10 и 10/10 мг в зависимости от предшествующей АГТ и зависело от решения лечащего врача. Лечение другими препаратами (бета-адреноблокаторы, антиагреганты, статины, нитраты) определял паталный врач. Во время стационарного этапа оценка эффективности терапии проводилась на основании динамики САД, ДАД, среднего и пульсового АД. Критериями эффективности служила также оценка внутривизитной и межвизитной вариабельности АД, изменение

качества жизни. Положительные результаты госпитального этапа суммированы в ранее опубликованной в 2014г работе [12].

На втором этапе (после выписки из стационара) на протяжении последующих 2-х лет (промежуточный контроль через 1 год, затем через 2 года), наблюдение и лечение за этим же контингентом больных осуществлялось участковыми терапевтами. Проводился контроль за динамикой АД, межвизитной вариабельностью САД/ДАД, приверженностью к терапии, некоторыми показателями гемодинамики (по данным ЭхоКГ), липидного спектра, креатинина и глюкозы. На основании предложенных новых экспертных систем (шкалы ASCORE и шкалы для расчета “сосудистого возраста”) практикующий врач оценивал индивидуальные риски ССО и динамику СВ в процессе лечения комбинированным препаратом периндоприл/амлодипин. Достоверную прогно-

стическую ценность 5-летней вероятности развития ССО определяли, используя такие показатели, как пол, возраст, курение, уровень САД, креатинина, глюкозы натощак, ОХС, ХС ЛВП. В расчетную модель включали наличие сахарного диабета и предшествующую АГТ. Расчет “сосудистого возраста” определялся по шкале абсолютного риска фатальных ССО SCORE для стран с высоким и низким исходным риском [11].

Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием пакета прикладных программ Statistica v.6 for Windows (StatSoft Inc., США, 2002). Все полученные данные представлены в виде средних (М) величин со стандартной ошибкой (m). При сравнении средних величин использовался t-критерий Стьюдента. Различия между М

в сравниваемых группах считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Из 35 стационарных больных с АГ, первоначально лечившихся фиксированной комбинацией периндоприла/амлодипина в подобранной дозе (5/5; 10/5; 5/10 и 10/10 мг) на протяжении 2-х лет осталось 30 человек, 12 мужчин и 18 женщин в возрасте $57,7 \pm 9,3$ лет (табл. 1). Пять человек из исследования выбыло по разным причинам (у двух появились отеки, у одного — кашель, двое — самостоятельно прекратили прием препарата).

Контингент больных оставался тяжёлым: всем диагностирована III стадия ГБ и преимущественно 3 степень повышения АД. Более трёх ФР имело 96,7% больных, 40% — до госпитализации в стационар перенесли инфаркт миокарда или ОНМК/ТИА. После первого года лечения на визите к терапевту величина САД/ДАД составляла $162,8 \pm 7,7/91,5 \pm 2,4$ мм рт.ст. То есть, уровень САД был существенно ниже, чем при первой госпитализации год назад ($184,2 \pm 7,6$; $p < 0,05$), в то время как приверженность к терапии оказалась не очень высокой — 63,4%. Для достижения целевого уровня АД, врач вынужден был скорректировать дозу периндоприла/амлодипина у 15 больных (до 10/10 мг). Таким образом, от дозы 5/10 мг пришлось отказаться, 6 больных принимали препарат в фиксированной композиции 10/5 и 24 — 10/10 мг. После коррекции дозы и проведенных бесед через 14 дней отмечено снижение АД до целевого уровня ($138,8 \pm 8,4/84,2 \pm 2,3$ мм рт.ст.; $p < 0,01$). В течение второго года наблюдения больные четко придерживались рекомендаций врача (приверженность — 83,4%), и после приглашения на контрольное обследование через 2 года лечения периндоприлом/амлодипином САД/ДАД оказалось на уровне $126,6 \pm 6,8/80,9 \pm 2,4$; $p < 0,001$). Частота сердечных сокращений в течение длительного периода наблюдения и лечения существенно не изменялась (табл. 2).

Одновременно с достоверным снижением САД/ДАД значимо ($p < 0,001$) уменьшилась его межвизитная вариабельность, которая через год составляла $3,7 \pm 0,4/2,1 \pm 0,5$, а после 2-х лет терапии $4,3 \pm 0,2/2,1 \pm 0,05$ (исходно при терапии в стационаре — $11,6 \pm 1,4/6,8 \pm 1,4$) (рис. 3).

Таблица 1

Характеристика больных, включенных в исследование

Показатель	Значение
Число пациентов	30
Мужчины/женщины (абс./%)	12(40)/18(60)
Возраст, годы	$57,7 \pm 9,3$
Длительность АГ, годы	$11,2 \pm 2,1$
САД, мм рт.ст.	$162,8 \pm 7,7$
ДАД, мм рт.ст.	$91,5 \pm 2,4$
2 степень АГ (абс./%)	8/26,7
3 степень АГ (абс./%)	22/73,3
Индекс массы тела, кг/м ²	$34,3 \pm 3,2$
Курение (абс./%)	7/23,3
Дислипидемия (абс./%)	30/100,0
Абдоминальное ожирение (абс./%)	22/73,3
Нарушение толерантности к углеводам (абс./%)	7/23,3
Отягощенная наследственность (абс./%)	26/86,7
Гипертрофия левого желудочка (абс./%)	28/93,3
Микроальбуминурия (абс./%)	21/60,0
≥3 факторов риска (абс./%)	29/96,7
Атеросклероз брахиоцефальных артерий (абс./%)	14/46,7
ОНМК/ТИА в анамнезе (абс./%)	5/16,7
Ишемическая болезнь сердца (абс./%)	14/46,7
Инфаркт миокарда в анамнезе (абс./%)	7/23,3

Сокращения: АГ — артериальная гипертония, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ТИА — транзиторная ишемическая атака.

Динамика АД в течение двух лет наблюдения

Показатели	Исходно при госпитализации (2 года назад)	При выписке из стационара	Через 1 год при первом обращении	Через 1 год после коррекции лечения	Через 2 года
САД, мм рт.ст.	$184,2 \pm 7,6$	$142,1 \pm 13,8^{**}$	$162,8 \pm 7,7^*$	$138,8 \pm 8,4^{**}$	$126,6 \pm 6,8^{**}$
ДАД, мм рт.ст.	$104,6 \pm 7,2$	$84,3 \pm 5,7^*$	$91,5 \pm 2,4^*$	$84,2 \pm 2,3^*$	$80,9 \pm 2,4^*$
ЧСС, уд./мин	$76,8 \pm 1,8$	$78,1 \pm 1,9$	$77,8 \pm 1,5$	$76,3 \pm 1,8$	$73,7 \pm 1,6$

Примечание: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$ — различия по сравнению с исходными значениями.

Сокращения: САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Таблица 2

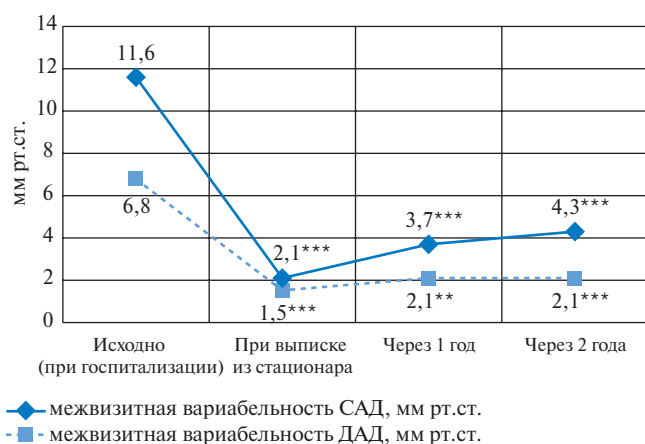


Рис. 3. Динамика межвизитной вариабельности систолического и диастолического АД, мм рт.ст.

Примечание: *** — $p < 0,001$ — по сравнению с исходным значением.

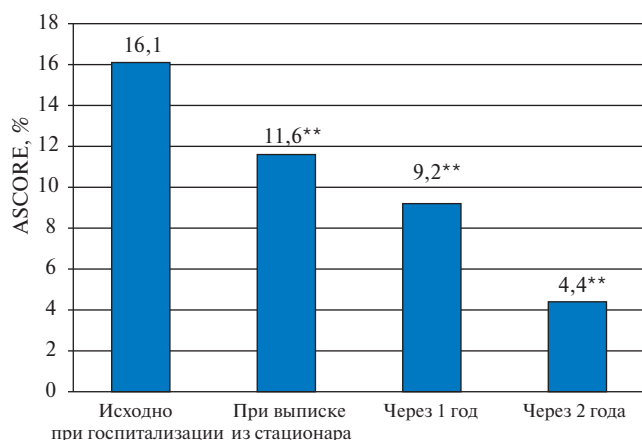


Рис. 4. Вероятный пятилетний риск сердечно-сосудистых осложнений (шкала ASCORE).

Примечание: ** — $p < 0,01$ по сравнению с исходными значениями.

Таблица 3

Динамика основных гемодинамических и биохимических параметров

Показатели	Исходно	Через 2 года
Фракция выброса, %	67,7±0,1	68,2±0,2*
Конечный диастолический объем, мл	136,0±2,8	127,1±2,9*
Конечный систолический объем, мл	44,2±1,2	40,3±1,3*
Межжелудочковая перегородка, мм	11,1±0,3	10,1±0,3*
Масса миокарда, г	238,4±9,0	196,3±9,0***
Индекс массы миокарда, г/м ²	138,6±5,7	114,1±5,8**
Общий холестерин, ммоль/л	6,7±0,6	4,7±0,6*
Холестерин липопротеинов высокой плотности, ммоль/л	1,04±0,1	1,3±0,1*
Холестерин липопротеинов низкой плотности, ммоль/л	3,9±0,3	2,9±0,3*
Триглицериды, ммоль/л	2,2±0,2	1,5±0,2*
Креатинин, мкмоль/л	95,2±2,2	90,9±3,1
Глюкоза, ммоль/л	6,1±0,1	5,7±0,1*

Примечание: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$ — различия по сравнению с исходными значениями.

Таблица 4

Динамика “сосудистого возраста” и 5-летнего риска ССО

Показатели	Исходно (при госпитализации)	При выписке из стационара	Через 1 год	Через 2 года
Паспортный возраст, годы	57,7±9,3	57,7±9,3	58,7±9,3	59,7±9,3
“Сосудистый возраст”, годы	72,1±2,73 [#]	60,7±2,6**	59,4±3,2**	56,6±4,3**
Общий риск, баллы	47,5±0,8	44,3±0,7**	41,6±1,8**	34,2±4,7**
Пятилетний риск ССО по шкале ASCORE, %	16,1±1,1	11,6±1,0**	9,2±2,0**	4,4±0,7**

Примечание: ** — $p < 0,01$ — различие по сравнению с исходными значениями, [#] — $p < 0,05$ — между исходным паспортным и сосудистым возрастом.

Поскольку в исследование изначально (2 года назад, на госпитальном этапе) были включены больные очень высокого риска (множественные ФР, сопутствующая патология, неконтролируемая АГ), на амбулаторном этапе, как указывалось выше, осуществлялся контроль за основными параметрами гемодинамики и биохимического статуса (табл. 3).

Необходимо отметить, что за 24 мес. наблюдения отрицательных изменений со стороны гемодинами-

ческих и функциональных параметров сердца зарегистрировано не было. Что касается уровня ОХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП и ТГ, то наблюдались позитивные изменения, обусловленные контролируемым приёмом статинов. Достоверно уменьшился уровень глюкозы.

В рамках настоящей работы самое пристальное внимание уделялось оценке и последующей динамике вероятности развития пятилетнего риска ССО

с использованием шкалы ASCORE. Средний балл больных исходно (при госпитализации), через 1 и 2 года лечения периндоприлом/амлодипином составлял $47,5 \pm 0,8$; $41,6 \pm 1,8$; $34,2 \pm 4,7$ ($p < 0,01$) и соответствовал пятилетнему риску возникновения сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда или инсульта в $16,1 \pm 1,1$; $9,2 \pm 2,0$ и $4,4 \pm 0,7\%$ ($p < 0,01$). Таким образом, вероятность ССО за 2 года уменьшилась на 11,7% (в 3,7 раза) (рис. 4).

Особенно показательно (прежде всего для понимания больного) изменялась величина СВ, что позитивно влияло на дальнейшую тактику лечения и на отношения врач-пациент (табл. 4). Как видно, показатель СВ при поступлении в стационар на 14,4 лет превышал реальный (паспортный) возраст больного ($p < 0,05$).

При выписке из стационара эти параметры максимально сближались, что, безусловно, оказывало влияние на приверженность к терапии. “Сосудистый возраст” после первого года терапии регистрировался в пределах реальных паспортных значений, а через 2 года лечения даже несколько уменьшился (до $56,6 \pm 4,3$ лет; $p < 0,01$). В течение этого периода не зарегистрировано ни одного случая серьезного ССО, в то время как число больных с низкой приверженностью к лечению сократилось в два раза (с 36,6 до 16,6%).

Обсуждение

Общие принципы ведения больных с АГ должны основываться на определении исходного уровня общего сердечно-сосудистого риска [1, 2]. Изложенный материал обосновывает использование новой оценочной шкалы (ASCORE), позволяющей рассчитать пятилетний суммарный сердечно-сосудистый риск (инфаркта миокарда, инсульта, сердечно-сосудистой смерти) у больных с АГ. Для оценки риска по этой шкале практическому врачу необходимо знать традиционные клинические (пол, возраст, статус курения, величину АД, предшествующую АГТ) и классические биохимические показатели (липидограмма, гликемия натощак, креатинин плазмы). Предварительная оценка вероятного риска ССО необходима не только врачу для определения дальнейшей тактики лечения, но может быть полезна каждому конкретному больному в плане повышения его приверженности к лечению [9]. Известно, что приверженность к лечению в России через 6 мес. терапии не превышает 48% [13]. Для повышения приверженности в практику вводится понятие “сосудистого возраста”, хотя трактовка этого понятия полностью не определена [14]. Тем не менее для практического применения, используя европейскую шкалу SCORE, показатель СВ можно определить на основании пола, возраста, курения, уровня САД и ОХС. В настоящей работе в условиях реальной клиниче-

ской практики впервые апробированы обе шкалы (пятилетняя оценка риска ССО и шкала СВ) для оценки эффективности пролонгированной терапии периндоприлом/амлодипином (на протяжении двух лет) у больных АГ с высокой и очень высокой степенью риска. Фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов, как свидетельствуют мета-анализы, значительно улучшают приверженность больных к лечению [15]. В данном случае фиксированная комбинация периндоприла/амлодипина была назначена 35 стационарным больным АГ высокого и очень высокого риска с достижением у 82,9% больных целевого уровня АД, стабильностью контроля АД внутри и между визитами врача [12]. В дальнейшем (в поликлинических условиях) 30 больных продолжили комбинированный приём препарата с приверженностью к лечению в 63,4%. Через год была проведена коррекция терапии (увеличены дозы периндоприла/амлодипина до 10/5 и 10/10 мг), определен вероятный 5-летний риск ССО и “сосудистый возраст”, которые снизились, по сравнению с исходными, соответственно на 11,7% и на 15,5 лет. В результате значительно повысилась мотивация больных к лечению, возросла приверженность, которая к исходу второго года составила 83,4%. Значение межвизитной вариабельности САД на заключительном визите оказалось $4,3 \pm 0,2$ мм рт.ст., что ниже рекомендованного в настоящее время уровня (менее 4,8 мм рт.ст.). Значительно снизился риск ССО (до 4,4%), сосудистый возраст соответствовал паспортному (56,6 лет). Наше исследование, разумеется, не ставило перед собой грандиозных задач. И мы прекрасно понимаем, что, модифицируя ФР, снижая каждый отдельный ФР (САД, уровень ОХС, глюкозы) больной уменьшает свой собственный риск на несколько процентов. Потенциально снижая “сосудистый возраст” на несколько лет с помощью эффективной фиксированной комбинации, в перспективе каждый больной уменьшает риск возникновения фатальных и не фатальных сосудистых осложнений.

Заключение

Апробация новых экспертных систем (шкала пятилетней вероятности развития сердечно-сосудистого события и определение “сосудистого возраста” с использованием шкалы SCORE) в повседневном лечении больных АГ высокого и очень высокого риска имеет большую ценность, поскольку позволила впервые прогнозировать вероятность индивидуального риска ССО и возможность его снижения в связи с использованием эффективной АГТ. Предлагаемая европейским сообществом концепция “сосудистого возраста” способствовала повышению мотивации больных к соблюдению врачебных рекомендаций,

уменьшению ФР, снижению риска фатальных сосудистых осложнений. Фиксированная комбинация периндоприла/амлодипина, используемая в реальной клинической практике в течение двух лет, продемонстри-

ровала клиническую эффективность у больных с ранее неконтролируемой АГ, уменьшала межвизитную вариабельность АД, снижала индивидуальный риск ССО, повышала приверженность к терапии.

Литература

1. 2013 ESH/ESC GUIDELINES for the management of arterial hypertension. Russian Journal of Cardiology. 2014; (1): 7-94. Russian. DOI:10.15829/1560-4071-2014-1-7-94. (Рекомендации по лечению артериальной гипертензии. ESH/ESC 2013. Российский кардиологический журнал. 2014; (1): 7-94. DOI:10.15829/1560-4071-2014-1-7-94).
2. Chazova IE, Oschepkova EV, Zhernakova EV. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Clinical guidelines 2013. Cardiology Bulletin 2015; 1: 3-30. Russian (Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации 2013. Кардиологический вестник 2015; 1:3-30).
3. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. Eur Heart J 2003; 4: 987-1003.
4. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care. The Framingham Heart Study. Circulation 2008; 117: 743-53.
5. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, et al. Derivation and validation of QRISK, a new cardiovascular disease risk score for the United Kingdom: prospective open cohort study. BMJ 2007; 335: 136-9.
6. Shalnova SA, Kalinina AM, Deyev AD, et al. The Russian ORISKON expert system — Assessment of RISK of the Main Noninfectious diseases. Cardiovascular Therapy and Prevention 2013; 12 (4): 51-5. Russian (Шальнова С.А., Калинина А.М., Деев А.Д., Пустеленин А.В. Российская экспертная система ОРИСКОН — Оценка РИСКА Основных Неинфекционных заболеваний. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2013; 12 (4): 51-5).
7. Prieto-Merino D, Dobson J, Gupta AK, et al. ASCORE: an up-to-date cardiovascular risk score for hypertensive patients reflecting contemporary clinical practice developed using the (ASCOT-BPLA) trial data. J. Hum. Hypertens 2013; 27(8): 492-6.
8. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT-BPLA): a multicenter randomised controlled trial. Lancet 2005; 366(948): 895-906.
9. Karpov YuA, Sorokin EV. Influence of the combined hypotensive therapy on risk of cardiovascular complications and vascular age: results of the multicenter open research ADVANTAGE. Atmosphere. News of a cardiology of 2015; 3: 18-26. Russian (Карпов Ю.А., Сорокин Е.В. Влияние комбинированной гипотензивной терапии на риск сердечно-сосудистых осложнений и сосудистый возраст: результаты многоцентрового открытого исследования ADVANTAGE. Атмосфера. Новости кардиологии 2015; 3: 18-26).
10. Pharmakoeidemiologiya of an arterial Hypertension in Russia: the analysis of commitment of doctors (by results of a research PYTHAGORAS IV). Systemic Hypertensions 2015; 15(1): 19-25. Russian (Фармакоэпидемиология артериальной гипертензии в России: анализ приверженности врачей (по результатам исследования ПИФАГОР IV). Системные гипертензии 2015; 15(1): 19-25).
11. Cuende JI, Cuende N, Calaveras-Lagartos J. How to calculate vascular age with the SCORE project scales: a new method of cardiovascular risk evaluation. Eur. Heart J 2010; 31: 2351-8.
12. Logacheva IV, Safronova VB Maximov NI, Baranova SP. Practice of maintaining inpatients with an uncontrollable arterial hypertension. Russ J Cardiol 2014; 4(108): 75-81. Russian (Логачева И.В., Сафронова В.В. Максимов Н.И., Баранова С.П. Практика ведения стационарных больных с неконтролируемой артериальной гипертензией. Российский кардиологический журнал 2014; 4(108): 75-81).
13. Shalnova SA. Epidemiology of arterial hypertension in Russia: patient's portrait. Arterial hypertension 2008; 2(2): 5-10. Russian (Шальнова С.А. Эпидемиология артериальной гипертензии в России: портрет больного. Артериальная гипертензия 2008; 2(2): 5-10).
14. Groenewegen K, den Ruijter H, Pasterkamp G, et al. Vascular age to determine cardiovascular disease risk: a systematic review of its concepts, definitions, and clinical applications. Eur. J. Prev. Cardiol 2015; pii: 2047487314566999. [Epub ahead of print].
15. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR, et al. Review Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. Hypertension 2010; 55: 399-407.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТРИМЕТАЗИДИНА МВ ПРИ МИКРОСОСУДИСТОЙ СТЕНОКАРДИИ

Галин П. Ю., Губанова Т. Г.

Цель. Оценка клинической эффективности триметазидина МВ (Предуктал МВ®, АО "Сервье") у пациентов с микрососудистой стенокардией.

Материал и методы. Обследовано 50 пациентов (средний возраст 55,16±3,82 лет) с микрососудистой стенокардией первичной (n=36) и вторичной на фоне артериальной гипертензии (n=14) и с сохраняющейся клиникой стенокардии напряжения II-III ФК на фоне антиангинальной терапии гемодинамического действия. Всем пациентам в дополнение к проводимой терапии был назначен триметазидин МВ (ТМВ) с ежемесячным контролем антиангинальной эффективности в течение 6 месяцев.

Результаты. Проводимая терапия привела к достоверному уменьшению количества стенокардических приступов с 21,24±12,57 до 5,44±3,11 (p<0,01) и доз короткодействующих нитратов (КДН) с 18,08±13,87 до 2,86±2,66 (p<0,01) в месяц. При этом достоверное уменьшение ангинозных приступов наблюдалось с первого месяца терапии и сопровождалось дальнейшим нарастанием эффекта к 6 месяцу лечения. Установленная эффективность терапии ТМВ не зависела от состояния коронарных артерий, пола, причин микрососудистой стенокардии при более быстром достижении клинического эффекта у больных с правым типом кровоснабжения миокарда.

Заключение. Включение Предуктала МВ® в комплексную терапию больных с микрососудистой стенокардией высокоэффективно контролирует ангинозную симптоматику.

Ключевые слова: микрососудистая стенокардия, антиишемическая терапия, триметазидин МВ.

ГБОУ ВПО Оренбургский государственный медицинский университет Минздрава России, Оренбург, Россия.

Галин П. Ю.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии, Губанова Т. Г. — к.м.н., доцент кафедры терапии.

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

ESC — Европейское общество кардиологов, АГ — артериальная гипертензия, АТФ — аденозинтрифосфат, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КА — коронарные артерии, КАГ — коронарная ангиография, КБС — коронарная болезнь сердца, КДН — короткодействующие нитраты, МСС — микрососудистая стенокардия, ТМВ — триметазидин МВ, ЭКГ — электрокардиограмма.

Рукопись получена 22.04.2016

Рецензия получена 26.09.2016

Принята к публикации 10.05.2016

Российский кардиологический журнал 2016, 12 (140): 84–89

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-12-84-89>

CLINICAL EFFECTIVENESS OF THE MODIFIED RELEASE TRIMETAZIDINE IN MICROVASCULAR ANGINA

Galin P. Yu., Gubanov T. G.

Aim. Assessment of clinical effectiveness of trimetazidine MR (Preductal MR®, Les Laboratoires Servier) in patients with microvascular angina.

Material and methods. Totally, 50 patients studied (mean age 55,16±3,82 y.o.) with microvascular angina primary (n=36) and secondary, related to arterial hypertension (n=14) and with remaining angina presentation of II-III FC at background of antianginal treatment of hemodynamic action. All patients, in addition to the performed treatment, were assigned with trimetazidine MR (TMR) with monthly control of antianginal efficacy during 6 months follow-up.

Results. The treatment led to significant decline of angina attacks from 21,24±12,57 to 5,44±3,11 (p<0,01) and dosages of short-acting nitrates from 18,08±13,87 to 2,86±2,66 (p<0,01) per month. So, the significant decrease in antianginal attacks was marked after one month of therapy and showed the raising effect by the 6th

month of treatment. The effectiveness of TMR did not depend upon the condition of coronary arteries, gender, microvascular angina in more rapid reach of clinical effect in patients with the right type of myocardium circulation.

Conclusion. Introduction of Preductal MR® to the complex treatment of patients with microvascular angina does effectively control angina symptoms.

Russ J Cardiol 2016, 12 (140): 84–89

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-12-84-89>

Key words: microvascular angina, antiischemic therapy, trimetazidine MR.

Orenburg State Medical University (OrSMU), Orenburg, Russia.

Лечение пациентов с некоронарогенной ишемией миокарда (микрососудистой стенокардией (МСС)), имеющих боли в сердце стенокардитического характера в сочетании с положительными результатами нагрузочных проб и неизменными или малоизмененными коронарными артериями (КА), является одной из нерешенных проблем современной кардиологии. Несмотря на отсутствие гемодинамически значимого атеросклеротического поражения КА приступы стенокардии могут быть весьма интенсивными и существенно нарушать не только качество жизни, но и трудоспособность пациентов. Механизм возникновения преходящей ишемии миокарда и кардиаль-

ного болевого синдрома при отсутствии атеросклероза КА полностью не изучен, оптимальные методы фармакотерапии не разработаны [1]. Таким пациентам в большинстве случаев назначается антиангинальная терапия гемодинамического действия как при коронарной болезни сердца (КБС) (ESC, 2013), что не всегда приводит к достижению существенного клинического эффекта. В связи с чем требуется поиск новых путей оптимизации лечения стенокардии некоронарогенного генеза.

Целью данного исследования явилась оценка клинической эффективности Предуктала МВ® у пациентов с МСС.

Таблица 1

Антиангинальная эффективность триметазида МВ у пациентов с МСС

Признаки	До лечения	Длительность терапии, мес.					
		1	2	3	4	5	6
Пациенты с некоронарогенной ишемией миокарда, n=50							
Количество приступов стенокардии	21,24±12,57	14,74±6,97**	11,42±5,62**	8,6±4,15**	7,44±3,73**	6,28±3,18**	5,44±3,11**
Количество доз КДН	18,08±13,87	11,12±7,35**	7,4 ±4,82**	6,38±4,59**	4,8±3,29**	3,64±2,79**	2,86±2,66**
Пациенты с неизмененными КА, n=34							
Количество приступов стенокардии	22,58±14,81	14,79±6,67**	11,55±5,66**	8,29±4,08**	6,55±3,33**	5,70±2,90**	5,32±2,98**
Количество доз КДН	18,41±15,43	10,44±6,77**	6,88±4,09**	5,70±3,66**	4,08±2,28**	3,47±2,66**	2,94±2,86**
Пациенты с малоизмененными КА, n=16							
Количество приступов стенокардии	18,37±8,26	14,62±7,60**	11,12±5,62**	9,25±3,93**	9,31±4,35**	7,5±3,12**	5,68±3,31**
Количество доз КДН	17,37±10,64	12,56±8,32*	8,5±6,43**	7,81±6,26**	6,31±5,26**	4±3**	2,68±2,23**
Пациенты с первичной микрососудистой стенокардией, n=36							
Количество приступов стенокардии	22,94±14,69	15,41±7,64**	11,25±6,19**	8,25±4,44**	7,58±3,78**	6,66±3,31**	5,55±3,25**
Количество доз КДН	18,55±15,16	11,61±8,24**	8±5,33**	6,97±5,12**	4,91±2,96**	4,02±3,03**	3±3**
Пациенты с АГ, n=14							
Количество приступов стенокардии	16,85±7,67	13±4,71*	10,57±4,22*	8,21±3,38*	7,07±3,52**	5,28±2,89**	5,14±2,73**
Количество доз КДН	16,85±10,65	9,85±4,81*	5,85±3,12**	4,85±3,12**	4,5±4,07**	2,64±1,96**	2,5±1,78**

Примечание: * — $p < 0,05$, * — $p < 0,01$, по сравнению с показателями до лечения.

Материал и методы

В клиническое исследование включены 50 пациентов (34 женщины и 16 мужчин) в возрасте от 35 до 72 лет (средний возраст $55,16 \pm 3,82$ лет). Критериями включения пациентов в исследование явилось наличие трех признаков: 1) типичная стенокардия, обусловленная нагрузкой; 2) наличие признаков ишемии миокарда по данным ЭКГ стресс-тестов, холтеровского мониторирования ЭКГ; 3) неизменные или малоизмененные КА (стенозы $< 50\%$) по данным коронароангиографии (КАГ).

Критерием исключения явилась стенокардия с гемодинамически значимыми стенозами КА и вазоспастическая стенокардия.

Среди включенных в исследование пациентов клиника стабильной стенокардии напряжения II ФК наблюдалась у 25, III ФК — также у 25 больных, по данным КАГ у 34 пациентов оказались неизменными, у 16 — малоизмененными. Все пациенты страдали некоронарогенной ишемией миокарда, диагностированной в соответствии с критериями ESC (2013г), причиной которой у 36 была первичная МСС, у 14 — вторичная вследствие артериальной гипертензии (АГ). Длительность стенокардии в среднем по группе составила $6,44 \pm 4,95$ лет. До включения в исследование пациенты получали терапию стабильной стенокардии напряжения первой линии (бета-блокаторы или брадикардитические антагонисты кальция) и терапию, направленную на предупреждение событий и улучшение прогноза

(антитромбоцитарные средства, статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента) [1]. Несмотря на проводимую терапию, болевые приступы сохранялись и их количество в группе за месяц составляло $21,24 \pm 12,57$, потребность в короткодействующих нитратах (КДН) — $18,08 \pm 13,87$ доз. Всем пациентам в дополнение к терапии первой линии был назначен триметазидин МВ (Предуктал МВ®, АО «Сервье») 35 мг — по 1 таблетке 2 раза в день в течение 6 месяцев с ежемесячным контролем антиангинальной эффективности проводимой терапии по динамике количества болевых приступов и доз КДН, используемых для купирования этих приступов, которая оценивалась как в среднем в группе, так и в зависимости от состояния КА, типа кровоснабжения миокарда, пола, причин МСС.

Полученные в ходе клинического исследования результаты обрабатывались общепринятыми методами статистического анализа с помощью программы Statistica 6. Вычисляли среднюю арифметическую (М), среднюю ошибку средней (m), сумму. Для определения достоверности изменений в группах на фоне проводимого лечения использовался критерий Вилкоксона. Различия показателей считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что назначение триметазида модифи-

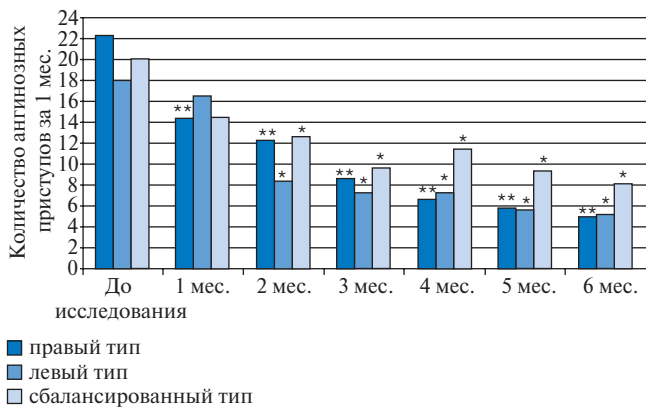


Рис. 1. Динамика ангинозных приступов у пациентов с МСС на фоне лечения триметазидином МВ в зависимости от типа кровоснабжения миокарда.

Примечание: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, по сравнению с показателями до лечения.

цированного высвобождения (ТМВ) пациентам с некоронарогенной ишемией миокарда в дополнение к стандартной терапии стенокардии через 6 месяцев привело к достоверному уменьшению количества стенокардических приступов с $21,24 \pm 12,57$ до $5,44 \pm 3,11$ ($p < 0,01$). Аналогичная динамика прослеживалась и в отношении количества доз КДН с $18,08 \pm 13,87$ до $2,86 \pm 2,66$ ($p < 0,01$) через 6 месяцев лечения. Статистически достоверным уменьшение приступов стенокардии и количества доз принимаемых нитратов стало уже через месяц терапии с последующим нарастанием антиангинального эффекта проводимой терапии (табл. 1). В итоге, количество болевых приступов в группе уменьшилось на 74,4%, а количество принимаемых нитратов — на 84,2% за 6 месяцев терапии.

Включение ТМВ оказалось эффективным вне зависимости от состояния КА (табл. 1). Так, у пациентов с неизменными КА ($n=34$) за 6 месяцев лечения количество болевых приступов уменьшилось на 76,5%, ($p < 0,01$), у пациентов с малоизмененными КА ($n=16$) на 69,1% ($p < 0,01$). Количество применяемых КДН уменьшилось на 84,0% ($p < 0,01$) и 84,6% ($p < 0,01$), соответственно. Достоверное уменьшение указанных признаков наблюдалось уже с первого месяца приема препарата.

Несмотря на общую положительную динамику эффективности антиангинальной терапии, результативность назначения ТМВ несколько различалась в зависимости от типа кровоснабжения миокарда в основном по времени достижения статистической значимости (рис. 1). Так, за весь период наблюдения, у пациентов с правым типом кровоснабжения миокарда ($n=35$) количество приступов стенокардии уменьшилось на 77,7% ($p < 0,01$), количество доз КДН на 86,0% ($p < 0,01$) и статистическая достоверность уменьшения указанных признаков наблюдалась с первого месяца применения препарата. У пациен-

тов с левым типом кровоснабжения миокарда ($n=8$) количество приступов стенокардии и доз КДН за шесть месяцев также существенно уменьшилось на 71,6% ($p < 0,05$) и 85,6% ($p < 0,05$), соответственно, но при этом достоверное уменьшение симптомов заболевания наблюдалось со второго месяца лечения, а количества доз КДН — с третьего месяца терапии. Аналогичные результаты получены и в подгруппе пациентов со сбалансированным типом кровоснабжения миокарда.

Достоверное уменьшение стенокардических приступов и потребности в препаратах “скорой помощи” у пациентов с некоронарогенной ишемией миокарда произошло вне зависимости от гендерных различий с первого месяца терапии, и через 6 месяцев лечения у женщин количество болевых приступов снизилось на 75,3% ($p < 0,01$), у мужчин на 71,7% ($p < 0,01$), потребность в КДН у женщин и мужчин уменьшилась на 84,0% ($p < 0,01$) и 83,0% ($p < 0,01$), соответственно.

Оценка эффективности лечения ТМВ в зависимости от причины, приведшей к развитию МСС также продемонстрировала сопоставимую положительную динамику (табл. 1). У пациентов с первичной МСС за 6 месяцев терапии количество приступов стенокардии и потребность в КДН снизились на 77,6% ($p < 0,01$) и 83,8% ($p < 0,01$), а у пациентов со вторичной МСС на фоне АГ на 30,5% ($p < 0,01$) и 85,2% ($p < 0,01$), соответственно. При этом, улучшение клинических показателей стало достоверным после первого месяца лечения в обеих группах.

Обсуждение

Как известно, ишемия миокарда является результатом сложного многофакторного патофизиологического процесса. Независимо от причин, вызвавших ишемию, на уровне кардиомиоцита возникает дефицит АТФ, приводя к манифестации ИБС. Высокая клиническая эффективность ТМВ обусловлена улучшением метаболизма ишемизированного миокарда за счет частичного ингибирования фермента, необходимого для окисления жирных кислот — длинноцепочечной 3-кетоацил СоА-тиолазы, что приводит к частичному переключению окисления жирных кислот на окисление глюкозы и является менее кислородозатратным путем [2]. Также ТМВ увеличивает обмен фосфолипидов и их включение в мембрану, обеспечивая тем самым защиту клеточных мембран от повреждений. Цитопротективный эффект ТМВ заключается в увеличении образования АТФ, уменьшении дефицита кислорода и защиты клеток миокарда от отрицательных последствий ишемии [3]. ТМВ увеличивает коронарный резерв, хотя его антиангинальный эффект оказывается не за счет снижения частоты сердечных сокращений, сократимости миокарда или вазодилатации [4].



НОВАЯ ФОРМА

ОТ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО КРИЗИСА К КОМФОРТНОЙ ЖИЗНИ

**Базовый антиишемический препарат.
Теперь 1 капсула в день**



СОСТАВ.* 1 твердая капсула с пролонгированным высвобождением содержит триметазидина дигидрохлорида 80 мг. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.*** Длительная терапия ишемической болезни сердца: профилактика приступов стабильной стенокардии в составе моно- или комбинированной терапии. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.*** Внутрь, по 1 капсуле 1 раз в сутки, утром во время завтрака. Оценка пользы от лечения может быть проведена после трех месяцев приема препарата. Прием препарата следует прекратить, если за это время улучшения не наступило. Пациенты с почечной недостаточностью/пациенты старше 75 лет: у пациентов с почечной недостаточностью умеренной степени тяжести (КК 30-60 мл/мин) рекомендуется снижение дозы, т.е. 1 таблетка, содержащая 35 мг триметазидина в день. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.*** Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. Болезнь Паркинсона, симптомы паркинсонизма, тремор, синдром «беспокойных ног» и другие, связанные с ними двигательные нарушения. Тяжелая почечная недостаточность (КК < 30 мл/мин). Непереносимость фруктозы/сахарозы, наличие синдрома глюкозо-галактозной мальабсорбции, сахарозо-изомальтозной недостаточности и других ферментопатий, связанных с непереносимостью сахарозы, входящей в состав препарата. Из-за отсутствия достаточного количества клинических данных пациентам до 18 лет назначение препарата не рекомендуется. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ.*** Предуктал® ОД 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 реваскуляризации). Предуктал® ОД может вызывать или ухудшать симптомы паркинсонизма (тремор, акинезию, повышение тонуса), поэтому следует проводить регулярное наблюдение пациентов, особенно пожилого возраста. Могут отмечаться случаи падения, связанные с неустойчивостью в позе Ромберга и «шаткостью» походки или выраженным снижением АД, особенно, у пациентов, принимающих гипотензивные препараты. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ.*** **БЕРЕМЕННОСТЬ И ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ.*** Не рекомендуется во время беременности. Не следует применять в период 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 реакций. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.*** Часто: боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, рвота, астения, головокружение, головная боль, кожная сыпь, зуд, крапивница, астения. Редко: ощущение сердцебиения, экстрасистолия, тахикардия, выраженное снижение АД, ортостатическая гипотензия, которая может сопровождаться общей слабостью, головокружением или потерей равновесия, особенно при одновременном приеме гипотензивных препаратов, «приливы» крови к коже лица. Неустойчивой частоты: запор, симптомы паркинсонизма (тремор, акинезия, повышение тонуса), «шаткость» походки, синдром «беспокойных ног», другие связанные с ними двигательные нарушения, обычно обратимые после прекращения терапии, нарушения сна (бессонница, сонливость), острый генерализованный экзантематозный пустулез, отек Квинке, агранулоцитоз, тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура, гепатит. **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА.*** Триметазидин предотвращает снижение внутриклеточной концентрации аденозинтрифосфата (АТФ) путем сохранения энергетического метаболизма клеток в состоянии гипоксии. Триметазидин не оказывает прямого воздействия на показатели гемодинамики. **ФОРМА ВЫПУСКА.*** Капсулы с пролонгированным высвобождением 80 мг. По 10 капсул в блистер из ПА/Ал/ПВХ-пленки м фольги алюминиевой. По 3 или 6 блистеров с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. По 9 капсул в блистер из ПА/Ал/ПВХ-пленки м фольги алюминиевой. По 3 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную.



*Смотрите полную информацию о препарате в инструкции по применению.
АО «Сервье»: 115054, Москва, Павелецкая пл., 2, стр. 3. Тел.: (495) 937-07-00, факс: (495) 937-07-01.

РЕКЛАМА

Регистрационное удостоверение: ЛП-003410 от 13.01.2016.

Применению триметазидина при ишемической болезни сердца (ИБС) посвящено 266 рандомизированных клинических исследований, включавших 22 955 пациентов и четырех их метаанализов [5]. При этом, эффективность Предуктала МВ® при МСС изучена недостаточно. В результате выполненного нами исследования появились данные, показывающие высокую антиангинальную эффективность ТМВ у пациентов с некоронарогенной ишемией миокарда вне зависимости от этиологии МСС (первичная МСС или вторичная на фоне АГ), состояния КА, типа кровоснабжения миокарда и пола. Ввиду отсутствия прямых сравнительных исследований по клинической эффективности ТМВ при обструктивной КБС и некоронарогенной ишемии миокарда нельзя сделать вывод о преимуществе цитопротекторной терапии при различной этиологии ишемии миокарда, но сопоставляя полученные результаты с другими данными можно высказать предположение о равноценном эффекте, что наиболее вероятно вследствие механизма действия препарата. Например, в исследовании ТРИУМФ, включавшем пациентов со стабильной стенокардией, недостаточно контролируемой антиангинальными препаратами гемодинамического действия, дополнение ТМВ (70 мг/сут.) к комбинированной стандартной антиангинальной терапии в течение 8 нед. достоверно улучшало оценку пациентами качества жизни наряду со снижением количества приступов стенокардии и потребления КДН в неделю более чем в 3 раза. Наше исследование показало, что добавление ТМВ в лечение пациентов с некоронарогенной ишемией миокарда сопровождается аналогичными изменениями, а при более длительной терапии еще к более выраженному антиангинальному эффекту — за 6 мес. уменьшение количества приступов стенокардии в 4 раза и потребности в КДН в 6 раз, но при этом в подгруппе больных с неизменными КА количество приступов стенокардии уменьшилось более чем в 4 раза, а при необструктивном коронарном атеросклерозе более чем в 3 раза.

Заслуживающей внимание оказалась динамика уменьшения приступов стенокардии и уменьшения доз КДН в зависимости от типа кровоснабжения миокарда. Так, у пациентов с правым типом за 6 мес. лечения количество болевых приступов достоверно уменьшилось в четыре раза, количество принимаемых КДН — в 7 раз. Достоверное уменьшение указанных показателей наблюдалось уже после первого месяца лечения (рис. 1). Иные данные наблюдались у пациентов с левым типом и сбалансированным типом кровоснабжения миокарда. В этих подгруппах к концу периода наблюдения количество ангинозных приступов уменьшилось в 3,5 и 2,4 раза, соответственно. При этом достоверное уменьшение показателей наблюдалось со второго месяца терапии. Коли-

чество принимаемых КДН начало достоверно уменьшаться после двух месяцев терапии и к концу наблюдения у пациентов с левым типом уменьшилось в 7 раз, со сбалансированным — в 3 раза. Возможно, полученные результаты обусловлены малочисленностью подгрупп пациентов с левым и сбалансированным типом кровоснабжения миокарда. Необходимо дальнейшее изучение влияния типа кровоснабжения миокарда на эффективность проводимой терапии.

При лечении пациентов со стабильной стенокардией напряжения выраженность положительного эффекта триметазидина возрастает по мере увеличения продолжительности лечения, при этом увеличивается число больных, у которых улучшается ФК стенокардии и/или достигается I ФК, что считается одной из основных целей лечения больных со стенокардией [6, 7]. В группе пациентов с некоронарогенной ишемией миокарда достоверное уменьшение приступов стенокардии и потребности в КДН наблюдалось уже с первого месяца терапии, достигая максимума к шестому месяцу лечения. В итоге, количество болевых приступов в группе уменьшилось на 74,4%, а количество принимаемых нитратов — на 84,2% за 6 месяцев терапии. Полученные данные свидетельствуют о необходимости длительного приема препарата с целью усиления антиангинального эффекта. Высокая клиническая эффективность добавления ТМВ в лечение пациентов с некоронарогенной ишемией миокарда, возможно, как и при лечении стабильной стенокардии напряжения, связана с тем, что большинство пациентов с целью урежения частоты сердечных сокращений принимали β-адреноблокаторы, которые синергичны ТМВ в снижении частоты приступов стенокардии. По данным литературы, при лечении стабильной стенокардии напряжения одновременное назначение триметазидина и β-адреноблокаторов приводит к снижению частоты ангинозных приступов на 40–70% [6–10]. В нашем исследовании продемонстрирована аналогичная эффективность — уменьшение приступов стенокардии на 74,4%, потребности в КДН — на 84,0%.

Таким образом, включение Предуктала МВ® в комплексную терапию больных с МСС, первичной или вторичной на фоне АГ, высокоэффективно уменьшает симптоматику стенокардии с первого месяца терапии и сопровождается дальнейшим нарастанием эффекта в течение 6 мес. лечения.

Заключение

Несмотря на малые размеры выборки, результаты этого одноцентрового исследования показали, что терапия ТМВ (Предуктал МВ® 35 мг — по 1 таблетке 2 раза в день) синдрома стенокардии у пациентов с некоронарогенной ишемией мио-

карда на фоне стандартной терапии препаратами первой линии КБС (ESC, 2013) эффективна в отношении уменьшения приступов стенокардии и уменьшения количества доз КДН, применяемых для купирования этих приступов. Предуктал МВ® может служить эффективным дополнением к сов-

ременному арсеналу средств для лечения МСС вне зависимости от причин ее вызвавших (АГ, первичная), ангиографических показателей, пола. Тем не менее, остается открытым вопрос влияния ТМВ на прогноз у пациентов с некоронарогенной ишемией миокарда.

Литература

1. ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. European Heart Journal 2013; 34: 2949-3003.
2. Katzung, B. Basic & clinical pharmacology. 10th Ed.: McGraw-Hill Medical; 2007.
3. Aronov DM, Arutiunov GP, Belenkov YuN, et al. The consensus of the experts about the appropriateness of myocardial cytoprotector Trimetazidine (Preduktal MV) in complex therapy of patients with chronic forms of ischemic heart disease. Cardiosomatic 2012; 3(2): 58-60. Russian (Аронов Д. М., Арутюнов Г. П., Беленков Ю. Н. и др. Согласованное мнение экспертов о целесообразности использования миокардиального цитопротектора триметазидина (Предуктала МВ) в комплексной терапии больных с хроническими формами ишемической болезни сердца. Кардиосоматика 2012; 3(2): 58-60).
4. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/ AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease. Circulation 2012; 126(25): 354-471.
5. Aronov DM. Expert consensus on the role and place of a myocardial cytoprotector, trimetazidine (Preduktal MB), in treatment of patients with chronic forms of ischemic heart disease. Russ J Cardiol 2015; 14 (4): 256-26. Russian (Аронов Д. М. Экспертный консенсус о роли и месте миокардиального цитопротектора триметазидина (Предуктал МВ) в лечении больных с хроническими формами ишемической болезни сердца. Российский кардиологический журнал 2015; 14 (4): 256-26).
6. Bubnova MG, Aronov DM, Oganov RG, et al. New potential of Trimetazidine MB for coronary heart disease treatment in the real-world clinical practice: results of the Russian multi-centre randomised study PERSPECTIVE (Part II). Cardiovascular Therapy and Prevention 2011; 10(6): 70-80. Russian (Бубнова М. Г., Аронов Д. М., Оганов Р. Г. и др. Новые возможности триметазидина МВ в лечении ишемической болезни сердца в условиях реальной клинической практики. Результаты Российского многоцентрового рандомизированного исследования ПЕРСПЕКТИВА (часть II). Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011; 10(6): 70-80).
7. Oganov RG, Glezer MG, Deev AD. Program for detection of patients with ineffective therapy with beta-adrenoblockers and comparative assessment of efficacy of addition of trimetazidine MB or isosorbide dinitrate in stable angina. Results of a Russian study PARALLEL. Kardiologiya 2007; 3: 4-13. Russian (Оганов Р. Г., Глезер М. Г., Деев А. Д. Результаты Российского исследования ПАРАЛЛЕЛЬ: Программа по выявлению пациентов с неэффективной терапией β-адреноблокаторами и сравнительной оценке эффективности добавления к терапии триметазидина МВ или изосорбида динитрата при стабильной стенокардии. Кардиология 2007; 3: 4-13).
8. Vitale C, Spoletini I, Malorni W, et al. Efficacy of trimetazidine on functional capacity in symptomatic patients with stable exertional angina – the VASCO-angina study. International Journal of Cardiology 2013; 168(2): 1078-81.
9. Peng S, Zhao M, Wan J, et al. The efficacy of trimetazidine on stable angina pectoris: a meta-analysis of randomized clinical trials. International Journal of Cardiology 2014; 177 (3): 780-5.
10. Nesukay E. Assessment of the most effective combination of antianginal medications in the treatment of patients with stable angina pectoris. Circulation 2012; 125(125): 773.

Уважаемые коллеги!

Компания АО “Сервье” выражает вам свое почтение и сообщает о начале продаж лекарственного препарата **Предуктал ОД** (МНН: триметазидин) — капсулы с пролонгированным высвобождением, 80 мг, № 30 и № 60 (регистрационное удостоверение № ЛП-003410 от 13.01.2016).

Сегодня в России триметазидин принимают тысячи больных с ишемической болезнью сердца, и коморбидными состояниями. Основанием для широкого применения препарата в клинической практике послужила доказанная в многочисленных международных и российских исследованиях эффективность препарата по профилактике приступов стабильной стенокардии в составе моно- или комбинированной терапии. Триметазидин включен в международные и российские рекомендации по лечению ИБС и ХСН.

Новая форма лекарственного препарата Предуктал ОД капсулы с пролонгированным высвобождением, 80 мг, предназначена для использования одной капсулы один раз в день. Благодаря инновационной технологии при приеме препарата обеспечивается

пролонгированное высвобождение триметазидина в ЖКТ с поддержанием необходимой концентрации в плазме крови в течение 24 часов. Обоснованием введения новой формы препарата является возможность значительно увеличить приверженность пациентов к лечению за счет однократного приема, что в свою очередь позволит более эффективно контролировать симптомы стабильной стенокардии.

Предуктал МВ для двукратного приема (35 мг) и новая форма Предуктала ОД для однократного приема (80 мг) эквивалентны с точки зрения фармакокинетики.

Предуктал ОД, 80 мг, сохраняет все терапевтические свойства Предуктала МВ, 35 мг, в отношении:

- эффективности в снижении приступов стенокардии;
- улучшения функционального класса ИБС и ХСН;
- уменьшения ремоделирования миокарда.

Таким образом, использование Предуктала ОД позволит повысить приверженность большинства пациентов к проводимой терапии на фоне доказанной эффективности и переносимости.

ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ И ПЛЕЙОТРОПНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РОЗУВАСТАТИНА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ С ВЫСОКИМ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМ РИСКОМ В УСЛОВИЯХ ДЛИТЕЛЬНОГО АМБУЛАТОРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ

Михин В. П.¹, Жилыева Ю. А.¹, Воротынцева В. В.², Небиеридзе Д. В.³, Ахмеджанов Н. М.³, Васильева Д. А.¹, Чернятина М. А.¹, Громнацкий Н. И.¹

Цель. Определить гиполипидемическую и плеiotропную эффективность дженерического розувастатина (Розукарда) в сравнении с аторвастатином у больных артериальной гипертонией (АГ) с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском (ССР) при длительном применении в условиях амбулаторного наблюдения.

Материал и методы. Исследование выполнено на 114 больных (58,2±3,11 лет) АГ II-III степени с высоким или очень высоким ССР по SCORE, получающих гипотензивную терапию метопрололом, индапамидом, эналаприлом в эффективных дозах, у которых предшествующий прием в течение 1 года аторвастатина (20 мг/сут.) не сопровождался достижением целевого уровня холестерина (ХС). Аторвастатин был заменен на розувастатин 10 мг/сут. в течение 1,5 лет. Если указанная доза не приводила ХС и ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) к целевым значениям в течение 6 нед, доза розувастатина увеличивалась до 20 мг/сут., а при недостижении целевых значений ХС в течение последующих 6 недель увеличивалась до 40 мг/сут.

Результаты. Включение розувастатина в комплексную терапию сопровождалось дальнейшим снижением атерогенных липидов: ХС на 24%, ХС ЛНП на 53% и сочеталось с уменьшением параметров жесткости сосудистой стенки — снижением CAVI на 12%, индекса аугментации на 17%, улучшением вазодилатирующей функции сосудистого эндотелия на 24%.

Заключение. Розукард обладает, наряду с гиполипидемическим эффектом, плеiotропными свойствами, превышающими таковые аторвастатина, что позволяет использовать препарат у больных АГ с высоким и очень высоким ССР для профилактики сердечно-сосудистых осложнений в амбулаторной практике.

Российский кардиологический журнал 2016, 12 (140): 90–96

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-12-90-96>

Ключевые слова: атеросклероз, гиперхолестеринемия, статины, розувастатин, эндотелиальная дисфункция, жесткость сосудистой стенки, сердечно-сосудистый риск.

¹ФГБОУ ВО Курский государственный медицинский университет Минздрава России, Курск; ²ОБУЗ Курская городская клиническая больница скорой медицинской помощи, Курск; ³ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России, Москва, Россия.

Михин В. П.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней № 2, Жилыева Ю. А. — к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней № 2, Воротынцева В. В. — врач, участковый терапевт, Небиеридзе Д. В. — д.м.н., профессор, зав. отделом профилактики метаболических нарушений, Ахмеджанов Н. М. — к.м.н., в.н.с. отдела профилактики метаболических нарушений, Васильева Д. А. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней № 2, Чернятина М. А. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней № 2, Громнацкий Н. И. — д.м.н., профессор, профессор кафедры внутренних болезней № 2.

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

АГ — артериальная гипертензия, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ГХС — гиперхолестеринемия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КФК — креатинфосфокиназа, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ЛОНП — липопротеиды очень низкой плотности, ССР — сердечно-сосудистый риск, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин.

Рукопись получена 02.11.2016

Рецензия получена 07.11.2016

Принята к публикации 14.11.2016

HYPOLIPIDEMIC AND PLEIOTROPIC EFFICACY OF ROSUVASTATIN IN ARTERIAL HYPERTENSION PATIENTS OF HIGH CARDIOVASCULAR RISK IN LONG-TERM OUTPATIENT FOLLOW-UP

Mikhin V. P.¹, Zhilyaeva Yu. A.¹, Vorotyntseva V. V.², Nebieridze D. V.³, Akhmedzhanov N. M.³, Vasil'eva D. A.¹, Chernyatina M. A.¹, Gromnatsky N. I.¹

Aim. To evaluate the pleiotropic and hypolipidemic efficacy of generic rosuvastatin (Rosucard) comparing with atorvastatin in arterial hypertension patients (AH) with high and very high cardiovascular risk (CVR) during the long-term usage in outpatient circumstances.

Material and methods. Totally, 114 patients studied (age 58,2±3,11 y.o.) with AH of II-III grades and with high or very high CVR by SCORE, taking antihypertension treatment with metoprolol, indapamide, enalapril in effective dosages, who, during the previous 1 year of atorvastatin treatment (20 mg/day) did not reach the target level of cholesterol. Atorvastatin was replaced by rosuvastatin 10 mg/day for 1,5 year. If the mentioned dosage did not reach cholesterol and low-density lipoproteins (LDL) to target levels by 6 weeks, dosage was increased to 20 mg/day, and then if again not achieved during next 6 weeks, to 40 mg/day.

Results. Introduction of rosuvastatin to the complex treatment was followed by further decrease of atherogenic lipids: cholesterol by 24%, LDL by 53% and was followed with the decrease of vessel wall stiffness — decreased CAVI by 12%, augmentation index by 17%, improvement of the vasodilation endothelium function by 24%.

Conclusion. Rosucard has, together with hypolipidemic properties, the pleiotropic properties more prominent than in atorvastatin, that makes it to apply the drug in AH patients with high and very high CVR for prevention of cardiovascular complications in outpatient practice.

Russ J Cardiol 2016, 12 (140): 90–96

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-12-90-96>

Key words: atherosclerosis, hypercholesterolemia, statins, rosuvastatin, endothelial dysfunction, vessel wall stiffness, cardiovascular risk.

¹Kursk State Medical University of the Ministry of Health, Kursk; ²Kursk City Clinical Hospital of Emergent Care, Kursk; ³National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health, Moscow, Russia.

В настоящее время лидирующие позиции по причинам смертности и инвалидизации в развитых странах принадлежат ишемической болезни сердца (ИБС) и цереброваскулярной патологии, в основе которых лежит атеросклероз. Этим объясняется высокая медико-социальная значимость профилактики этой патологии, включающей коррекцию факторов риска и выбор оптимальных методов лечения [1]. Атеросклеротическое поражение сосудов ассоциируется с гиперхолестеринемией (ГХС). Особое значение среди факторов риска принадлежит артериальной гипертензии (АГ), распространённость которой в Российской Федерации в последние годы повысилась до 44%. Важным аспектом профилактики у больных с высоким сердечно-сосудистым риском (ССР) является достижение целевых уровней атерогенных липидов крови, значения которых определяются степенью ССР [2]. К сожалению, в амбулаторной практике врачи ориентируются на предельно допустимые нормы содержания холестерина (ХС) в крови у здоровых лиц, недооценивая степень ССР у больных АГ [3] и соответствующие целевые значения ХС. До 80% диспансерных пациентов с АГ относятся в высокому либо очень высокому ССР [4].

Основными препаратами, снижающими уровень ХС и его атерогенных фракций, остаются статины [5]. Их позитивное влияние на прогноз у больных АГ обусловлено как снижением ХС, так и плеiotропными эффектами: улучшением функции сосудистого эндотелия, эластичности сосудистой стенки, противовоспалительными, антиоксидантными свойствами [6, 7], препятствующими прогрессированию атеросклероза, поражению органов-мишеней, уменьшающими вероятность фатальных осложнений и сердечно-сосудистую смертность.

Учитывая широкую распространенность дженерических статинов, остается мало изученной воспроизводимость их гиполипидемических и плеiotропных эффектов, доказанных в международных протоколах на оригинальных препаратах.

Цель работы: сравнительная оценка гиполипидемической и плеiotропной эффективности розувастатина (Розукард, Зентива, группа Санофи) и аторвастатина у больных АГ высокого и очень высокого ССР при длительном амбулаторном применении.

Материал и методы

Исследование выполнено на больных АГ II-III степени (114 человек, 58,2±3,11, мужчин — 102, женщин — 12). Критерии включения: высокий или очень высокий ССР по SCORE, ГХС или ХС, превышающий целевой, отсутствие систематической гиполипидемической терапии (табл. 1). За 1 год до включения в условиях амбулаторно-поликлинического наблюдения был назначен аторвастатин 20 мг/сут., течение 1 года, но целевой уровень ХС и ХС липопротеидов

низкой плотности (ХС ЛНП) достигнут не был. Также больные получали метопролол 100-150 мг/сут., индапамид ретард 1,5 мг, при тяжелой АГ терапия дополнялась эналаприлом 20-40 мг/сут. После включения в исследование аторвастатин был заменен на розувастатин (Розукард) 10 мг/сут. с контролем уровня липидов крови через 6 нед. В последующем, если значения ХС и ХС ЛНП не превышали целевой уровень или снижение концентрации указанных липидов было более чем на 50%, пациенты продолжали прием розувастатина в указанной дозе (90 чел.). Оставшимся пациентам доза розувастатина была увеличена до 20 мг/сут., с контролем уровня липидов к 12 нед с момента начала терапии розувастатином. Если значения ХС и ХС ЛНП не превышали целевой уровень или снижение концентрации происходило более, чем на 50% от исходного уровня, то терапия розувастатином (20 мг/сут.) продолжалась (17 человек). Лицам, у которых уровень ХС и ХС ЛНП превышал целевой, доза розувастатина была увеличена до 40 мг/сут. Продолжительность терапии розувастатином у всех больных составляла 1,5 года.

В сыворотке крови определяли ХС, ХС ЛНП, ХС липопротеидов высокой (ЛВП) и очень низкой плотности (ЛОНП) (ЛВП и ЛОНП=ТГ/2,2), триглицериды (ТГ) на анализаторе Humestar.

Безопасность терапии контролировалась отсутствием повышения уровня печеночных трансаминаз аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) более чем до 3-х кратного увеличения верхней границы нормы, креатинфосфокиназы (КФК) — более 5 норм. Оценка активности АСТ, АЛТ и КФК проводилась вместе с липидным спектром крови в дебюте и через 12 мес. терапии аторвастатином, через 6, 12 нед., 6, 12, 18 мес. с начала приема розувастатина.

Для повышения приверженности к лечению при включении в исследование и каждые 6 мес. в процессе наблюдения с больными проводились индивидуальные беседы о значимости непрерывной гиполипидемической и гипотензивной терапии, необходи-

Таблица 1

Характеристика больных, включенных в исследование

Показатель	Группа больных АГ, n=114
Возраст	58,2±3,11
Муж.	89,5% (102 чел.)
Жен.	10,5% (12 чел.)
ХСН функциональный класс I	22,8% (26 чел.)
II	16,7% (9 чел.)
III	1,75% (2 чел.)
Длительность АГ лет	10,2±2,2
Степень АГ I	0
II	66,6% (76 чел.)
III	33,3% (38 чел.)

Таблица 2

**Липидный профиль и содержания АСТ, АЛТ в крови больных АГ высокого
и очень высокого ССР на фоне терапии статинами (M±m)**

Показатель	Группы больных	Срок наблюдения						
		Исходно	1 год лечения аторвастатином	6 нед. лечения розувастатином	12 нед. лечения розувастатином	6 мес. лечения розувастатином	12 мес. лечения розувастатином	18 мес. лечения розувастатином
ХС ммоль/л	вся группа, n=114	6,95±0,43	5,15±0,32*	4,35±0,34	3,93±0,25^	3,88±0,25^	3,90±0,24^	3,80±0,22^
	розувастатин 10 мг/сут., n=90	6,78±0,36	4,89±0,23*	4,07±0,19^	3,80±0,16^	3,87±0,17^	3,91±0,16^	3,78±0,19^
	розувастатин 20 мг/сут., n=17	7,43±0,45	5,74±0,29*	5,12±0,27	4,11±0,21^	3,81±0,17^	3,74±0,18^	3,92±0,20^
	розувастатин 40 мг/сут., n=7	7,9±0,47	6,97±0,34*	6,02±0,31*	5,19±0,24^	4,21±0,21^	4,08±0,19^	3,81±0,18^
ХС ЛНП ммоль/л	вся группа, n=114	4,74±0,21	3,64±0,14*	2,41±0,13^	1,92±0,08^	1,72±0,09^	1,67±0,07^	1,71±0,07^
	розувастатин 10 мг/сут., n=90	4,59±0,21	3,59±0,15*	2,19±0,11^	1,78±0,08^	1,70±0,07^	1,64±0,08^	1,69±0,07^
	розувастатин 20 мг/сут., n=7	5,22±0,23	3,38±0,19*	3,02±0,15	2,03±0,09^	1,63±0,07^	1,66±0,07^	1,71±0,07^
	розувастатин 40 мг/сут., n=7	5,54±0,21	5,03±0,28	3,80±0,22^	3,41±0,20^	2,07±0,17^	1,94±0,13^	2,06±0,12^
ХС ЛВП ммоль/л	вся группа, n=114	0,97±0,05	1,05±0,05	1,21±0,05^	1,24±0,05^	1,23±0,06^	1,26±0,05^	1,27±0,06^
	розувастатин 10 мг/сут., n=90	0,94±0,05	1,02±0,05	1,23±0,05^	1,25±0,05^	1,22±0,06^	1,26±0,05^	1,27±0,05^
	розувастатин 20 мг/сут., n=17	1,02±0,06	1,15±0,05	1,09±0,04	1,18±0,05	1,24±0,06	1,21±0,07	1,25±0,08
	розувастатин 40 мг/сут., n=7	1,21±0,08	1,23±0,06	1,25±0,05	1,27±0,06	1,29±0,06	1,30±0,07	1,28±0,06
ТГ ммоль/л	вся группа, n=114	2,35±0,11	1,81±0,08*	1,52±0,08^	1,49±0,06^	1,60±0,07^	1,63±0,08	1,55±0,07^
	розувастатин 10 мг/сут., n=90	2,32±0,11	1,76±0,07*	1,43±0,06^	1,46±0,06^	1,61±0,07	1,63±0,08	1,54±0,07^
	розувастатин 20 мг/сут., n=17	2,43±0,11	2,18±0,09*	1,81±0,07	1,71±0,08^	1,61±0,07^	1,64±0,07^	1,68±0,08^
	розувастатин 40 мг/сут., n=7	2,53±0,16	1,62±0,09*	1,60±0,17	1,53±0,06	1,60±0,09	1,67±0,09	1,50±0,08
АСТ ед/л	вся группа, n=114	20,3±1,3	23,8±1,4	22,81±0,99	27,81±1,41	26,72±1,43	26,09±1,3	27,7±1,3
	розувастатин 10 мг/сут., n=90			22,1±0,9	27,8±1,4	24,9±1,4	23,6±1,2	25,8±1,2
	розувастатин 20 мг/сут., n=17			25,3±1,3	27,4±1,4	32,7±1,5	33,2±1,6^	35,9±1,6^
	розувастатин 40 мг/сут., n=7			25,9±1,5	28,9±1,6	35,6±1,6^	40,8±1,8^	42,2±2,1^
АЛТ ед./л	вся группа, n=114	23,8±1,2	28,7±1,3	26,9±1,52	34,4±1,67^	36,9±1,71^	38,02±1,82^	36,88±1,83
	розувастатин 10 мг/сут., n=90			26,9±1,5	34,6±1,5^	35,8±1,6^	36,2±1,7^	34,6±1,7^
	розувастатин 20 мг/сут., n=17			28,4±1,7	34,2±1,9^	37,8±1,9^	41,2±2,1^	43,4±3,2^
	розувастатин 20 мг/сут., n=7			24,6±1,3	32,6±2,0^	48,9±2,6^	51,3±2,7^	50,4±2,6^

Примечание: * — $p < 0,05$ — достоверность различия исходных значений и полученных на фоне терапии аторвастатином, ^ — $p < 0,05$ — достоверность различия со значением после применения розувастатина.

мости достижения целевых значений липидного профиля и АД, обучение по использованию таблиц SCORE.

Перед началом приема аторвастатина, при включении в исследование, к 6, 12 и 18 мес. терапии розувастатином (Розукард) определялись параметры эла-

стичности стенок магистральных артерий неинвазивным методом объемной сфигмографии ("VaSera-1000", Fukuda Denshi) [8]: CAVI (Cardio-Ankle Vascular Index) — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, характеризующий эластичность стенки артерий в интервале между клапаном аорты и артерией пра-

вой голени, не зависящий от величины АД, AI — индекс аугментации (отношение ударной волны к отраженной волне в период систолы на плечевых артериях), характеризующий растяжимость стенки артерии. В эти же сроки для оценки степени дисфункции сосудистого эндотелия проводилась манжеточная проба [9], позволяющая оценить состояние функциональной активности сосудистого эндотелия по степени эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии с использованием ультразвукового сосудистого датчика (7 МГц) на аппарате “Vivid S5” (“General Electric”). Рассчитывался коэффициент эндотелиальной дисфункции $K = ((D_0 - D_2) / D_0) / ((V_0 D_0 - V_2 D_2) / V_0 D_0)$, где $D_0 - D_2$ и $V_0 - V_2$ — изменения диаметра плечевой артерии и скорости кровотока в процессе реактивной гиперемии [10].

Статистическая обработка результатов проводилась на п/о “Statistica 6.0”, по Стьюденту. Достоверность различий частотных (бинарных) показателей проводилась с учетом arcsin-преобразования частот по Фишеру.

Результаты и обсуждение

Анализ липидного спектра сыворотки крови больных АГ показал (табл. 2), что до начала применения аторвастатина уровень атерогенных липидов существенно превышал как целевые, так и нормальные значения для здоровых лиц, уровень ХС ЛВП в большинстве случаев был ниже 1 ммоль/л. Проведенный в течение 1 года цикл терапии аторвастатином сопровождался снижением концентрации ХС на 25,9%, ХС ЛНП — на 36,1%, ТГ — на 24,1%, но указанные параметры не достигали целевых значений (для пациентов высокого и очень высокого риска целевой уровень ХС составляет, соответственно, менее 4,5 и 4,0 ммоль/л, ЛНП — менее 2,5 и 1,8 ммоль/л¹).

Замена аторвастатина на розувастатин (Розукард) (10 мг/сут.) привела к дальнейшему снижению уровня атерогенных липидов крови. В большинстве случаев (79%) в результате 6 недельного курса лечения розувастатином концентрация ключевых атерогенных липидов приблизилась к целевому уровню, а к 12 неделям терапии достигла целевых значений либо была ниже их (табл. 2, рис. 1, 2): в сравнении с началом применения розувастатина концентрация ХС сократилась на 22,1%, ХС ЛНП на 49,8%, ТГ на 16,2%, уровень ХС ЛВП увеличился на 21,7% и достигли целевых значений.

В 21% случаев в результате 6 нед. терапии розувастатином (10 мг/сут.) показатели липидного фона сыворотки не достигли целевых значений, в связи с чем терапия продолжилась в большей дозе (20 мг/сут.).

¹ Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза Российские рекомендации V пересмотр. Москва, 2012.

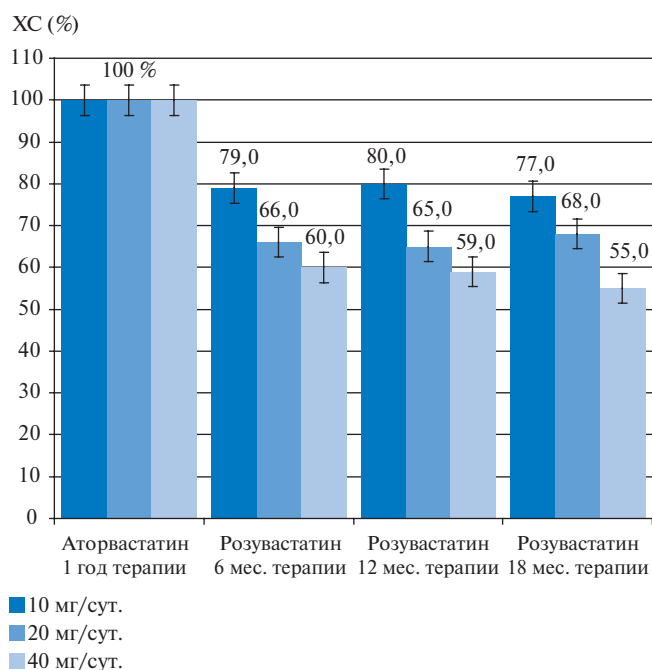


Рис. 1. Динамика содержания ХС в крови больных АГ высокого и очень высокого ССР на фоне терапии розувастатином в различных дозовых режимах.

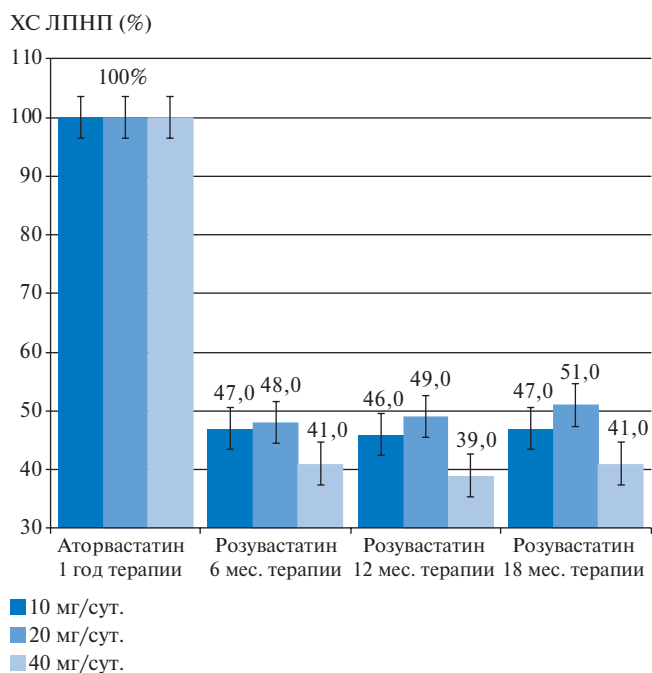


Рис. 2. Динамика содержания ХС ЛНП в крови больных АГ очень высокого и высокого ССР на фоне терапии розувастатином в различных дозовых режимах.

В последующие 6 нед. терапии в указанной дозе у 15% больных, включенных в исследование, удалось приблизить исследуемые параметры к целевым значениям и в последующем достичь целевого уровня; содержание ХС к 6 мес. снизилось на 33,2%, ХС ЛНП — на 51,8%, ТГ — на 25,3%, ХС ЛВП возросло на 18,4%.

Таблица 3

Состояние параметров жёсткости сосудистой стенки и значение коэффициента дисфункции сосудистого эндотелия у больных АГ высокого и очень высокого риска на фоне терапии статинами (M±m)

Показатель	Группы больных	Срок наблюдения				
		Исходно	1 год лечения аторвастатином	6 мес. лечения розувастатином	12 мес. лечения розувастатином	18 мес. лечения розувастатином
R — CAVI	вся группа, n=114	7,46±0,18	7,04±0,18	6,42±0,14**	6,18±0,13**	6,04±0,14**
	розувастатин 10 мг/сут., n=90	7,21±0,15	6,08±0,13*	6,22±0,15*	5,98±0,13**	5,61±0,14**
AI	вся группа, n=114	1,37±0,05	1,19±0,04*	1,03±0,04**	0,99±0,03**	0,97±0,03**
	розувастатин 10 мг/сут., n=90	1,32±0,05	1,18±0,04	1,05±0,03**	1,02±0,03**	1,01±0,03**
КА усл. ед.	вся группа, n=114	0,931±0,027	1,041±0,032*	1,206±0,039**	1,294±0,041**	1,306±0,041**
	розувастатин 10 мг/сут., n=90	0,947±0,029	1,097±0,035*	1,247±0,042**	1,312±0,041**	1,367±0,045**

Примечание: * — $p < 0,05$ — достоверность различия исходных значений и полученных на фоне терапии аторвастатином, ^ — $p < 0,05$ — достоверность различия со значением после применения аторвастатина.

Сокращение: КА — коэффициент адренореактивности (дисфункции).

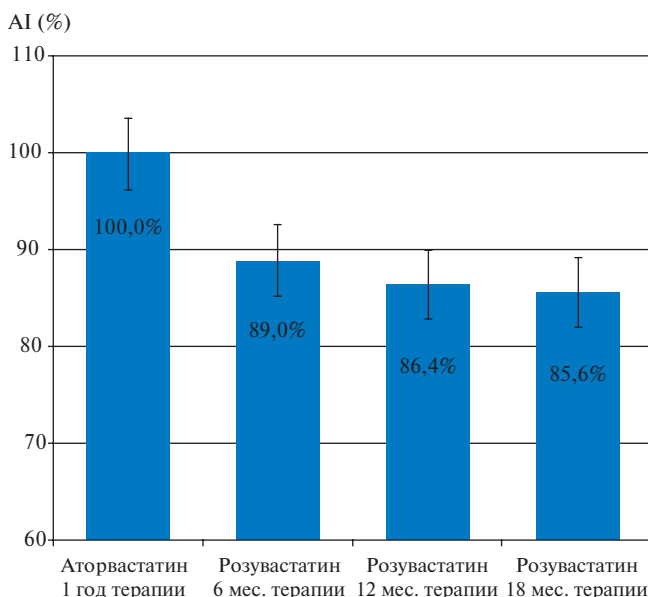


Рис. 3. Изменения величины индекса аугментации (AI) у больных АГ очень высокого и высокого ССР на фоне терапии розувастатином в дозе 10 мг/сут.

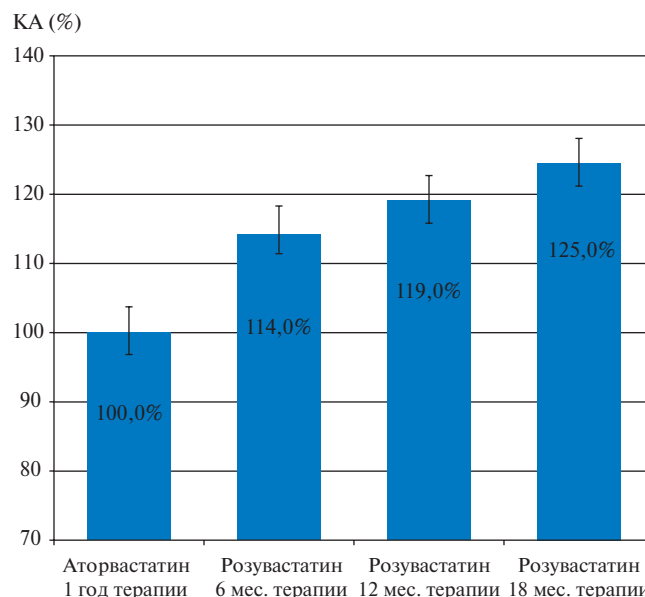


Рис. 4. Динамика величины коэффициента дисфункции сосудистого эндотелия (КА) у больных АГ очень высокого риска на фоне терапии розувастатином 10 мг/сут. (за исходные показатели этих параметров принято значение 100%).

В последующий период терапии значения концентрации липидов удалось сохранить на достигнутом целевом уровне.

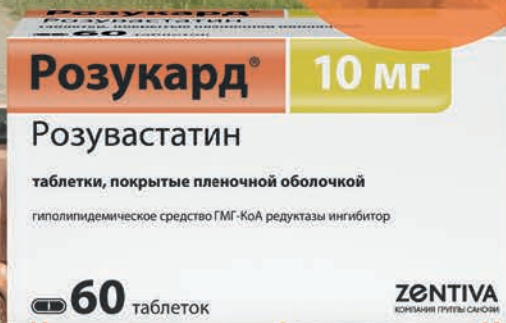
У 6% больных розувастатин в дозе 20 мг/сут. оказался недостаточно эффективным — несмотря на снижение ХС, ХС ЛНП, ТГ за 12 нед терапии, их значения не достигали целевых, поэтому доза была увеличена до 40 мг/сут. К 6 мес. применения розувастатина у этих больных уровень атерогенных липидов достиг целевых значений и сохранялся на этом уровне: к 18 мес. в сравнении с началом терапии уровень ХС снизился на 44,8%, ХС ЛНП — на 58,7%, ТГ — на 9,8%, содержание ХС ЛВП не изменилось.

Терапия розувастатином в различных дозовых режимах не сопровождалась значительным приростом АСТ, АЛТ. Наибольшее увеличение активности ферментов наблюдалось у лиц, принимавших препарат по 40 мг/сут., соответственно, на 76% и 73%, что не превышало допустимое увеличение значений АСТ и АЛТ. Продemonстрированная в нашем исследовании крайне низкая гепатотоксичность Розукарда соответствует результатам оценки токсичности брендовой формы препарата [11]. Активность КФК в период наблюдения не превышала нормальных значений.

В итоге, замена аторвастатина 20 мг/сут. на розувастатин 10 мг/сут. в 79% случаев у больных АГ с высоким и очень высоким ССР привела к дальней-

МОЩНЫЙ ОТВЕТ ХОЛЕСТЕРИНОВЫМ БАРЬЕРАМ^{1,2}

УПАКОВКА
№ 60 УЖЕ
В ПРОДАЖЕ



КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА РОЗУКАРД®

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ЛП-001704. МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: розувастатин. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: гиполипидемическое средство ГМГ-КоА редуктазы ингибитор. КОД АТХ: C10AA07. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: первичная гиперхолестеринемия по классификации Фредриксона (тип IIa, включая семейную гетерозиготную гиперхолестеринемию) или смешанная гиперхолестеринемия (типа IIb) в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения (например, физические упражнения, снижение массы тела) оказываются недостаточными; семейная гомозиготная гиперхолестеринемия в качестве дополнения к диете и другой липидснижающей терапии (например, ЛПНП-аферез) или в случаях, когда подобная терапия недостаточно эффективна; гипертриглицеридемия (тип IV по классификации Фредриксона) в качестве дополнения к диете; для замедления прогрессирования атеросклероза в качестве дополнения к диете у пациентов, которым показана терапия для снижения концентрации общего ХС и ХС-ЛПНП; первичная профилактика основных сердечно-сосудистых осложнений (ССО) (инсульта, инфаркта, артериальной реваскуляризации) у взрослых пациентов без клинических признаков ишемической болезни сердца (ИБС), но с повышенным риском ее развития (возраст старше 50 лет для мужчин и старше 60 лет для женщин, повышенная концентрация С-реактивного белка (2 мг/л) при наличии как минимум одного из дополнительных факторов риска, таких как артериальная гипертензия, низкая концентрация ХС-ЛПВП, курение, семейный анамнез раннего начала ИБС). ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: для таблеток 10 и 20 мг. Повышенная чувствительность к розувастатину или другим компонентам препарата; заболевания печени в активной фазе или устойчивое повышение сувороточной активности «печеночных» трансаминаз неясного генеза, печеночная недостаточность (7–9 баллов по шкале Чайлд-Пью); повышение концентрации креатинфосфокиназы (КФК) в крови более чем в 5 раз по сравнению с верхней границей нормы; переносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция; выраженные нарушения функции почек (КК менее 30 мл/мин); миопатия; пациенты, предрасположенные к развитию миотоксических осложнений; одновременный прием циклоспорина; совместное применение с ингибиторами ВИЧ-протеазы; женщины репродуктивного возраста, не пользующиеся адекватными методами контрацепции; беременность и период лактации; возраст до 18 лет. Для таблеток 40 мг (дополнительно). Наличие следующих факторов риска развития миопатии/рабдомиолиза: миотоксичность на фоне приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов в анамнезе; гипотиреоз; почечная недостаточность средней степени тяжести (КК 30–60 мл/мин); чрезмерное употребление алкоголя; состояния, которые могут приводить к повышению плазменной концентрации розувастатина; одновременный прием фибратов; пациенты монголоидной расы; семейный анамнез мышечных заболеваний. С ОСТОРОЖНОСТЬЮ: для дозировок 10 и 20 мг: при заболеваниях печени в анамнезе; сепсисе; артериальной гипотензии; обширных хирургических вмешательствах; травмах; тяжелых метаболических, эндокринных или электролитных нарушениях; неконтролируемых судорогах; при легкой и средней степени почечной недостаточности; гипотиреозе; анамнезе мышечной токсичности; при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов; на-следственных мышечных заболеваниях в анамнезе; возрасте старше 65 лет; состояниях, при которых отмечено повышение концентрации розувастатина в плазме крови; монголоидная раса; при одновременном назначении с фибратами; при чрезмерном употреблении алкоголя. Для дозирования 40 мг: при почечной недостаточности средней степени тяжести (КК более 60 мл/мин); возрасте старше 65 лет; заболеваниях печени в анамнезе; сепсисе; артериальной гипотензии; обширных хирургических вмешательствах; травмах; тяжелых метаболических, эндокринных или электролитных нарушениях; неконтролируемых судорогах. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: внутрь, проглатывать целиком, запивая водой, независимо от приема пищи. Дозу подбирают индивидуально. При необходимости приема препарата в дозе 5 мг следует разделить таблетку 10 мг на две части по риске. Рекомендуемая начальная доза – 5 или 10 мг 1 раз в сутки в зависимости от содержания ХС у пациента, риска развития сердечно-сосудистых осложнений и потенциального риска развития побочных эффектов. Через 4 недели доза препарата может быть увеличена. Титрование до максимальной дозы 40 мг следует проводить только у пациентов с тяжелой формой гиперхолестеринемии и высоким риском ССО, у которых при приеме дозы в 20 мг не был достигнут целевой уровень ХС и которые будут находиться под врачебным наблюдением. ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ (см. полную инструкцию по применению, приведенные частые, очень частые и способные причинить серьезный ущерб здоровью побочные эффекты); головная боль, головокружение, тошнота, запор, боль в животе, миалгия, рабдомиолиз, протеинурия, астенический синдром, ангионевротический отек, повышение концентрации глюкозы, билирубина, активности щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтрансферазы. ПЕРЕДОЗИРОВКА: специфического лечения нет, проводится симптоматическая терапия. Необходим контроль показателей функции печени и активности КФК. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ: ингибиторы транспортных белков, циклоспорин, ингибиторы протеазы ВИЧ, гемфиброзил и другие гиполипидемические средства, фузидовая кислота, эзетимиб, эритромицин, антагонисты витамина К, антациды, содержащие алюминия и магния гидроксид, пероральные контрацептивы, фибраты (см. полную инструкцию). ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ (см. полную инструкцию по применению): следует проинформировать пациента о необходимости немедленного сообщения врачу о случаях неожиданного появления мышечных болей, мышечной слабости или спазмах. Рекомендуется проводить определение показателей функции печени до начала терапии и через 3 месяца после начала терапии. ФОРМА ВЫПУСКА: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг, 20 мг, 40 мг. УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ: при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке. СРОК ГОДНОСТИ: 3 года. Хранить в недоступном для детей месте! Препарат нельзя применять после истечения срока годности, указанного на упаковке. УСЛОВИЯ ОТПУСКА: из аптек. По рецепту. Перед назначением обязательно ознакомьтесь с полной инструкцией по применению.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ. ОБЯЗАТЕЛЬНО ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА
1. Инструкция по медицинскому применению препарата Розукард. 2. Jones P. et al. Am. J. Cardiol. 2003; 92: 152–160.

ZENTIVA
КОМПАНИЯ ГРУППЫ САНОФИ

Представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция)
125009, г. Москва, ул. Тверская, д. 22, тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11, www.sanofi.ru
SARU.GRSVZ.16.12.1934. Реклама.

шему снижению уровня атерогенных липидов до целевого уровня. В оставшихся случаях целевой уровень ХС и ХС ЛНП был достигнут при увеличении суточной дозы до 20 или 40 мг/сут. Это свидетельствует о большей, в сравнении с аторвастатином, гиполипидемической эффективности розувастатина, что подтверждает фармакодинамическую эквивалентность использованного дженерического препарата оригинальному бренду.

Зафиксировано повышение коэффициента адрено-реактивности (на 24,3%), характеризующего эндотелийзависимую вазодилатацию, а также снижение жесткости сосудистой стенки — R-CAVI снизилось на 12,2%, AI — на 16,1% (табл. 3, рис. 3, 4), что свидетельствует о наличии у розувастатина более выраженных, чем у аторвастатина, плейотропных эндотелийпротективных эффектов. Это соответствует эффектам других статинов в отношении эластичности сосудистой стенки [12] и связано с торможением экспрессии геранилпирофосфата, активирующего киназы Rho-типа, которые изменяют проницаемость клеток интимы [13] и регулируют трансэндотелиальную миграцию моноцитов. Улучшение эндотелийзависимой вазорегулирующей функции эндотелия, вероятно, связано со свойством розувастатина индуцировать транскрипцию генов NO-синтазы в эндотелиоцитах [14].

Полученные результаты согласуются с данными других исследований о позитивном влиянии оригина-

льной формы розувастатина на уровень атерогенных липидов, С-реактивного белка, (STELLAR, MERCURY), прогрессирование атеросклероза и сердечно-сосудистую смертность, (JUPITER), показавших, что невысокие дозы розувастатина превосходят по гиполипидемической и плейотропной эффективности высокие дозы аторвастатина, симvastатина [15].

Улучшение эластических свойств сосудистой стенки и увеличение NO-продуцирующей функции эндотелия говорят о формировании под воздействием розувастатина антиатерогенных изменений в артериальном русле больных АГ, что оказывает позитивное влияние на прогноз и эффективность терапии.

Заключение

Розувастатин (Розукард) при его длительном использовании в составе комплексной терапии у больных АГ с высоким или очень высоким ССР в амбулаторно-поликлинических условиях, наряду с гиполипидемическими эффектами, обладает спектром плейотропных свойств, позволяющих улучшить эндотелийзависимую регуляцию сосудистого тонуса, снизить параметры жесткости сосудистой стенки, что в итоге тормозит ремоделирование сосудистого русла и повышает эффективность профилактики сердечно-сосудистых осложнений у этой категории больных АГ.

Литература

- Shalnova SA, Oganov RG, Deev AD, et al. The combination of coronary heart disease with other non-infectious diseases in the adult population of the township. Association with age and risk factors. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2015; 14(4): 44-5. Russian (Шальнова С.А., Оганов Р.Г., Деев А.Д. и др. Сочетание ишемической болезни сердца с другими неинфекционными заболеваниями в популяции взрослого населения: ассоциации с возрастом и факторами риска. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2015; 14(4): 44-5).
- Boytsov SA, Balanova JA, Shalnova SA, et al. Arterial hypertension among people aged 25-64: prevalence, awareness, treatment and control. According to studies essay. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2014; 4 (13): 4-14. Russian (Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2014; 4 (13): 4-14).
- Diagnosis and treatment of hypertension. National guidelines of the Russian Medical Society for hypertension. *Vestnik kardiologii* 2015; 10 (1): 1-30. Russian (Диагностика и лечение артериальных гипертензий. Национальные рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии. Кардиологический вестник 2015; 10 (1): 1-30).
- Kontsevaya AV, Shalnova SA. Population models predict cardiovascular risk: modeling and analytical review of the appropriateness of the existing models. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2015; 14 (6): 54-8. Russian (Концевая А.В., Шальнова С.А. Популяционные модели прогнозирования сердечно-сосудистого риска: целесообразность моделирования и аналитический обзор существующих моделей Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2015; 14 (6): 54-8).
- Susekov AV. Modern approaches in the treatment of dyslipidemia: from scientific discussion to a specific patient. *Medical Board* 2015; 12: 94-103. Russian (Сусеков А.В. Современные подходы в лечении дислипидемий: от научных дискуссий к конкретному больному. Медицинский совет 2015; 12: 94-103).
- Dronova TA, Yudina NV, Kozitskaya VG, et al. Endothelial dysfunction, lipid peroxidation and levels of C-reactive protein in patients with hypertension. *Kursk scientific-practical herald Man and Health* 2012; 1: 82-8. Russian (Дронова Т.А., Юдина Н.В., Козицкая В.Г. и др. Эндотелиальная дисфункция, перекисное окисление липидов и уровень С-реактивного белка у больных с артериальной гипертензией. Курский научно-практический вестник "Человек и здоровье". 2012; 1: 82-8).
- Kireeva VV, Koch NV, Lifshitz GI, et al. Endothelial dysfunction as the cornerstone of cardiovascular events: molecular and pharmacogenetic aspects. *Russian Journal of Cardiology* 2014; 10 (114): 64-8. Russian (Киреева В.В., Кох Н.В., Лифшиц Г.И. и др. Дисфункция эндотелия как краеугольный камень сердечно-сосудистых событий: молекулярно- и фармакогенетические аспекты. Российский кардиологический журнал 2014; 10 (114): 64-8).
- Milyagina IV. Assessment of blood pressure and the balance of elastic properties of blood vessels in internal medicine. I. V. Milyagina. *Smolensk* 2008; 142. Russian (Милягина И.В. Оценка баланса артериального давления и эластических свойств сосудов в клинике внутренних болезней. И.В. Милягина. Смоленск 2008: 142).
- Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340:1111-5.
- Ivanova OV, Rogozova AN, Balahonova TV. Determination of the sensitivity of the brachial artery to the shear stress on the endothelium as a method for assessing the state of endothelium-dependent vasodilation by ultrasound high-resolution in patients with hypertension. *Cardiology* 1998; 38 (3): 37-41. Russian (Иванова О.В., Рогозова А.Н., Балахонова Т.В. Определение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии как метод оценки состояния эндотелийзависимой вазодилатации с помощью ультразвука высокого разрешения у больных с артериальной гипертензией. Кардиология 1998; 38(3): 37-41).
- Toth PP, Dayspring TD. Drug safety evaluation of rosuvastatin. *Exp. Opin. Drug Saf.* 2011; 10(6): 969-86.
- Drapkina OM, Korneev ON, Ziatenkova EV, et al. Rosuvastatin in patients with hypertension and dislipidemia: Impact on microcirculation and properties of the pulse wave. *Treating physician* 2013; 3: 103-10. Russian (Драпкина О.М., Корнеев О.Н., Зятенкова Е.В. и др. Розувастатин у пациентов с артериальной гипертензией и дислипидемией: влияние на микроциркуляцию и свойства пульсовой волны. Лечащий врач 2013; 3: 103-10).
- Amano M, Fukata Y, Kaibuchi K. Regulation and functions of Rho-associated kinase. *Exp Cell Res.* 2000; 261: 44-51.
- Worthylake RA, Lemoine S, Watson JM, et al. RhoA is required for monocyte tail retraction during transendothelial migration. *J Cell Biol.* 2001; 154: 147-60.
- Koenig W, Ridker PM. Rosuvastatin for primary prevention in patients with European systematic coronary risk evaluation risk >5% or Framingham risk >20%: post hoc analyses of the JUPITER trial requested by European health authorities. *Eur. Heart J.* 2011; 32: 75-83.

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТА С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ: ЧТО НОВОГО?

Напалков Д. А., Соколова А. А.

Данный литературный обзор состоит из двух частей. В первой части обсуждаются обновленные Европейские рекомендации 2016 года по ведению пациентов с фибрилляцией предсердий. Акцент сделан на обновленных подходах к принятию решения о назначении антикоагулянтной терапии вне зависимости от пола, новых позициях в сфере риска геморрагических осложнений, обновленных схемах тройной и двойной антитромботической терапии после перенесенного чрескожного вмешательства и/или острого коронарного синдрома и подходах к возобновлению антикоагулянтной терапии после перенесенного ишемического инсульта. Во второй части обзора анализируются данные реальной клинической практики с учетом трех последних публикаций, в которых сравнивается безопасность применения варфарина, дабигатрана и ривароксана у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии по базам данных страховых компаний. На основе представленной информации сделан вывод о тенденции в пользу большей безопасности дабигатрана в любой из рекомендованных доз.

Российский кардиологический журнал 2016, 12 (140): 97–102
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-12-97-102>

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, новые пероральные антикоагулянты, дабигатран, ривароксан, варфарин, реальная клиническая практика, клинические рекомендации.

Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова, Москва, Россия.

Напалков Д. А.* — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета, Соколова А. А. — к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета.

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

АГ — артериальная гипертензия, АСК — ацетилсалициловая кислота

МНО — международное нормализованное отношение, ОКС — острый коронарный синдром, ППОАК — прямые пероральные антикоагулянты, РКИ — рандомизированные клинические исследования, ТЭО — тромбоемболические осложнения, ФП — фибрилляция предсердий, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ESC — Европейское общество кардиологов, CI — confidence interval (доверительный интервал), HR — hazard ratio (соотношение шансов).

Рукопись получена 21.11.2016

Рецензия получена 23.11.2016

Принята к публикации 30.11.2016

MANAGEMENT OF PATIENT WITH ARTERIAL FIBRILLATION: WHAT'S NEW?

Napalkov D. A., Sokolova A. A.

The literary review consists of two parts. The first takes into consideration the renewed European guidelines of 2016 for atrial fibrillation patients management. The accent is made on the renewed approaches for anticoagulation treatment regardless the gender, on new points in the risks of haemorrhagic complications, renewed schemes of double and triple antithrombotic therapy after the percutaneous intervention and/or acute coronary syndrome and approaches for the restarting of anticoagulation after ischemic stroke. The second part focuses on the real clinical practice including three latest publications, which consider the safety of warfarin, dabigatran and rivaroxaban in patients with atrial fibrillation of non-valvular aetiology by the data from insurance companies. Based on the data provided, there is a conclusion on the benefit of dabigatran for more safety in all recommended dosages.

Russ J Cardiol 2016, 12 (140): 97–102

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-12-97-102>

Key words: atrial fibrillation, new oral anticoagulants, dabigatran, rivaroxaban, warfarin, real clinical practice, clinical guidelines.

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health, Moscow, Russia.

Проблема фибрилляции предсердий (ФП) и антикоагулянтной терапии в настоящее время дает пищу для огромного количества публикаций. Только в одной из поисковых систем за последние полгода имеются ссылки на более чем 2 тысячи статей по указанной тематике. Большинство из них построены по схожему плану, актуализирующему проблему, но в данной статье нам бы хотелось коснуться только некоторых новых данных — этого, 2016 года, в первую очередь, обновленных рекомендаций по ведению пациентов с ФП Европейского общества кардиологов (ESC) [1].

Основные рекомендации по профилактике инсульта у пациентов с ФП

Все рекомендации, как обычно, можно распределить в зависимости от уровня доказательности (А —

несколько рандомизированных клинических исследований (РКИ) или их мета-анализ; В — как минимум одно РКИ или несколько нерандомизированных исследований; С — экспертное мнение) и степени полезности (I — однозначно полезно; IIa — скорее полезно; IIb — возможно полезно; III — бесполезно или вредно).

Наибольший уровень доказанности (А) имеют следующие рекомендации:

- Терапия пероральными антикоагулянтами необходима всем мужчинам с ФП, имеющим 2 и более баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc (класс — I).

- Терапия пероральными антикоагулянтами необходима всем женщинам с ФП, имеющим 3 и более баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc (класс — I).

- При возможности назначить препараты из группы прямых пероральных антикоагулянтов

Таблица 1

Модифицируемые и немодифицируемые факторы риска кровотечений у пациентов с ФП на антикоагулянтах

Модифицируемые и относительно модифицируемые	Немодифицируемые	Биомаркеры высокого риска кровотечений
• Плохо контролируемая АГ (САД >160 мм рт.ст.) • Лабильное МНО (<60% измерений) • Сопутствующий прием препаратов, предрасполагающих к кровотечениям (антиагреганты, НПВС) • Избыточное употребление алкоголя (>8 дринков в неделю) • Анемия • Нарушение функции почек • Нарушение функции печени • Снижение числа или нарушение функции тромбоцитов	• Возраст >65 лет • Большие кровотечения в анамнезе • Перенесенный инсульт • Заболевания почек, требующее проведение гемодиализа, или проведенная трансплантация почки • Цирроз печени • Злокачественные новообразования • Генетические факторы	• Высокочувствительный тропонин • Фактор дифференцировки роста — 15 (GDF-15) • Креатинин плазмы/клиренс креатинина

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, САД — систолическое артериальное давление, НПВС — нестероидные противовоспалительные средства.

(ППОАК) — дабигатран, ривароксабан, апиксабан. Именно они должны рассматриваться в первую очередь, а не варфарин (класс — I).

• При решении вопроса о терапии антагонистами витамина К международное нормализованное отношение (МНО) должно поддерживаться в целевом диапазоне (2,0–3,0 при неклапанной ФП или до 3,5 — при клапанной ФП) с жестким контролем (класс — I).

• Пациенты, получающие терапию антагонистами витамина К, могут быть переведены на терапию ППОАК в случае неадекватного контроля МНО и желания пациента, при отсутствии противопоказаний (например, наличие искусственного клапана сердца) (класс — IIb).

• Вне зависимости от риска инсульта монотерапия антиагрегантами у пациентов с ФП не показана (класс — III — вред).

В вышеуказанном списке позиций мы видим, что теперь терапия пероральными антикоагулянтами должна проводиться только при наличии как минимум двух факторов риска тромбоэмболических осложнений вне зависимости от половой принадлежности (ранее женский пол также рассматривался как независимый фактор риска). Кроме того, на самом последнем доказательном уровне предыдущих рекомендаций оставалась монотерапия аспирином, которая теперь окончательно вычеркнута из схем ведения данного пула пациентов.

Следующая группа рекомендаций имеет меньший уровень доказанности (B), однако он выше, чем просто консенсус экспертов (C):

• У пациентов с ФП, имеющих умеренный или тяжелый митральный стеноз или механические сердечные клапаны, показана терапия антагонистами витамина К с целевым МНО (2,0–3,0 или выше) (класс — I)

• Терапия пероральными антикоагулянтами должна быть рассмотрена у мужчин с ФП, имеющих 1 балл по шкале CHA₂DS₂-VASc, и у женщин, имеющих 2 балла по шкале CHA₂DS₂-VASc, в зависимости от индивидуальных клинических характеристик и предпочтений пациента (класс — IIa)

• Комбинация антиагрегантов и пероральных антикоагулянтов повышает риск кровотечений и не должна назначаться пациентам с ФП, за исключением случаев необходимости ингибирования активности тромбоцитов (например, острый коронарный синдром (ОКС) или стентирование) (класс — III — вред)

• У мужчин и женщин с ФП, не имеющих дополнительных факторов риска тромбоэмболических осложнений, антиагрегантная и антикоагулянтная терапия не показана (класс — III — вред)

• ППОАК (дабигатран, ривароксабан, апиксабан) не показаны пациентам с ФП, имеющим механические клапаны сердца (класс — III — вред)

Наличие 1 балла по шкале риска тромбоэмболических осложнений (ТЭО) у мужчин и 2 баллов у женщин теперь является поводом для врачебных размышлений на предмет того, стоит ли инициировать антикоагулянтную терапию. По-видимому, здесь целесообразно оценивать баланс между риском ТЭО и риском кровотечений в каждом конкретном случае.

Оценка риска геморрагических событий

Интересно, что в новых рекомендациях мы не увидели привычной шкалы HAS-BLED. Она в тексте упоминается наравне со шкалами ORBIT и ABC, но эксперты предпочли просто указать модифицируемые и немодифицируемые факторы риска кровотечений, список которых существенно расширился (табл. 1).

Как видно из таблицы, в число факторов риска наконец-то включили анемию и тромбоцитопению/тромбоцитопатию, а также наличие у пациентов онкологических заболеваний. Биомаркеры высокого риска кровотечений напрямую имеют отношение к модной в настоящее время персонализированной медицине, но обычно не определяются в рутинной клинической практике, за исключением уровня креатинина и расчета скорости клубочковой фильтрации/клиренса креатинина. В отсутствии балльной шкалы клиницистам, по-видимому, нужно будет самим определяться со степенью риска кровотечений.



Прадакса® – лучшая защита от инсульта, которой Вы можете доверять*1-6

Прадакса® – единственный НОАК,
профиль безопасности которого
подтвержден в независимом
исследовании FDA (>134 000
пациентов)²

Прадакса® 150 мг – единственный
НОАК, превзошедший варфарин
в снижении риска ишемического
инсульта¹

*Снижение риска ишемического инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий.
НОАК – новый оральный антикоагулянт

FDA – Food and Drug Administration – Управление по контролю за продуктами и лекарствами
Министерства здравоохранения США

«У меня много планов. Инсульт в них не входит»

Литература:
1. Connolly SJ et al. N Engl J Med 2009;361:1139-1151; Connolly SJ et al. N Engl J Med 2010;363:1875-1886. 2. Graham DJ et al. Circulation 2014; doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012061. 3. Seeger JD et al. Presented at AHA 2014; Villines TC et al. Presented at AHA 2014. 4. Larsen TB et al. Am J Med 2014;127:650-656. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.01.031. 5. Larsen TB et al. Am J Med 2014;127:329-336. doi: 10.1016/j.amjmed.2013.12.005. 6. Eizekowitz M. et al. Presentation # 10684 at AHA Scientific sessions; 16-20 Nov 2013; Dallas; available at <http://www.abstractsonline.com/Plan/ViewAbstract.aspx?mID=3281&Key=ddce9ce-d16b-467b-8a5f-f368928f645&Key=c2d1f570-0c15-4fb3-a538-e0b82ef8f310>

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

Регистрационный номер: ЛСР-007065/09 (для дозировки 75 мг и 110 мг); ЛП-000872 (для дозировки 150 мг). МНН: дабигатрана этексилат. Лекарственная форма: капсулы. Состав: одна капсула содержит 86,48 мг, 126,83 мг или 172,95 мг дабигатрана этексилата мезилата, что соответствует 75 мг, 110 мг или 150 мг дабигатрана этексилата. Показания: профилактика венозных тромбоэмболий у пациентов после ортопедических операций; профилактика инсульта, системных тромбоэмболий и снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий; лечение острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и профилактика смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями; профилактика рецидивирующего тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями. Противопоказания: известная гиперчувствительность к дабигатрану, дабигатрана этексилату или к любому из вспомогательных веществ; тяжелая степень почечной недостаточности (КК менее 30 мл/мин); активное клинически значимое кровотечение, геморрагический диатез, спонтанное или фармакологически индуцированное нарушение гемостаза; поражение органов в результате клинически значимого кровотечения, включая геморрагический инсульт в течение 6 месяцев до начала терапии; существующий риск развития большого кровотечения из имеющегося или недавнего изъязвления ЖКТ, наличие злокачественных образований с высоким риском кровотечения, недавнее повреждение головного или спинного мозга, недавняя операция на головном или спинном мозге или офтальмологическая операция, недавнее внутримозговое кровоизлияние, наличие или подозрение на варикозно-расширенные вены пищевода, врожденные артериовенозные дефекты, сосудистые аневризмы или большие внутрипозвоночные или внутричерепные сосудистые нарушения; одновременное назначение любых других антикоагулянтов, в том числе нефракционированного гепарина, низкомолекулярных гепаринов (НМГ) (эноксапарин, дальтепарин и др.), производных гепарина (фондапаринукс и др.), пероральных антикоагулянтов (варфарин, ривароксабан, апиксабан и др.), за исключением случаев перехода с или на препарат ПРАДАКСА или в случае применения нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для поддержания центрального венозного или артериального катетера; одновременное назначение кетоконазола для системного применения, циклоспорина, итраконазола, такролимуса и дронедарона; нарушения функции печени и заболевания печени, которые могут повлиять на выживаемость; наличие протезированного клапана сердца; возраст до 18 лет (клинические данные отсутствуют). Способ применения и дозы: капсулы следует принимать внутрь 1 или 2 раза в день (в зависимости от показаний) независимо от времени приема пищи, запивая стаканом воды для облегчения прохождения препарата в желудок. Не следует вскрывать капсулу. Особые указания при изъятии капсул из блистера: оторвите один индивидуальный блистер от блистер-упаковки по линии перфорации; выньте капсулу из блистера, отслаивая фольгу; не выдавливайте капсулы через фольгу. Побочное действие: побочные эффекты, выявленные при применении препарата с целью профилактики ВТЭ после ортопедических операций; для профилактики инсульта и системных тромбоэмболий у пациентов с фибрилляцией предсердий; для лечения острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и профилактики смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями; для профилактики рецидивирующего тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями. Часто (от 1/100 до 1/10 случаев): анемия, носовое кровотечение, желудочно-кишечные кровотечения, ректальные кровотечения, боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота,

нарушение функции печени, кожный геморрагический синдром, урогенитальные кровотечения, гематурия. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. Особые указания: риск развития кровотечений. Применение препарата ПРАДАКСА, так же как и других антикоагулянтов, рекомендуется с осторожностью при состояниях, характеризующихся повышенным риском кровотечений. Во время терапии препаратом ПРАДАКСА возможно развитие кровотечений различной локализации. Снижение концентрации гемоглобина и/или гематокрита в крови, сопровождающееся снижением АД, является основанием для поиска источника кровотечения. Лечение препаратом ПРАДАКСА не требует контроля антикоагулянтной активности. Тест для определения МНО применяться не должен, поскольку есть данные о ложном завышении уровня МНО. Для выявления чрезмерной антикоагулянтной активности дабигатрана следует использовать тесты для определения тромбинового или экаринового времени свертывания. В случае, когда эти тесты недоступны, следует использовать тест для определения АЧТВ. В исследовании RE-LY у пациентов с фибрилляцией предсердий превышение уровня АЧТВ в 2-3 раза выше границы нормы перед приемом очередной дозы препарата было ассоциировано с повышенным риском кровотечения. Условия хранения: в сухом месте, при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности: 3 года. Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.

150 мг 2 раза в день

Прадакса®
дабигатрана этексилат

Защита от инсульта, подтвержденная практикой®



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

Таблица 2

Схемы антитромботической терапии у пациентов с ФП после ОКС или ЧКВ (установки стента)

	Тройная терапия: АСК (75-100 мг) + клопидогрел (75 мг) + антикоагулянт	Двойная терапия: АСК (75-100 мг) или клопидогрел (75 мг) + антикоагулянт	Монотерапия пероральным антикоагулянтом
ОКС; низкий риск кровотечений	1-6 месяцы (IIa; B)	7-12 месяцы (IIa; C)	Через год и пожизненно (IB)
ОКС; высокий риск кровотечений	1 месяц (IIa; B)	2-12 месяцы (IIa; C)	Через год и пожизненно (IB)
ОКС после ЧКВ; низкий риск кровотечений	1 месяц (IIa; B)	2-12 месяцы (IIa; C)	Через год и пожизненно (IB)
ОКС после ЧКВ; высокий риск кровотечений	1 месяц (IIa; B)	2-6 месяцы (IIa; C)	Через полгода и пожизненно (IB)

Вторичная профилактика инсульта

То, о чем долгое время говорили “за кадром”, оказалось узаконенным в тексте новых рекомендаций. Речь идет о возобновлении антикоагулянтной терапии после перенесенного инсульта — о “законе Динера” (1-3-6-12), разработанном Хансом-Кристофом Динером (Эссен, Германия).

Теперь после исключения геморрагического инсульта по данным компьютерной или магнитно-резонансной томографии у пациентов с ФП рекомендуется возобновить терапию антикоагулянтами:

— на 1-й день после перенесенного события при транзиторной ишемической атаке;

— на 3-й день после перенесенного события при малом инсульте (<8 баллов по шкале NIHSS);

— на 6-й день после перенесенного события при инсульте средней тяжести (8-15 баллов по шкале NIHSS);

— на 12-й день после перенесенного события при тяжелом инсульте (16 и более баллов по шкале NIHSS).

При этом у пациентов с инсультом средней тяжести и тяжелым инсультом перед началом антикоагулянтной терапии рекомендована повторная нейровизуализация для исключения геморрагической трансформации очага поражения.

После перенесенного геморрагического инсульта на фоне приема пероральных антикоагулянтов в анамнезе рассматриваются следующие варианты:

— терапия пероральными антикоагулянтами не проводится при большом числе факторов риска повторных геморрагических событий (такие как пожилой возраст, кровотечения на адекватных дозах антикоагулянтов в анамнезе, плохо контролируемая артериальная гипертензия (АГ), злоупотребление алкоголем, более 10 эпизодов малых кровотечений, необходимость обязательного назначения антиагрегантной терапии после ОКС и др.);

— в качестве альтернативы (с уровнем доказанности IIb, класс — C) обсуждается установка окклюдера в ушко левого предсердия;

— во всех других случаях рекомендуется возобновление приема антикоагулянтов (выбор с наименьшим риском повторных геморрагических событий) через 4-8 недель (уровень доказанности — IIb, класс — B).

Антитромботическая терапия у пациентов с ФП после ОКС или чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ)

В очередной раз скорректировались сроки многокомпонентной антитромботической терапии у пациентов с ФП и ОКС или ЧКВ. С разным уровнем доказанности и в разных клинических ситуациях рекомендуются подходы, описанные в таблице 2.

Из нововведений мы можем отметить всего 1 месяц тройной антитромботической терапии у пациентов с ФП после планового стентирования и переход на монотерапию пероральным антикоагулянтом через полгода после планового стентирования у пациентов с высоким риском кровотечений.

Реальная клиническая практика

В 2016г несколько публикаций по опыту применения пероральных антикоагулянтов в реальной клинической практике продолжают суммировать мировой опыт использования антагонистов витамина К и ППОАК.

Публикации данных, полученных в ходе реализации так называемого “Датского регистра”, известны уже в течение несколько лет. Gorst-Rasmussen A, et al. [2] представили результаты по сравнительной эффективности и безопасности терапии дабигатраном (n=8908), ривароксабаном (n=2405) и варфарином (n=11045) за 2012-2014гг у пациентов с ФП. Результаты касались обеих доз дабигатрана 150 и 110 мг 2 раза/сут. и обеих доз ривароксабана 20 и 15 мг 1 раз/сут., используемых для профилактики ТЭО в данной когорте пациентов.

Ривароксабан в дозе 20 мг 1 раз/сут. продемонстрировал аналогичную эффективность, что варфарин и дабигатран 150 мг 2 раза/сут., в отношении инсультов и системных эмболий. По риску общей смертности ривароксабан в этой дозе был сопоставим

с варфарином, но оказался на 52% хуже дабигатрана в максимальной дозе. Позиция основной терапевтической дозы ривароксабана также была не очень удачной и по числу больших кровотечений: аналогичный результат с варфарином; хуже, чем на максимальной дозе дабигатрана, на 81% (!). Ривароксабан в дозе 15 мг 1 раз/сут. продемонстрировал аналогичное со сниженной дозой дабигатрана (110 мг 2 раза/сут.) влияние на частоту инсультов и системных эмболий, но оказался на 52% лучше варфарина. Число кровотечений на ривароксабана 15 мг х 1, дабигатране 110 мг х 2 и варфарине было сопоставимым, а вот общая смертность на ривароксабана вновь оказалась хуже, чем на дабигатране 110 мг х 2 раза в сутки на 43% и чем на варфарине на 47%. Таким образом, в реальной клинической практике ривароксабан у пациентов с фибрилляцией предсердий в Датском регистре продемонстрировал себя не лучшим образом, ухудшая прогноз в сравнении с пациентами, получавшими обе дозы дабигатрана. В данном анализе различия между исходными характеристиками были устранены, т.е. сравниваемые группы были сопоставимы, однако авторы, учитывая тот факт, что в данной популяции больных ривароксабан чаще назначался более возрастным и тяжелым с точки зрения сопутствующих заболеваний пациентам, предостерегают от однозначных трактовок результатов исследования.

Аналогичным образом изучались различные антикоагулянты (варфарин, дабигатран, ривароксабан, апиксабан) по данным огромной базы данных США Truven MarketScan (2012–2014гг), в результате чего в анализ безопасности терапии пероральными антикоагулянтами были включены 46 803 пациента с ФП неклапанной этиологии: 17 801 из них — на ривароксабана, 15 461 — на варфарине, 7 438 — на апиксабана и 4 661 — на дабигатране [3]. По сравнению с пациентами, получавшими варфарин, у пациентов на дабигатране (на 31%) и на апиксабана (на 47%) достоверно реже регистрировались большие кровотечения (для дабигатрана — HR: 0,69; 95% CI: 0,50–0,96; для апиксабана — HR: 0,53; 95% CI: 0,39–0,71). Пациенты, получавшие терапию ривароксабаном, имели одинаковый риск кровотечений в сравнении с варфарином (HR: 0,98; 95% CI: 0,83–1,17). Таким образом, ривароксабан и в данном исследовании продемонстрировал не лучший профиль безопасности у пациентов с ФП неклапанной этиологии.

Еще одна база данных была опубликована в середине этого года — Medicare, которая была проанализирована с 2010 по 2013гг [4]. В результате, для итогового анализа были отобраны 7322 пациента на дабигатране 150 мг 2 раза/сут., 5799 пациентов на ривароксабана 20 мг 1 раз/сут., 1818 пациентов на дабигатране 75 мг 2 раза/сут. (доза 110 мг в США отсутствует на рынке) и 2568 — на ривароксабана 15 мг 1 раз/сут. В анализ включались пациенты с раз-

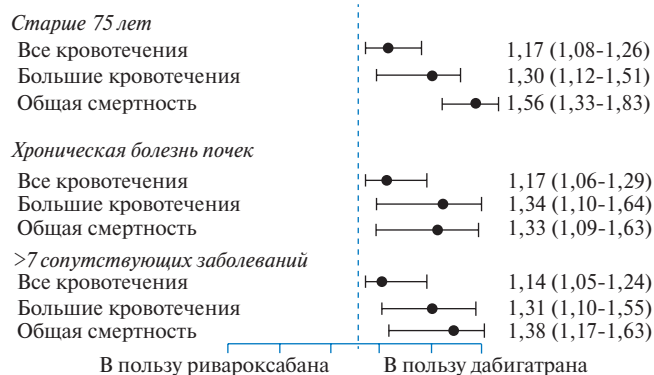


Рис. 1. Сравнение безопасности ривароксабана 20 мг и дабигатрана 150 мг в реальной клинической практике (адаптировано из [4]).

нообразной сопутствующей патологией, включая хроническую болезнь почек.

Частота инсульта у пациентов на дабигатране 150 мг х 2 и ривароксабана 20 мг х 1 (HR 1,05; 95% CI 0,97–1,13) и между дабигатраном 75¹ мг х 2 и ривароксабаном 15 мг х 1 (HR 1,05; 95% CI 0,94–1,18) была сопоставимой, что свидетельствовало в пользу одинаковой эффективности препаратов. Однако уже в третьей подряд публикации за 2016г на ривароксабана 20 мг х 1 в сравнении с дабигатраном 150 мг х 2 была отмечена большая частота больших кровотечений (HR 1,32; 95% CI 1,17–1,50), а также было зафиксировано большее число системных эмболий (HR 1,28; 95% CI 1,14–1,44) и была выше общая смертность (HR 1,36; 95% CI 1,19–1,56). Авторы отметили, что данное исследование продемонстрировало преимущество дабигатрана над ривароксабаном по безопасности, подтвердив их одинаковую эффективность как представителей класса ППОАК (рис. 1).

Наконец, совсем недавняя публикация в журнале JAMA вновь выявила те же тенденции по сравнительной безопасности препаратов [5]. Graham, et al. обратились к базе Medicare, но уже за обновленный период времени (с 2011 по 2014гг) и включили в анализ 52 240 пациентов на дабигатране и 66 651 — на ривароксабана, что важно отметить, **в возрасте старше 65 лет**. То есть, речь шла о достаточно уязвимой группе пациентов, которые имеют риски серьезных геморрагических событий. Неравномерность когорт пациентов в группах, получающих разные препараты, в ходе статистического анализа была сбалансирована для возможности проведения соответствующих сопоставлений. Итоговые результаты проведенной работы представлены в таблице 3.

Таким образом, еще один анализ продемонстрировал лучший профиль безопасности дабигатрана 150 мг 2 раза/сут. над ривароксабаном 20 мг 1 раз/сут., сопровождающийся **меньшим числом** вну-

¹ Дозировка 75 мг в РФ для профилактики инсульта и системных эмболий при ФП не используется.

Таблица 3

Исходы у пациентов с ФП старше 65 лет на терапии дабигатраном и ривароксабаном (данные базы Medicare; адаптировано из [5])

Исходы	Частота событий на дабигатране (n=52 240)	Частота событий на ривароксабане (n=66 651)	Отношение шансов (скорректированное)	p
Первичные конечные точки				
Тромбоэмболический инсульт	150	156	0,81 (0,65-1,01)	0,07
Внутричерепное кровоизлияние	58	118	1,65 (1,20-2,26)	0,002
Большие экстракраниальные кровотечения	413	796	1,48 (1,32-1,67)	<0,001
Большие кровотечения из желудочно-кишечного тракта	362	656	1,40 (1,23-1,59)	<0,001
Общая смертность	346	500	1,15 (1,00-1,32)	0,51
Вторичные конечные точки				
Общее число госпитализаций по поводу экстракраниальных кровотечений	608	1091	1,39 (1,25-1,53)	<0,001
Инфаркт миокарда	200	223	0,88 (0,72-1,06)	0,18

тричерепных кровоизлияний (**на 65%**), больших экстракраниальных кровотечений (**на 48%**) и серьезных желудочно-кишечных кровотечений (**на 40%**). Несмотря на то, что данные реальной клинической практики, естественно, необходимо оценивать с осторожностью из-за более “грубой” обработки данных, нежели в рандомизированных клинических исследованиях, очень настораживает отсутствие хоть каких-то преимуществ у ривароксабана над дабигатраном с позиции профиля безопасности. А тенденция к меньшей общей смертности на дабигатране в сравнении с ривароксабаном ($p=0,51$), которая чуть не стала статистической очевидностью, чуть было не поставила во главу угла вопрос о потенциально неблагоприятном прогнозе у пациентов с ФП старше 65 лет при длительном приеме ривароксабана.

Прямой ингибитор тромбина дабигатран является первым представителем класса прямых пероральных антикоагулянтов, который имеет обширную доказательную базу и колоссальный опыт в реальной клинической практике по всему миру. По многочисленным данным реальной клинической практики дабигатран, в сравнении с варфарином, снижает риск инсульта и системных эмболий, риск больших кровотечений и не повышает риск желудочно-кишечных кровотечений при назначении адекватных доз. Кроме того, дабигатран в настоящее время является един-

ственным ППОАК, у которого зарегистрирован хорошо зарекомендовавший себя антидот — идаруцизумаб (в РФ официально пока отсутствует).

Несмотря на существующие различия по эффективности и безопасности среди препаратов класса прямых пероральных антикоагулянтов, продемонстрированных в регистрах и наблюдательных исследованиях, в настоящих, обновленных рекомендациях 2016г мы не найдем персонализированного подхода к назначению данной группы лекарственных средств, что, вероятно, обусловлено маркетинговой политикой выпускающих препараты фармацевтических компаний. В отсутствии больших рандомизированных клинических исследований с прямым сопоставлением их антикоагулянтного действия и частоты развития геморрагических событий, маловероятно выявление лидера как по безопасности, так и по эффективности. Однако сбор информации продолжается, и, возможно, уже в следующей версии рекомендаций по профилактике тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий мы найдем ответы на интересующие нас вопросы. Год 2016 упрочил преимущества дабигатрана по безопасности в реальной клинической практике и поставил под сомнение целесообразность использования ривароксабана в качестве препарата первого ряда у пациентов с ФП для профилактики тромбоэмболических событий.

Литература

- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Eur Heart J 2016; doi: 10.1093/eurheartj/ehw210.
- Gorst-Rasmussen A, Lip GYH, Larsen TB. Rivaroxaban versus warfarin and dabigatran in atrial fibrillation: comparative effectiveness and safety in Danish routine care. Pharmacoepid Drug Saf 2016; doi: 10.1002/pds.4034.
- Lip GYH, Keshishian A, Kamble S, et al. Real-world comparison of major bleeding risk among non-valvular atrial fibrillation patients initiated on apixaban, dabigatran, rivaroxaban, or warfarin. A propensity score matched analysis. Thromb Haemost. 2016; 119: 116 (5).
- Hernandez I, Zhang Y. Comparing Stroke and Bleeding with Rivaroxaban and Dabigatran in Atrial Fibrillation: Analysis of the US Medicare Part D Data. Am J Cardiovasc Drugs. 2016; Sep 14.
- Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, et al. Stroke, Bleeding, and Mortality Risks in Elderly Medicare Beneficiaries Treated With Dabigatran or Rivaroxaban for Nonvalvular Atrial Fibrillation. JAMA Intern Med. 2016 Oct 3. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.5954.

КОМБИНАЦИЯ ИНГИБИТОРА АПФ С АГОНИСТОМ I_1 -ИМИДАЗОЛИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ

Недогода С. В.

Количество больных с метаболическим синдромом и ожирением прогрессивно увеличивается. Особенности артериальной гипертензии при ожирении являются активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и симпатико-адреналовой системы (САС), наличие воспаления, раннее и выраженное поражение органов-мишеней, что необходимо учитывать при выборе рациональной антигипертензивной терапии. Помимо этого, комбинированная антигипертензивная терапия должна позитивно влиять на вес пациента, улучшать чувствительность тканей к инсулину, метаболический профиль (углеводный и липидный обмен). Одним из путей решения поставленных задач является назначение комбинации периндоприла и моксонидина, которая обладает синергетическим эффектом в отношении достижения целевого уровня артериального давления, органопroteкции, подавления гиперактивации САС и инсулинорезистентности.

Российский кардиологический журнал 2016, 12 (140): 103–108
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-12-103-108>

Ключевые слова: артериальная гипертензия, метаболический синдром, инсулинорезистентность, периндоприл, моксонидин.

ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, Волгоград, Россия.

Недогода С. В. — д.м.н., профессор, проректор по лечебной работе, зав. кафедрой терапии и эндокринологии.

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

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АИР — агонисты I_1 -имидазолиновых рецепторов, АК — антагонисты кальция, ГЛЖ — гипертрофия миокарда левого желудочка, ГХТЗ — гидрохлортиазид, Д — диуретики, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИМТ — индекс массы тела, МС — метаболический синдром, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, САС — симпатико-адреналовая система.

Рукопись получена 21.11.2016

Рецензия получена 23.11.2016

Принята к публикации 30.11.2016

COMBINATION OF ACE INHIBITOR WITH AGONIST OF I_1 -IMIDAZOLINE RECEPTORS: NEW OPPORTUNITIES FOR ANTIHYPERTENSIVE THERAPY

Nedogoda S. V.

The number of patients with metabolic syndrome and obesity is continuously increasing. Specifics of arterial hypertension in obesity is related to activation of renin-angiotensin-aldosterone system and sympathetic system, inflammation, early and prominent target organs damage, which is significant to be considered in rational antihypertensive therapy. Also, combination treatment should positively influence the bodyweight of a patient, improve insulin sensitivity of the tissues and metabolic profile (carbohydrate and lipid metabolism). One of the solutions for this is prescription of combination treatment by perindopril and moxonidine, which is synergetic for the target level of blood pressure achievement, protection of organs, suppression of sympathetic system and insulin resistance.

Russ J Cardiol 2016, 12 (140): 103–108

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-12-103-108>

Key words: arterial hypertension, metabolic syndrome, insulin resistance, perindopril, moxonidine.

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia.

В настоящее время сочетание блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) с антагонистами кальция (АК) или диуретиками (Д) заняло лидирующие позиции среди фиксированных и произвольных антигипертензивных комбинаций [1].

Если посмотреть (рис. 1) на основные механизмы повышения артериального давления (АД), то становится вполне очевидным, что эти комбинации не могут повлиять на два из них — центральные нейрогенные механизмы и высокий сердечный выброс. Неслучайно в последних Европейских рекомендациях по артериальной гипертензии (АГ) [2] была повышена роль бета-адреноблокаторов при комбинированной терапии (рис. 2). Это свидетельствует о том, что спектр антигипертензивных комбинаций расширяется и будет расширяться.

Для чего нужна новая комбинация блокаторов РААС с агонистами I_1 -имидазолиновых рецепторов (АИР)?

Количество больных с метаболическим синдромом (МС) и ожирением постоянно увеличивается приблизительно на 1% ежегодно. Так, по данным многоцентрового (11 регионов РФ) наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации) с участием 25 224 человек в возрасте 25–64 года распространенность ожирения в популяции составила 29,7% [3]. Следовательно, необходимы комбинации антигипертензивных препаратов, которые бы не только эффективно снижали АД, но и благоприятно влияли на основные патогенетические механизмы, как артериальную гипертензию, так и ожирение.

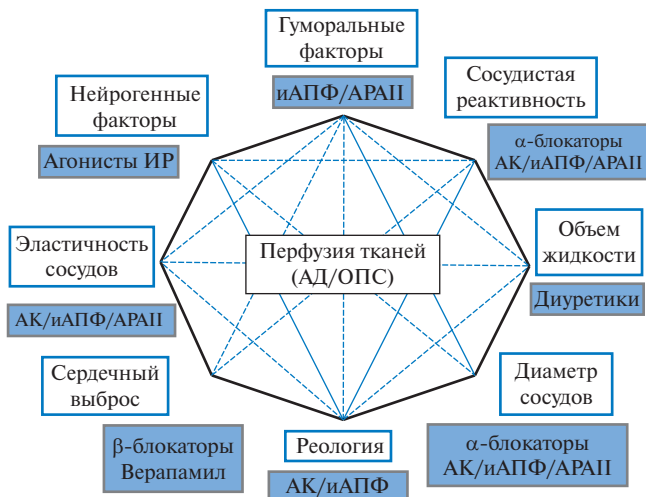
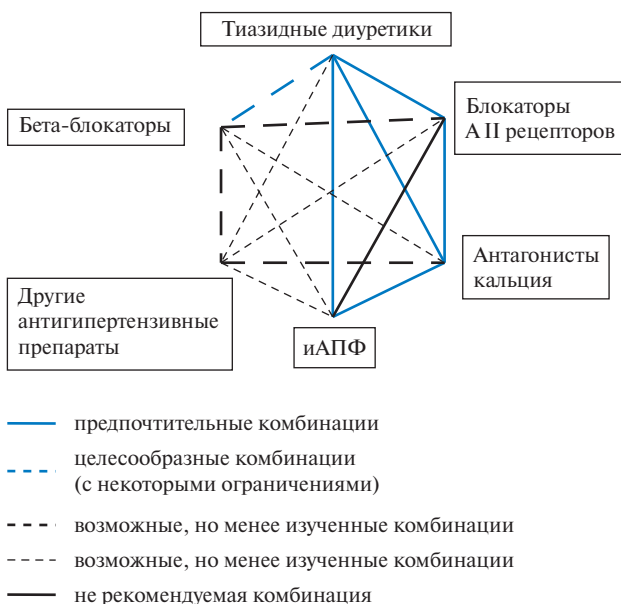


Рис. 1. Механизмы повышения АД.



Authors/Task Force Members et al. Eur Heart J 2013;eurheartj.eht151

Рис. 2. Рекомендации ЕРК/ЕОАГ 2013: возможные комбинации антигипертензивных препаратов.

Особенностями АГ при ожирении являются активация РААС и симпато-адреналовой системы (САС), наличие воспаления, обусловленного продукцией адипоцитами провоспалительных адипокинов, склонность к задержке натрия на фоне увеличения его потребления, связь с гиперсимпатикотонией и лептинорезистентностью, раннее и выраженное поражение органов-мишеней (сердце, почки, сосуды). В связи с тем, что активация РААС и воспаление тесно связаны с количеством и размером адипоцитов, предпочтение отдается антигипертензивным препаратам с высокой липофильностью, которые могут уменьшить продукцию атерогенных факторов.

При выборе антигипертензивных препаратов у пациентов с ожирением необходимо учитывать их влияние

на вес пациентов при длительном лечении. С этих позиций блокаторы РААС являются наиболее предпочтительными. Бета-блокаторы (за исключением небиволола) обладают антилипазным эффектом и уменьшают термогенез, что приводит к увеличению веса.

Так как при ожирении существенно повышен риск “предиабета”, предпочтительными являются блокаторы РААС и антагонисты кальция, поскольку они не ухудшают и даже могут улучшать чувствительность к инсулину. Бета-блокаторы (кроме небиволола и карведилола) и гидрохлортиазид следует считать лишь дополнительными препаратами и назначать их преимущественно в малых дозах [2]. При использовании диуретиков необходимо исключить появление гипокалиемии, поскольку она ухудшает толерантность к глюкозе.

Таким образом, при лечении АГ у пациентов с МС и ожирением необходимо учитывать ряд специфических требований, предъявляемых к антигипертензивным препаратам [4]. Они должны обеспечивать:

- Достижение целевого АД (моксонидин и периндоприл в многочисленных исследованиях доказали свою гипотензивную эффективность, а периндоприл во многих прямых сравнительных исследованиях был эффективнее других ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и сартанов) [5-10].
- Улучшение прогноза (по данным нескольких мета-анализов терапия, основанная на периндоприле, снижает общую и сердечно-сосудистую смертность) [11-13].
- Предупреждение конверсии в сахарный диабет (моксонидин и периндоприл оказывают благоприятное влияние на углеводный обмен) [14-18].
- Уменьшение гиперволемии.
- Кардио-, нефро- и ангиопротекцию (моксонидин и периндоприл оказывают благоприятное влияние на гипертрофию миокарда левого желудочка (ГЛЖ) и альбуминурию, периндоприл обладает мощным разноплановым ангиопротективным действием для сосудов разного калибра) [19-24].
- Стабилизацию/снижение массы тела (моксонидин и периндоприл снижают ИМТ) [25-30].
- Коррекцию метаболических нарушений (моксонидин и периндоприл оказывают благоприятное влияние на липидный обмен) [31-33].
- Положительное влияние на адипокины (лептин, адипонектин) (моксонидин и периндоприл снижают уровень лептина и повышают уровень адипонектина) [14, 25, 34, 35].
- Уменьшение инсулинорезистентности (моксонидин и периндоприл улучшают чувствительность тканей к инсулину [28-30], причем этот эффект моксонидина доказан для разных популяций пациентов с АГ) [27, 36, 37].
- Уменьшение воспаления и прокоагулянтного статуса (периндоприл является одним из лидеров среди препаратов своего класса по снижению уровня

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

СРОЧНО
КУПИРОВАТЬ
КРИЗ

ИЛИ НАЗНАЧИТЬ
ПЛАНОВУЮ
ТЕРАПИЮ



Физиотенз® для экстренных случаев и ежедневного контроля АД¹

- КУПИРУЕТ ГИПЕРТОНИЧЕСКИЙ КРИЗ² • ПРИМЕНЯЕТСЯ В ЕЖЕДНЕВНОЙ ТЕРАПИИ АД³ • РЕКОМЕНДОВАН ПАЦИЕНТАМ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА⁴

ФИЗИОТЕНЗ®

МНН: моксонидин. **Регистрационный номер:** ПН015691/01. **Фармакодинамика:** Моксонидин является гипотензивным средством с центральным механизмом действия. Моксонидин улучшает на 21% индекс чувствительности к инсулину (в сравнении с плацебо) у пациентов с ожирением, инсулин-резистентностью и умеренной степенью артериальной гипертензии. **Показания к применению:** артериальная гипертензия. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к активному веществу и другим компонентам препарата, синдром слабости синусового узла, выраженная брадикардия (частота сердечных сокращений (ЧСС) покоя менее 50 уд./мин), атриовентрикулярная блокада 2-й или 3-й степени, острая и хроническая сердечная недостаточность, период лактации, наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы или мальабсорбция глюкозы-галактозы, возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных по безопасности и эффективности). **С осторожностью:** необходимо соблюдать особую осторожность при применении моксонидина у пациентов с атриовентрикулярной блокадой I степени (риск развития брадикардии); тяжелым заболеванием коронарных сосудов и нестабильной стенокардией (опыт применения недостаточен); почечной недостаточностью. Моксонидин противопоказан при атриовентрикулярных блокадах II и III степени. **Беременность и период лактации.** Беременность: клинические данные о применении Физиотенз® у беременных отсутствуют. В ходе исследований на животных было установлено эмбриотоксическое действие препарата. Физиотенз® следует назначать беременным только после тщательной оценки соотношения риска и пользы, когда польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Период лактации: моксонидин проникает в грудное молоко и поэтому не должен назначаться во время кормления грудью. При необходимости применения Физиотенз® в период лактации грудное вскармливание необходимо прекратить. **Способ применения и дозы:** внутрь, независимо от приема пищи. В большинстве случаев начальная доза препарата Физиотенз® составляет 0,2 мг в сутки. Максимальная разовая доза составляет 0,4 мг. Максимальная суточная доза, которую следует разделить на 2 приема, составляет 0,6 мг. Необходима индивидуальная коррекция суточной дозы в зависимости от переносимости пациентом проводимой терапии. Коррекция дозы для пациентов с почечной недостаточностью не требуется. Начальная доза для пациентов, находящихся на гемодиализе, - 0,2 мг в сутки. В случае необходимости и при хорошей переносимости суточная доза может быть увеличена до 0,4 мг в сутки. Пациентам с почечной недостаточностью рекомендуется осторожный подбор дозы, особенно

в начале лечения. Начальная доза должна составлять 0,2 мг в сутки. В случае необходимости и при хорошей переносимости суточная доза препарата может быть увеличена максимум до 0,4 мг для пациентов с умеренной почечной недостаточностью (КК более 30 мл/мин, но менее 60 мл/мин) и 0,3 мг для пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК менее 30 мл/мин). **Побочное действие:** головная боль, головокружение (вертиго), сонливость, сухость во рту, диарея, тошнота, рвота, диспепсия, кожная сыпь, зуд, бессонница, боль в спине, астения. **Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению.** **Передозировка:** имеются сообщения о нескольких случаях передозировки без летального исхода, когда одновременно применялись дозы до 19,6 мг. Специфического антидота не существует. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** совместное применение моксонидина с другими гипотензивными средствами приводит к аддитивному эффекту. **Особые указания.** В постмаркетинговом наблюдении зафиксированы случаи атриовентрикулярной блокады различной степени тяжести у пациентов, принимающих моксонидин. Связь между приемом препарата Физиотенз® и замедлением атриовентрикулярной проводимости не может быть полностью исключена. Таким образом, при лечении пациентов с вероятной предрасположенностью к развитию атриовентрикулярной блокады рекомендуется соблюдать осторожность. При необходимости отмены одновременно принимаемых бета-адреноблокаторов и препарата Физиотенз® сначала отменяют бета-адреноблокаторы и лишь через несколько дней Физиотенз®. В настоящее время нет подтверждений тому, что прекращение приема препарата Физиотенз® приводит к повышению АД. Однако не рекомендуется прекращать прием препарата Физиотенз® резко, вместо этого следует постепенно уменьшать дозу препарата в течение двух недель. **Внимание на способность к вождению автомобиля и к управлению машинами и механизмами.** Имеются сообщения о сонливости и головокружении в период лечения моксонидином. **Условия отпуска из аптеки:** по рецепту. Полная информация по препарату представлена в инструкции по медицинскому применению.

ИМП от 28.08.2014

RUFST160756 / Дата первого использования 08.06.2016

ООО «Эбботт Лабораториз» 125171, Москва, Ленинградское шоссе, д. 16а, стр. 1.
Тел.: +7 (495) 258 42 80; факс: +7 (495) 258 42 81
www.abott-russia.ru



Список литературы

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации - М., 2013. - 64 с.
2. Руксин В.В. и др. Дифференцированная терапия неотяженных состояний, связанных с повышением АД // Артериальная гипертензия. - 2010. - Т. 16. - № 3. - С. 2-7.
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Физиотенз® от 28.08.2014 г.
4. Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом. Клинические рекомендации ВНОК 2013. <http://www.gipertonik.ru/> access on 07.06.2016

ИНФОРМАЦИЯ ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ. ПОДЛЕЖИТ РАСПРОСТРАНЕНИЮ ТОЛЬКО В РАМКАХ МЕРОПРИЯТИЙ, СВЯЗАННЫХ С ПОВЫШЕНИЕМ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО УРОВНЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ, ВКЛЮЧАЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЕ ВЫСТАВКИ, КОНФЕРЕНЦИИ, СИМПОЗИУМЫ

Таблица 1

Влияние различных антигипертензивных препаратов на факторы риска и органы-мишени при АГ

	БРА II	иАПФ	АИР	Индапамид	ГХТЗ	Бета-блокаторы (без вазодилатации)	Бета-блокаторы (карведилол, небиволол)	НДГП-АК	ДГП-АК	Альфа-блокаторы
ЛПНП	↔↓	↔↓	↓	↔	↔↑	↔↑	↔↓	↔↓	↔↓	↓
ТГ	↔↓	↔↓	↓	↔	↔↑	↑	↔↓	↔↓	↔↓	↓
ЛПВП	↔	↔	↔	↔	↔↓	↓	↔	↔	↔	↑
НТГ	↓	↓	↓↓	↔	↑	↑	↔	↔	↔	↔
ГЛЖ	↓↓	↓↓	↓	↓↓	↓	↔↓	↓	↓	↓	↓
Микроальбуминурия	↓↓	↓↓	↓	↓	↔	↔	↔	↓	↓	↔
Альбуминурия	↓↓	↓↓	↓	↓	↔	↔	↔	↓	↑	↔
ТИМ	↓	↓	↔	↔	↔↑	↑	↔↓	↓	↓	↔↓
Индекс аугментации	↓	↓↓	?	↓	↔	↑	↔↓	↓	↓	?
ЦАД	↓	↓↓	?	↔↓	↔	↑	↔↓	↓	↓	?
СПВ	↓	↓	?	↔↓	↔	↔	↔↓	↓	↓	?

Сокращения: ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ТГ — триглицериды, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, НТГ — нарушенная толерантность к глюкозе, ТИМ — толщина интима-медиа, АД — центральное аортальное давление, СПВ — скорость пульсовой волны.

Таблица 2

Влияние различных антигипертензивных препаратов на инсулинорезистентность, адипокины, СРБ и ИМТ

	БРА II	иАПФ	АИР	Индапамид	ГХТЗ	Бета-блокаторы (без вазодилатации)	Бета-блокаторы (карведилол, небиволол)	НДГП-АК	ДГП-АК	Альфа-блокаторы
Инсулинорезистентность	↓	↓	↓↓	↔	↑	↑	↔↓	↔	↔	↓
Лептин	↓	↓	↓	↔	↑	↑	↔↓	↔	↔	?
Адипонектин	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↔	↔	↔	?
Резистин	↓	↓	↓	↔	↑	↑	↔	↓	↔	?
Грелин	↓	↓	↓	↔	↑	↑	↔	↔	↔	?
СРБ	↓	↓	↓	↔↓	↑	↔	↔	↓	↑	↔
ИМТ	↓	↓	↓↓	↓	↔	↑	↔↓	↔↓	↔	↔

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, СРБ — С-реактивный белок.

Таблица 3

Влияние антигипертензивных препаратов на активность САС

Препараты	ЧСС	КТХА	МСА
БРА II	↔	↔	?
иАПФ	↔	↓	↓
АИР	↓↔	↓	↓
Индапамид	↔	↔	↔
Диуретики	↔	?	?
Бета-АБ	↓	↓?	↓
Альфа-АБ	↑	?	?
ДГП-АК	↑↔	↑↔	↑↔
НДПГ-АК	↓	↓	↔

Сокращения: БРА II — блокаторы рецепторов к ангиотензину II, ДГП-АК — дигидропиридиновые антагонисты кальция, НДПГ-АК — недигидропиридиновые антагонисты кальция.

СРБ и уменьшению выраженности прокоагулянтного статуса) [38].

- Снижение гиперактивации САС и РААС (моксонидин доказанно подавляет гиперактивацию САС, снижая уровень адреналина и норадреналина, уменьшает

уровень ренина, ангиотензина и альдостерона; периндоприл, уменьшая инсулинорезистентность, снижает гиперактивацию САС, а за счет своего основного механизма действия подавляет активность РААС) [39, 40].

- Снижение частоты эпизодов спонтанного ночного обструктивного апноэ

- Хорошую сочетаемость с терапией статинами, сахароснижающими препаратами и препаратами для снижения веса (доказана для моксонидина в ряде исследований по его антигипертензивной активности у больных с сахарным диабетом и инсулинорезистентностью, а для периндоприла в исследованиях ADVANCE и ASCOT) [11, 13].

Таким образом, сочетание моксонидина и периндоприла обладает синергетическим эффектом в отношении большинства ключевых требований к антигипертензивным препаратам для лечения АГ при МС и ожирении.

Кроме этого, периндоприл, благодаря своей высокой липофильности и аффинности к АПФ плазмы и тканей, способен существенно снижать инсулинорезистентность. Блокируя синтез ангиотензина II, он улучшает секрецию эндотелием оксида азота и подав-

ляет секрецию эндотелина I, что приводит к нормализации сосудистого тонуса. А моксонидин по данным Российского многоцентрового исследования АЛМАЗ [28] у больных с МС достоверно улучшает показатели липидного и углеводного обмена, чувствительность тканей к инсулину, способствует снижению массы тела и уровня лептина в крови, улучшению функции эндотелия сосудов, причем эти положительные изменения сопоставимы, а часто и превосходят по своей выраженности эффекты метформина.

Из данных, представленных в таблицах 1, 2, 3 становится очевидным, что сочетание иАПФ (прежде всего периндоприла) с моксонидином может дать качественно новое влияние на самый широкий спектр патогенетически и клинически значимых факторов развития и прогноза при АГ.

Место АИР в современных рекомендациях по АГ

Европейские рекомендации по АГ [2] говорят о том, что препараты центрального действия относятся к эффективным антигипертензивным средствам. В настоящее время они чаще всего назначаются в составе комбинаций из нескольких препаратов. В разделе, посвященном резистентной АГ, констатируется, что она при ожирении может быть следствием симпатикотонии, обусловленной инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией, что и является мишенью при использовании АИР.

Российские рекомендации по АГ и МС считают, что моксонидин целесообразно широко использовать для лечения АГ у больных с МС или с сахарным диабетом 2 типа в составе комбинированного лечения в сочетании с иАПФ, БРА, антагонистами кальция, диуретиками [41].

Опыт применения моксонидина в комбинированной антигипертензивной терапии

В исследовании TOPIC изучались возможности комбинирования 0,4 мг моксонидина с 12,5 мг гидрохлортиазида (ГХТЗ) либо 5 мг амлодипина, или 10 мг эналаприла. Было выявлено дополнительное снижение САД на 4,4 мм рт.ст., 10,7 мм рт.ст., 7,9 мм рт.ст. и ДАД на 3,2 мм рт.ст., 7,3 мм рт.ст., 4,8 мм рт.ст., соответственно. При этом известно, что добавление ГХТЗ в качестве препарата “второй” линии в дозах 12,5 и 25 мг дополнительно снижает АД, соответственно, на 6/3 и 8/4 мм рт.ст. [42]. Таким образом, эффект присутствия моксонидина не уступает эффекту диуретика в двойной комбинации.

Но самое важное, состоит том, что при назначении моксонидина к ранее используемой антигипертензивной терапии в дозе 0,4 мг удастся добиться снижения ИМТ пациентов более чем на 1 кг/м², что по данным US Physicians Health Study снижает риск развития инсульта на 6%. Аналогичный положительный эффект в отношении снижения веса пациентов был получен в достаточно крупных исследованиях АЛМАЗ, CAMUS, MARRIAGE [28-30].

Что принципиально нового приносит комбинация моксонидина и периндоприла?

- одновременное подавление гиперактивации САС (моксонидин) и РААС (периндоприл),
- выраженное уменьшение инсулинорезистентности, сопоставимое с применением метформина, но при использовании только антигипертензивных препаратов,
- возможность урежения ЧСС, без использования бета-адреноблокаторов,
- снижение веса пациентов,
- подавление воспаления, снижение уровня лептина и повышение уровня адипонектина.

Соответствует ли комбинация моксонидина и периндоприла требованиям, предъявляемым к антигипертензивным комбинациям?

Используемые в комбинации препараты должны отвечать следующим условиям:

- обладать взаимодополняющими механизмами антигипертензивного действия (из всего изложенного выше следует, что моксонидин и периндоприл этим свойством обладают);
- использовать только рациональные комбинации антигипертензивных средств (комбинация моксонидина (другие антигипертензивные средства) и периндоприл (иАПФ) относятся к “возможным, но менее изученным комбинациям” в соответствии с определением в Европейских рекомендациях по АГ [2];
- иметь близкие фармакодинамические и фармакокинетические показатели (прежде всего продолжительность антигипертензивного эффекта, по этому показателю моксонидин и периндоприл весьма близки).

Очевидно, что по всем этим позициям сочетание моксонидина и периндоприла является абсолютно оправданным.

Комбинация моксонидина и периндоприла обладает всеми теми преимуществами, которые присущи двойным комбинациям:

- усиливает антигипертензивную эффективность за счет разнонаправленного и синергетического воздействия компонентов комбинации на патогенетические механизмы повышения АД;
- увеличивает число пациентов, достигших целевого АД;
- уменьшает частоту побочных эффектов за счет их взаимной нейтрализации и использовании меньших доз препаратов в комбинации;
- обеспечивает более эффективную органопroteкцию;
- снижает риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений;
- всегда рациональна.

Кому показана комбинация моксонидина и периндоприла?

Применение этой комбинации будет наиболее оправданно у пациентов с МС, ожирением, гиперактивацией САС и инсулинорезистентностью.

Литература

- Leonova MV, Shteinberg LL, Belousov YB, et al. Pharmacoeconomics of arterial hypertension in Russia: the analysis of physicians acceptance (according to the results of PIFAGOR IV). *Systemic Hypertension*. 2015; 12 (1): 19-25. Russian (Леонова М.В., Штейнберг Л.Л., Белоусов Ю.Б. и др. Фармакоэпидемиология артериальной гипертензии в России: анализ приверженности врачей (по результатам исследования ПИФАГОР IV). Системные гипертензии. 2015; 12 (1): 19-25).
- Mancia G, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension. *Blood pressure* 2013; 22 (4): 193-278.
- Muromceva GA, Koncevaya AV, Konstantinov VV, et al. The prevalence of risk factors for non-infectious diseases in the Russian population in 2012-2013. Results of the ESSAY-RF study Cardiovascular Therapy and Prevention 2014; 6: 4-11. Russian (Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2014; 6: 4-11).
- Nedogoda SV. Obesity and arterial hypertension: theory and practice of optimal antihypertensive drug choosing. Moscow: Medikom, 2012. p26. Russian (Недогода С.В. Ожирение и артериальная гипертензия: теория и практика выбора оптимального гипотензивного препарата. Москва: Медиком, 2012. 26с.).
- Frei M. Moxonidine and hydrochlorothiazide in combination: a synergistic antihypertensive effect. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994; 24 (Suppl 1): S25-S28.
- Kuppers HE, Jager BA, Luszick JH, et al. Placebo-controlled comparison of efficacy and tolerability of once-daily moxonidine and enalapril in mild-to-moderate essential hypertension. *J Hypertens* 1997; 15: 93-7.
- Prichard BN, Jager BA, Luszick JH, et al. Placebo-controlled comparison of the efficacy and tolerability of once-daily moxonidine and enalapril in mild to moderate essential hypertension. *Blood Press* 2002; 11: 166-72.
- Karpov IuA, Shal'nova SA, Deev AD. Prestarium in patients with arterial hypertension and ischemic heart disease (or risk factors) — safe achievement of target blood pressure level (the PREMIERA study). *Kardiologia*. 2006; 46: 21-27 (Карпов Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. от имени участников программы ПРЕМЬЕРА. Престариум у больных с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (или факторами риска) — безопасное достижение целевого уровня артериального давления (ПРЕМЬЕРА): результаты клинического этапа национальной программы Кардиология 2006; 6: 32-8).
- Guo W, Turlapaty P, Shen Y, et al. Clinical experience with perindopril in patients nonresponsive to previous antihypertensive therapy: a large US community trial. *Am J Ther*. 2004; 11: 199-205.
- Julius S, Cohn JN, Neutel J, et al. Antihypertensive utility of perindopril in a large, general practice-based clinical trial. *J Clin Hypertens*. 2004; 6: 10-7.
- Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al. ASCOT Investigators Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2005; 366: 895-906.
- Beckett NS, et al. Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older *N Engl J Med*. 2008; 358.
- ADVANCE collaborative group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 829-40.
- Koz C, Baysan O, Yokusoglu M, et al. The effects of perindopril on aortic elasticity and inflammatory markers in hypertensive patients. *Med Sci Monit* 2009; 15 (7): PI 41-5.
- Nedogoda SV, et al. Randomized Trial of Perindopril, Enalapril, Losartan And Telmisartan in Overweight or Obese Patients With Hypertension. *Clin Drug Investig* 2013, 33: 553-61.
- Haenni A, Lithell H. Moxonidine improves insulin sensitivity in insulin-resistant hypertensives. *J Hypertens Suppl*. 1999; 17 (3): S29-S35.
- Kaaja R, Manhem K, Tuomilehto J. Treatment of postmenopausal hypertension with moxonidine, a selective imidazoline receptor agonist. *J Clin Pract Suppl*. 2004; (139): 26-32.
- Jacob S, Klimm HJ, Rett K, et al. Effects of moxonidine vs. metoprolol on blood pressure and metabolic control in hypertensive subjects with type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2004; 112 (6): 315-22.
- Haczynski J, Flasiński J, Przewlocka-Kosmala M Effect of moxonidine on left ventricular hypertrophy in hypertensive patients *Journal of Clinical and Basic Cardiology* 2001; 4 (1): 61-5.
- Vonend O, Marsalek P, Russ H et al. Moxonidine treatment of hypertensive patients with advanced renal failure. *J Hypertens* 2003; 21: 1709-17.
- Tropeano AI, Boutouyrie P, Pannier B, et al. Brachial pressure-independent reduction in carotid stiffness after long-term angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic hypertensives. *Hypertension*. 2006; 48: 80-6.
- Antony I, Lerebours G, Nitenberg A, et al. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition Restores Flow-Dependent and Cold Pressor Test-Induced Dilations in Coronary Arteries of Hypertensive Patients *Circulation*. 1996; 94: 3115-22.
- Bots ML, Remme WJ, Lüscher TF, et al. ACE inhibition and endothelial function: main findings of PERFECT, a sub-study of the EUROPA Trial. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2007; 21: 269-79.
- Ferrari A. PERTINENT-PERindopril-Thrombosis, Inflammation, Endothelial dysfunction and Neurohormonal activation Trial: A sub-study of the EUROPA Study. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2003; 17: 83-91
- Nedogoda S, Ledyayeva A, Chumachok E, et al. Randomized Trial of Perindopril, Enalapril, Losartan And Telmisartan in Overweight or Obese Patients With Hypertension. *Clin Drug Investig* 2013; 33: 553-61.
- Sharma AM, Pischon T, Engeli S, et al. Choice of drug treatment for obesity-related hypertension: where is the evidence? *J Hypertens* 2001; 19: 667-74.
- Mychka VB, Chazova IE. Perindopril in treatment for mild arterial hypertension and metabolic syndrome. *Arterial hypertension* 2002; 8: 36-41. (Мычка В.Б., Чазова И.Е. Применение периндоприла у больных мягкой умеренной артериальной гипертензией и метаболическим синдромом. Артериальная гипертензия 2002; 8: 36-41).
- Chazova IE, Almazov VA, Shlyakhto EV. Moxonidine improves glycaemic control in mildly hypertensive, overweight patients: a comparison with metformin. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2006; 8: 456-65.
- Sharma AM, Wagner T, Marsalek P. Moxonidine in the treatment of overweight and obese patients with the metabolic syndrome: a postmarketing surveillance study. *J Hum Hypertens*. 2004 Sep; 18 (9): 669-75.
- Rayner B. Selective imidazoline agonist moxonidine plus the ACE inhibitor ramipril in hypertensive patients with impaired insulin sensitivity: partners in a successful MARRIAGE? *Curr Med Res Opin*. 2004 Mar; 20 (3): 359-67.
- Chazova I, Schlaich MP. Improved hypertension control with the imidazoline agonist moxonidine in a multinational metabolic syndrome population: principal results of the MERSY Study. *International Journal of Hypertension*. 2013; 2013: 1-9.
- Jandrain B, Herbert C, Depoorter J. Long-term acceptability of perindopril in type II diabetic patients with hypertension. *Am J Med* 1992; 92: 91s-94s.
- Andrejak M, Santoni JP, Carre A, et al. A double-blind comparison of perindopril and HCTZ-amiloride in mild to moderate essential hypertension. *Fundam Clin Pharmacol* 1991; 5: 185-92.
- Krysiak R. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on plasma adipokine levels in normotensive patients with coronary artery disease. *Pol J Endocrinol* 2010; 61 (3): 280-6.
- Krysiak R, Sierant M, et al. The effect of perindopril and enalapril on plasma resistin levels in normotensive patients with coronary heart disease. *Pol J Endocrinol* 2010; 61 (6): 683-90.
- Haenni A, Lithell H. Moxonidine improves insulin sensitivity in insulin-resistant hypertensives. *J Hypertens* 1999; 17 (Suppl 3): S29-S35.
- Fogari R, Zoppi A, Lazzari P, et al. ACE inhibition but not angiotensin II antagonism reduces plasma fibrinogen and insulin resistance in overweight hypertensive patients. *J Cardiovasc. Pharmacol*. 1998; 32: 616-20.
- Remková A, Kratochvílová H, Ďurina J. Impact of the therapy by renin-angiotensin system targeting antihypertensive agents perindopril versus telmisartan on prothrombotic state in essential hypertension *Journal of Human Hypertension*. 2008; 22, 338-45.
- Karlafti EF, et al. Effects of moxonidine on sympathetic nervous system activity: An update on metabolism, cardio, and other target-organ protection *Journal of pharmacy & bioallied sciences* 2013; 4: 253.
- Wenzel RR, Spieker L, Qui S, et al. I1-imidazoline agonist moxonidine decreases sympathetic nerve activity and blood pressure in hypertensives. *Hypertension*. 1998; 32: 1022-7.
- The guidelines of the experts of the Russian scientific society of cardiology for the diagnosis and treatment of metabolic syndrome, the second revision. *Practical medicine* 2010; 5 (44): 81-101. Russian (Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома, второй пересмотр Практическая медицина 2010; 5 (44): 81-101).
- Chen JM, Heran BS, Wright JM, et al. Blood pressure lowering efficacy of diuretics as second-line therapy for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 4.

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ ИНСТРУМЕНТЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА ПРИ ОЖИРЕНИИ: АКЦЕНТ НА ПОКАЗАТЕЛИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ЖЕСТКОСТИ

Дружилов М. А.¹, Дружилова О. Ю.¹, Отмахов В. В.¹, Кузнецова Т. Ю.²

Рост распространенности ожирения делает его актуальной медико-социальной проблемой и одним из основных факторов сердечно-сосудистого риска. Вместе с тем наличие ожирения на основании определения индекса массы тела, а также косвенных критериев висцеральной жировой ткани не всегда означает наличие более высокого риска. Проблема "обратной эпидемиологии" ожирения требует разработки новых патофизиологических моделей высокого кардиоваскулярного риска. В данной статье на основании имеющихся литературных данных, а также результатов собственных исследований показатели артериальной жесткости рассматриваются в контексте их возможной роли при стратификации риска у пациентов с ожирением.

Российский кардиологический журнал 2016, 12 (140): 109–114
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-12-109-114>

Ключевые слова: ожирение, сердечно-сосудистый риск, артериальная жесткость, скорость пульсовой волны.

¹Медико-санитарная часть Управления ФСБ России по Республике Карелия, Петрозаводск; ²ФГБОУ ВПО Петрозаводский государственный университет, Петрозаводск, Россия.

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

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
 drmark1982@mail.ru

АД — артериальное давление, ВЖТ — висцеральная жировая ткань, ИМТ — индекс массы тела, МС — метаболический синдром, ОТ — окружность талии, РСС — раннее сосудистое старение, СПВ — скорость пульсовой волны, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск.

Рукопись получена 23.05.2016

Рецензия получена 08.06.2016

Принята к публикации 20.06.2016

THE ALTERNATIVE TOOLS FOR PREDICTION OF CARDIOVASCULAR RISK IN OBESITY: FOCUS ON ARTERIAL STIFFNESS

Druzhilov M. A.¹, Druzhilova O. Yu.¹, Otmakhov V. V.¹, Kuznetsova T. Yu.²

The raise in prevalence of obesity makes it an actual medical and social problem and one of the main factors of cardiovascular risk. In addition, not always the assessment of obesity based on body mass index and additional criteria by visceral fat tissue, means higher risk itself. The issue of "reverse epidemiology" of obesity raises the need for new pathological models of higher cardiovascular risk. The article is focused on review of literary data and on original data where arterial stiffness parameters are regarded as criteria for risk stratification in obesity patients.

Russ J Cardiol 2016, 12 (140): 109–114

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-12-109-114>

Key words: obesity, cardiovascular risk, arterial stiffness, pulse wave velocity.

¹Medical-Sanitary Institution of FSS in Karelia Republic, Petrozavodsk; ²Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia.

Несмотря на наличие положительных тенденций в снижении смертности, в том числе от сердечно-сосудистой патологии, ишемическая болезнь сердца и cerebrovasкулярные заболевания продолжают оставаться ведущими причинами сокращения численности населения развитых стран. Российскую Федерацию отличает особенно высокий показатель сердечно-сосудистой смертности, превышающий более чем в 2,5 раза таковой в странах Евросоюза [1].

В связи с этим одной из главных задач национальной системы здравоохранения остается профилактика сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), направленная на предупреждение, своевременное выявление и коррекцию модифицируемых факторов сердечно-сосудистого риска (ССР), распространенность которых в российской популяции по данным многоцентрового наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ 2012-2013гг сохраняется достаточно высокой: дислипидемия — 57,6%, артериальная гипертен-

зия — 33,8%, ожирение — 29,7%, курение — 25,7%, нарушение углеводного обмена — 4,6% [2]. Более того, в отношении показателей распространенности ожирения и дислипидемии по сравнению с результатами более ранних эпидемиологических исследований прослеживается отрицательная динамика [2], что соответствует и общемировым тенденциям. Так, по данным Всемирной организации здравоохранения за период с 1980г по 2008г количество тучных лиц на планете удвоилось, составив более чем 1,4 миллиарда человек, а ежегодный прирост лиц с ожирением составляет около одного процента [3].

Таким образом, ожирение становится актуальной медико-социальной проблемой и, в частности, одним из основных факторов кардиоваскулярного риска, что подтверждается результатами крупных эпидемиологических исследований [4]. Избыточное накопление, ремоделирование и дисфункция висцеральной жировой ткани (ВЖТ) сопровождаются

развитием инсулинорезистентности и метаболических нарушений, в том числе различных вариантов дислипидемии и патологии углеводного обмена, ассоциированных с эндотелиальной дисфункцией, артериальной гипертензией и изменениями в равновесии про- и противовоспалительного, про- и антиатерогенного, про- и антитромботического статуса [5], что делает необходимым учитывать ожирение при стратификации ССР.

В соответствии с этим, в более новые шкалы-рискометры, в частности QRISK2-2011, в качестве одного из предикторов высокого кардиоваскулярного риска стали включать косвенный критерий ожирения — индекс массы тела (ИМТ) [6]. В тоже время, стоит отметить, что несмотря на отсутствие классификационных критериев ожирения в наиболее широко используемых моделях оценки риска (шкалы SCORE, PROCAM), в действующих рекомендациях по кардиоваскулярной профилактике говорится о более высоком кардиоваскулярном риске по сравнению с исходно определенным в случае наличия центрального (абдоминального) ожирения [7].

Вместе с тем, в многочисленных исследованиях было показано наличие среди лиц с ИМТ, превышающим 30 кг/м^2 , в 8–37% случаев “метаболически здорового” ожирения, не ассоциированного с дислипидемией, инсулинорезистентностью, артериальной гипертензией и процессами кардиоваскулярного ремоделирования [8]. В ряде проспективных исследований не было выявлено взаимосвязи “метаболически здорового” ожирения с уровнями общей и сердечно-сосудистой смертности [9]. Данные факты лежат в основе так называемой “обратной эпидемиологии” или “парадоксов ожирения”, предполагающих лучшую выживаемость и меньшую частоту кардиоваскулярных событий у лиц с хроническими заболеваниями и более высоким ИМТ [10].

Одним из основных объяснений данного феномена является низкая специфичность используемого косвенного показателя при диагностике висцерального ожирения [11]. Имеющиеся в настоящее время неоспоримые доказательства заставляют обращать внимание при стратификации ССР у пациента с ожирением на выраженность ВЖТ, в том числе в составе эктопических висцеральных жировых депо, а также её функциональные характеристики [12].

В связи с этим, существующая на сегодняшний день национальная концепция метаболического синдрома (МС), включающая совокупность метаболических нарушений, этиопатогенетически связанных с наличием дисфункциональной ВЖТ [13], и исторически сложившаяся первой как модель высокого риска при ожирении, подвергается все большей критике, в том числе потому, что в её основу заложен косвенный критерий висцерального ожирения — пороговая величина показателя окружности

талии (ОТ). Её прогностическая роль может быть, с одной стороны, переоценена, особенно при выраженном количестве подкожно-жировой клетчатки, что приводит к гипердиагностике МС и связанного с ним высокого ССР, с другой стороны — ограничена вследствие наличия повышенного содержания ВЖТ у пациентов с нормальными величинами показателя [14].

Данная ситуация сопровождается завышением показателя распространенности в популяции “истинного” МС, что определяет необходимость использования более чувствительного диагностического критерия висцерального ожирения [15], а также разработки новых патофизиологических моделей высокого риска у пациентов с ожирением.

В данной статье на основании имеющихся литературных данных, а также результатов собственных исследований, показатели артериальной жесткости рассматриваются в контексте их возможной роли в стратификации ССР при ожирении.

Скорость пульсовой волны в аорте как “тканевой” биомаркер кардиоваскулярного риска. Оценка классических факторов риска, входящих в основные риск-ометры, в том числе шкалу SCORE, весьма эффективна для прогнозирования сердечно-сосудистых событий у пациентов категории высокого риска, что имеет несомненно важное значение для принятия решения о необходимости проведения профилактических мероприятий [16]. С другой стороны, в 50% случаев ССЗ дебютируют при наличии не более одного фактора, учитываемого риск-ометрами в качестве предикторов высокого кардиоваскулярного риска [16].

Потому крайне важным становится выделение среди асимптомных в отношении ССЗ лиц с исходно “невысоким” риском тех, кто уже нуждается в проведении профилактических мероприятий. Данная задача может быть решена как включением в систему риск-стратификации дополнительных биомаркеров, способных существенно повысить её прогностическую роль, так и выявлением субклинических органических поражений, реклассифицирующих величину ССР [16]. Поскольку при любом уровне воздействия факторов риска существует значимое варьирование выраженности ССЗ вследствие генетической восприимчивости, сочетания и взаимодействия различных факторов, в том числе генетических и факторов внешней среды, определение маркеров субклинической стадии болезни может быть полезным для прогнозирования кардиоваскулярного риска, что подтвердили результаты многочисленных проспективных исследований [7].

В частности, в исследовании Sehestedt T, et al. ($n=1968$, средняя длительность наблюдения 12,8 лет) было показано, что органические поражения независимо от величины риска по шкале SCORE прогнозируют

наличие высокого ССР, а их добавление улучшает отбор асимптомных пациентов для проведения мероприятий первичной профилактики [17]. Риск сердечно-сосудистой смерти независимо от величины риска по шкале SCORE при наличии гипертрофии левого желудочка увеличивался в 2,2 раза, каротидного атеросклероза — в 2,5 раза, микроальбуминурии — в 3,3 раза, каротидно-фemorальной скорости пульсовой волны (СПВ), превышающей 12 м/с — в 1,9 раза для лиц со SCORE более 5 процентов и в 7,3 раза для лиц со SCORE менее 5 процентов. Авторы сделали вывод, что определение СПВ является более предпочтительным методом, так как ее оценка менее затратна и не требует высоко обученного медицинского персонала по сравнению с ультразвуковой диагностикой органических поражений, позволяя выявлять порядка 85% событий у пациентов с величиной SCORE более одного и менее пяти процентов [17].

Аналогичное исследование в отношении каротидно-фemorальной СПВ было выполнено Mitchell G, et al. На основании анализа данных The Framingham Heart Study (n=2232, средняя длительность наблюдения 7,8 лет) было показано, что её увеличение на одно стандартное отклонение независимо от других факторов ассоциировано с ростом риска нефатальных сердечно-сосудистых событий на 48%, а включение данного параметра в Фрамингемскую систему оценки риска повышает предсказательную способность на 0,7 процента [18].

В последующем выполненные метаанализы подтвердили значение СПВ в аорте как предиктора сердечно-сосудистых осложнений и смертности, что позволяет рассматривать её в качестве одного из недостающих факторов в глобальной стратификации ССР [19, 20]. Так, метаанализ Ben-Shlomo Y, et al. (16 исследований, n=17635), показал, что превышение каротидно-фemorальной СПВ на одно стандартное отклонение приводило к росту риска сердечно-сосудистых событий на 30%, при этом прогностическая роль показателя оказалась выше у лиц более молодого возраста — в группе лиц моложе 60 лет риск увеличивался в 2,04 раза [19]. В метаанализе Vlachopoulos C, et al. (17 исследований, n=15877) аналогичное изменение СПВ в аорте сопровождалось увеличением риска сердечно-сосудистых событий на 47%, риска сердечно-сосудистой и общей смертности на 47% и 42%, соответственно [20].

Таким образом, ухудшение высокоэластических свойств аорты может выступать в роли фактора, способного обеспечить более точное прогнозирование риска. В Консенсусе европейских экспертов по артериальной жесткости 2012г говорится, что измерение каротидно-фemorальной СПВ имеет существенные преимущества перед оценкой классических факторов риска, так как напрямую отражает реально существующее поражение сосудистой стенки [21].

Действительно, показатели артериального давления (АД), гликемического профиля и липидного спектра крови, не являющиеся константными величинами, не могут однозначно определить характер повреждения сосудистой стенки, и временные колебания значений классических факторов риска, так называемых “циркулирующих” биомаркеров, можно рассматривать как “отпечатки” общего ССР в конкретный момент времени. Напротив, артериальная жесткость, объединяя долгосрочные негативные последствия всех факторов, рассматривается в качестве “тканевого” биомаркера, и пациенты с низким или умеренным риском по шкале SCORE, имеющие аномально высокую артериальную жесткость, могут быть отнесены к более высокой категории кардиоваскулярного риска [22].

В 2009г P. Nilsson предложил новую концептуальную модель высокого риска — раннее сосудистое старение (РСС), ядром которого является артериальная жесткость, соотнесенная с хронологическим возрастом пациента [22]. На сегодняшний день хорошо изучены дополнительные компоненты данной концепции, к которым относятся гемодинамические проявления повышенной артериальной жесткости (изолированная систолическая артериальная гипертензия, увеличение пульсового, центрального систолического АД, показателей вариабельности АД [23], а также эндотелиальная дисфункция и хронический воспалительный статус [24].

Возрастные изменения крупных эластических артерий, выражающиеся в фиброзно-склеротическом утолщении интимального и медиального слоев, увеличении экстрацеллюлярного матрикса, гладкомышечных клеток, разнонаправленных изменениях в количестве коллагена и эластина [25], характерны для нормального процесса старения [26]. На основании результатов многоцентрового исследования (n=11092) установлены нормальные и референсные значения показателя каротидно-фemorальной СПВ для каждого возрастного диапазона лиц без факторов ССР и асимптомных в отношении ССЗ [27].

В тоже время, при воздействии различных факторов ССР процессы сосудистого ремоделирования начинают развиваться в более раннем возрасте. РСС может быть верифицировано в случае превышения более чем на 2 стандартных отклонения либо на значении 90-го перцентиля каротидно-фemorальной СПВ, определенной в качестве нормальной для соответствующего возрастного диапазона [28]. Поскольку артериальная жесткость является кумулятивной мерой повреждающего воздействия факторов риска и старения на артериальную стенку, концепция РСС представляет собой рабочую модель для лучшего понимания процессов, приводящих к увеличению кардиоваскулярного риска, объединяя долгосрочные последствия всех выявленных и неидентифицированных факторов [28].

Скорость пульсовой волны в аорте как дополнительный прогностический инструмент при стратификации риска у пациентов с ожирением. Дисфункциональная ВЖТ, в том числе в составе эктопических висцеральных жировых депо (эпикардального, периваскулярного), оказывая паракринные и эндокринные эффекты посредством секреции многочисленных адипоцитокинов, способствует развитию процессов сосудистого ремоделирования вследствие активации хронического воспаления, нарушения регуляции сосудистого тонуса, пролиферации гладкомышечных клеток, неоангиогенеза [29]. Особое значение при висцеральном ожирении приобретают гипергликемия и отложение в сосудистой стенке конечных продуктов гликозилирования [28].

В ранее проведенных исследованиях было показано, что висцеральное ожирение является фактором, ускоряющим связанное с возрастом увеличение артериальной жесткости. По данным проспективного исследования The Whitehall II Study ($n=3769$, длительность наблюдения 16 лет) одним из наиболее сильных предикторов величины СПВ в аорте оказалась ОТ: увеличение данного показателя на 10 см сопровождалось увеличением СПВ в аорте на 0,4 м/с [30]. Natale F, et al. продемонстрировали наличие независимой ассоциации эпикардальной ВЖТ с параметрами артериальной жесткости [31]. Целый ряд исследований отражает наличие взаимосвязи между выраженностью и функциональной активностью периваскулярной ВЖТ и процессами сосудистого ремоделирования [32, 33].

Нами также был выполнен сравнительный анализ параметров артериальной жесткости у нормотензивных лиц в зависимости от наличия висцерального ожирения, диагностированного с помощью пороговой величины эхокардиографически определяемой толщины эпикардального жира. Анализ ригидности артерий выполнялся в ходе проведения бифункционального суточного мониторирования АД (монитор BPlab “МнСДП-3”, ООО “Петр Телегин”) с использованием технологии Vasotens, оценивали среднесуточную СПВ в аорте, определяемую по времени распространения волны, отраженной от бифуркации аорты, систолическое АД в аорте и индекс аугментации [34].

При отсутствии различий между группами с наличием/отсутствием данного критерия по половозрастному составу, уровням среднесуточного систолического и диастолического АД, частоте наличия факторов ССР (курение, отягощенная наследственность, нарушение углеводного обмена, дислипидемия), в группе пациентов с висцеральным ожирением были выявлены достоверно более высокие значения СПВ в аорте ($7,9 \pm 0,7$ м/с против $7,5 \pm 0,5$ м/с, $p < 0,001$), индекса аугментации ($-28,0 \pm 19,8\%$ против $-40,3 \pm 16,5\%$, $p < 0,001$), среднесуточного

систолического АД в аорте ($109,7 \pm 5,6$ мм рт.ст. против $107,2 \pm 5,0$ мм рт.ст., $p < 0,01$) [35].

Для количественного определения зависимости величины СПВ в аорте от нескольких предикторов был проведен многофакторный линейный регрессионный анализ с пошаговым выведением уравнения прогностической оценки. В качестве возможных предикторов изучались возраст пациентов, ИМТ, ОТ и толщина эпикардального жира, как критерий выраженности висцерального ожирения, значения метаболических факторов риска (уровни глюкозы, липидов, мочевой кислоты, фибриногена крови), скорость клубочковой фильтрации, уровни среднесуточного систолического и диастолического АД. Получено регрессионное уравнение прогностической оценки величины СПВ в аорте: $САД * 0,023 + ДАД * 0,036 + \text{возраст} * 0,021 + [\text{сахар}] * 0,134 + ТЭЖ * 0,139$, где САД/ДАД — систолическое/диастолическое АД в мм рт.ст., [сахар] — концентрация глюкозы крови натощак в ммоль/л, ТЭЖ — толщина эпикардального жира в мм. Уровень значимости каждого предиктора, включенного в прогностическую модель оценки величины СПВ в аорте, составил менее 0,01, а коэффициент детерминации модели — 0,9, что свидетельствует о её соответствии фактическим данным [35].

При изучении возможных взаимосвязей периваскулярной ВЖТ сонных артерий, оцениваемой по сонографически определяемой толщине “экстра-медиа” сонной артерии [36], и показателей артериальной жесткости мы получили высокодостоверную прямую корреляцию средней силы данного параметра со среднесуточной СПВ в аорте ($0,56$, $p < 0,001$) [37].

Вместе с тем, несмотря на многочисленные исследования, посвященные изучению ассоциации параметров ожирения и артериальной жесткости, вопросы стратификации ССР с помощью последних при ожирении мало изучены.

Ранее нами было продемонстрировано наличие ассоциации показателей артериальной жесткости с параметрами кардиоваскулярного ремоделирования у нормотензивных лиц с абдоминальным ожирением [38].

В последующем мы оценили частоту выявления субклинических органических поражений у данных пациентов в зависимости от наличия СПВ в аорте, равной или превышающей величину 75-го перцентиля для соответствующего возрастного диапазона (8,0 м/с для лиц 31-45 лет и 8,3 м/с для лиц 46-55 лет). Пациенты с “высокой” величиной СПВ в аорте отличались большей частотой выявления органических поражений: каротидного атеросклероза — 44,1% против 5,1% ($p < 0,01$), гипертрофии комплекса “интима-медиа” сонной артерии — 50,0% против 26,5% ($p < 0,05$), микроальбуминурии — 32,4% против 0% ($p < 0,01$). СПВ в аорте, равная или превышающая величину

75-го перцентиля для соответствующего возрастного диапазона, позволила выделить 75 процентов лиц с атеросклеротической бляшкой в сонных артериях среди всех пациентов с абдоминальным ожирением. При сравнительном анализе МС и СПВ в аорте ≥ 75 -го перцентиля как альтернативного прогностического инструмента в случае использования критерия артериальной жесткости существенно повышалась специфичность прогностической модели в отношении выделения лиц с субклиническим атеросклерозом — 44,1% против 16,2% ($p < 0,01$) [39].

А поскольку визуализация субклинического атеросклероза, в первую очередь каротидного, с учетом возможности доступной неинвазивной оценки, — один из немногих веских аргументов отнесения пациента к категории высокого ССР [7], предикторы вероятности наличия каротидного атеросклероза могли бы занять основное место при проведении скрининга лиц высокого риска среди асимптомных в отношении ССЗ пациентов с ожирением.

В связи с этим, в качестве таких предикторов мы оценили возможность использования показателей артериальной жесткости. Наиболее значимой при прогнозировании каротидного атеросклероза оказалась комбинация СПВ в аорте, систолического АД в аорте, уровней гликемии натощак и мочевого кислоты крови. Для полученного уравнения ($-51,173 + \text{СПВ}_{\text{ао}} * 1,994 + \text{САД}_{\text{ао}} * 0,248 + \text{МК} * 5,794 + \text{ГН} * 0,79$, где $\text{СПВ}_{\text{ао}}$ — СПВ в аорте, $\text{САД}_{\text{ао}}$ — систолическое АД в аорте, МК — мочевая кислота крови, ГН — гликемия натощак) уровень значимости теста согласия оказался равным 0,82, а величина общего процента верных классификаций составила 91,7%, что говорит о ее высокой прогностической способности. При выполнении ROC-анализа площадь под ROC-кривой составила 0,87, что указывает на высокое качество данной математической модели. При выбранной точке отсечения величины средней дневной СПВ в аорте в 8,1 м/с по данным ROC-анализа чувствительность и специфичность метода прогнозирования каротидного атеросклероза составили 85% и 76%, соответственно [40].

Данные результаты поднимают вопрос о поиске наиболее чувствительного и специфичного индикатора органических поражений при ожирении. Изучение показателей артериальной жесткости может стать потенциально простым и воспроизводимым методом оценки вероятности субклинического атеросклероза и тем самым высокого ССР, не требующим дополнительных затрат. При этом крайне важным

является установление пороговых величин СПВ в качестве прогностического критерия в соответствии с возрастом, уровнями АД и наличием других факторов ССР.

Заключение

Профилактика ССЗ остается важной проблемой в области общественного здравоохранения и профилактической кардиологии. Переоценка исторически сложившейся концепции об ожирении как облигатном факторе риска ССЗ, анализ ассоциации ожирения и кардиоваскулярной патологии с учетом результатов новых исследований, внедрение в практику новых концептуальных моделей прогнозирования ССР позволят преодолеть возникающие “парадоксы ожирения”.

Включение в систему оценки риска многочисленных новых “циркулирующих” маркеров, обладающих минимальным прогностическим значением, несопоставимо с разработкой более эффективных методов для оценки субклинических органических поражений, в том числе процессов сосудистого ремоделирования, лежащих в основе РСС. Конечной целью данных исследований должен стать поиск наиболее эффективных способов профилактики ССЗ, своевременное применение которых способно вернуть процессы сосудистого ремоделирования в русло нормального сосудистого старения.

Будущие проспективные исследования, посвященные анализу ассоциации параметров артериальной жесткости и ССЗ, возможно, повысят роль этих параметров в системе риск-стратификации до независимых факторов высокого кардиоваскулярного риска. На текущий момент, оценка СПВ в аорте в рамках соответствующей концептуальной модели может стать простым и воспроизводимым методом прогнозирования наличия маркеров субклинической стадии ССЗ, что будет полезно при стратификации риска дополнительно к его определению с помощью шкал-рискометров.

Пациенту с ожирением и риском по шкале SCORE менее 5 процентов в случае выявления “более высоких” значений СПВ в аорте по сравнению с нормальными для соответствующего возрастного диапазона (8,0 м/с для лиц 31-45 лет и 8,3 м/с для лиц 46-55 лет), целесообразно выполнение скрининга органических поражений, в первую очередь каротидного атеросклероза, для последующей реклассификации ССР и пересмотра объема необходимых профилактических мероприятий.

Литература

- Oganov RG, Maslennikova GYa. Demographic trends in the Russian Federation: the impact of cardiovascular disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2012; 11(1): 5-10. Russian (Оганов Р.Г., Масленикова Г.Я. Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2012; 11(1): 5-10).
- Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV, et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012-2013 years. The results of ECVD-RF. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2014; 13(6): 4-11. Russian (Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2014; 13(6): 4-11).
- Obesity and overweight. Fact sheet No. 311. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311> (March 2013).
- Whitlock G, Lewington S, Sherliker P. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 2009; 373: 1083-96.
- Mathieu P, Poirier P, Pibarot P. Visceral obesity: the link among inflammation, hypertension, and cardiovascular disease. *Hypertension* 2009; 53: 577-84.
- Collins G, Altman D. Predicting the 10-year risk of cardiovascular disease in the United Kingdom: independent and external validation of an updated version of QRISK2. *BMJ* 2012; 344: e4181.
- 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.
- Blüher M. Are there still healthy obese patients? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2012; 19: 341-6.
- Hamer M, Stamatakis E. Metabolically healthy obesity and risk of all-cause and cardiovascular disease mortality. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 2482-8.
- 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.
- Després J. Body Fat Distribution and Risk of Cardiovascular Disease: An Update. *Circulation* 2012; 126: 1301-13.
- Druzhilov MA, Druzhilova OYu, Kuznetsova Tyu, et al. Obesity as cardiovascular risk factor: accent on quality and functional activity of adipose tissue. *Russ J Cardiol* 2015; 4(120): 111-7. Russian (Дружилов М.А., Дружилова О.Ю., Кузнецова Т.Ю. и др. Ожирение как фактор сердечно-сосудистого риска: акцент на качество и функциональную активность жировой ткани. Российский кардиологический журнал 2015; 4(120): 111-7).
- 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).
- Chumakova GA, Veselovskaya NG, Gritsenko OV, et al. Epicardial obesity as a possible marker of metabolic syndrome. *Cardiosomatika* 2012; 4: 51-4. Russian (Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г., Гриценко О.В. и др. Эпикардальное ожирение как возможный маркер метаболического синдрома. Кардиосоматика 2012; 4: 51-4).
- Druzhilov MA, Otmakhov VV, Kuznetsova Tyu. Role of epicardial fat thickness determined by echocardiographic method in patients with metabolic syndrome. *Clinico-laboratory consilium* 2014; 3-4(50): 32-7. Russian (Дружилов М.А., Отмахов В.В., Кузнецова Т.Ю. Значение эхокардиографически определяемой толщины эпикардального жира при метаболическом синдроме. Клинико-лабораторный консилиум 2014; 3-4(50): 32-7).
- Boytsov SA, Karpov YuA, Kukharchuk VV, et al. Identification of Patients at High Cardiovascular Risk: Problems and Possible Solutions. *Atherosclerosis i Dislipidemii* 2010; 1(1): 8-14. Russian (Бойцов С.А., Карпов Ю.А., Кухарчук В.В. и др. Проблемы выявления лиц с высоким сердечно-сосудистым риском и возможные пути их решения. Атеросклероз и дислипидемии 2010; 1(1): 8-14).
- Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen T, et al. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE. *European Heart Journal* 2010; 31: 883-91.
- Mitchell G, Hwang SJ, Vasan R, et al. Arterial Stiffness and Cardiovascular Events The Framingham Heart Study. *Circulation* 2010; 121: 505-11.
- 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.
- Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality With Arterial Stiffness A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1318-27.
- Van Bortel L, Laurent S, Boutouyrie P, et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *Hypertension* 2012; 30: 445-8.
- Nilsson P, Boutouyrie P, Laurent S. Vascular Aging: A Tale of EVA and ADAM in Cardiovascular Risk Assessment and Prevention. *Hypertension* 2009; 54: 3-10.
- Nilsson P. Hemodynamic Aging as the Consequence of Structural Changes Associated with Early Vascular Aging. *Aging and Disease* 2014; 5(2): 109-13.
- Nilsson P. The concept of early vascular ageing — an update in 2015. *EMJ Diabet* 2015; 3(1): 80-6.
- Greenwald S. Aging of the conduit arteries. *J Pathol* 2007; 211(2): 157-72.
- Mithell GF, Parise H, Benjamin E et al. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women. *Hypertension* 2004; 45: 1239-48.
- 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.
- Nilsson P. Early Vascular Ageing — A Concept in Development. *European Endocrinology* 2015; 11(1): 26-31.
- Thalmann S, Meier C. Local adipose tissue depots as cardiovascular risk factors. *Cardiovascular Research* 2007; 75: 690-701.
- Johansen N, Vistisen D, Brunner E, et al. Determinants of aortic stiffness: 16-year follow-up of the Whitehall II study. *PLoS ONE* 2012; 7(5): e37165.
- Natale F, Tedesco M, Mocerino R, et al. Visceral adiposity and arterial stiffness: echocardiographic epicardial fat thickness reflects, better than waist circumference, carotid arterial stiffness in a large population of hypertensives. *Eur J Echocardiogr* 2009; 10: 549-55.
- Verhagen S, Buijsrogge M, Vink A, et al. Secretion of adipocytokines by perivascular adipose tissue near stenotic and non-stenotic coronary artery segments in patients undergoing CABG. *Atherosclerosis* 2014; 233: 242-7.
- Lehman S, Massaro J, Schlett C, et al. Peri-aortic fat, cardiovascular disease risk factors, and aortic calcification: the Framingham Heart Study. *Atherosclerosis* 2010; 210: 656-61.
- Posokhov I. Pulse wave velocity 24-hour monitoring with one-site measurements by oscillometry. *Medical Devices: Evidence and Research* 2013; 6: 11-5.
- Druzhilov MA, Kuznetsova Tyu. Visceral obesity as risk factor of early vascular aging. *Cardiologia* 2016; 2(56):52-6. Russian (Дружилов М.А., Кузнецова Т.Ю. Висцеральное ожирение как фактор риска раннего сосудистого старения. Кардиология 2016; 2(56): 52-6).
- Skilton M, Sérusclat A, Sethu A et al. Noninvasive measurement of carotid extra-media thickness: associations with cardiovascular risk factors and intima-media thickness. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009; 2(2): 176-82.
- Druzhilov MA, Beteleva YuE, Kuznetsova Tyu, et al. The "extra-media" thickness of carotid arteries as a novel marker of perivascular visceral adipous tissue: accent on the relation with vascular remodeling parameters. *Russ J Cardiol* 2016; 4(132): 25-9. Russian (Дружилов М.А., Бетелева Ю.Е., Кузнецова Т.Ю. и др. Толщина "экстра-медия" сонных артерий как новый маркер периваскулярной висцеральной жировой ткани: акцент на ассоциацию с параметрами сосудистого ремоделирования. Российский кардиологический журнал 2016; 4(132): 25-9).
- 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).
- Druzhilov MA, Druzhilova OYu, Kuznetsova Tyu et al. Aortic pulse wave velocity as additional prognostic criteria in abdominal obesity. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2015; 14(3):49-53. Russian (Дружилов М.А., Дружилова О.Ю., Кузнецова Т.Ю. и др. Скорость пульсовой волны в аорте как дополнительный прогностический критерий при абдоминальном ожирении. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2015; 14(3):49-53).
- Druzhilova OYu, Druzhilov MA, Kuznetsova Tyu, et al. Role of assessment of arterial stiffness in predicting carotid artery atherosclerosis in patients with abdominal obesity. *Terapevticheskiy arkhiv* 2016; 4(88): 24-8. Russian (Дружилова О.Ю., Дружилов М.А., Кузнецова Т.Ю. и др. Роль оценки артериальной жесткости при прогнозировании атеросклероза сонной артерии у пациентов с абдоминальным ожирением. Терапевтический архив 2016; 4(88): 24-8).

ПЕРЕЧЕНЬ МАТЕРИАЛОВ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В РОССИЙСКОМ КАРДИОЛОГИЧЕСКОМ ЖУРНАЛЕ В 2016 ГОДУ

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Рабочая группа Европейского кардиологического общества (ESC) по ведению пациентов с острым коронарным синдромом без стойкого подъема сегмента ST РЕКОМЕНДАЦИИ ESC ПО ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ БЕЗ СТОЙКОГО ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST 2015	2016; 3(131): 9-63
Рабочая группа по диагностике и лечению легочной гипертензии Европейского Общества Кардиологов (ESC) и Европейского Общества Пульмонологов (ERS) РЕКОМЕНДАЦИИ ESC/ERS ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ 2015	2016; 5(133): 5-64
Рабочая группа по ведению инфекционного эндокардита Европейского общества кардиологов (ESC) РЕКОМЕНДАЦИИ ESC ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ С ИНФЕКЦИОННЫМ ЭНДОКАРДИТОМ 2015	2016; 5(133): 65-116
Рабочая группа по диагностике и ведению заболеваний перикарда Европейского Общества кардиологов (ESC) РЕКОМЕНДАЦИИ ESC ПО ДИАГНОСТИКЕ И ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕРИКАРДА 2015	2016; 5(133): 117-162
Рабочая группа Европейского Общества Кардиологов (ESC) по лечению пациентов с желудочковыми нарушениями ритма и профилактике внезапной сердечной смерти РЕКОМЕНДАЦИИ ESC ПО ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ЖЕЛУДОЧКОВЫМИ НАРУШЕНИЯМИ РИТМА И ПРОФИЛАКТИКЕ ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ 2015	2016; 7(135): 5-86

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

Самородская И. В., Старинская М. А., Семёнов В. Ю., Какорина Е. П. НОЗОЛОГИЧЕСКАЯ И ВОЗРАСТНАЯ СТРУКТУРА СМЕРТНОСТИ ОТ БОЛЕЗНЕЙ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ В 2006 И 2014 ГОДАХ	2016; 6(134): 7-14
Фомин И. В. ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ: ЧТО СЕГОДНЯ МЫ ЗНАЕМ И ЧТО ДОЛЖНЫ ДЕЛАТЬ	2016; 8(136): 7-13
Шляхто Е. В., Недогода С. В., Конради А. О., Баранова Е. И., Фомин В. В., Верткин А. Л., Чумакова Г. А. КОНЦЕПЦИЯ НОВЫХ НАЦИОНАЛЬНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ОЖИРЕНИЮ	2016; 4(132): 7-13

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Алиева А. С., Бояринова М. А., Орлов А. В., Могучая Е. В., Колесова Е. П., Васильева Е. Ю., Солнцев В. Н., Ротарь О. П., Конради А. О. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ СУБКЛИНИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ СОСУДОВ (НА ПРИМЕРЕ ВЫБОРКИ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЭССЕ-РФ)	2016; 6(134): 20-26
Аргунова Ю. А., Трубникова О. А., Мамонтова А. С., Сырова И. Д., Кухарева И. Н., Малеева О. В., Барбараш О. Л. ВЛИЯНИЕ ТРЕХНЕДЕЛЬНОГО КУРСА АЭРОБНЫХ ФИЗИЧЕСКИХ ТРЕНИРОВОК НА НЕЙРОДИНАМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ КОРОНАРНОЕ ШУНТИРОВАНИЕ	2016; 2(130): 30-36
Афанасьев А. В., Железнев С. И., Богачев-Прокофьев А. В., Назаров В. М., Демин И. И., Астапов Д. А., Караськов А. М. ВЫБОР ИМПЛАНТИРУЕМЫХ ОПОРНЫХ КОЛЕЦ У ПАЦИЕНТОВ С ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ И ВЫРАЖЕННОЙ МИТРАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ	2016; 11(139): 16-21
Баланова Ю. А., Концевая А. В., Шальнова С. А., Деев А. Д., Капустина А. В., Евстифеева С. Е., Муромцева Г. А., Имаева А. Э., Бойцов С. А. КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ЛИЦ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В РОССИИ — ЕСТЬ ЛИ СВЯЗЬ СО СТАТУСОМ ЛЕЧЕНИЯ? (ПО ДАННЫМ ПОПУЛЯЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЭССЕ-РФ)	2016; 9(137): 7-13
Бахочян М. Р., Космачева Е. Д., Славинский А. А., Терман Е. А., Порханов В. А. СТРУКТУРА МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С СИСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА НЕКОРОНАРОГЕННОЙ ЭТИОЛОГИИ	2016; 1(129): 47-50
Беграмбекова Ю. Л., Мареев В. Ю., Дробижев М. Ю. ВЛИЯНИЕ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОГРАММЫ ОБУЧЕНИЯ И АКТИВНОГО АМБУЛАТОРНОГО КОНТРОЛЯ У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ	2016; 8(136): 48-52
Бейшенкулов М. Т., Абдурашидова Т. Ш., Калиев К. Р., Токтосунова А. К., Тагаева А. К. РОЛЬ ОБЪЕМНОЙ НАГРУЗКИ В ОЦЕНКЕ ДИАСТОЛИЧЕСКОГО РЕЗЕРВА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА И В ПРОГНОЗИРОВАНИИ РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА	2016; 8(136): 31-35
Белялов Ф. И. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ШКАЛ ПРОГНОЗА В КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ	2016; 12(140): 23-27
Благова О. В., Недоступ А. В., Коган Е. А., Седов В. П., Донников А. Е., Кадочникова В. В., Зайденов В. А., Куприянова А. Г., Сулимов В. А. ДКМП КАК КЛИНИЧЕСКИЙ СИНДРОМ: РЕЗУЛЬТАТЫ НОЗОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ С ПРИМЕНЕНИЕМ БИОПСИИ МИОКАРДА И ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ У ВИРУС-ПОЗИТИВНЫХ И ВИРУС-НЕГАТИВНЫХ БОЛЬНЫХ	2016; 1(129): 7-19
Бойцов С. А., Лукьянов М. М., Деев А. Д., Кляшторный В. Г., Иваненко А. В., Волкова Н. С., Кузнецов А. С., Скворцов А. С., Соловьев Д. В. ВЛИЯНИЕ ЭКОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА СМЕРТНОСТЬ НАСЕЛЕНИЯ Г. МОСКВЫ; ВОЗМОЖНОСТИ ОЦЕНКИ РИСКОВ И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ	2016; 6(134): 34-40
Бородашкина С. Ю., Подкаменный В. А., Протасов К. В. СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ И СОСТОЯНИЕ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА ПРИ КОРОНАРНОМ ШУНТИРОВАНИИ НА "РАБОТАЮЩЕМ СЕРДЦЕ" В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РЕЖИМА САХАРОСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА	2016; 2(130): 19-24

Вайханская Т. Г., Сивицкая Л. Н., Курушко Т. В., Даниленко Н. Г., Мельникова О. П., Фролов А. В. ИНДИВИДУАЛИЗИРОВАННАЯ ОЦЕНКА РИСКА ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ У ПАЦИЕНТОВ С ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ.....	2016; 11(139): 27-35
Васичкина Е. С., Люскина Н. М., Первунина Т. М., Лебедев Д. С. ОСОБЕННОСТИ И ХАРАКТЕР ТЕЧЕНИЯ АТРИОВЕНТРИКУЛЯРНЫХ БЛОКАД НА ФОНЕ МИОКАРДИТА У ДЕТЕЙ МЛАДШЕГО ВОЗРАСТА	2016; 1(129): 26-31
Ватутин Н. Т., Зинкович М. И., Якубенко Е. Д. ВЛИЯНИЕ СКРЫТЫХ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА НА РИСК ТОРМОЖЕНИЯ ФИЛЬТРАЦИОННОЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК	2016; 10(138): 71-74
Вафин А. Ю., Галаявич А. С. РЕГИОНАЛЬНЫЙ АЛГОРИТМ ОКАЗАНИЯ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST	2016; 3(131): 64-65
Вождаева З. И., Сысуенкова Е. В., Глухова В. Л., Дупляков Д. В., Хохлунов С. М. БЛОКАДА ЛЕВОЙ НОЖКИ ПУЧКА ГИСА — ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ И ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ И МЕХАНИЧЕСКОЙ ДИССИНХРОНИИ	2016; 12(140): 33-38
Вышлов Е. В. КОРОНАРНАЯ РЕПЕРFUЗИЯ У БОЛЬНЫХ СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ ST	2016; 8(136): 64-69
Гаврилова Н. Е., Метельская В. А., Озерова И. Н., Яровая Е. Б., Бойцов С. А. ОСОБЕННОСТИ СУБФРАКЦИОННОГО СПЕКТРА АПОЛИПОПРОТЕИН В-СОДЕРЖАЩИХ ЛИПОПРОТЕИНОВ У БОЛЬНЫХ С КАРОТИДНЫМ И/ИЛИ КОРОНАРНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ	2016; 10(138): 64-70
Галин П. Ю., Сермягин Д. В. ЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ НЕСТАБИЛЬНОСТЬ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ И ЕЁ ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ИНФОРМАТИВНОСТЬ	2016; 8(136): 26-30
Говорин А. В., Рацина Е. В., Фетисова Н. В., Соколова Н. А. СОДЕРЖАНИЕ В КРОВИ БИОМАРКЕРОВ КОЛЛАГЕНА И СУЛЬФАТИРОВАННЫХ ГЛИКОЗАМИНОГЛИКАНОВ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ТРАНСМУРАЛЬНЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА	2016; 3(131): 75-79
Горлова И. А., Омельченко М. Ю., Казанцева Т. И., Недошивин А. О., Бондаренко Б. Б. АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИЙ НА КЛАПАНАХ СЕРДЦА	2016; 7(135): 93-99
Горохова С. Г., Мурасеева Е. В., Пфаф В. Ф., Сбоев А. Г., Молошников И. А., Атьков О. Ю. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МОДЕЛЕЙ РАСЧЕТА ИНДИВИДУАЛЬНОГО СУММАРНОГО РИСКА ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА У РАБОТНИКОВ ЖЕЛЕЗНОДОРОЖНОГО ТРАНСПОРТА	2016; 6(134): 27-33
Гринштейн И. Ю., Савченко А. А., Гринштейн Ю. И., Шимохина Н. Ю., Петрова М. М., Гвоздев И. И. ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ ГЕМОСТАЗА И ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ НЕЙТРОФИЛОВ У ПАЦИЕНТОВ С РАЗНОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬЮ К АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЕ ПРИ ОСТРОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА	2016; 8(136): 36-41
Дорошенко Д. А., Зубарев А. Р., Лапочкина О. Б., Конышева О. В., Тюлькина Е. Е., Волон Н. А. СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ВНУТРИСЕРДЕЧНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ И ДЕФОРМАЦИИ МИОКАРДА У БЕРЕМЕННЫХ С СИНДРОМОМ ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ	2016; 4(132): 59-63
Дружилов М. А., Бетелева Ю. Е., Хейн И. В., Кузнецова Т. Ю. ТОЛЩИНА “ЭКСТРА-МЕДИА” СОННЫХ АРТЕРИЙ КАК НОВЫЙ МАРКЕР ПЕРИВАСКУЛЯРНОЙ ВИСЦЕРАЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ: АКЦЕНТ НА АССОЦИАЦИЮ С ПАРАМЕТРАМИ СОСУДИСТОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ	2016; 4(132): 25-29
Евсиков Е. М., Теплова Н. В., Майтесян Д. А., Шарипов Р. А., Жапуева М. Х., Левчук Н. Н., Каширин В. В., Червякова Г. А., Курумлиду Е. Г., Абдурагимов С. А. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БОЛЬНЫХ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ АОРТЫ ПРИ ОСЛОЖНЕНИИ ОСТРОЙ ТРОМБОТИЧЕСКОЙ ОККЛЮЗИЕЙ	2016; 9(137): 14-18
Ефремушкин Г. Г., Подсонная И. В., Белицкий С. Н. РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ АРТЕРИЙ ГОЛОВЫ ПРИ ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И ОСТРОЕ НАРУШЕНИЕ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ У ЛИЦ С РАДИАЦИОННЫМ АНАМНЕЗОМ	2016; 4(132): 40-46
Жидулева Е. В., Иртюга О. Б., Муртазалиева П. М., Каронова Т. Л., Моисеева О. М. БИОМАРКЕРЫ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА ПРИ АОРТАЛЬНОМ СТЕНОЗЕ: РОЛЬ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D	2016; 11(139): 54-59
Загatina А. В., Журавская Н. Т. НЕИНВАЗИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПАРАМЕТРОВ КОРОНАРНОГО КРОВОТОКА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА ВО ВРЕМЯ ТЕСТОВ С ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКОЙ	2016; 4(132): 35-39
Иванова С. В., Васюк Ю. А., Школьник Е. Л., Хадзегова А. Б., Синицына И. А. ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ	2016; 12(140): 39-44
Имаева А. Э., Капустина А. В., Смирнов Д. А., Баланова Ю. А., Муромцева Г. А., Деев А. Д., Шальнова С. А., Школьников М. А., Школьников В. М. АССОЦИАЦИИ МЕЖДУ ГЛЮКОЗОЙ И ОБЩЕЙ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СМЕРТНОСТЬЮ СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ 55 ЛЕТ И СТАРШЕ	2016; 10(138): 53-57
Каменская О. В., Клинова А. С., Чернявский А. М., Ломиворотов В. В., Караськов А. М. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОТЕЗИРОВАНИЯ ВОСХОДЯЩЕГО ОТДЕЛА И ДУГИ АОРТЫ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДАХ ЗАЩИТЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА	2016; 11(139): 47-53
Каштанова Е. В., Чернявский А. М., Полонская Я. В., Стахнёва Е. М., Кургузов А. В., Мурашов И. С., Каменская О. В., Рагино Ю. И. ИССЛЕДОВАНИЕ КОМПЛЕКСА БИОМАРКЕРОВ В КРОВИ У МУЖЧИН С КОРОНАРНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ	2016; 2(130): 60-64
Каюмова Г. Х., Разин В. А. АМБУЛАТОРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ БОЛЬНЫХ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ СОСУДОВ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ С ПОЗИЦИЙ КАРДИОЛОГА	2016; 12(140): 53-57
Керчева М. А., Рябова Т. Р., Рябов В. В., Карпов Р. С. ИЗМЕНЕНИЕ БИОМЕХАНИКИ СЕРДЦА В РАННИЕ СРОКИ ПЕРВИЧНОГО ПЕРЕДНЕГО ИНФАРКТА МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST ПО ДАННЫМ 2D SPECKLE TRACKING ЭХОКАРДИОГРАФИИ	2016; 12(140): 12-17

Киргизова М. А., Рябов В. В., Суслова Т. Е., Шталолкина М. А., Марков В. А., Карпов Р. С. ОТДАЛЕННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АУТОЛОГИЧНЫХ CD133 ⁺ КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА БОЛЬНЫМ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST.....	2016; 3(131): 80-86
Клинкова А. С., Каменская О. В. РЕЗЕРВЫ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ И РЕАКТИВНОСТЬ ТКАНЕВОГО МЕТАБОЛИЗМА У БОЛЬНЫХ ИБС ПРИ РАЗЛИЧНОЙ СТАДИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ	2016; 8(136): 42-47
Клинкова А. С., Каменская О. В., Караськов А. М. ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ НА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЕ ТЕЧЕНИЕ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА	2016; 4(132): 64-69
Комисов А. А., Осипова О. А., Шепель Р. Н., Драпкина О. М., Осипов П. Г., Плаксина К. Г., Малай Н. В. РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО КАРТИРОВАНИЯ МАКРОЭЛЕМЕНТАРНОГО СОСТАВА ТКАНИ СЕРДЦА С ПРИМЕНЕНИЕМ ПОДХОДОВ НАНОТЕХНОЛОГИЙ, А ИМЕННО СКАНИРУЮЩЕГО ТРАНСМИССИОННОГО МИКРОСКОПА.....	2016; 12(140): 18-22
Комиссарова С. М., Чакова Н. Н., Ниязова С. С., Казаков С. В., Жукова Е. А., Александров А. В., Глотов О. С., Глотов А. С. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ МУТАЦИЯМИ В ГЕНАХ САРКОМЕРОВ	2016; 1(129): 20-25
Корнева В. А., Кузнецова Т. Ю., Тихова Г. П. ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЛИПОПРОТЕИДА(А) КАК ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО МАРКЕРА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА У ПАЦИЕНТОВ С СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЕЙ	2016; 6(134): 45-49
Корок Е. В., Сумин А. Н., Синьков М. А., Нагирняк О. А., Чичкова Т. Ю., Барбараш Л. С. ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ ИНТАКТНЫХ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОКАЗАНИЙ ДЛЯ ПЛАНОВОЙ КОРОНАРНОЙ АНГИОГРАФИИ.....	2016; 2(130): 52-59
Кочергина А. М., Тарасов Р. С., Ганюков В. И., Кашталап В. В., Кочергин Н. А., Барбараш О. Л. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭНДОВАСКУЛЯРНОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ЭЛЕВАЦИЕЙ СЕГМЕНТА ST ПРИ МНОГОСОСУДИСТОМ ПОРАЖЕНИИ КОРОНАРНОГО РУСЛА	2016; 3(131): 70-74
Кочкина К. В., Кочкина Т. А., Маштакова О. Б., Усик Г. А., Мызников А. В., Кулаков Ф. С., Малышкин Д. А., Сидоренко А. В., Евтягин С. Е., Протопопов А. В. ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ОДНОМОМЕНТНЫХ ЭНДОВАСКУЛЯРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПРИ ТРАНСКАТЕТЕРНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА.....	2016; 11(139): 41-46
Кремнева Л. В., Суплютов С. Н., Арутюнян Л. А. ФУНКЦИЯ ПОЧЕК ПОСЛЕ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ С ПРЕДИАБЕТОМ	2016; 2(130): 25-29
Кузнецов В. А., Самойлова Е. П., Бессонов И. С., Гулятьева Е. П., Зырянов И. П., Бердинских С. Г., Горбатенко Е. А., Колунин Г. В. ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЧРЕСКОЖНЫХ КОРОНАРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ В СРАВНЕНИИ С МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИЕЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ СО СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ	2016; 2(130): 7-11
Леонова Н. В., Пушкарева С. В. СИСТЕМА ОЦЕНКИ БЛИЖАЙШЕГО СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2.....	2016; 4(132): 30-34
Лопатин Ю. М., Гребенникова А. А., Беграмбекова Ю. Л. НАДЕЖНОСТЬ И ДИСКРИМИНАНТНАЯ ВАЛИДНОСТЬ РОССИЙСКОЙ ВЕРСИИ ЕВРОПЕЙСКОЙ ШКАЛЫ ОЦЕНКИ СПОСОБНОСТИ К САМОПОМОЩИ ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ.....	2016; 8(136): 14-19
Мамедов М. Н., Дидигова Р. Т., Угурчиева З. О. КОМОРБИДНОСТЬ СОМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СРЕДИ МУЖЧИН И ЖЕНЩИН СО СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ.....	2016; 9(137): 25-28
Мамедов М. Н., Корнеева М. Н. ОПРЕДЕЛЕНИЕ МАРКЕРОВ УСКОРЕННОЙ КОНВЕРСИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМ РИСКОМ.....	2016; 12(140): 49-52
Марцевич С. Ю., Семенова Ю. В., Кутишенко Н. П., Загребельный А. В., Гинзбург М. Л. ОЦЕНКА ПРИВЕРЖЕННОСТИ ПАЦИЕНТОВ К ПОСЕЩЕНИЮ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ И ЕЕ ВЛИЯНИЯ НА КАЧЕСТВО ТЕРАПИИ ДО РАЗВИТИЯ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА В РАМКАХ РЕГИСТРА ЛИС-3.....	2016; 6(134): 55-60
Мирошниченко Е. П., Ушаков А. В., <u>Кубышкин В. Ф.</u> ДИНАМИКА УРОВНЯ АЛЬДОСТЕРОНА И РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА, РАЗВИВШЕМСЯ НА ФОНЕ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ	2016; 11(139): 22-26
Муженя Д. В., Тугуз А. Р., Ашканова Т. М., Пшидаток А. Р., Смольков И. В., Шумилов Д. С. ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ MET235/235TNR ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНА AGT В РАЗВИТИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У КВАЛИФИЦИРОВАННЫХ СПОРТСМЕНОВ	2016; 10(138): 48-52
Никулина С. Ю., Мариловцева О. В., Чернова А. А., Третьякова С. С., Никулин Д. А., Максимов В. Н. РОЛЬ ГЕНА ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 В РАЗВИТИИ ИДИОПАТИЧЕСКОГО СИНДРОМА СЛАБОСТИ СИНУСОВОГО УЗЛА	2016; 10(138): 32-36
Отт А. В., Чумакова Г. А., Веселовская Н. Г. ЗНАЧЕНИЕ ЛЕПТИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ В РАЗВИТИИ РАЗЛИЧНЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ФЕНОТИПОВ ОЖИРЕНИЯ	2016; 4(132): 14-18
Павлюкова Е. Н., Гладких Н. Н., Баев А. Е., Карпов Р. С. ГЛОБАЛЬНАЯ ДЕФОРМАЦИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА В ПРОДОЛЬНОМ НАПРАВЛЕНИИ ПОСЛЕ СТЕНТИРОВАНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ У ПАЦИЕНТОВ СО СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА.....	2016; 2(130): 37-42
Палеев Ф. Н., Санина Н. П., Макаров А. И., Хишова Н. Н., Москалец О. В., Палеев Н. Р. ИММУНОПАТОГЕНЕЗ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФЕКЦИОННО-ИММУННЫМ МИОКАРДИТОМ	2016; 1(129): 32-40

Полонская Я. В., Каштанова Е. В., Мурашов И. С., Волков А. М., Чернявский А. М., Рагино Ю. И. БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ МЕТАБОЛИЗМА КОСТНОЙ ТКАНИ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА НЕСТАБИЛЬНОСТЬ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ ОЧАГОВ В СОСУДИСТОЙ СТЕНКЕ.....	2016; 11(139): 66-69
Поляк М. Е., Иванова Е. А., Поляков А. В., Заклязьминская Е. В. СПЕКТР МУТАЦИЙ В ГЕНЕ KСNQ1 У РОССИЙСКИХ ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ УДЛИНЕННОГО ИНТЕРВАЛА QT	2016; 10(138): 15-20
Потешкина Н. Г., Демкина А. Е., Крылова Н. С., Ковалевская Е. А., Хашиева Ф. М. ВКЛАД ДИСФУНКЦИИ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА В КАРТИНУ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ.....	2016; 8(136): 53-57
Пушкарев Г. С., Кузнецов В. А., Ярославская Е. И., Бессонов И. С. НАДЕЖНОСТЬ И ВАЛИДНОСТЬ РУССКОЯЗЫЧНОЙ ВЕРСИИ ШКАЛЫ DS14 У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА	2016; 6(134): 50-54
Рагино Ю. И., Воевода М. И., Малютин С. К., Гафаров В. В., Шишкин С. В., Богатырев С. Н., Щербакова Л. В., Полонская Я. В. СВЯЗЬ АТЕРОГЕННЫХ ОКИСЛИТЕЛЬНО-АНТИОКСИДАНТНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ЛИПОПРОТЕИНОВ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ С НЕБЛАГОПРИЯТНЫМ ОТДАЛЕННЫМ ПРОГНОЗОМ В МУЖСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ	2016; 12(140): 45-48
Рагино Ю. И., Стахнёва Е. М., Садовский Е. В., Щербакова Л. В., Малютин С. К. СВЯЗЬ ОКИСЛИТЕЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛИПОПРОТЕИНОВ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ С ВОЗРАСТОМ В МУЖСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ НОВОСИБИРСКА	2016; 6(134): 41-44
Рубаненко О. А., Фатенков О. В., Хохлунов С. М., Шавкунов С. А. ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ИНТЕРЛЕЙКИНА-6, ИНТЕРЛЕЙКИНА-10, СУПЕРОКСИДИДИМУТАЗЫ И АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА И РИСК ВОЗНИКНОВЕНИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ ПОСЛЕ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ	2016; 10(138): 37-42
Румянцев В. А., Рогожина Ю. А., Букаева А. А., Базаров Д. В., Чарчян Э. Р., Заклязьминская Е. В. РЕГУЛЯРНОЕ МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ И ДНК-ДИАГНОСТИКА СИНДРОМА МАРФАНА В ПРАКТИКЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ЦЕНТРА.....	2016; 10(138): 7-14
Сергеева А. С., Пивоваров Ю. И., Бабушкина И. В., Дмитриева Л. А. СВЯЗЬ ПОКАЗАТЕЛЯ СФЕРИЧНОСТИ ЭРИТРОЦИТОВ С МЕМБРАННЫМИ БЕЛКАМИ КРАСНЫХ КЛЕТОК КРОВИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ.....	2016; 4(132): 52-58
Симакова М. А., Маслянский А. Л., Наймушин А. В., Кляус Н. А., Моисеева О. М. ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ПАЦИЕНТОВ С СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ	2016; 11(139): 60-65
Симонова К. А., Михайлов Е. Н., Татарский Р. Б., Митрофанова Л. Б., Лебедев Д. С. "ПРИЦЕЛЬНАЯ" ЭНДОМИОКАРДИАЛЬНАЯ БИОПСИЯ В ДИАГНОСТИКЕ АРИТМОГЕННОЙ ДИСПЛАЗИИ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТОВ, НАПРАВЛЕННЫХ НА КАТЕТЕРНУЮ АБЛАЦИЮ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ АРИТМИЙ.....	2016; 7(135): 88-92
Скибицкий В. В., Скибицкая С. В., Фендрикова А. В., Породенко Н. В. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ У ЖЕНЩИН С АБДОМИНАЛЬНЫМ И ГЛЮТЕО-ФЕМОРАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ	2016; 10(138): 58-63
Стародубцева И. А., Васильева Л. В. ОЦЕНКА ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ	2016; 2(130): 71-74
Сумин А. Н., Косова М. А., Медведева Ю. Д., Щеглова А. В., Макаров С. А., Артамонова Г. В., Барбараш Л. С. КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ БЕЛКОВЫХ ФАКТОРОВ РОСТА И ПОВРЕЖДЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ.....	2016; 12(140): 58-63
Сумин А. Н., Осокина А. В., Федорова Н. В., Райх О. И., Хрячкова О. Н., Барбараш О. Л. ТИП ЛИЧНОСТИ D И УРОВЕНЬ МАРКЕРОВ СУБКЛИНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ИБС	2016; 2(130): 65-70
Суспицына И. Н., Сукманова И. А. ФАКТОРЫ РИСКА И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ ИНФАРКТА МИОКАРДА У МУЖЧИН РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП	2016; 8(136): 58-63
Тарасов Р. С., Ганюков В. И., Каган Е. С., Барбараш О. Л., Барбараш Л. С. КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ФАКТОРОВ РИСКА ДЛЯ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО ВЫБОРА СТРАТЕГИИ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST ПРИ МНОГОСОСУДИСТОМ ПОРАЖЕНИИ КОРОНАРНОГО РУСЛА	2016; 2(130): 43-51
Трубникова О. А., Мамонтова А. С., Малева О. В., Тарасова И. В., Кухарева И. Н., Кузьмина А. А., Каган Е. С., Барбараш О. Л. ПРЕДИКТОРЫ СТОЙКОЙ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ КОГНИТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА, ПЕРЕНЕСШИХ КОРОНАРНОЕ ШУНТИРОВАНИЕ.....	2016; 2(130): 12-18
Филиппенко Е. М., Горбань В. В. ПРОБЛЕМЫ МОНИТОРИНГА АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ В АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ	2016; 4(132): 47-51
Фролова Ю. В., Дымова О. В., Бабаев М. А., Ким С. Ю., Ван Е. Ю., Синицын В. Е., Мершина Е. А., Дземешкевич С. Л. ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ СОВРЕМЕННЫХ КАРДИОМАРКЕРОВ В ОЦЕНКЕ СОСТОЯНИЯ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С ОБСТРУКТИВНОЙ ДИФFUЗНО-ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ ФОРМОЙ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ	2016; 11(139): 36-39
Хадзегова А. Б., Ющук Е. Н., Габитова Р. Г., Синицына И. А., Иванова С. В., Васюк Ю. А. ОЦЕНКА СИСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА С ПОМОЩЬЮ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ТЕХНОЛОГИИ 2D-СТРЕЙН У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ.....	2016; 12(140): 7-11
Хасанов Н. Р., Белкорей О. С., Дьякова Э. Н. ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ВЫЖИВАЕМОСТИ ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА, ОСЛОЖНЕННЫМ РАННЕЙ ПОСТИНФАРКТНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ И СНИЖЕННОЙ ФУНКЦИЕЙ ПОЧЕК	2016; 3(131): 66-69
Хван Д. С., Чернявский А. М., Сирота Д. А., Альсов С. А., Ляшенко М. М. ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КЛАПАНОСОХРАНЯЮЩИХ ОПЕРАЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ МАРФАНА.....	2016; 11(139): 12-15
Чернявский А. М., Ляшенко М. М., Сирота Д. А., Альсов С. А., Хван Д. С. СУДЬБА ДИСТАЛЬНЫХ ОТДЕЛОВ АОРТЫ ПОСЛЕ ПРОКСИМАЛЬНОЙ РЕКОНСТРУКЦИИ ПО ПОВОДУ ПРОКСИМАЛЬНОГО РАССЛОЕНИЯ АОРТЫ У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ МАРФАНА.....	2016; 11(139): 7-11

Чугунова Ю. В., Чумакова Г. А., Ермолин П. А., Баранов А. С. ВЛИЯНИЕ ВИСЦЕРАЛЬНОГО ОЖИРЕНИЯ НА КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ АОРТОКОРОНАРНОЕ ШУНТИРОВАНИЕ.....	2016; 4(132): 19-24
Шальнова С. А., Имаева А. Э., Капустина А. В., Туаева Е. М., Баланова Ю. А., Муромцева Г. А., Деев А. Д., Школьников М. А., Школьников В. М. СМЕРТНОСТЬ НАСЕЛЕНИЯ 55 ЛЕТ И СТАРШЕ И ЕЕ АССОЦИАЦИИ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, ТРАДИЦИОННЫМИ ФАКТОРАМИ РИСКА И МАРКЕРАМИ ВОСПАЛЕНИЯ: РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО КОГОРТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	2016; 6(134): 15-19
Швец Д. А., Поветкин С. В. СЕГМЕНТАРНЫЙ АНАЛИЗ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ С ПОСТИНФАРКТНЫМИ ОЧАГОВЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ	2016; 8(136): 20-25
Шестак А. Г., Благова О. В., Лутохина Ю. А., Фролова Ю. В., Дземешкевич С. Л., Заклязьминская Е. В. ОПЫТ ПРАКТИЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДНК-ДИАГНОСТИКИ ПРИ АРИТМОГЕННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА.....	2016; 10(138): 21-27
Шугушев З. Х., Максимкин Д. А., Воробьева Ю. С., Чепурной А. Г., Веретник Г. И., Файбушевич А. Г. РЕЗУЛЬТАТЫ ИМПЛАНТАЦИИ БИОАБСОРБИРУЕМЫХ СОСУДИСТЫХ ЭНДОПРОТЕЗОВ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С СОПУТСТВУЮЩИМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ II ТИПА	2016; 9(137): 19-24
Шугушев З. Х., Родионова Л. В., Ганеева О. Н., Морозова Н. В., Максимкин Д. А. НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИМПЛАНТАЦИИ ОККЛЮДЕРА УШКА ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ У БОЛЬНЫХ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЯ	2016; 12(140): 28-32
Шуйкова К. В., Емелина Е. И., Гендлин Г. Е., Сторожаков Г. И. ИЗМЕНЕНИЕ ФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ С ЛИМФОМАМИ НА ФОНЕ ВВЕДЕНИЯ АНТРАЦИКЛИНОВЫХ АНТИБИОТИКОВ	2016; 1(129): 41-46
Шульман В. А., Никулина С. Ю., Аксюткина Н. В., Поплавская Е. Е., Назаров Б. В., Максимов В. Н. ПЕРВОЕ РОССИЙСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ АССОЦИАЦИИ ПОЛИМОРФИЗМА RS2200733 ХРОМОСОМЫ 4Q25 С РАЗВИТИЕМ ИЗОЛИРОВАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ.....	2016; 10(138): 28-31
Эшпулатов А. С., Хошимов Ш. У., Шек А. Б., Курбанов Р. Д. ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОГО НОСИТЕЛЬСТВА ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ЛИПИДТРАНСПОРТНОЙ СИСТЕМЫ НА СТЕПЕНЬ КОРОНАРНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА У БОЛЬНЫХ НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ	2016; 10(138): 43-47
Ogata C. M., Abreu L. C., Vanderlei F. M., Navega M. T., Valenti V. E. ANALYSIS OF HEART RATE VARIABILITY AFTER EXERCISE WITH OSCILLATORY POLE	2016; 12(140): 64-69

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Ахмедов Ш. Д., Баталов Р. Е., Андреев С. Л., Луговский В. А., Афанасьев С. А., Реброва Т. Ю., Ваизов В. Х., Роговская Ю. В., Лотков А. И., Кудряшов А. Н., Попов С. В. ПЕРВЫЙ ОПЫТ ИМПЛАНТАЦИИ ЗОНТИЧНЫХ УСТРОЙСТВ ОТЕЧЕСТВЕННОГО ПРОИЗВОДСТВА В УШКО ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ	2016; 12(140): 70-74
---	----------------------

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Аверков О. В. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РИВАРОКСАНА У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ: ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА И ПРИСУТСТВИЕ В ДЕЙСТВУЮЩИХ РЕКОМЕНДАЦИЯХ	2016; 1(129): 68-72
Барбараш О. Л., Кашталап В. В. ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ДВОЙНОЙ АНТИТРОМБОЦИТАРНОЙ ТЕРАПИИ. ФАКТЫ И ПРЕДПОЛОЖЕНИЯ.....	2016; 2(130): 75-83
Васильева Л. В., Евстратова Е. Ф., Никитин А. В., Бурдина Н. С., Леднёва В. С. ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРОЗОМ С КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ	2016; 2(130): 84-89
Галин П. Ю., Губанова Т. Г. КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕДУКАЛА МВ ПРИ МИКРОСОСУДИСТОЙ СТЕНОКАРДИИ	2016; 12(140): 84-89
Жиров И. В., Насонова С. Н., Терещенко С. Н., Николаева О. А., Ускач Т. М. КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ СЕРЕЛАКСИНА У ПАЦИЕНТА С ОСТРОЙ ДЕКОМПЕНСАЦИЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ.....	2016; 4(132): 83-88
Кривошапова К. Е., Алтарев С. С., Груздева О. В., Плотников Г. П., Барбараш О. Л. ОЦЕНКА РИСКА ПЕРИОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ С ПОМОЩЬЮ СИСТЕМЫ VERIFYNOW ARU® У ПАЦИЕНТОВ, ПОДВЕРГШИХСЯ АОРТО-КОРОНАРНОМУ ШУНТИРОВАНИЮ НА ФОНЕ ПРОЛОНГИРОВАННОЙ АСПИРИНОТЕРАПИИ.....	2016; 1(129): 60-67
Логачева И. В., Баранова С. П., Сафронова В. В., Рязанова Т. А., Зайцев Д. С., Тимонин Д. В. ДИНАМИКА РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ И СОСУДИСТОГО ВОЗРАСТА ПРИ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ	2016; 12(140): 75-83
Лопатин Ю. М., Розано Джузеппе М. К., Фрагассо Габриэль, Лопашук Гари Д., Сеферович Петар М., Гоудак Луис Хенрик И., Винереану Драгос, Хамид Магди Абдель, Журден Патрик, Пониковский Петр ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ И ПРЕИМУЩЕСТВА ТРИМЕТАЗИДИНА ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ЕГО ВЛИЯНИЕМ НА МЕТАБОЛИЗМ МИОКАРДА	2016; 8(136): 70-79
Максютова Л. Ф., Максютова А. Ф., Биккинина Г. М. ИССЛЕДОВАНИЕ КАРДИОПРОТЕКТИВНОЙ И АНТИИШЕМИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ СТАНДАРТНОЙ ТЕРАПИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА С ВКЛЮЧЕНИЕМ ПЕРИНДОПРИЛА АРГИНИНА У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА	2016; 3(131): 92-96

Михин В. П., Жилева Ю. А., Воротынцева В. В., Небиеридзе Д. В., Ахмеджанов Н. М., Васильева Д. А., Чернятина М. А., Громнацкий Н. И. ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ И ПЛЕЙОТРОПНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РОЗУВАСТАТИНА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ С ВЫСОКИМ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМ РИСКОМ В УСЛОВИЯХ ДЛИТЕЛЬНОГО АМБУЛАТОРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ	2016; 12(140): 90-96
Недогода С. В. ФИКСИРОВАННАЯ КОМБИНАЦИЯ РАМИПРИЛА И ГИДРОХЛОРОТИАЗИДА: КОМУ И ДЛЯ ЧЕГО?.....	2016; 9(137): 35-40
Рыньгач Е. А., Татаринова А. А., Рыжкова Д. В., Буданова М. А., Трешкур Т. В. АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ КАРДИОЦИТОПРОТЕКТОРОВ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЮ СЕРДЦА И ЖЕЛУДОЧКОВЫМИ АРИТМИЯМИ	2016; 9(137): 29-34
Скибицкий В. В., Скибицкий А. В., Фендрикова А. В. ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ ЖЕСТКОСТИ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ У БОЛЬНЫХ С НЕКОНТРОЛИРУЕМОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И ДЕПРЕССИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ	2016; 4(132): 76-82
Смирнова В. О., Барыкина И. Н., Саласюк А. С., Хрипаева В. Ю., Палашкин Р. В., Недогода С. В. ВОЗМОЖНОСТИ МЕЛАТОНИНА ПРОЛОНГИРОВАННОГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ В КОРРЕКЦИИ СИМПТОМОВ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА	2016; 6(134): 61-67
Тарловская Е. И., Козиолова Н. А., Чесникова А. И. ВЛИЯНИЕ ОБРАЗА ЖИЗНИ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В АРДИОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: ЧТО ДОЛЖЕН УЧИТЫВАТЬ ВРАЧ?	2016; 1(129): 51-59
Теплова Н. В. КЛОПИДОГРЕЛ ПРИ ПЛАНОВОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА	2016; 3(131): 97-100
Терещенко С. Н., Жиров И. В., Романова Н. В. ИВАБРАДИН В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ СО СНИЖЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА: НОВЫЕ ДАННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ SHIFT	2016; 8(136): 80-85
Хайрутдинова Г. И., Бабушкина Г. В. ОЦЕНКА ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА, ТОЛЩИНЫ КОМПЛЕКСА ИНТИМА-МЕДИА И ТОЛЕРАНТНОСТИ К ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ У БОЛЬНЫХ ИБС НА ФОНЕ ПРИЕМА БИСОПРОЛОЛА И ИВАБРАДИНА	2016; 3(131): 87-91
Хрипаева В. Ю., Барыкина И. Н., Саласюк А. С., Смирнова В. О., Палашкин Р. В., Недогода С. В. ВОЗМОЖНОСТИ МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ В КОРРЕКЦИИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ И АНГИОПРОТЕКЦИИ У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ	2016; 4(132): 70-75
Хрипун А. В., Малеванный М. В., Куликовских Я. В., Кастанаян А. А. ГОСПИТАЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ФАРМАКО-ИНВАЗИВНОЙ СТРАТЕГИИ РЕПЕРФУЗИИ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА И ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST	2016; 3(131): 101-106

МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

Железнев С. И., Демидов Д. П., Афанасьев А. В., Назаров В. М., Демин И. И., Богачев-Прокофьев А. В., Астапов Д. А., Караськов А. М. РАДИОЧАСТОТНАЯ ДЕНЕРВАЦИЯ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ДИСПЛАСТИЧЕСКИХ ПОРОКОВ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА С ВЫСОКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ	2016; 11(139): 70-72
--	----------------------

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Благова О. В., Недоступ А. В., Павленко Е. В., Седов В. П., Коган Е. А., Гагарина Н. В., Мершина Е. А., Сулимов В. А. ИНФАРКТ МИОКАРДА КАК ТИПИЧНОЕ ПРОЯВЛЕНИЕ НЕКОМПАКТНОЙ КАРДИОМИОПАТИИ	2016; 10(138): 80-92
Букаева А. А., Котлукова Н. П., Заклязьминская Е. В. СИНДРОМ НУНАН, ВЫЗВАННЫЙ МУТАЦИЕЙ Р. S257L В ГЕНЕ <i>RAF1</i> : КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	2016; 10(138): 93-97
Крылова Н. С., Потешкина Н. Г., Демкина А. Е., Ковалевская Е. А., Lorenzo Monserrat Iglesias, Diego Garsia ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ПОИСК ПРИ ЗАБОЛЕВАНИИ, МАНИФЕСТИРОВАВШЕМ ПОД МАСКОЙ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА, В ЭРУ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ	2016; 10(138): 75-79
Поляк М. Е., Букаева А. А., Шестак А. Г., Благова О. В., Свешников А. В., Лутохина Ю. А., Недоступ А. В., Заклязьминская Е. В. СОЧЕТАНИЕ ДВУХ МУТАЦИЙ У БОЛЬНОЙ С АРИТМИЧЕСКОЙ ФОРМОЙ СИНДРОМА НЕКОМПАКТНОГО МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА	2016; 10(138): 98-104

МНЕНИЕ ПО ПРОБЛЕМЕ

Ватутин Н. Т., Смирнова А. С., Гасендич Е. С. ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ИШЕМИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА: МЕСТО ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ	2016; 8(136): 96-104
Галявич А. С. КЛИНИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ ПОСТИНФАРКТНОГО СОСТОЯНИЯ	2016; 3(131): 107-110
Гордеев И. Г., Лебедева А. Ю., Волов Н. А., Гришина И. С., Семиохина А. С. ХИРУРГИЧЕСКАЯ И ЭНДОВАСКУЛЯРНАЯ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЯ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ С МНОГОСОСУДИСТЫМ ПОРАЖЕНИЕМ	2016; 2(130): 90-94
Медведева Е. А., Суркова Е. А., Лимарева Л. В., Щукин Ю. В. МОЛЕКУЛЯРНЫЕ БИОМАРКЕРЫ В ДИАГНОСТИКЕ, СТРАТИФИКАЦИИ РИСКА И ПРОГНОЗИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ	2016; 8(136): 86-91
Милюков В. Е., Жарикова Т. С. ГИДРОДИНАМИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ФИЗИКО-МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ КРОВΟΣНАБЖЕНИЯ МИОКАРДА	2016; 8(136): 92-95
Напалков Д. А., Соколова А. А. ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТА С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ: ЧТО НОВОГО?	2016; 12(140): 97-102

Недогода С. В.

КОМБИНАЦИЯ ИАПФ С АГОНИСТОМ I_1 -ИМИДАЗОЛИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ 2016; 12(140): 103-108

Шаманаев А. Ю., Алиев О. И., Анищенко А. М., Сидехменова А. В. Плотноков М. Б.

СИНДРОМ ПОВЫШЕННОЙ ВЯЗКОСТИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ГЕМОРЕОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ СРЕДСТВ 2016; 4(132): 97-102

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Бобров А. Л., Куликов А. Н., Горохова Е. В., Рудь С. Д., Бобров Л. Л.

СЛУЧАЙ СКОРОТЕЧНОГО РАЗВИТИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТА С АМИЛОИДОЗОМ СЕРДЦА 2016; 2(130): 95-96

Вайханская Т. Г., Сивицкая Л. Н., Даниленко Н. Г., Курушко Т. В., Нижникова О. Г., Давыденко О. Г.

ОРФАННЫЙ ФЕНОТИП КАРДИОГЕНИТАЛЬНОЙ ЛАМИНОПАТИИ — СИНДРОМ МАЛУФА 2016; 11(139): 90-94

Ватулин Н. Т., Костокрыз В. Б., Костокрыз А. И., Полякова О. А., Рябко Е. А., Столика О. И., Загоруйко А. Н.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ НЕИММУНОГЕННОЙ ТАФИЛОКИНАЗЫ У БОЛЬНОГО ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST 2016; 10(138): 105-106

Галявич А. С., Стеколыщикова Н. Ю., Касимова Р. А., Мухамедназарова Ф. И.

ИНФАРКТ МИОКАРДА И ГЕМОФИЛИЯ 2016; 3(131): 117-119

Гомбоева С. Б., Рябов В. В., Шелковникова Т. А., Усов В. Ю., Марков В. А., Карпов Р. С.

СЛУЧАЙ МИОКАРДИТА ПСЕВДОКОРОНАРНОГО ТЕЧЕНИЯ С ЭЛЕВАЦИЕЙ СЕГМЕНТА ST НА ЭКГ 2016; 11(139): 95-96

Кудинова М. А., Васляева С. Н., Горбатов Е. А., Беневская М. А., Таратухин Е. О.

СЛУЧАЙ УСПЕШНОЙ КОМПЕНСАЦИИ ТАХИКАРДИИ, ВЫЗВАННОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ 2016; 4(132): 103-106

Кухарчик Г. А., Сорокин Л. А., Коваль И. Н., Сараев Г. Б.

РЕДКИЙ СЛУЧАЙ ИНФАРКТА МИОКАРДА НА ФОНЕ ЭКТАЗИИ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ 2016; 8(136): 105-106

Моисеева О. М., Михайлов Е. Н., Митрофанова Л. Б., Хащевская Д. А., Игнатъева Е. С., Маликов К. Н., Рыжкова Д. В.

ИЗОЛИРОВАННЫЙ САРКОИДОЗ СЕРДЦА: РАЗБОР КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 2016; 1(129): 99-104

Фурсов А. А., Гордеев В. В., Демко И. В., Гордеева Н. В., Крапошина А. Ю., Соловьева И. А., Мосина В. А., Собко Е. А.

МИКСОМА СЕРДЦА — СЛОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ 2016; 11(139): 87-89

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Чумакова Г. А., Веселовская Н. Г.

МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ВИСЦЕРАЛЬНОГО ОЖИРЕНИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ 2016; 4(132): 89-96

АКТУАЛЬНЫЕ ТЕМЫ

Ганюков В. И., Протопопов А. В., Башкирева А. Л., Алякян Б. Г., Шляхто Е. В.

ЕВРОПЕЙСКАЯ ИНИЦИАТИВА "STENT FOR LIFE" В РОССИИ 2016; 6(134): 68-72

Сироткина О. В., Ищук Т. Н., Пармон Е. В., Шляхто Е. В.

ВОПРОСЫ КАЧЕСТВА ПОДГОТОВКИ МЕДИЦИНСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ. ФОРМИРОВАНИЕ ИНСТИТУТА НЕЗАВИСИМЫХ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ ЭКСПЕРТОВ 2016; 9(137): 41-45

Таратухин Е. О., Ноздрачев Д. И.

"МЕДИЦИНА ЦЕЛОСТНОГО БОЛЬНОГО": СОВРЕМЕННОЕ ПРОЧТЕНИЕ ТЕКСТА КЛАССИКА КЛИНИЧЕСКОЙ МЫСЛИ 2016; 9(137): 46-50

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Богачев-Прокофьев А. В., Афанасьев А. В., Журавлева И. Ю., Демидов Д. П., Железнев С. И., Малахова О. Ю., Сырцева Я. В.,

Караськов А. М.

ПАТОЛОГИЯ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА ПРИ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ 2016; 11(139): 81-86

Ватулин Н. Т., Тарадин Г. Г., Чаус Е. А., Смирнова А. С.

ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ У ПОЖИЛЫХ: ОТ ЭТИОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ДО ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ 2016; 1(129): 80-89

Драпкина О. М., Елиашевич С. О., Шепель Р. Н.

ОЖИРЕНИЕ КАК ФАКТОР РИСКА ХРОНИЧЕСКИХ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ 2016; 6(134): 73-79

Драпкина О. М., Шепель Р. Н.

ДЛИНА ТЕЛОМЕР И АТЕРОСКЛЕРОЗ 2016; 9(137): 84-89

Дружилов М. А., Дружилова О. Ю., Отмахов В. В., Кузнецова Т. Ю.

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ ИНСТРУМЕНТЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА ПРИ ОЖИРЕНИИ: АКЦЕНТ НА ПОКАЗАТЕЛИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ЖЕСТКОСТИ 2016; 12(140): 109-114

Каллистов Д. Ю., Романов А. И., Новичкова Н. И., Романова Е. А.

СИСТЕМНЫЕ КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ НАРУШЕНИЙ ДЫХАНИЯ ВО ВРЕМЯ СНА 2016; 9(137): 90-94

Клышников К. Ю., Овчаренко Е. А., Кудрявцева Ю. А., Барбараш Л. С.

РЕПРОТЕЗИРОВАНИЕ КЛАПАНОВ СЕРДЦА ПО МЕТОДИКЕ "ПРОТЕЗ-В-ПРОТЕЗ" 2016; 11(139): 73-80

Митрофанова Л. Б.

РОЛЬ ЭНДОМИОКАРДИАЛЬНОЙ БИОПСИИ В ДИАГНОСТИКЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МИОКАРДА 2016; 1(129): 73-79

Солодун М. В.

ФАРМАКОТЕРАПИЯ ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА: ВКЛАД ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ 2016; 3(131): 111-116

Терещенко С. Н., Жиров И. В., Насонова С. Н., Николаева О. А., Леяхова М. В.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ОСТРОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ. ЧТО НОВОГО?2016; 9(137): 52-64

Таратухин Е. О.

ПАЦИЕНТ-ЦЕНТРИРОВАННАЯ МЕДИЦИНА. НОВАЯ РЕАЛЬНОСТЬ2016; 9(137): 79-83

Тарловская Е. И.

КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ БОЛЬНОЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК 1-3 СТАДИИ: СОВРЕМЕННАЯ КАРДИО-НЕФРОПРОТЕКЦИЯ
В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ..... 2016; 9(137): 65-71

Шишкова В. Н.

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРИ ОЖИРЕНИИ И ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ:
ФОКУС НА АТЕРОТРОМБОТИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ 2016; 9(137): 72-78

ЛЕКЦИЯ

Дёмин А. А., Дробышева В. П.

БОЛЕЗНИ ПЕРИКАРДА 2016; 1(129): 90-98

ПРЕСС-РЕЛИЗ

.....2016; 2(130): 97-98

ПЕРВАЯ РОССИЙСКАЯ ПРЕМИЯ ЗА ДОСТИЖЕНИЯ В ОБЛАСТИ БОРЬБЫ С ИНСУЛЬТОМ «ВРЕМЯ ЖИТЬ!» ОБЪЯВИЛА СВОИХ ЛАУРЕАТОВ2016; 6(134): 80-82

ПАМЯТИ

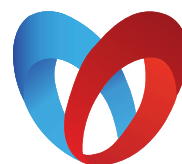
Сулимов Виталий Андреевич..... 2016; 2(130): 99-100

ИНФОРМАЦИЯ

XV Съезд кардиологов Юга России, Ростов-на Дону, 27-29 мая 20162016; 2(130): 101

Перечень материалов, опубликованных в Российском кардиологическом журнале в 2016 году.....2016; 12(140): 115-122

Правила публикации авторских материалов 20162016; 2(130): 102-108



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

V МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ «РОССИЙСКИЕ ДНИ СЕРДЦА»

МОСКВА, ГОСТИНИЦА «РЭДИССОН СЛАВЯНСКАЯ» ДЕЛОВОЙ ЦЕНТР (ПЛ. ЕВРОПЫ, 2)

30–31 МАРТА – 01 АПРЕЛЯ 2017 ГОДА

www.scardio.ru

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, КОНГРЕССНО-ВЫСТАВОЧНЫЙ ЦЕНТР
«ЭКСПОФОРУМ» (ПЕТЕРБУРГСКОЕ ШОССЕ, 64)

24–27 ОКТЯБРЯ, 2017



www.scardio.ru

